



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

216506
(11) (B2)

[51] Int. Cl.³
C 07 C 49/385

[22] Přihlášeno 13-09-78
[21] [PV 8075-80]

[32] [31] [33] Právo přednosti od 13-09-77
[833102] Spojené státy americké

[40] Zveřejněno 31 12 81

[45] Vydáno 15 12 84

[72]
Autor vynálezu

HARBERT CHARLES ARMON, WATERFORD, JOHNSON MICHAEL ROSS,
MELVIN LAWRENCE SHERMAN Jr., GALES FERRY, CONNECTICUT
(Sp. st. a.)

[73]
Majitel patentu

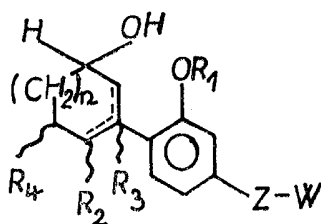
PFIZER INC., NEW YORK, N. Y. (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby derivátů 3-(2-hydroxy-4-subst.fenyl)cykloalkanolů

1

2

Vynález se týká způsobu výroby derivátů
3-(2-hydroxy-4-subst.fenyl)cykloalkanolů
obecného vzorce



reakcí odpovídajícího ketonu s hydridem
kovu.

Vynález se týká způsobu výroby určitých cykloalkanolů s 5 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylovém kruhu, obsahujících v poloze 3 2-hydroxy-4-(Z-W-substituovanou)fenylovou skupinu, kde Z znamená alkylenovou skupinu s 1 až 13 atomy uhlíku nebo zbytek vzorce $-(alk_1)_m-O-(alk_2)_n-$, v němž každý ze symbolů m a n má hodnotu 0 nebo 1 a každý ze symbolů (alk_1) a (alk_2) představuje alkylenovou skupinu s 1 až 13 atomy uhlíku, s tím, že součet atomů uhlíku ve zbytcích $(alk_1) + (alk_2)$ není vyšší než 13, a W znamená atom vodíku, fenylovou, chlorfenylovou, fluorfenylovou nebo pyridylovou skupinu.

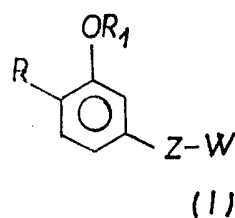
Shora uvedené produkty jsou užitečné jako činidla k ovlivňování centrální nervové soustavy, zejména jako analgetika, trankvilizační činidla, sedativa a prostředky proti stavům úzkosti u savců, včetně lidí, nebo/a jako antikonvulsiva, diuretika a antidiarrheální činidla pro savce, včetně lidí.

I když je v současné době k dispozici řada analgetik, pokračuje se stále v hledání nových a lepších prostředků, protože neexistuje činidlo vhodné pro léčbu širokého rozsahu bolestivých stavů, které by současně mělo jen minimální vedlejší účinky. Nejobvykleji používaná látka, již je aspirin, nemá pro léčbu velkých bolestí žádný praktický význam a mimoto je známo, že vykazuje různé nežádoucí vedlejší účinky. Další analgetika, jako d-propoxyfen, kodein a morfin, jsou návyková. Z výše uvedeného jasně vyplývá potřeba lepšího a účinnějšího analgetika.

Americký patentový spis č. 3 576 887 (27. 04. 71) popisuje řadu 1-(1'-hydroxy)alkyl-2-o-hydroxyfenylcyklohexanových a -cyklohexanových derivátů, sloužících jako meziprodukty pro přípravu 6,6-dialkyltetrahydro- a hexahydrodibenzo[b,d]pyranů, které je možno použít jako depresiva centrálního nervového systému.

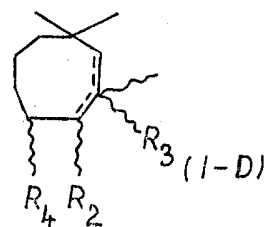
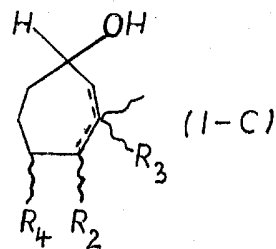
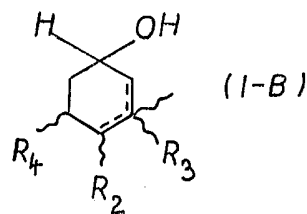
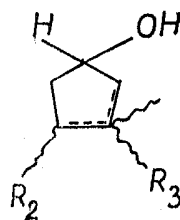
Nyní bylo zjištěno, že určité cykloalkany obsahující v poloze 3 2-hydroxy-4-subst.fenylovou skupinu (viz níže uvedený obecný vzorec I), jsou účinné jako činidla k ovlivňování centrálního nervového systému, zejména jako analgetika, trankvilizační činidla, sedativa a prostředky proti stavům úzkosti u savců, včetně lidí, nebo/a jako antikonvulsiva, diuretika a antidiarrheální činidla pro savce, včetně lidí. Vynález rovněž popisuje různé deriváty těchto sloučenin, které jsou vhodné jako dávkovací formy těchto látek, jakož i meziprodukty pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, včetně způsobu jejich výroby.

Sloučeniny vyráběné způsobem podle vynálezu odpovídající obecnému vzorci I,



ve kterém

R představuje nasycený nebo nenasycený cykloalkylový zbytek vybraný ze skupiny zahrnující zbytky vzorců I-A, I-B, I-C a I-D,



v nichž přerušovaná čára představuje případně přítomnou dvojnou vazbu v některé z naznačených poloh, přičemž v případě

přítomnosti dvojně vazby nemůže být přítomen zbytek ve významu symbolu R₃,

R₁ znamená atom vodíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, benzylovou skupinu, skupinu $-P(O)(OH)_2$ a její mono- a di-sodné a draselné soli, skupinu $-CO(CH_2)_2COOH$ a její sodnou a draselnou sůl, nebo skupinu $-CO-[CH_2]_p-NR_5R_6$, kde *p* je číslo o hodnotě 1 až 4, symboly R₅ a R₆ buď nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo R₅ a R₆ společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří pěti- nebo šestičlenný heterocyklický kruh vybraný ze skupiny zahrnující piperidinový zbytek, pyrrolový zbytek, pyrrolidinový zbytek, morfolinový zbytek a N-alkylpiperazinový zbytek obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku,

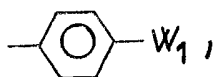
R₂ představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,

R₃ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R₄ představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, s tím, že znamená-li R₃ methylovou skupinu, představuje R₄ atom vodíku,

Z znamená alkylenovou skupinu s 1 až 13 atomy uhlíku nebo zbytek vzorce $-(alk_1)_m-O-(alk_2)_n-$, kde (alk₁) a (alk₂) znamenají vždy alkylenovou skupinu s 1 až 13 atomy uhlíku, s tím, že součet atomů uhlíku ve skupinách (alk₁) + (alk₂) není vyšší než 13, a *m* a *n* mají vždy hodnotu 0 nebo 1, a

W představuje atom vodíku, pyridylovou skupinu nebo zbytek vzorce



kde

W₁ znamená atom vodíku, fluoru nebo chloru.

Vynález zahrnuje rovněž farmaceuticky upotřebitelné adiční soli těch sloučenin obecného vzorce I, které obsahují bazické skupiny, s kyselinami. Jako typické příklady takovýchto sloučenin je možno uvést ty látky, v nichž W představuje pyridylovou

skupinu nebo/a OR₁ znamená bazický esterový zbytek. V případě sloučenin obsahujících dvě bazické skupiny jsou pochopitelně možné adiční soli s několika kyselinami. Jako reprezentativní příklady shora zmíněných farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami lze uvést soli s minerálními kyselinami, jako hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, fosfáty a nitráty, soli s organickými kyselinami, jako citráty, acetáty, sulfosalicyláty, tartráty, glykoláty, soli s kyselinou jablečnou, malonáty, maleáty, pamoáty, salicyláty, stearáty, ftaláty, sukcináty, glukonáty, 2-hydroxy-3-naftoáty, laktáty, soli s kyselinou mandlovou a methansulfonáty.

Sloučeniny podle vynálezu, které ve významu symbolu R obsahují zbytky obecných vzorců I—A až I—D, obsahují centra asymetrie v polohách 1, 3 a 4, a v případě, že cykloalkylový zbytek je šestičlenný až osmičlenný, v poloze 5 cykloalkylového zbytku, a mohou pochopitelně obsahovat další centra asymetrie v substituentech v polohách 4 a 5, a v seskupení $-Z-W$ na fenylovém kruhu. Vzhledem ke kvantitativně vyšší biologické účinnosti je výhodné cis-uspořádání mezi substituentem v poloze 1 cykloalkylového kruhu a fenolickým nebo substituovaným fenolickým zbytkem v poloze 3 a trans-uspořádání mezi substituenty v polohách 3 a 4 a substituenty v polohách 4 a 5 na cykloalkylovém kruhu.

Pro zjednodušení označují shora uvedené vzorce racemické sloučeniny, je však třeba zdůraznit, že pod těmito vzorci se míní i racemické směsi příslušných sloučenin, směsi diastereomerů, jakož i čisté enantiomery a diastereomery. Upotřebitelnost racemických směsí, směsí diastereomerů, jakož i čistých enantiomerů a diastereomerů je dána jejich biologickou účinností zjišťovanou níže popsanými postupy.

Vzhledem ke své vyšší biologické účinnosti oproti ostatním zde popsaným sloučeninám jsou výhodné ty látky, v nichž R znamená některou ze skupin shora uvedeného vzorce I—A až I—D, R₂ představuje atom vodíku nebo shora definovanou alkylovou skupinu, R₁ znamená atom vodíku nebo shora definovanou alkanoylovou skupinu, R₃ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu, R₄ představuje atom vodíku nebo shora definovanou alkylovou skupinu a Z a W mají následující význam:

Z	m	n	W
alkylenová skupina s 8 až 11 atomy uhlíku	—	—	vodík
alkylenová skupina se 4 až 7 atomy uhlíku	—	—	pyridyl
$(alk_1)_m-O-(alk_2)_n$	0	1	pyridyl
$(alk_1)_m-O-(alk_2)_n$	0	1	vodík

Zvlášť výhodnými sloučeninami obecného vzorce I, zejména pak nasycenými cykloalkylderiváty obecného vzorce I jsou ty shora zmíněné výhodné sloučeniny, v nichž

R₁ a R₃ znamenají atomy vodíku,

Z představuje skupinu $-C(CH_3)_2(CH_2)_6$ a W znamená atom vodíku,

Z představuje alkylenovou skupinu se 4 až 7 atomy uhlíku a W znamená fenylovou skupinu,

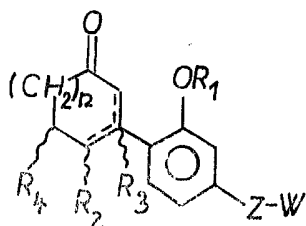
R₂ představuje atom vodíku, methylovou, propylovou nebo propenylovou skupinu,

R₃ znamená atom vodíku a

R₄ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu.

