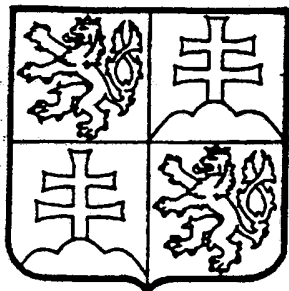


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA

(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA

VYNÁLEZU

(12)

(21) 4078-91.G

(13) A3

(51) C 07 C 50/04
A 61 K 31/12

(22) 27.12.91

(32) 01.08.84, 08.01.85

(31) 84/393, 85/3

(33) JP, JP

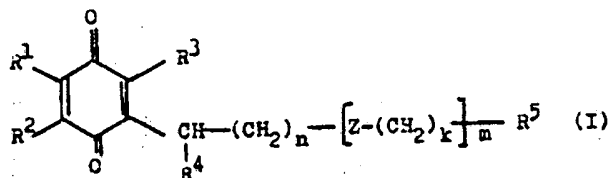
(40) 16.12.92

(71) Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka, JP;

(72) Terao Shinji, Osaka, JP;
Maki Yoshitaka, Kyoto, JP;

(54) Deriváty chinonu

(57) Deriváty chinonu obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo methylovou nebo alkoxylovou skupinu, nebo R^1 a R^2 spolu navzájem spojené znamenají skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, R^3 značí atom vodíku nebo methylovou skupinu, R^4 je alifatická, aromatická nebo heterocyklická skupina, která může být substituovaná, R^5 je methyl nebo methoxyskupina, hydroxymethylová skupina, která může být substituovaná, nebo karboxylová skupina, která může být esterifikovaná nebo amidovaná, Z je skupina představovaná ethylenovou, ethenylenovou skupinou, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ nebo aromatická nebo heterocyklická skupina, n je celé číslo 0 až 10, m je celé číslo 0 až 3 a k je celé číslo 0 až 5, za předpokladu však, že v případě, kdy m je 2 nebo 3, mohou se Z a k měnit libovolně v rozsahu v hranatých závorkách opakované jednotky, nebo jejich hydrochinonová forma.



Deriváty chinonu

Oblast techniky

Příjmení	UČAD	6. 11. 92	008386
Pracovní číslo	OBJEVY		

Vynález se týká nových derivátů chinonu, které mají terapeutické a profylaktické účinky proti bronchiálnímu astmatu, alergii bezprostředního typu, různým druhům zánětů, arterioskleroze, endotoxinovému šoku spojenému s bakteriální infekcí, atd., způsobu jejich výroby a farmaceutických směsí je obsahujících a mohou se používat v oboru medicíny.

Dosavadní stav techniky

Až doposud se považovalo za nesnadné uskutečnit efektivně léčení nebo prevenci bronchiálního astmatu. V posledních letech se zjistilo, že SRS-A (slow-reacting substance of anafylaxis, tj. pomalu reagující látka anafylaxe), která je dlouho známá jako jeden z důležitých chemických zprostředkovatelů pro hypertenzivitu bezprostředního typu a astma, je složená z metabolitů 5-lipoxygenázy kyseliny arachidonové, zejména leukotrienů, které přitahují pozornost. Leukotrieny jsou mocným chemickým sprostředkovatelem pro alergickou nebo zánětlivou reakci a uvažuje se, že způsobuje hlavně stahování periferních vzdušných cest v plicích, při čemž souvisí s dýchací úzkostí, která provází bronchiální astma. Leukotrieny mají také schopnosti zvyšovat kapilární propustnost a silně způsobovat chemotaktickou aktivitu leukocytů a jsou úzce spojeny s edémem a celulární infiltrací, jež jsou typickými příznaky zánětů. Při jejich mohutném vasokonstrikčním účinku se u nich dále předpokládá, že přispívají popřípadě k výskytu srdeční nedostatečnosti a anginy pectoris. Podle toho, jakmile byl objasněn patologicko-fyziologický význam leukotrienů, jak je uvedeno shora, započalo se s výzkumem důležitosti 5-lipoxygenázy, která je klíčem pro biosyntézu leukotrienů.