Pokud jde o analgetickou účinnost, jsou zvlášť výhodnými látkami ze skupiny shora uvedených výhodných sloučenin ty sloučeniny, v nichž R₂ znamená methylovou, propylovou nebo propenylovou skupinu a R₃ a R₄ představují atomy vodíku.

Při výrobě sloučenin obecného vzorce I níže popsaným způsobem podle vynálezu se jako výchozí látky používají sloučeniny obecného vzorce



ve kterém

n má hodnotu 0, 1, 2 nebo 3 a

R₁, R₂, R₃, R₄, Z a W mají shora uvedený význam.

Tyto výchozí látky je možno připravit způsobem popsaným v našich souvisejících československých patentových spisech číslo 216 502, 216 503, 216 505.

Cykloalkanolové deriváty shora uvedeného obecného vzorce I se v souladu s vynálezem připravují redukcí příslušných chráněných cykloalkanonů. Výhodným redukčním činidlem je v tomto případě natriumborohydrid, který nejen poskytuje uspokojivé výtěžky žádaného produktu, ale zachovává

rovněž chránicí skupinu na fenolické hydroxylové funkci a natolik pomalu reaguje s rozpouštědly obsahujícími hydroxylové skupiny (methanol, ethanol, voda), že umožňuje jejich použití jako reakčních rozpouštědel. Obecně se pracuje při teplotě zhruba od -40 do 30 °C, k zvýšení selektivity redukce je však možno použít i nižší teploty, a to zhruba až do -70 °C. Při vyšších teplotách natriumborohydrid reaguje s rozpouštědlem obsahujícím hydroxylovou skupinu. Je-li žádoucí nebo potřebné provádět danou redukci při vyšší teplotě, používá se jako rozpouštědlo isopropylalkohol nebo dimethylether diethylen glykolu. Občas je jako redukční činidlo výhodný tri-sek.butylborohydrid draselný, protože napomáhá stereoselektivní tvorbě trans-1,3-fenylcykloalkanolu. Redukce se provádí v suchém tetrahydrofuranu při teplotě zhruba pod -50 °C, za použití ekvimolárních množství ketoderivátů a redukčního činidla.

Jiná redukční činidla, jako lithiumborohydrid, diisobutylaluminiumhydrid nebo lithiualuminiumhydrid, která je rovněž možno použít, vyžadují práci za bezvodých podmínek a použití rozpouštědel neobsahujících hydroxylové skupiny, jako jsou 1,2-dimethoxyethan, tetrahydrofuran, diethylether nebo dimethylether ethylen glykolu.

Cykloalkanoly obecného vzorce I, ve kterém OR₁ znamená hydroxylovou skupinu, je pochopitelně možno získat přímo katalytickou redukcí chráněného cykloalkanonu v přítomnosti paládía na uhlí, nebo katalytickou nebo chemickou redukcí nechráněného cykloalkanonu (OR₁ = OH) za použití shora popsaných redukčních činidel.

V praxi je výhodné vyrábět nechráněné cykloalkanoly obecného vzorce I redukcí shora uvedených cykloalkanonů chráněných benzylovou skupinou, protože tento postup umožňuje stereochemickou kontrolu redukce a vznik cis-hydroxyepimeru jako hlavního produktu a tím usnadňuje separaci a čištění epimerních alkoholů.

Alternativně je možno odpovídající cykloalkanon nebo chráněný cykloalkanon redukovat chemicky, například za použití natriumborohydridu, na cykloalkanol, z něhož

se pak v případě potřeby odštěpí chránicí skupina za regenerace fenolické hydroxy-skupiny.

Estery podle vynálezu, v nichž R_1 znamená shora definovanou alkanoylovou skupinu nebo zbytek vzorce $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_5\text{R}_6$, se snadno připraví reakcí odpovídajících sloučenin, v nichž R_1 znamená atom vodíku, s příslušnými alkanovými kyselinami nebo kyselinami vzorce $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_5\text{R}_6$ v přítomnosti kondenzačního činidla, jako dicyklohexylkarbodiimidu. Alternativně se tyto estery připravují reakcí shora uvedených hydroxyderivátů s chloridy nebo anhydridy příslušných alkanových kyselin, například s acetylchloridem nebo acetanhydridem, v přítomnosti báze, jako pyridinu.

Estery shora uvedených sloučenin, v nichž OR_1 znamená hydroxylovou skupinu, se tedy připravují acylací podle shora popsáných postupů. Sloučeniny, v nichž pouze zbytek ve významu symbolu R je acylován, se získávají mírnou hydrolýzou odpovídajících diacylderivátů, přičemž je zde výhodou snazší hydrolýza fenolické acylové skupiny. Takto vzniklé sloučeniny je pak možno dále acylovat odlišným acylačním činidlem za vzniku diesterifikované sloučeniny obsahující různé esterové skupiny.

Analgetické vlastnosti sloučenin podle vynálezu se zjišťují níže popsány testy za použití dráždivých podnětů.

Testy za použití tepelných dráždivých podnětů

a) Test analgetické účinnosti na myši na horké desce

Používá se modifikace postupu, který popsali Woolfe a MacDonald [J. Pharmacol. Exp. Ther. **80**, 300 až 307 (1944)]. Pokusné myši se umístí na hliníkovou desku o tloušťce 0,3 cm, která se řízeným způsobem zahřívá, takže dochází k dráždění tlapek myši teplem. Pod hliníkovou deskou je infračervený zářič o příkonu 250 W. Činnost zářiče reguluje tepelný regulátor, spojený s termistorem na povrchu desky, tak, že se teplota desky udržuje na konstantní hodnotě 57 °C. Každá pokusná myš se vloží do skleněného válce (průměr 16,5 cm), usazeného na horké desce, a v okamžiku, kdy se tlapka zvířete dotkne desky, se začne odečítat čas. Pokusné myši se pozorují za 0,5 a 2 hodiny po podání testované sloučeniny k zjištění prvních škubavých pohybů jedné nebo obou zadních tlapek, nebo po dobu 10 sekund v případě, že k těmto pohybům nedojde. Morfin má při tomto testu hodnotu $\text{MPE}_{50} = 4$ až 5,6 mg/kg (subkutánní podání).

b) Test analgetické účinnosti na myších, při němž zvířata prudkým pohybem odstraňují ocas z místa tepelného dráždění

Tento test je modifikací postupu, který

popsali D'Amour a Schmith [J. Pharmacol. Exp. Ther. **72**, 74 až 79 (1941)], a používá se při něm tepelného dráždění ocasu myši o řízené intenzitě. Každá myš se umístí do posuvného kovového válce tak, že její ocas jedním koncem válce vyčnívá. Válec je uspořádán tak, že vyčnívající ocas zvířete je ve vodorovné poloze nad zakrytým tepelným zářičem. Na začátku testu se ze zářiče odstraní hliníková clona a paprsek světla se štěrbinou a ohniskem usměrní na konec ocasu zvířete. Současně se uvedou do chodu hodiny. Zjišťuje se prodloužení doby potřebné k tomu, aby myš škubnutím ocasu reagovala na tepelné dráždění. Neošetřené myši obvykle reagují na tepelné dráždění za 3 až 4 sekundy. Koncový bod ochrany poskytované testovanou látkou činí 10 sekund. Každá myš se testuje za 0,5 až 2 hodiny po podání morfinu nebo testované sloučeniny. Morfin má hodnotu $\text{MPE}_{50} = 3,2$ až 5,6 mg/kg (subkutánní podání).

c) Test na myších s ponořeným ocasem

Použitá metoda je modifikací postupu, který vyvinuli Benbasset a spol. [Arch. int. Pharmacodyn. **122**, 434 (1959)]. Samci bílých myši (kmen Charles River CD-1, hmotnost 19 až 21 g) se zváží a opatří se identifikačními značkami. Každá látka se testuje na skupině vždy 5 zvířat, přičemž každé zvíře slouží jako vlastní kontrola. Pro obecné zjištění účinnosti se nová testovaná látka nejprve aplikuje intraperitoneálně nebo subkutánně v dávce 56 mg/kg, podávané v objemu 10 ml/kg. Před podáním účinné látky a za 0,5 a 2 hodiny po podání účinné látky se každé zvíře vloží do válce opatřeného otvory umožňujícími přiměřené větrání a uzavřeného kruhovým nylonovým uzávěrem, jímž ocas zvířete vyčnívá z válce ven. Válec se udržuje ve svislé poloze, přičemž vyčnívající ocas zvířete je úplně ponořen do vodní lázně, zahříván na konstantní teplotu 56 °C. Pokus vždy končí energickým škubnutím nebo vytážením ocasu, spojeným s motorickou odezvou. V některých případech může být po podání testované látky tento jev méně energický. Aby se předešlo nežádoucímu poškození tkáně, ukončí se pokus a ocas zvířete se z lázně vyjme po 10 sekundách. Doba latence odpovědi se zaznamenává v sekundách se zaokrouhlením na 0,5 sekundy. Souběžně se provádí test po aplikaci pouze nosného prostředí a standardu o známé účinnosti. Jestliže účinnost testované látky během 2 hodin po podání účinné látky neklesne na základní hodnotu, zjišťuje se doba latence dne, kdy se provádí test, vykazuje testovaná sloučenina ještě účinnost, provede se finální měření za 24 hodin po podání.

Test za použití chemických dráždivých podnětů

Potlačení bolestivých křečí (svíjení), vyvolaných fenylobenzochinonem

Skupiny vždy 5 myší [Carworth Farms CF-1] se premedikují subkutánním nebo orálním podáním solného roztoku, morfinu, kodeinu nebo testované sloučeniny. Za 20 minut (v případě subkutánního podání) nebo za 50 minut (v případě orálního podání) se pak všem skupinám pokusných zvířat intraperitoneální injekcí aplikuje fenylobenzochinon, o němž je známo, že vyvolává abdominální kontrakce. Za 5 minut po injekci této látky se myši po dobu 5 minut pozorují a zjišťuje se, zda u nich dochází nebo nedochází k bolestivým křečím. Stanovují se hodnoty MPE₅₀ pro jednotlivé testované látky, při jejichž předběžném podání se zabrání bolestivým křečím.

Testy za použití tlakových dráždivých podnětů

Účinnost při Haffnerově testu (svírání ocasu)

K zjištění účinnosti testované sloučeniny na agresivní odpověď vyvolanou sevřením ocasu se používá modifikace postupu, který popsal Haffner [Experimentelle Prüfung Schmerzstillender, Deutsch. Med. Wschr., 55, 731 až 732 (1929)].

K testu se používají samci bílých krys (50 až 60 g) kmene Charles River (Sprague-Dawley) CD. Před podáním testované látky a znovu za 0,5, 1, 2 a 3 hodiny po podání účinné látky se kořen ocasu krysy sevře svorkou (John-Hopkins, 6,35 cm „bulldog“ clamp). Konečným bodem každého pokusu je vyslovené útočné chování a kousání směřující k nástroji vyvolávajícímu bolestivý podnět, přičemž se zaznamenává doba latence této odpovědi v sekundách. Pokud nedojde k útoku během 30 sekund, svorka se sejme a doba latence odpovědi se zaznamenává jako 30 sekund. Morfin je při tomto

testu účinný při intraperitoneálním podání v dávce 17,8 mg/kg.

Testy za použití elektrických dráždivých podnětů

Test při němž pokusná zvířata odskakují z místa elektrického dráždivého podnětu

K zjištění prahu bolestivosti se používá modifikace postupu, který popsal Tenen [Psychopharmacologia, 12, 278 až 285 (1968)]. K testu se používají samci bílých krys (175 až 200 g) kmene Charles River (Sprague-Dawley) CD. Před podáním testované látky se tlapy všech krys ponoří do 20 % roztoku glycerinu v solném roztoku. Zvířata se pak vnesou do klece a do jejich tlapek se ve třicetisekundových intervalech dávají jednosekundové elektrické šoky při zvyšující se intenzitě proudu. Tyto vzrůstající intenzity jsou 0,26, 0,39, 0,52, 0,78, 1,05, 1,31, 1,58, 1,86, 2,13, 2,42, 2,72 a 3,04 mA. V chování každého zvířete se zaznamenává, zda při elektrickém šoku dochází

- a) k odskoku vzad,
- b) k pištění nebo/a
- c) k výskoku nebo rychlému pohybu vpřed.

Každé kryse se těsně před podáním testované látky a za 0,5, 2, 4 a 24 hodiny po podání testované látky dává jedna série šoků při stoupající intenzitě proudu.

Výsledky shora uvedených testů se zaznamenávají jako maximální možný účinek v % (% MPE). Hodnoty % MPE pro každou skupinu se statisticky porovnávají s hodnotami % MPE pro standard a s kontrolními hodnotami zjištěnými před podáním účinné látky. Hodnoty % MPE se vypočítávají podle následujícího vzorce:

$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{naměřený čas} - \text{kontrolní čas}}{\text{čas přerušení} - \text{kontrolní čas}} \times 100$$

Podávají-li se sloučeniny podle vynálezu orálně nebo parenterálně jako analgetika, aplikují se účelně ve formě prostředků, které obsahují farmaceutický nosič vybraný na základě zvoleného způsobu aplikace a s přihlédnutím k standardní farmaceutické praxi. Tak například je možno popisované sloučeniny aplikovat ve formě tablet, pilulek, prášků nebo granulí obsahujících jako nosné látky například škrob, mléčný cukr, určité druhy hlinek apod. Sloučeniny podle vynálezu je možno aplikovat rovněž v kapslích, v nichž jsou obsaženy ve směsích s týmiž nebo s ekvivalentními nosiči. Popisované sloučeniny lze rovněž podávat ve formě suspenzí, roztoků, emulzí, sirupů nebo elixírů k orální aplikaci, kteréžto lékové formy mohou obsahovat chuťové přísady a

barviva. Pro většinu orálních aplikací terapeutických činidel podle vynálezu jsou vhodné tablety nebo kapsle obsahující zhruba od 0,01 do 100 mg účinné látky.

Nejvhodnější dávkování pro příslušného pacienta, které se bude měnit v závislosti na věku tohoto pacienta, na jeho hmotnosti a odezvě a na způsobu podání, určí ošetřující lékař. Obecně je však možno říci, že počáteční analgeticky účinná dávka pro dospělé pacienty se může pohybovat zhruba od 0,1 do 750 mg/den, přičemž tuto celkovou dávku je možno podat jednorázově nebo v několika dílčích dávkách. V četných případech není nutno překročit denní dávku 100 mg. Vhodné rozmezí dávek při orálním podání se pohybuje zhruba od 1,0 do

300 mg/den, výhodné rozmezí pak zhruba od 1,0 do 50 mg/den. Vhodné rozmezí dávek při parenterálním podání se pohybuje zhruba od 0,1 do 100 mg/den, výhodné rozmezí pak zhruba od 0,1 do 20 mg/den.

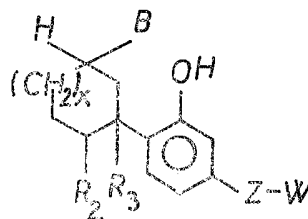
Vynález rovněž popisuje farmaceutické prostředky zahrnující jednotkové dávkovací formy vhodné pro použití shora popsaných sloučenin jako analgetik a pro jejich níže popsané aplikace. Tyto lékové formy mohou být upraveny jako jednorázové nebo vícenásobné dávky, jak je uvedeno výše, aby se mohlo dosáti denní dávky účinné při tom kterém použití.

Sloučeniny podle vynálezu je k aplikacím možno upravovat na pevné nebo kapalné prostředky k orálnímu nebo parenterálnímu podání. Kapsle obsahující účinné látky podle vynálezu je možno připravovat tak, že se 1 hmotnostní díl účinné látky smísí s 9 díly nosné látky, jako škrobu nebo mléčného cukru, a směs se pak plní zasouvací želatinové kapsle tak, aby každá kapsle obsahovala 100 dílů směsi. Tablety obsahující shora popsané sloučeniny jako účinné látky se připravují za použití vhodných směsí účinné látky a standardních nosných a pomocných látek používaných k přípravě tablet, jako jsou škrob, pojidla a kluzné látky, a to tak, aby každá tableta obsahovala od 0,10 do 100 miligramů účinné látky.

Suspenze a roztoky sloučenin podle vynálezu, zejména pak těch, v nichž R_1 znamená vodík, se často připravují těsně před použitím, aby se předešlo problémům spojeným se stabilitou suspenze nebo roztoku účinné látky při skladování (například srážení účinné látky).

Prostředky vhodnými pro takovéto použití jsou obecně suché pevné preparáty, které se pak příslušně upravují pro injekční aplikaci.

Pomocí shora popsaných postupů byla zjištěna analgetická účinnost několika sloučenin podle vynálezu. Tyto sloučeniny odpovídají obecnému vzorci



Pro jednotlivé testy se v tabulce používají následující zkratky:

FBCH = bolestivé křeče způsobené fenylbenzochinonem,

DO = dráždění ocasu teplem,

HD = horká deska,

SO = svírání ocasu (Haffner),

OD = odskok při elektrickém šoku.

V tabulce jsou uvedeny hodnoty ED_{50} (je-li uvedeno jen jedno číslo). Číselný údaj následovaný druhým číslem v závorkách se týká ochrany v % při dané dávce. Hodnota 31(56) tedy znamená, že dávka testované látky 56 mg/kg tělesné hmotnosti způsobuje 31 % ochranu.

Tabulka

Analgetická účinnost ED₅₀ (mg/kg) nebo % ochrany (mg/kg) při subkutánní aplikaci

x	B	R ₂	R ₃	Z	W	FBCH	HD	DO	OD	SO
1	cis-OH	H	H	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	1,1		6,8	4,0	4,7
1	trans-OH	H	H	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	3,8				
1	cis-OH	H	trans-CH ₃	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	≥ 56				
1	trans-OH	H	H	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃	C ₆ H ₅	28(56)				
1	cis-OH	H	H	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃	C ₆ H ₅	38				
2	trans-OH	H	H	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	1,53	IAC10	65(10)	5,4	5,6
2	cis-OH	H	H	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	1,5	27(10)	32(10)	3,5	7,7
0	cis-OH	H	H	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	57(56)				
0	trans-OH	H	H	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	36(56)				
1	trans-OH	trans-CH ₃	H	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	0,5				
1	trans-OH	H	H	O(CH ₂) ₄	C ₆ H ₅	≥ 56				
1	cis-OH	H	H	O(CH ₂) ₄	C ₆ H ₅	≥ 56				
1	cis-OH	trans-CH ₃	H	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	≤ 1				

Legenda: IA = neaktivní

Diuretickou účinnost sloučenin podle vynálezu dokládá test prováděný postupem, který popsali Lipschitz a spol. [J. Pharmacol., 197, 97 (1943)], za použití krysy jako pokusných zvířat. Rozmezí dávek při tomto používání odpovídá dávkování uvedenému výše u popisu použití sloučenin podle vynálezu jako analgetik.

Antidiarrheální účinnost se zjišťuje za použití modifikace postupu, který popsali Neimegeers a spol. [Modern Pharmacology-Toxicology, Willem van Bever and Harbans Lal, Eds., 7, 68 až 73 (1976)]. Krysy kmene Charles River CD-1 (170 až 200 g) se 18 hodin před zahájením testu umístí do společných klecí. Před podáním ricinového oleje se zvířata nechají přes noc hladovět, přičemž se neomezují v příjmu vody. Testovaná látka se aplikuje subkutánně nebo orálně v konstantním objemu 5 ml/kg tělesné hmotnosti, a to ve směsi 5 % ethanolu, 5 % emulgátoru na bázi polyoxyethylovaného rostlinného oleje a 90 % solného roztoku, a po jedné hodině se pak orálně podá provokující dávka (1 ml) ricinového oleje. Zvířata se umístí do malých individuálních klecí (20,5 × 16 × 21 cm) se zavěšenými drátěnými podlážkami. Pod drátěnou podlážku se položí pruh lepenky a za 1 hodinu po podání ricinového oleje se zjišťuje, zda došlo nebo nedošlo k průjmu. Pro všechny testy prováděné v průběhu 1 dne vždy slouží jako kontrola skupina zvířat, jimž bylo podáno pouze nosné prostředí a ricinový olej. Výsledky se zaznamenávají jako počet zvířat chráněných před průjmem po dobu 1 hodiny od podání ricinového oleje. Obecně je možno říci, že dávky při použití popisovaných sloučenin jako antidiarrheálních činidel odpovídají dávkám používaným při aplikaci těchto sloučenin jako analgetik.