Jako sloučeniny projevující inhibiční aktivitu 5-lipoxygenázy byly již známé flavonové sloučeniny, chinonové

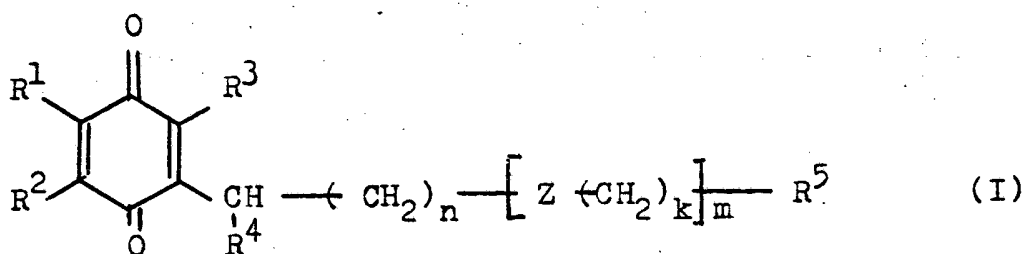
sloučeniny (U.S. patent č. 4 271 083, vyložená EPC č. 21 841 a U.S. patent č. 4 358 461), katecholové sloučeniny [Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 8, 654-655 (1981)], fenol, flavonové sloučeniny [Biochem. Biophys. Res. Commun., 116, 612-618 (1983)], acetylenové sloučeniny [Enr. J. Biochem., 139, 577-583 (1984)], atd., avšak všechny uvedené sloučeniny zdaleka nevyhovují přiměřeně v termínech drogového metabolismu a dosažení biodynamiky.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou nové chinonové sloučeniny, které projevují menší pravděpodobnost podléhat inaktivaci vlivem metabolického systému a vykazují dlouhodobější působící účinnost, než známé sloučeniny, u nichž bylo uvedeno, že mají 5-lipoxygenázovou inhibiční aktivitu.

Tento vynález se týká:

1. Chinonových derivátů obecného vzorce I



ve kterém

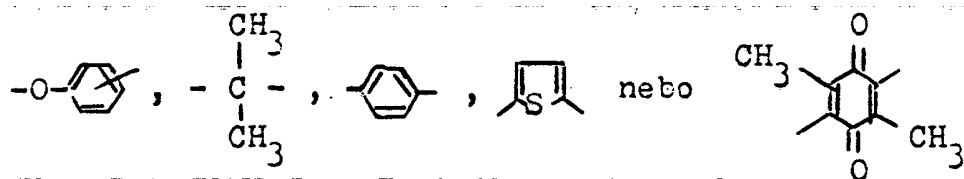
R^1 a R^2 jsou stejné nebo rozdílné a značí nezávisle atom vodíku nebo methylovou či methoxylovou skupinu, nebo R^1 a R^2 společně tvoří skupinu $\text{---CH=CH---CH=CH---}$,

R^3 je atom vodíku nebo methylová skupina,

R^4 znamená alifatickou, aromatickou nebo heterocyklickou skupinu, popřípadě substituovanou,

R^5 značí methylovou nebo methoxylovou skupinu, hydroxymethylovou skupinu, popřípadě substituovanou, nebo karboxylovou skupinu, popřípadě esterifikovanou nebo amidovanou,

Z je skupina representovaná $\text{---C}\equiv\text{C---}$, ---CH=CH--- ,



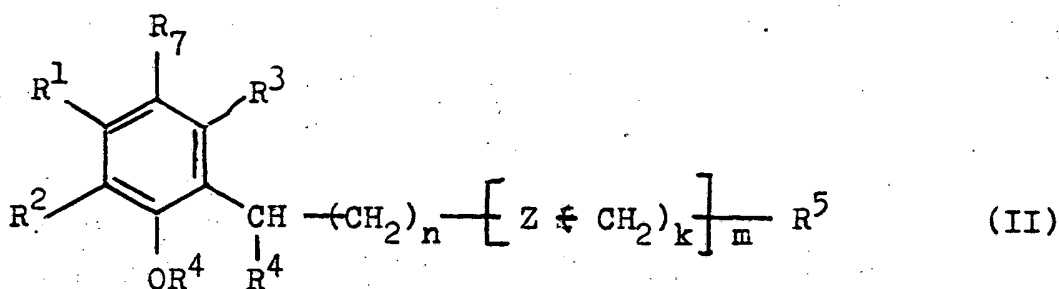
n znamená celé číslo 0 až 10,

m je celé číslo 0 až 3 a

k je celé číslo 0 až 5

za předpokladu však, že v případě, kdy je 2 nebo 3, Z a k se mohou libovolně měnit v závorkované opakující se jednotce, nebo se vynález týká jejich hydrochinonové formy,