Trankvilizační účinnost sloučenin podle vynálezu se stanovuje tak, že se testované sloučeniny orálně podávají krysám v dávkách zhruba od 0,01 do 50 mg/kg tělesné hmotnosti a pozoruje se následující pokles spontánní motorické aktivity. Denní dávka pro savce se pohybuje zhruba od 0,01 do 100 mg.

Antikonvulsivní účinnost se zjišťuje tak, že se testovaná sloučenina subkutánně podá samcům myši (Charles River) o hmotnosti 14 až 23 g v nosném prostředí stejného typu, jako se používá při testu diarrheální účinnosti. Pokusy se provádějí na skupinách vždy 5 myší. Den před prováděním testu se myši nechají přes noc hladovět, přičemž se neomezují v příjmu vody. Testovaná sloučenina se aplikuje v objemu 10 ml/kg za použití podkožní stříkačky č. 25. Za 1 hodinu po podání testované látky se zvířatům transkorneálně dá elektrokonvulsivní šok proudem 50 mA (60 Hz). Souběžně se provádí kontrolní pokus, při němž se myším podá pouze nosné prostředí. Elektrokonvulsivní šok vyvolá u všech kontrolních myší tonické křeče natahovače s dobou latence 1,5 až

3 sekundy. Testovaná látka se pokládá za účinnou v případě, že u ošetřené myši po dobu 10 sekund po aplikaci elektrokonvulsivního šoku nedojde k žádným tonickým křečím natahovače.

Účinnost proti stavům úzkosti se zjišťuje obdobným způsobem jako účinnost antikonvulsivní, s tím, že se jako činidlo vyvolávající křeče použije pentylentetrazol, podaný intraperitoneálně v dávce 120 mg/kg. Podání této látky vyvolá během méně než 1 minuty klonické křeče u více než 95 % kontrolních myší. Testovaná dávka se pokládá za účinnou v případě, že doba latence křečí se při premedikaci touto látkou nejméně zdvojnásobí.

Sedativní / depresivní účinnost se stanovuje tak, že se skupinám vždy 6 myší subkutánně podají různé dávky testované sloučeniny. Za 30 a 60 minut po aplikaci se myši na 1 minutu umístí na otáčející se tyč a hodnotí se jejich schopnost udržet se na této tyči. Neschopnost ošetřené myši udržet se na táčející se tyči svědčí o sedativní / depresivní činnosti testované látky.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

cis-3-[2-Benzoyloxy-4-(1,1-dimethylheptyl)-fenyl]cyklohexanol a odpovídající trans-isomer

K roztoku 43,0 g (0,106 mol) 3-[benzoyloxy-4-(1,1-dimethylheptyl)fenyl]cyklohexanonu v 500 ml methanolu a 15 ml tetrahydrofuranu, ochlazenému na -40°C , se ve třech dávkách přidá 8,05 g (0,212 mol) natriumborohydridu. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě -40°C , pak se nechá ohřát na -10°C a reakce se přeruší přidáním 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Reakční směs se vnese do 1500 ml vody a extrahuje se třikrát vždy 450 ml etheru. Spojené etherické extrakty se promyjí třikrát vždy 100 ml vody a dvakrát vždy 200 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Olejovitý zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci 400 g silikagelu za použití 20 % etheru v cyklohexanu jako elučního činidla.

Ze sloupce se postupně vymyje 5,0 gramu (12 %) trans-3-[2-benzoyloxy-4-(1,1-dimethylheptyl)fenyl]cyklohexanolu.

PMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,85 (multiplet, terminální methyl),
1,26 (singlet, germinální dimethyl),
3,51 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
4,24 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),

5,15 (singlet, methylenová skupina benzylového zbytku),
6,85 až 7,26 (multiplet, proton arylového zbytku a
7,47 (multiplet, proton fenylového zbytku);

IČ (chloroform): 3636, 3497, 1629 a 1587 cm^{-1} ;

Hmotnostní spektrum (m/e): 408 (M^+), 393, 390, 323 a 91;

Analýza: pro $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_2$

vypočteno:

82,30 % C, 9,87 % H;

nalezeno:

81,98 % C, 9,82 % H;

a 22,2 g (51 %) cis-3-[2-benzyloxy-4-(1,1-dimethylheptyl)fenyl]cyklohexanolu

PMR (deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,85 (multiplet, terminální methyl),
1,28 (singlet, geminální dimethyl),
3,1 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
3,79 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),
5,12 (singlet, methylenová skupina benzylového zbytku),
6,83 až 7,22 (multiplet, proton arylového zbytku) a
7,42 (singlet, proton fenylového zbytku);

teplota tání 75,5 až 76,5 $^{\circ}\text{C}$;

IČ (chloroform):

3636, 3497, 1629 a 1587 cm^{-1} ;

Hmotnostní spektrum (m/e):

408 (M^+), 393, 390, 323 a 91;

Analýza: pro $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_2$

vypočteno:

82,30 % C, 9,87 % H;

nalezeno:

81,95 % C, 9,74 % H.

Analogickým způsobem se z příslušných ketonů připraví následující sloučeniny:

Z-3-[2-Benzyloxy-4-(1,1-dimethylheptyl)fenyl]-3-methylcyklohexanol

Tento produkt se připraví v kvantitativním výtěžku ve formě oleje z 200 mg (0,476 mmol) 3-[2-benzyloxy-4-(1,1-dimethylheptyl)fenyl]-3-methylcyklohexanonu.

PMR (deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,81 (multiplet, terminální methyl v postranním řetězci),

1,23 (singlet, geminální dimethyl),

1,30 (singlet, methyl na C3),

3,65 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),

5,00 (singlet, methylen benzyloxyethérového seskupení),

6,6 až 7,3 (proton arylového zbytku) a

7,25 (multiplet, proton fenylového zbytku).

IČ (chloroform):

3546, 3378, 1603 a 1555 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):

422 (M^+), 337, 314, 299, 271 a 229.

trans, trans-3-[2-Benzyloxy-4-(1,1-dimethylheptyl)fenyl]-4-methylcyklohexanol a odpovídající cis, trans-isomer

Tyto isomery se připraví z trans-3-[2-benzyloxy-4-(1,1-dimethylheptyl)fenyl]-4-methylcyklohexanonu. Trans, trans-isomer rezultuje v olejovité formě ve výtěžku 14 %, cis, trans-isomer ve výtěžku 74 %.

cis-3-[2-Benzyloxy-4-(2-/5-fenylpentyloxy)-fenyl]cyklohexanol a odpovídající trans-isomer

Tyto isomery se připraví z 2,0 g (4,52 mmol) 3-[2-benzyloxy-4-(2-/5-fenylpentyloxy)-fenyl]cyklohexanonu. Oba isomery rezultují v olejovité formě, a to cis-isomer ve výtěžku 1,51 g (76 %) a trans-isomer ve výtěžku 0,379 g (19 %).

trans-Isomer:

PMR (deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

1,28 (dublet, $J = 6 \text{ Hz}$, methyl),

2,68 (multiplet, methylenová skupina benzylového zbytku),

3,45 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),

4,22 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),

4,30 (multiplet, methinové seskupení v postranním řetězci),

5,09 (singlet, methylenová skupina benzyloxyethérového seskupení),

6,45 (dvojitý dublet, $J = 8 \text{ Hz}$ a $J = 2 \text{ Hz}$, proton arylového zbytku),

6,55 (široký singlet, proton arylového zbytku),

7,10 (dublet, $J = 8 \text{ Hz}$, proton arylového zbytku),

7,25 (singlet, proton fenylového zbytku) a

7,45 (široký singlet, proton fenylového zbytku).

IČ (chloroform):

3571, 3448, 1613 a 1590 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):
444 (M^+), 298, 280, 190 a 91.

cis-Isomer:

PMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

1,25 (dublet, $J = 6$ Hz, methyl),
3,0 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
3,77 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),
4,38 (multiplet, methinová skupina v postranním řetězci),
5,10 (singlet, methinová skupina benzyletherového seskupení),
6,50 (dvojitý dublet, $J = 8$ Hz a $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku),
6,58 (široký singlet, proton arylového zbytku),
7,12 (dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku),
7,32 (singlet, proton fenylové skupiny) a
7,43 (singlet, proton fenylové skupiny).

IČ (chloroform):
3571, 3390, 1613 a 1587 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):
444 (M^+), 298, 190 a 91.

cis-3-[2-Benzyl oxy-4-(1,1-dimethyloktyl)-fenyl]cyklohexanol a odpovídající trans-isomer

Tyto isomerní produkty se připraví ze 3,00 g (7,14 mmol) 3-[2-benzyl oxy-4-(1,1-dimethyloktyl)fenyl]cyklohexanonu. Cis-isomer rezultuje ve výtěžku 1,35 g (45 %) a trans-isomer ve výtěžku 0,34 g (11 %). Dále se získá směs cis- a trans-isomerů ve výtěžku 0,90 g (30 %).

trans-Isomer:

PMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,87 (multiplet, terminální methyl v postranním řetězci),
1,25 (singlet, geminální dimethyl),
3,50 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
4,22 (methinového seskupení karbinolového zbytku),
5,15 (singlet, methylenová skupina benzyletherového seskupení) a
6,8 až 7,6 (multiplet, proton arylového zbytku a proton fenylového zbytku).

IČ (chloroform):
3497, 1623 a 1582 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):
422 (M^+) a 323.

cis-Isomer:

PMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,85 (multiplet, terminální methyl v postranním řetězci),
1,25 (singlet, geminální dimethyl),
3,10 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
3,75 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),
5,12 (singlet, methylenová skupina benzyletherového seskupení),
6,91 (dvojitý dublet, $J = 8$ Hz a $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku),
6,91 (dublet, $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku),
7,17 (dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku) a
7,42 (široký singlet, proton fenylového zbytku).

IČ (chloroform):
3571, 3425, 1618 a 1577 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):
422 (M^+) a 323.

cis-3-(2-Benzyl oxy-4-terc.butylfenyl)cyklohexanol, odpovídající trans-isomer a směs cis- a trans-isomerů

Tyto produkty se připraví z 12,0 g (0,0357 mol) 3-(2-benzyl oxy-4-terc.butylfenyl)cyklohexanonu. Cis-isomer rezultuje ve výtěžku 7,18 g (59 %), trans-isomer ve výtěžku 1,33 gramu (11 %) a směs cis- a trans-isomerů ve výtěžku 1,5 g (12 %).

cis-Isomer:

Teplota tání 78 až 79 °C (po krystalizaci z hexanu).

PMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

1,30 (singlet, terc.butyl),
3,10 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
3,72 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),
5,12 (singlet, methylenová skupina benzyletherového seskupení),
6,97 (dublet, $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku),
6,97 (dvojitý dublet, $J = 8$ Hz a $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku),
7,17 (dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku) a
7,40 (široký singlet, proton fenylového zbytku).

IČ (chloroform):
3636, 3472, 1621 a 1582 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):

338 (M⁺), 323, 320, 230, 215 a 91.

Analýza: pro C₂₃H₃₀O₂

vypočteno:

81,61 % C, 8,93 % H;

nalezeno:

81,79 % C, 8,77 % H.

trans-Isomer:

PMR (deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

1,23 (singlet, terc.butyl),
3,50 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
4,20 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),
5,02 (singlet, methylenová skupina benzyl-etherového seskupení) a
6,8 až 7,4 (multiplet, proton arylového zbytku a proton fenylového zbytku).

IČ (chloroform):

3650, 3472, 1626 a 1587 cm⁻¹.

Hmotnostní spektrum (m/e):

338 (M⁺), 323, 320, 230 a 91.

cis-3-[2-Benzylloxy-4-(1,1-dimethylpropyl)-fenyl]cyklohexanol a odpovídající trans-isomer

Tyto produkty se připraví v olejovité formě z 8,0 g (0,0229 mol) 3-[2-benzylloxy-4-(1,1-dimethylpropyl)fenyl]cyklohexanonu. Cis-isomer rezultuje ve výtěžku 6,3 g (78 %), trans-isomer ve výtěžku 1,0 g (12 %).

cis-Isomer:

PMR (deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,67 (triplet, J = 7 Hz, terminální methyl),
1,26 (singlet, geminální dimethyl),
3,05 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
3,75 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),
5,15 (singlet, methylenová skupina benzyl-etherového seskupení),
6,92 (dublet, J = 2 Hz, proton arylového zbytku),
6,92 (dvojitý dublet, J = 8 Hz a J = 2 Hz, proton arylového zbytku),
7,17 (dublet, J = 8 Hz, proton arylového zbytku) a
7,42 (široký singlet, proton fenylového zbytku).

IČ (chloroform):

3636, 3344, 1626 a 1587 cm⁻¹.

Hmotnostní spektrum (m/e):

352 (M⁺), 337, 334, 323, 244, 215 a 91.

trans-Isomer:

IČ (chloroform):

3636, 1626 a 1587 cm⁻¹.

Hmotnostní spektrum (m/e):

352 (M⁺), 337, 334, 323, 244, 215 a 91.

cis-3-[2-Benzylloxy-4-(1,1-dimethylbutyl)-fenyl]cyklohexanol, odpovídající trans-isomer a směs cis- a transisomerů

Tyto produkty, rezultující v olejovité formě, se připraví z 8,0 g (0,022 mol) 3-[2-benzylloxy-4-(1,1-dimethylbutyl)fenyl]cyklohexanonu. Výtěžek cis-isomeru činí 4,16 g (52 %), výtěžek trans-isomeru 0,88 g (11 %) a výtěžek směsi cis- a trans-isomerů 0,49 g (6,1 %).

cis-Isomer:

PMR (deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,80 (multiplet, terminální methyl),
1,23 (singlet, geminální dimethyl),
3,05 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
3,70 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),
5,08 (singlet, methylenová skupina benzyl-etherového seskupení),
6,86 (dublet, J = 2 Hz, proton arylového zbytku),
6,86 (dvojitý dublet, J = 8 Hz a J = 2 Hz, proton arylového zbytku),
7,11 (dublet, J = 8 Hz, proton arylového zbytku) a
7,35 (široký singlet, proton fenylového zbytku).

IČ (chloroform):

3623, 3448, 1621 a 1582 cm⁻¹.

Hmotnostní spektrum (m/e):

366 (M⁺), 351, 348, 323, 258, 215 a 91.

trans-Isomer:

PMR (deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,83 (multiplet, terminální methyl),
1,22 (singlet, geminální dimethyl),
3,40 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
4,18 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),
5,09 (singlet, methylenová skupina benzyl-etherového seskupení),
6,86 (dublet, J = 2 Hz, proton arylového zbytku),

6,86 {dvojitý dublet, $J = 8$ Hz a $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku},
 7,11 {dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku a
 7,39 {multiplet, proton fenylového zbytku}.

IČ (chloroform):

3623, 3472, 1623 a 1585 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):

366 (M^+), 351, 348, 323, 258, 215 a 91.

trans-3-[2-Benzyl-oxy-4-(1,1-dimethylheptyl)fenyl]-cis-4-(2-propenyl)cyklohexanol a odpovídající cis-3-, trans-4-isomer

Tyto produkty se připraví s olejovité formě ze 14,3 g (32,1 mmol) trans-3-[2-benzyl-oxy-4-(1,1-dimethylheptyl)fenyl]-4-(2-propenyl)cyklohexanonu. Výtěžek trans-3,cis-4-isomeru činí 1,9 g (13 %), výtěžek cis-3, trans-4-isomeru 7,3 g (51 %). Ze sloupce silikagelu se za použití směsi pentanu a etheru (2:1) jako elučního činidla vymyje nejprve olejovitý trans-3,cis-4-isomer (sloučenina uvedená v názvu) a pak odpovídající cis-3, trans-4-isomer.

trans-3, cis-4-Isomer

IČ (chloroform):

3559, 3401, 1639, 1608 a 1567 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):

448 (M^+), 433, 430, 363, 406 a 91.

PMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,82 {multiplet, terminální methyl},
 1,25 {singlet, geminální dimethyl},
 3,30 {multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku},
 4,12 {multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku},
 4,6 až 5,0 {multiplet, proton vinylové skupiny},
 5,06 {singlet, methylenová skupina benzylového zbytku},
 5,2 až 6,1 {multiplet, proton vinylové skupiny},
 6,82 {dublet, $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku},
 6,82 {dvojitý dublet, $J = 8$ Hz a $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku},
 7,07 {dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku} a
 7,38 {široký singlet, proton fenylového zbytku}.

cis-3, trans-4-Isomer:

IČ (chloroform):

3571, 3401, 1639, 1610 a 1572 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):

448 (M^+), 406, 363 a 91.

PMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,82 {multiplet, terminální methyl},
 1,22 {singlet, geminální dimethyl},
 2,90 {multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku},
 3,73 {multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku},
 4,6 až 5,1 {multiplet, proton vinylové skupiny},
 5,02 {singlet, methylenová skupina benzylového zbytku},
 5,3 až 6,3 {multiplet, proton vinylové skupiny},
 6,75 {dublet, $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku},
 6,75 {dvojitý dublet, $J = 8$ Hz a $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku},
 6,99 {dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku} a
 7,25 {široký singlet, fenyl}.

cis-3-[2-Benzyl-oxy-4-(1,1-dimethylheptyl)fenyl]-trans-4-(2-butenyl)cyklohexanol a odpovídající trans-3,cis-4-isomer

Tyto produkty se připraví ze 600 mg (1,30 mmol) trans-3-[2-benzyl-oxy-4-(1,1-dimethylheptyl)fenyl]-2-butenylcyklohexanonu. Výtěžek cis-3,trans-4-isomeru činí 495 miligramů (82 %), výtěžek trans-3,cis-4-isomeru 105 mg (18 %). Z chromatografického sloupce se vymyje nejprve trans-3,cis-4-isomer.

trans-3,cis-4-Isomer:

Hmotnostní spektrum (m/e):

462 (M^+), 447, 444, 377 a 91.

cis-3,trans-4-Isomer:

IČ (chloroform):

3610, 3448, 1618 a 1577 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):

462 (M^+), 447, 444, 377 a 91.

cis-3-[2-Benzyl-oxy-4-(1,1-dimethylheptyl)fenyl]-trans-4-(2-pentyl)cyklohexanol a odpovídající trans-3,cis-4-isomer

Tyto produkty se připraví z 497 mg (1,04 mmol) trans-3-[2-benzyl-oxy-4-(1,1-dimethylheptyl)fenyl]-4-(2-pentenyl)cyklohexanonu. Z chromatografického sloupce se vymyje nejprve 84 mg (17 %) trans-3,cis-4-isomeru o $R_f = 0,26$ (silikagel, 33 % ether v pentanu) a pak 363 mg (73 % cis-3,trans-4-isomeru o $R_f = 0,13$ (silikagel, 33 % ether v pentanu).

cis-3-[2-Benzyl-oxy-4-(1,1-dimethylpentyl)fenyl]cyklohexanol a odpovídající trans-isomer

Tyto produkty se připraví z 6,0 g (58 mmol) 3-[2-benzyloxy-4-(1,1-dimethylpentyl)fenyl]cyklohexanonu. Výtěžek cis-isomeru činí 5,0 g (83 %), výtěžek trans-isomeru 0,60 g (10 %).

trans-Isomer:

IČ (chloroform):

3636, 3497, 1623 a 1582 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):

380 (M^+).

PMR [deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ]:

0,83 (multiplet, terminální methyl),
1,24 (singlet, geminální dimethyl),
3,5 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku), 4,20 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),
5,09 (singlet, methylenová skupina benzylového zbytku) a
6,8 až 7,6 (multiplet, proton arylového zbytku).

cis-Isomer:

IČ (chloroform):

3636, 1621 a 1580 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):

380 (M^+).

PMR [deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ]:

0,75 (multiplet, terminální methyl),
1,14 (singlet, geminální dimethyl),
2,90 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
3,52 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),
4,80 (singlet, methylenová skupina benzylového zbytku),
6,49 (dvojitý dublet, $J = 8 \text{ Hz}$ a $J = 2 \text{ Hz}$, proton arylového zbytku),
6,49 (dublet, $J = 2 \text{ Hz}$, proton arylového zbytku),
6,72 (dublet, $J = 8 \text{ Hz}$, proton arylového zbytku) a
6,96 (široký singlet, fenyl).

cis-3-[2-Benzyloxy-4-(1,1-dimethylhexyl)-fenyl]cyklohexanol a odpovídající trans-isomer

Tyto produkty se připraví v olejovité formě ze 7,0 g (17,9 mmol) 3-[2-benzyloxy-4-(1,1-dimethylhexyl)fenyl]cyklohexanonu. Výtěžek cis-isomeru činí 3,0 g (43 %), výtěžek trans-isomeru 660 mg (9 %).

cis-Isomer:

IČ (chloroform):

3623, 3448, 1618 a 1575 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):

394 (M^+).