2. způsobu výroby chinonového derivátu obecného vzorce I, který se vyznačuje tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{Z}, k, m$ a n mají shora uvedené významy,

R^6 je atom vodíku, methylová, methoxymethylová, benzylová nebo 2-tetrahydropyranylová skupina a

R^7 znamená atom vodíku, hydroxylovou, methoxylovou, methoxymethoxylovou, benzyloxylovou nebo 2-tetrahydropyranyloxylovou skupinu,

uvede v reakci s oxidačním činidlem, a

3. farmaceutických směsí, které obsahují sloučeninu obecného vzorce I nebo její hydrochinonovou formu jako aktivní složku.

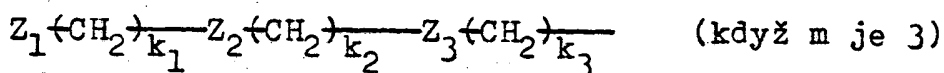
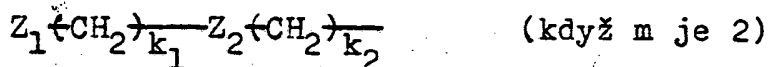
Ve shora uvedeném obecném vzorci I zahrnuje alifatická skupina představovaná R^4 například alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl a t-butyl, alkenylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, jako je vinyl a allyl, a cykloalkylové skupiny se 3 až 7 atomy uhlíku, jako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a cykloheptyl; aromatická skupina

zahrnuje například arylové skupiny, jako je fenylová a naftylová skupina; heterocyklická skupina zahrnuje 5 nebo 6členný kruh obsahující alespoň jeden atom kyslíku nebo alespoň jeden atom síry jako atom nebo atomy tvořící kruh, a jako provedení heterocyklické skupiny se může uvést například thienyl (2-thienyl, 3-thienyl) a furyl (2-furyl, 3-furyl). Tyto aromatické a heterocyklické skupiny mohou mít 1 až 5, s výhodou 1 až 3, substituentů v libovolných polohách kruhů. Mezi takové substituenty patří například hydroxylová skupina, atomy halogenu, jako fluoru, chloru a bromu, alkylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, jako je methyl a ethyl, alkoxy skupiny, s 1 až 3 atomy uhlíku, jako je methoxy skupina a ethoxy skupina, a acetylová, fenylová, p-tolylová, m-tolylová, pyridylová (2-pyridylová, 3-pyridylová), 3-pyridylmethyl, benzoylová, methylenedioxylová, trimethylenová, 1-imidazolylová a 1-imidazolylmethyl ($\text{N}=\text{N}-\text{CH}_2-$) skupina. Je-li alifatickou skupinou cykloalkylová skupina, může mít 1 až 5, s výhodou 1 až 3, substituentů v kterékoliv z poloh kruhu. Takové substituenty zahrnují alkylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, jako je methyl a ethyl.

Hydroxymethyl, skupina představovaná R^5 může být substituovaná a zahrnuje například nesubstituovanou hydroxymethyl, skupinu jakož i methoxymethyl, oxymethyl, acetoxy-methyl, nitroxyskupinu, aminokarbonyloxymethyl, substituovaný aminokarbonyloxymethyl (např. methylaminokarbonyloxymethyl, ethylaminokarbonyloxymethyl, dimethylaminokarbonyloxymethyl, fenylaminokarbonyloxymethyl) a cyklický aminokarbonyloxymethyl (např. morfolinokarbonyloxymethyl, piperizinokarbonyloxymethyl, atd.); a jako substituovaná esterifikovaná karboxylová skupina se mohou například uvést alkoxykarbonyly se 2 až 5 atomy uhlíku, jako je methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, propoxykarbonyl a butoxykarbonyl, a aryloxykarbonyly se 7 až 8 atomy uhlíku, jako je fenoxycarbonyl. Amidovaná karboxylová skupina představovaná R^5 může být dána substituovanými aminokarbonyly, jež mají jejich aminoskupinu substituovanou, a také cyklickými aminokarbonyly. Substituenty pro aminoskupinu takových substituovaných aminokarbonylů zahrnují například

alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methyl, ethyl, propyl a butyl, aryly se 6 až 10 atomy uhlíku (které mohou mít další substituent nebo substituenty, jako hydroxyskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, halogen, methyl a methoxyskupinu, v libovolných polohách na kruhu), jako je fenyl a naftyl, a hydroxyl. Specifické příklady amidovaných karboxylových skupin zahrnují například aminokarbonyl, mono- nebo di-alkylaminokarbonyl mající 2 až 4 atomy uhlíku (např. methylaminokarbonyl, ethylaminokarbonyl, isopropylaminokarbonyl, dimethylaminokarbonyl), fenylaminokarbonyl, substituovaný fenylaminokarbonyl (p-hydroxyfenylaminokarbonyl, p-methoxyfenylaminokarbonyl, m-chlorfenylaminokarbonyl), difenylaminokarbonyl, hydroxyaminokarbonyl, N-hydroxy-N-methylaminokarbonyl a N-hydroxy-N-fenylaminokarbonyl. Cyklický aminokarbonyl zahrnuje například morfolinokarbonyl a piperizinokarbonyl.

Když m je 2 nebo 3, lze skupinu $[-Z-(CH_2)_k]_m$ znázornit následovně:



kde Z_1 , Z_2 a Z_3 jsou stejné nebo rozdílné a jednotlivě mají význam Z, a k_1 , k_2 a k_3 jsou stejné nebo rozdílné a mají jednotlivě význam k.

V případě, kdy R^2 ve sloučenině I je karboxylová skupina, může být sloučenina I a její hydrochinonová forma ve formě fyziologicky přijatelné soli, jako je sůl alkalického kovu (např. sodná sůl, draselná sůl) nebo sůl kovu alkalické zeminy (např. vápenatá sůl, hořečnatá sůl).

Sloučenina obecného vzorce I podle tohoto vynálezu se může vyrábět reakcí sloučeniny obecného vzorce II s oxidačním činidlem.

Pokud se jedná o oxidaci sloučeniny obecného vzorce II, závisí druh oxidačního činidla, kterého se používá, a příslušné reakční podmínky na substituentech R^6 a R^7 ve vzorci II.

Sloučenina obecného vzorce II, ve kterém R^6 a R^7 znamenají jednotlivě atom vodíku, zejména fenolová sloučenina,

se může snadno přeměnit na chinonovou sloučeninu I použitím Fremyho soli jako oxidačního činidla. V takovém případě pohybuje se množství Fremyho soli, kterého je nutno použít, v rozsahu 2 až 4 molů na mol sloučeniny II. Jako rozpouštědla se s výhodou používá například methanol, acetonitril, ethanol, dioxyn, 1,2-dimethoxymethan a jejich vodné roztoky. Reakční teplota je 10 až 80 °C, zatím co reakční doba pohybuje se obvykle v rozmezí 2 až 10 hodin.

Sloučeninu obecného vzorce II, v němž R^6 znamená atom vodíku a R^7 je hydroxyskupina, zejména hydrochinonovou sloučeninu, lze snadno převést na chinonovou sloučeninu I použitím mírného oxidačního činidla, jako je vzduch, kyslík, Fremyho sůl, chlorid železitý, síran železitý, peroxid vodíku a perkyseliny. Tyto reakce se provádějí obvykle v přítomnosti rozpouštědla. Jako uvedené rozpouštědlo lze uvést například methanol, acetonitril, dioxan, 1,2-dimethoxyethan a vodné rozpouštědlové soustavy složené z těchto organických rozpouštědel a vody. Používá-li se jako oxidovadla vzduchu nebo kyslíku, vede se reakce za udržování pH reakčního roztoku na neutrálním až slabě alkalickém pH (pH 7,0 až pH 9,0). Aby se pH mohlo udržovat, používá se vhodný pufr (např. fosfátový pufr). Reakční teplota se pohybuje v rozsahu od -10 °C do 30 °C a reakční doba činí obvykle až 24 hodin.