PMR [deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ]:

0,82 (multiplet, terminální methyl),
1,22 (singlet, geminální dimethyl),
3,07 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
3,70 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
3,70 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),
5,08 (singlet, methylenová skupina benzylového zbytku),
6,88 (dvojitý dublet, $J = 8 \text{ Hz}$ a $J = 2 \text{ Hz}$, proton arylového zbytku),
6,88 (dublet, $J = 2 \text{ Hz}$, proton arylového zbytku),
7,12 (dublet, $J = 8 \text{ Hz}$, proton arylového zbytku) a
7,37 (široký singlet, fenyl).

trans-Isomer:

IČ (chloroform):

3623, 3448, 1618 a 1577 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):

394 (M^+).

PMR [deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ]:

0,80 (multiplet, terminální methyl),
1,27 (singlet, geminální dimethyl),
3,42 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
4,12 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),
5,02 (singlet, methylenová skupina benzylového zbytku),
6,83 (multiplet, proton arylového zbytku),
7,04 (dublet, $J = 8 \text{ Hz}$, proton arylového zbytku) a
7,34 (široký singlet, proton arylového zbytku).

cis-3-[2-Benzyloxy-4-(1,1-dimethylnonyl)-fenyl]cyklohexanol a odpovídající trans-isomer

Tyto produkty se připraví z 8,5 g (19,6 mmol) 3-[2-benzyloxy-4-(1,1-dimethylnonyl)fenyl]cyklohexanonu. Oba isomery resultují v olejovité formě, a to cis-isomer ve výtěžku 5,0 g (59 %) a trans-isomer ve výtěžku 1,0 g (12 %).

cis-Isomer:

IČ (chloroform):

3623, 3448, 1618 a 1577 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):

436 (M^+).

PMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,83 (multiplet, terminální methyl),
1,22 (singlet, geminální dimethyl),
3,04 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
3,67 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),
5,08 (singlet, methylenová skupina benzylového zbytku),
6,87 (dvojitý dublet, $J = 8$ Hz a $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku),
6,87 (dublet, $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku) a
7,05 až 7,45 (multiplet, proton arylového zbytku a fenyl).

trans-Isomer:

IČ (chloroform):

3610, 3448, 1618 a 1575 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):

436 (M^+).

PMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,82 (multiplet, terminální methyl),
1,22 (singlet, geminální dimethyl),
3,42 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
4,16 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),
5,02 (singlet, methylenová skupina benzylového zbytku) a
6,7 až 7,5 (multiplet, proton arylového zbytku a fenyl).

cis-3-[2-Benzyl oxy-4-(1,1-dimethylundecyl)-fenyl]cyklohexanol a odpovídající trans-isomer

Tyto produkty se připraví ze 7,00 g (15,0 mmol) 3-[2-benzyl oxy-4-(1,1-dimethylundecyl)fenyl]cyklohexanonu. Oba isomery rezultují v olejovité formě, a to cis-isomer ve výtěžku 3,5 g (50 %) a trans-isomer ve výtěžku 1,0 g (14 %).

cis-Isomer:

IČ (chloroform):

3636, 3448, 1621 a 1582 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):

464 (M^+).

PMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,95 (multiplet, terminální methyl),
1,33 (singlet, geminální dimethyl),
3,09 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),

3,70 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),
5,20 (singlet, methylenová skupina benzylového zbytku),
6,99 (dvojitý dublet, $J = 8$ Hz a $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku),
6,99 (dvojitý dublet, $J = 8$ Hz a $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku),
7,22 (dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku) a
7,50 (široký singlet, proton fenyllového zbytku).

trans-Isomer:

IČ (chloroform):

3534 (široký pás), 1618 a 1577 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):

464 (M^+).

PMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,85 (multiplet, terminální methyl),
1,22 (singlet, geminální dimethyl),
3,48 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
4,17 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
5,08 (singlet, methylenová skupina benzylového zbytku) a
6,75 až 7,55 (multiplet, proton arylového zbytku a fenyl).

cis-3-[2-Benzyl oxy-4-(1,1-dimethylundecyl)-fenyl]cyklohexanol a odpovídající trans-isomer

Tyto produkty se připraví v olejovité formě z 4,5 g (10,0 mmol) 3-[2-benzyl oxy-4-(1,1-dimethylundecyl)fenyl]cyklohexanonu. Výtěžek cis-isomeru činí 2,66 g (59 %), výtěžek trans-isomeru 0,36 g (8 %).

cis-Isomer:

IČ (chloroform):

3704, 3571, 1639 a 1597 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):

450 (M^+).

PMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,86 (multiplet, terminální methyl),
1,25 (singlet, geminální dimethyl),
3,08 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
3,74 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),
5,08 (singlet, methylenová skupina benzylového zbytku),
6,88 (dvojitý dublet, $J = 8$ Hz a $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku),

6,88 (dublet, $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku),
 7,12 (dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku) a
 7,37 (široký singlet, fenyl).

trans-Isomer:

IČ (chloroform):

3623, 3448, 1616 a 1577 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):

450 (M^+).

PMR (deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,82 (multiplet, terminální methyl),
 1,22 (singlet, geminální dimethyl),
 3,53 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
 4,22 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),
 5,02 (singlet, methylenová skupina benzylového zbytku) a
 6,8 až 7,6 (multiplet, proton arylového zbytku a fenyl).

cis-3-[2-Benzyloxy-4-(1,1-dimethylheptyl)-fenyl]cyklooktanol a odpovídající trans-isomer

Tyto produkty se připraví v olejovité formě ze 7,0 g (16,1 mmol) 3-[2-benzyloxy-4-(1,1-dimethylheptyl)fenyl]cyklooktanonu. Výtěžek cis-isomeru činí 1,36 g (19 %), výtěžek trans-isomeru 4,12 g (59 %).

cis-Isomer:

Hmotnostní spektrum (m/e):

436 (M^+), 421, 418, 351, 328, 300, 243 a 91.

PMR (deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,83 (multiplet, terminální methyl),
 1,28 (singlet, geminální dimethyl),
 3,19 (široký multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
 3,89 (široký multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),
 5,10 (singlet, methylenová skupina benzylového zbytku),
 6,83 (multiplet, proton arylového zbytku),
 7,08 (dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku) a
 7,38 (multiplet, fenyl).

trans-Isomer:

Hmotnostní spektrum (m/e):

436 (M^+), 421, 418, 351, 328, 243 a 91.

PMR (deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,83 (multiplet, terminální methyl),
 1,28 (singlet, geminální dimethyl),
 3,4 (široký multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
 3,9 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),
 5,10 (singlet, methylenová skupina benzylového zbytku),
 6,85 (multiplet, proton arylového zbytku),
 7,08 (dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku) a
 7,36 (multiplet, fenyl).

Příklad 2

cis-3-[2-Hydroxy-4-(4-fenylbutyloxy)fenyl]cyklohexanol a odpovídající trans-isomer

K roztoku 4,8 g (14,2 mmol) 3-[2-hydroxy-4-(4-fenylbutyloxy)fenyl]cyklohexanolu ve 25 ml methanolu, ochlazenému na -18°C , se přidá 0,539 g (14,2 mmol) natriumborohydridu. Reakční směs se 40 minut míchá, načež se vnese do směsi 250 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a 250 ml etheru. Etherický extrakt se jednou promyje 150 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se na olejovitý zbytek, který se čistí chromatografií na sloupci 400 g silikagelu za použití směsi dichlormethanu a etheru (2,5 : 1) jako elučního činidla. Získá se 3,37 gramu (70 %) cis-isomeru, který se krystaluje z cyklohexanu, 0,68 g (14 %) trans-isomeru, který se krystaluje z cyklohexanu, a 0,69 g (14 %) směsi těchto isomerů.

cis-Isomer:

Teplota tání 79 až 80 $^\circ\text{C}$.

PMR (deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

2,70 (multiplet, methylenová skupina benzylového zbytku),
 3,26 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
 3,93 (široký triplet, $J = 6$ Hz, $-\text{OCH}_2-$),
 4,28 (multiplet, hydroxyl, methinové seskupení karbinolového zbytku,
 s D_2O signál při 4,25, multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),
 6,42 (dvojitý dublet, $J = 8$ Hz a $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku),
 6,45 (dublet, $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku),
 7,03 (dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku) a
 7,22 (singlet, proton fenylového zbytku).

IČ (chloroform):

3610, 3333, 1631 a 1603 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):

340 (M^+), 322, 190 a 91.

Analýza: pro $C_{22}H_{28}O_3$

vypočteno:

77,61 % C, 8,29 % H;

nalezeno:

77,46 % C, 8,25 % H.

trans-Isomer:

Teplota tání 112 až 114 °C.

PMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

2,68 (multiplet, methylenová skupina benzylového zbytku),
3,80 (multiplet, hydroxyl, $-OCH_2-$, methinové seskupení karbinolového zbytku, s D_2O signál při 3,63, multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku, a při 3,90, široký triplet, $J = 6$ Hz, $-OCH_2-$),
6,32 (široký singlet, překrývající signál při 6,40),
6,40 (dvojitý dublet, $J = 8$ Hz a $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku),
7,00 (dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku) a
7,20 (singlet, proton fenylového zbytku).

IČ (chloroform):

3610, 3390, 1631 a 1595 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):

340 (M^+), 322, 190 a 91.

Analýza: pro $C_{22}H_{28}O_3$

vypočteno:

77,61 % C, 8,29 % H;

nalezeno:

77,40 % C, 8,31 % H.

Analogickým způsobem se připraví rovněž následující sloučeniny:

cis-3-[4-(2-Heptyloxy)-2-hydroxyfenyl]cyklohexanol a odpovídající trans-isomer

Tyto produkty se připraví v olejovité formě z 5,2 g (13,6 mmol) 3-[4-(2-heptyloxy)-2-hydroxyfenyl]cyklohexanonu. Při chromatografii na silikagelu se nejprve vymyje 854 mg (36 %) cis-isomeru a pak 107 mg (3 %) trans-isomeru.

cis-Isomer:

IČ (chloroform):

3597, 3333, 1629 a 1600 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):

306 (M^+), 208, 190, 173 a 162.

PMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,82 (multiplet, methyl),
2,8 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
3,7 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku a hydroxyl),
4,1 (multiplet, methinové seskupení),
6,38 (multiplet, proton arylového zbytku) a
6,93 (dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku).

trans-Isomer:

Hmotnostní spektrum (m/e):

306 (M^+), 208 a 190.

PMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,82 (multiplet, methyl),
3,25 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
4,3 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku a hydroxyl),
6,33 (multiplet, proton arylového zbytku) a
6,94 (dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku).

cis-3-[4-(2-Oktyloxy)-2-hydroxyfenyl]cyklohexanol a odpovídající trans-isomer

Tyto produkty se připraví z 2,92 g (9,18 mmol) 3-[4-(2-oktyloxy)-2-hydroxyfenyl]cyklohexanonu.

Z chromatografického sloupce silikagelu se vymyje nejprve 1,58 g (54 %) cis-isomeru a pak 0,57 g (19 %) trans-isomeru.

cis-Isomer:

IČ (chloroform):

3663, 3390, 1637 a 1608 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):

320 (M^+), 319, 208 a 190.

PMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,83 (multiplet, methyl),
2,81 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
3,8 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),
4,1 (multiplet, methinové seskupení v postranním řetězci a hydroxyl),
6,35 (multiplet, proton arylového zbytku) a
6,96 (dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku).

trans-Isomer:

IČ (chloroform):

3636, 3390, 1634 a 1595 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):

320 (M^+), 235, 208, 190 a 173.

PMR (deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,82 (multiplet, methyl),
3,25 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
4,1 až 4,9 (multiplet, methinová seskupení v karbinolovém zbytku a v postranním řetězci, a hydroxyl),
6,35 (multiplet, proton arylového zbytku) a
6,96 (dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku).

cis-3-[4-(2-Nonyloxy)-2-hydroxyfenyl]cyklohexanol a odpovídající trans-isomer

Tyto produkty se připraví z 3,15 g (19,48 mmol) 3-[4-(2-nonyloxy)-2-hydroxyfenyl]cyklohexanonu. Z chromatografického sloupce silikagelu se vymyje nejprve 2,11 g (67 procent) olejovitého cis-isomeru a pak 0,32 gramu (10 %) olejovitého trans-isomeru.

cis-Isomer:

IČ (chloroform):
3663, 3390, 1639 a 1610 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):
334 (M^+), 316, 208 a 190.

PMR (deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,88 (multiplet, methyl),
2,85 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
3,5 až 4,1 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku a hydroxyl),
4,22 (multiplet, methinové seskupení v postranním řetězci),
6,38 (multiplet, proton arylového zbytku) a
6,97 (dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku).

trans-Isomer:

IČ (chloroform):
3636, 3413, 1637 a 1592 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):
334 (M^+), 316, 208, 206 a 190.

PMR (deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,88 (multiplet, methyl),
3,23 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
3,9 až 4,6 (multiplet, methinová seskupení v karbinolovém zbytku a v postranním řetězci, a hydroxyl),
6,36 (multiplet, proton arylového zbytku) a
6,96 (dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku).

cis-3-[4-(2-/4-Fenyl/butyloxy)-2-hydroxyfenyl]cyklohexanol a odpovídající trans-isomer

Tyto produkty se připraví z 2,9 g (8,23 mmol) 3-[4-(2-/4-fenyl/butyloxy)-2-hydroxyfenyl]cyklohexanonu. Z chromatografického sloupce silikagelu se vymyje nejprve 1,29 g (44 %) cis-isomeru a pak 241 mg (8 %) trans-isomeru.

cis-Isomer:

Teplota tání 96 až 105 °C (po krystalizaci z pentanu).

IČ (chloroform):
3636, 3390, 1634 a 1608 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):
340 (M^+), 322, 208, 190, 162, 147, 136 a 91.

PMR (deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

1,30 (dublet, $J = 6$ Hz, methyl),
3,75 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),
4,23 (multiplet, methinové seskupení v postranním řetězci),
6,21 (dublet, $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku),
6,38 (dvojitý dublet, $J = 8$ Hz a $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku),
6,98 (dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku) a 7,20 (singlet, fenyl).

Analýza: pro $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3$

vypočteno:
77,61 % C, 8,29 % H;

nalezeno:
77,59 % C, 8,18 % H.

trans-Isomer:

IČ (chloroform):
3623, 3390, 1637 a 1595 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):
340 (M^+), 342, 208, 190, 162, 147, 136 a 91.

PMR (deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

1,30 (dublet, $J = 6$ Hz, methyl),
3,3 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
4,23 (multiplet, methinová seskupení v karbinolovém zbytku a v postranním řetězci),
6,38 (multiplet, proton arylového zbytku),
6,94 (dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku) a
7,18 (singlet, fenyl).

cis-3-[4-(2-/6-Fenyl/hexyloxy)-2-hydroxy-fenyl]cyklohexanol a odpovídající trans-isomer

Tyto produkty se připraví z 3,3 g (9,01 mmol) 3-[4-(2-/6-fenyl/hexyloxy)-2-hydroxy-fenyl]cyklohexanonu. Z chromatografického sloupce silikagelu se vymyje nejprve 1,54 g (46 %) cis-isomeru a pak 274 mg (8 %) trans-isomeru.

cis-Isomer:

Teplota tání 99 až 113 °C (z pentanu).

IČ (chloroform):

3636, 3367, 1631 a 1592 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):

368 (M^+), 350, 208, 190, 162, 147, 136 a 91.

PMR (deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

1,30 (dublet, $J = 6$ Hz, methyl),
3,6 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),
4,2 (multiplet, methinové seskupení v postranním řetězci),
6,37 (multiplet, proton arylového zbytku),
6,98 (dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku) a
7,18 (singlet, proton fenylového zbytku).

Analýza: pro $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_3$

vypočteno:

78,22 % C, 8,75 % H;

nalezeno:

78,05 % C, 8,56 % H.

trans-Isomer:

IČ (chloroform):

3636, 3413, 1634 a 1597 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):

368 (M^+), 350, 208, 190, 162, 147, 136 a 91.

PMR (deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

1,25 (dublet, $J = 6$ Hz, methyl),
4,21 (multiplet, methinová seskupení karbinolového zbytku a postranního řetězce),
6,37 (multiplet, proton arylového zbytku),
6,95 (dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku) a
7,15 (singlet, proton fenylového zbytku).

Příklad 3

3-[4-(1,1-Dimethylheptyl)-2-hydroxyfenyl]-2-cyklohexenol

K roztoku 1,00 g (3,18 mmol) 3-[4-(1,1-di-

methylheptyl)-2-hydroxyfenyl]-2-cyklohexenonu v 60 ml etheru, ochlazenému na -30 °C, se přikape 6,3 ml 1M toluenového roztoku diisobutylaluminiumhydridu. Reakční směs se ještě 30 minut míchá při teplotě -30 °C, načež se vnese do 1,5 l vody. Výsledný roztok se extrahuje třikrát vždy 400 mililitrů etheru, spojené extrakty se promyjí dvakrát vždy 125 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla se surový produkt vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití etheru jako elučního činidla. Olejovitý produkt poskytne po krystalizaci z pentanu 256 mg (25 %) sloučeniny uvedené v názvu.

Teplota tání 87 až 88 °C.

Hmotnostní spektrum (m/e):

316 (M^+), 298, 231 a 213.

PMR (deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,83 (multiplet, terminální methyl),
4,37 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),
5,93 (multiplet, proton vinylového zbytku),
6,37 (široký signál, hydroxyl) a
6,87 (multiplet, proton arylového zbytku).

Analýza: pro $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{O}_2$

vypočteno:

79,70 % C, 10,19 % H;

nalezeno:

79,63 % C, 9,96 % H.

Příklad 4

3-[4-(1,1-Dimethylheptyl)-2-hydroxyfenyl]-cyklohex-3-en-1-ol

K roztoku 17,5 g (50 mmol) 3-[4-(1,1-dimethylheptyl)-2-hydroxyfenyl]cyklohex-3-enonu v 50 ml methanolu, ochlazenému na -18 °C, se přidá 1,9 g (50 mmol) natriumborohydridu. Reakční směs se 30 minut míchá, načež se vylije do 250 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a 250 ml etheru. Etherický extrakt se jednou promyje 250 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci 400 g silikagelu za použití 50 % etheru v pentanu jako elučního činidla, čímž se získá sloučenina uvedená v názvu.

Příklad 5

3-[4-(1,1-Dimethylheptyl)-2-hydroxyfenyl]-cyklohex-2-en-1-ol

K roztoku 70,0 g (0,20 mol) 3-[4-(1,1-di-

methylheptyl]-2-hydroxyfenyl]cyklohex-2-enonu ve 200 ml methanolu se při -18°C přidá 7,6 g (0,20 mol) natriumborohydridu. Reakční směs se 30 minut míchá, načež se vnese do 1 litru nasyceného roztoku chloridu sodného a 1 litru etheru. Etherický extrakt se jednou promyje 500 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci 500 g silikagelu za použití 50 % etheru v pentanu jako elučního činidla, čímž se získá sloučenina uvedená v názvu.

Příklad 6

3-[2-Hydroxy-4-(1,1-dimethylheptyl)fenyl]-1-methylencyklohexan

K 50% suspenzi natriumhydridu v minerálním oleji (2,28 g, 48 mmol), třikrát promyté vždy 25 ml pentanu, se přidá 90 ml suchého dimethylsulfoxidu, směs se 3/4 hodiny zahřívá na 70°C , načež se k ní v jediné dávce přidá 17,79 g (51 mmol) methyltri-fenylfosfoniumbromidu. Výsledný žlutý roztok se 30 minut míchá při 25°C , pak se k němu najednou přidá roztok 2,26 gramu (6,3 mmol) 3-[2-acetoxy-4-(1,1-dimethylheptyl)fenyl]cyklohexanonu v 90 ml dimethylsulfoxidu, reakční směs se další 1,5 hodiny míchá při teplotě 63 až 65°C , načež se vylije do 150 ml vody s ledem, obsahující 25 g hydrogenuhlíčitanu sodného, a extrahuje se třikrát vždy 50 ml etheru. Spojené etherické extrakty se vysuší síranem hořečnatým, odbarví se aktivním uhlím a zfiltrují se přes vrstvu silikagelu. Po odpaření se získá bezbarvý olejovitý materiál, který se chromatografuje na 75 g silikagelu za použití cyklohexanu jako elučního činidla. Nejprve se vymyjí nepolární nečistoty, načež se zvýšením polaritý elučního činidla (ether — cyklohexan 1:10) vymyje sloučenina uvedená v názvu, ve formě bezbarvého oleje.