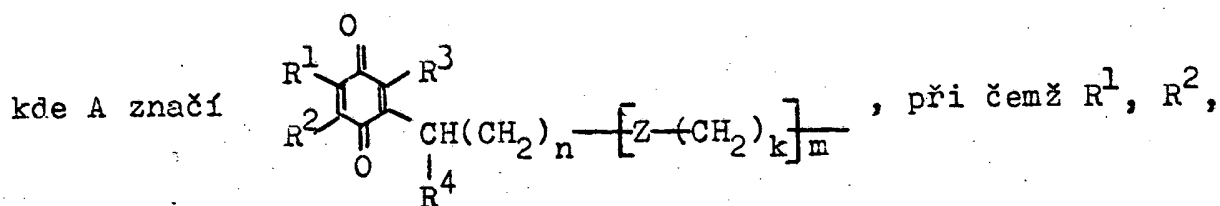
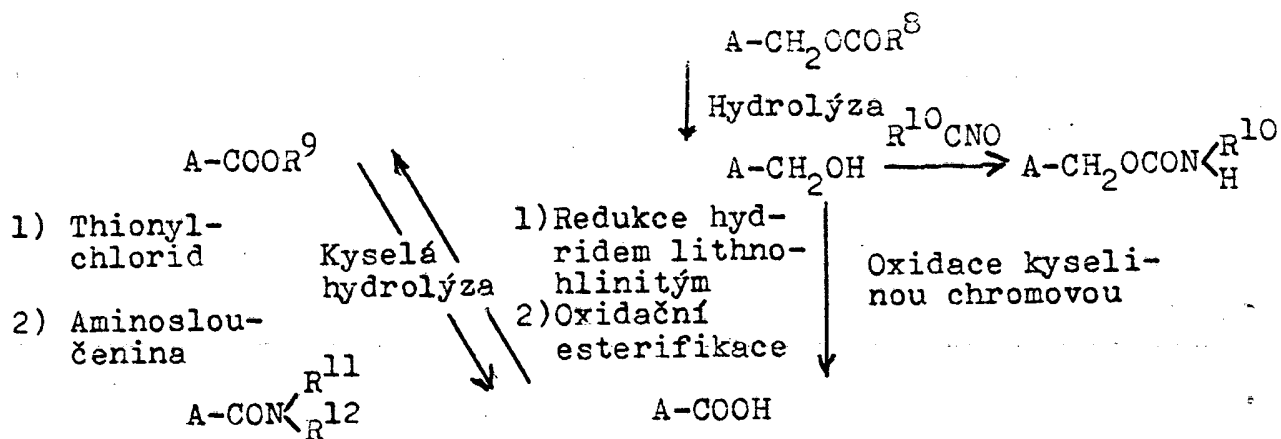
V případech, kdy se jako oxidovadla používá chloridu železitého, síranu železitého, Fremyho soli, peroxidu vodíku a perkyseliny (např. peroctové kyseliny, m-chlorperbenzové kyseliny), je množství použitého oxidovadla s výhodou v rozmezí 1 až 4 molů na jeden mol sloučeniny II. Reakční teplota je normálně -10 °C až 30 °C a reakční doba je obvykle do 1 hodiny.

Sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém R^6 znamená methyl, methoxymethyl, benzyl nebo 2-tetrahydropyranylovou skupinu a R^7 značí methoxyskupinu, benzyloxyskupinu nebo 2-tetrahydropyranyloxyskupinu, zejména hydrochinonové dietherové sloučeniny, se mohou snadno převádět na chinonové sloučeniny I použitím kysličníku stříbrného (Ag_2O) nebo dusič-

nanu ceričitoamonného (dále uváděného zkráceně jako "CAN") jakožto oxidovadla. V případě kysličníku stříbrného (AgO), když se ho používá, provádí se reakce při teplotě v rozsahu $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ve vodě nebo vodném organickém rozpouštědle (např. dioxanu nebo acetonitrilu) v přítomnosti kyseliny dusičné. V případě, že se jako oxidačního činidla používá CAN, uskutečňuje se reakce ve vodném organickém rozpouštědle (např. acetonitrilu nebo methanolu), zejména vodném acetonitrilu, v přítomnosti CAN, buď samotného nebo ve spojení s N-oxidem pyridin-2,6-dikarboxylové kyseliny, pyridin-2,4,6-trikarboxylové kyseliny nebo pyridin-2,6-dikarboxylové kyseliny, atd. Směšovací poměr CAN a shora popsaných pyridinkarboxylových kyselin je vhodný obvykle asi 1:1 (na jeden molární ekvivalent báze). Reakční teplota je v rozsahu $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž Z je skupina $-\text{CH}=\text{CH}-$, se mohou rovněž vyrábět redukcí sloučenin obecného vzorce I, v němž Z značí $-\text{C}\equiv\text{C}-$. Tato reakce se normálně provádí částečnou redukcí v rozpouštědle, jako je methanol, ethanol nebo ethylacetát, za použití chinolinu a Rindlerova katalyzátoru. Množství používaného katalyzátoru je v rozsahu $1/50$ až $1/5$ (hmotnostně) na mol výchozí sloučeniny, zatím co chinolin se používá v rozsahu $1/10$ až 2 (hmotnostně) vztaženo na hmotnost katalyzátoru. Reakční teplota se pohybuje v rozmezí $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a reakční doba je v rozsahu 1 až 4 hodin.

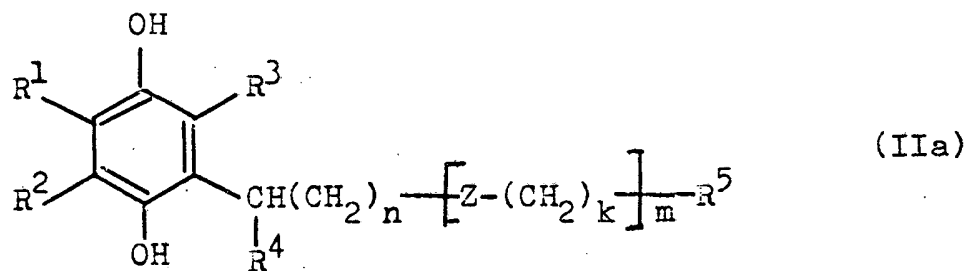
Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 znamená karbamoyloxymethyl, N-substituovaný-karbamoyloxymethyl, hydroxyaminokarbonyl, N-substituovaný-hydroxyaminokarbonyl, hydroxymethyl, karboxyl, alkoxykarbonyl, aminokarbonyl nebo substituovanou aminokarbonylovou skupinu, se mohou odvozovat od sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^5 je hydromethylová, karboxylová, alkoxykarbonylová nebo acyloxymethylová skupina, o sobě známými reakcemi, jak následuje:



R³, R⁴, n, m, k a Z mají shora uvedené významy; R⁸ a R⁹ jsou jednotlivě C₁₋₃ alkylové skupiny (např. methyl, ethyl, propyl, atd.); R¹⁰ je C₁₋₇ nižší alkylová skupina (např. methyl, ethyl, i-propyl, butyl, pentyl, hexyl, atd.) nebo arylová skupina (např. fenyl, naftyl, atd.); R¹¹ a R¹² jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo skupina představovaná R¹⁰.

Shora uvedeným způsobem vyráběná chinonová sloučenina I se může izolovat a shromáždit o sobě známými separačními a čisticími postupy (např. chromatografií, metodou krystalizace), atd.

Chinonovou sloučeninu I podle tohoto vynálezu lze snadno zaměnit hydrochinonovou sloučeninou obecného vzorce IIa



ve kterém všechny symboly mají shora definované významy, pokud se jedná o chinonové a hydrochinonové jádro chemickými nebo biochemickými oxidačními a redukčními reakcemi. Jelikož hydrochinonový derivát IIa je obecně citlivý na oxidaci kyslíkem, vzduchem, apod., používá se hydrochinonový derivát IIa

obvykle ve formě chinonové sloučeniny I jakožto stálé sloučeniny. Vzhledem ke skutečnosti, že chemická a biochemická výměna mezi hydrochinonovou sloučeninou IIa a chinonovou sloučeninou I nastává snadno, lze chinonovou sloučeninu I a hydrochinonovou sloučeninu IIa, když projevují farmakologické aktivity za fyziologických podmínek, pokládat za takové, že mají biologické ekvivalentní vlastnosti.