Příklad 7

cis-3-[2-Benzyl oxy-4-(1,1-dimethylheptyl)fenyl]-trans-5-methylcyklohexanol a odpovídající trans,cis-isomer

K roztoku 300 mg (10,714 mmol) trans-3-[2-benzyl oxy-4-(1,1-dimethylheptyl)fenyl]-5-methylcyklohexanonu ve směsi 15 ml methanolu a 5 ml tetrahydrofuranu, ochlazenému na -78°C , se během 1 hodiny přidá 216 mg (5,68 mmol) natriumborohydridu. Reakční směs se ještě 2 hodiny míchá při teplotě -78°C , pak se ohřeje na teplotu místnosti a odpaří se ve vakuu. Zbytek se okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se etherem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým, odpaří se a zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci 50 g silikagelu za použití 30 % etheru v pentanu ja-

ko elučního činidla. Ze sloupce se vymyje nejprve 232 mg (77 %) trans-cis-isomeru a pak 45,9 mg (15 %) cis, trans-isomeru.

trans,cis-Isomer:

Hmotnostní spektrum (m/e):

422 (M^+), 337, 314, 229 a 91.

0,86 (multiplet, terminální methyl),
1,05 (dublet, $J = 7$ Hz, methyl na C5),
1,26 (singlet, geminální dimethyl),
3,70 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
4,05 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),
5,13 (singlet), methylenová skupina benzylového zbytku),
6,8 až 7,0 (multiplet, proton arylového zbytku) a
7,1 až 7,6 (multiplet, proton arylového zbytku a fenyl).

cis,trans-Isomer:

Hmotnostní spektrum (m/e):

422 (M^+), 337, 314, 229, 206 a 91.

PMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,9 (multiplet, terminální methyl),
1,05 (dublet, $J = 7$ Hz, methyl na C5),
3,1 až 4,3 (multiplet, methinová seskupení benzylového a karbinolového zbytku),
5,13 (singlet, methylenová skupina benzylového zbytku),
5,40 (singlet, hydroxyl) a
6,8 až 7,7 (multiplet, proton fenylového a arylového zbytku).

Příklad 8

cis-3-[2-Benzyl oxy-4-(1,1-dimethylheptyl)fenyl]-cis-5-methylcyklohexanol a odpovídající trans,trans-isomer

K roztoku 228 mg (0,543 mmol) cis-3-[2-benzyl oxy-4-(1,1-dimethylheptyl)fenyl]-5-methylcyklohexanonu v 10 ml methanolu, ochlazenému na -78°C , se během 2 hodin přidá 160 mg (4,21 mmol) natriumborohydridu. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a pak se vnese do směsi etheru a nasyceného roztoku chloridu sodného. Etherický extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se vyčistí preparativní chromatografií na deskách s tenkou vrstvou silikagelu (5 desek $20\text{ cm} \times 20\text{ cm} \times 0,5\text{ mm}$) za použití 50 % etheru v pentanu jako rozpouštědlového systému. Získá se 36 mg (16 %) trans,trans-isomeru ($R_f = 0,25$, silikagel, 33 % ether v petroletheru) a 168 mg cis,cis-isomeru ($R_f = 0,17$, silikagel, 33 % ether v petroletheru).

Příklad 9

cis-3-[4-(1,1-Dimethylheptyl)-2-hydroxyfenyl]-cis-5-methylcyklohexanol

K roztoku 896 mg (2,13 mmol) cis-3-[4-(1,1-dimethylheptyl)-2-hydroxyfenyl]-5-methylcyklohexanonu ve 30 ml methanolu, ochlazenému na -78°C , se přidá 895 mg (21,8 mmol) natriumborohydridu. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě -78°C , pak se ohřeje na teplotu místnosti a vnese se do směsi etheru a nasyceného roztoku chloridu sodného. Etherický extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se na olejovitý zbytek, který krystalizací z pentanu poskytne 589 mg (65 %) sloučeniny uvedené v názvu.

Teplota tání 113 až 114°C .

IČ (chloroform):

3636, 3390, 1631 a 1592 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):

332 (M^+), 314, 247, 229 a 95.

PMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

1,21 (singlet, geminální dimethyl),
2,95 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
3,82 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku), 5,62 (singlet, hydroxyl),
6,82 (multiplet, proton arylového zbytku) a
7,12 (dublet, $J = 8\text{ Hz}$, proton arylového zbytku).

Analýza: pro $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_2$

vypočteno:

79,46 % C, 10,91 % H

nalezeno:

79,79 %, 10,62 % H.

Analogickým způsobem se z příslušných výchozích látek získají následující sloučeniny:

cis-3-[4-(1,1-Dimethylheptyl)-2-hydroxyfenyl]-cis-5-ethylcyklohexanol

Tento produkt se připraví ve výtěžku 0,74 gramu (74 %) z 1,00 g (2,30 mmol) cis-3-[4-(1,1-dimethylheptyl)-2-hydroxyfenyl]-5-ethylcyklohexanonu.

Teplota tání 110 až 111°C .

IČ (chloroform):

3636, 3367, 1631 a 1587 cm^{-1} .

PMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,90 (multiplet, terminální methyly),
1,22 (singlet, geminální dimethyl),
2,95 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
3,85 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),
5,59 (singlet, hydroxyl),
6,85 (multiplet, proton arylového zbytku) a
7,10 (dublet, $J = 8\text{ Hz}$, proton arylového zbytku).

Analýza: pro $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_2$

vypočteno:

79,71 % C, 11,05 % H;

nalezeno:

79,41 % C, 10,71 % H.

cis-3-[4-(1,1-Dimethylheptyl)-2-hydroxyfenyl]-cis-5-n-propylcyklohexanol

Tento produkt se připraví ve výtěžku 0,954 g (71 %) z 1,34 g (3,74 mmol) cis-3-[4-(1,1-dimethylheptyl)-2-hydroxyfenyl]-5-n-propylcyklohexanonu.

Teplota tání 103 až 104°C (z pentanu).

IČ (chloroform):

3636, 3378, 1626 a 1587 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):

360 (M^+), 342, 275, 257 a 161.

PMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,90 (multiplet, terminální methyly),
1,22 (singlet, geminální dimethyl),
2,95 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
3,82 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),
5,42 (singlet, hydroxyl),
6,85 (multiplet, proton arylového zbytku) a
7,08 (dublet, $J = 8\text{ Hz}$, proton arylového zbytku).

Analýza: pro $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_2$

vypočteno:

79,94 % C, 11,19 % H;

nalezeno:

79,88 % C, 11,22 % H.

cis-3-[4-(1,1-Dimethylheptyl)-2-hydroxyfenyl]-cis-5-n-hexylcyklohexanol

Tento produkt se připraví z 1,20 g (3,00 mmol) cis-3-[4-(1,1-dimethylheptyl)-2-hydroxyfenyl]-5-n-hexylcyklohexanonu. Po vyčištění na sloupci 120 g silikagelu za použití 50 % etheru v pentanu jako elučního činidla se shora uvedený produkt získá v

kvantitativním výtěžku jako olej obsahující stopy odpovídajícího trans, trans-isomeru.

IČ (chloroform):

3623, 3355, 1626 a 1585 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):

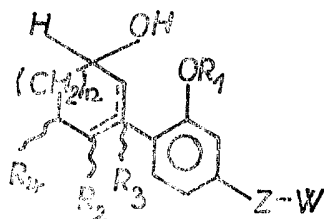
402 (M^+), 384, 317 a 299.

PMR (deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,90 (multiplet, terminální methyly),
1,22 (singlet, geminální dimethyl),
2,97 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
3,85 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),
4,32 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku v trans,trans-isomeru),
5,58 (široký siglet, hydroxyl), 6,85 (multiplet, proton arylového zbytku) a
7,09 (dublet, $J = 8 \text{ Hz}$, proton arylového zbytku).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů 3-(2-hydroxy-4-subst.fenyl)cykloalkanolů obecného vzorce



ve kterém

přerušovaná čára představuje popřípadě přítomnou dvojnou vazbu v některé z naznačených poloh, přičemž přítomnost této dvojně vazby vylučuje přítomnost substituentu R_3

R_1 znamená atom vodíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, benzylovou skupinu, skupinu $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ a její mono- a di-sodné a draselné soli, skupinu $-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ a její sodnou a draselnou sůl, nebo skupinu $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}_5\text{R}_6$, kde p je číslo o hodnotě 1 až 4, symboly R_5 a R_6 buď nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo R_5 a R_6 společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří pěti- nebo šestičlenný heterocyklický kruh vybraný ze skupiny zahrnující piperidinový zbytek, pyrrolový zbytek, pyrrolidinový zbytek, morfolinový zbytek a N-alkylpiperazinový zbytek obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku,

R_2 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,

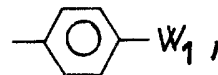
R_3 je-li přítomen, znamená atom vodíku,

R_4 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

Z představuje alkylenovou skupinu s 1 až 13 atomy uhlíku nebo zbytek vzorce

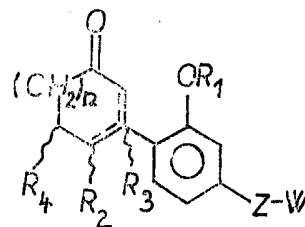
$-(\text{alk}_1)_m-\text{O}-(\text{alk}_2)_n-$, kde (alk_1) a (alk_2) znamenají vždy alkylenovou skupinu s 1 až 13 atomy uhlíku s tím, že součet atomů uhlíku ve skupinách $(\text{alk}_1) + (\text{alk}_2)$ není vyšší než 13, a m a n mají vždy hodnotu 0 nebo 1,

W znamená atom vodíku, pyridylovou skupinu nebo zbytek vzorce



kde W_1 znamená atom vodíku, fluoru nebo chloru, a

n má hodnotu 0, 1, 2 nebo 3 s tím, že má-li n hodnotu 0, představuje R_4 atom vodíku, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce



ve kterém

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Z , W , n a přerušovaná čára mají shora uvedený význam, nechá reagovat s hydridem kovu.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako hydrid kovu použije natriumborohydrid, tri-sek.butylborohydrid draselný, lithiumborohydrid, diisobutylaluminiumhydrid nebo lithiualuminiumhydrid, a redukce se provádí při teplotě od -70 do $+30$ $^{\circ}\text{C}$.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako redukční činidlo použije natriumborohydrid a reakce se provádí při teplotě od -40 do $+30$ $^{\circ}\text{C}$ za použití methanolu, ethanolu nebo vody jako rozpouštědla.

4. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako redukční činidlo použije tri-sek.butylborohydrid a reakce se provádí při teplotě pod -50 $^{\circ}\text{C}$ v suchém tetrahydrofuranu jako rozpouštědle.