Chinonovou sloučeninu I lze snadno přeměnit na hydrochinonovou sloučeninu IIa provedením redukce o sobě známou metodou za použití mírného redukovačla, jako je hydrosulfit sodný, kyselý sulfit sodný a borohydrid sodný.

Chinonové sloučeniny I a IIa mají z hlediska struktury asymetrický střed alfa (α) uhlíku v pobočném řetězci chinonového jádra, což umožňuje existenci opticky aktivních sloučenin. Sloučeniny I a IIa podle tohoto vynálezu budou tudíž zahrnovat některé jejich opticky aktivní sloučeniny a racemickou sloučeninu.

Sloučenina I podle tohoto vynálezu projevuje účinek zlepšující metabolismus pro polynenasycené mastné kyseliny (kyselinu linolevou, kyselinu γ -linolenovou, kyselinu α -linolenovou, kyselinu arachidonovou, kyselinu dihomog γ -linolenovou, kyselinu eikosapentaenovou), zejména inhibiční aktivitu peroxidace mastných kyselin (antioxidační aktivitu) nebo inhibiční aktivitu 5-lipoxygenázy-metabolitů (např. leukotrienů, kyseliny 5-hydroxyeikosatetraenové, kyseliny 5-peroxyeikosatetraenové, lipoxinů, atd.) a má rovněž malou toxicitu při experimentech na zvířatech. U sloučenin I a IIa podle tohoto vynálezu se proto může předpokládat, že vyvíjejí terapeutické a profylaktické účinky u savců (myši, krys, králíků, opic, lidí, atd.) proti různým nemocem, jako je bronchiální astma, psoriáza (lupenka), zánět, alergie bezprostředního typu, arterioskleroza, atheroskleroza, imunní nedostatečnost a snížená odolnost proti bakteriálním infekcím. Uvedená sloučenina I je proto užitečná jako léčivo působící antiastmaticky, antialergicky, terapeuticky při psoriáze a zlepšuje metabolismus cerebrálního oběhu. Dále působí preventivně při koronární arteoskleroze, ztučnělých

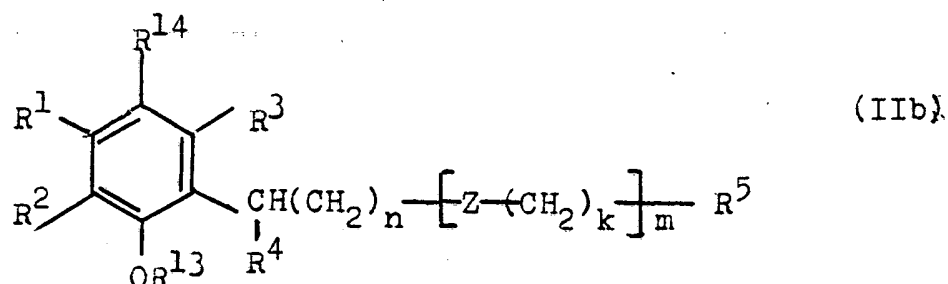
játrech, hepatidě, hepatocirhoze, hyperreaktivní pneumonitě, jako lék regulující imunitu, zvyšující ochranu proti bakteriální infekci a zlepšující prostaglandin-thromoxanový metabolismus. Sloučeniny I a IIa, u nichž je R^4 skupina, která obsahuje imidazolovou skupinu, projevují kromě shora popsaných účinků inhibiční účinek na tromboxanovou syntetázu a mohou se používat jako antitrombotický lék za účelem prevence a léčení například trombozy, srdečního infarktu, mozkových infarktů, srdeční nedostatečnosti arytmií apod.

Sloučenina podle tohoto vynálezu má malou toxicitu a lze ji bezpečně podávat orálně nebo parenterálně, jako takovou nebo ve formě farmaceutických směsí [např. tablet, kapslí (včetně měkkých kapslí a mikrokapslí), roztoků, injekčních roztoků, číplů], které se připravují smícháním sloučeniny s o sobě známými farmaceuticky přijatelnými nosiči, pomocnými látkami apod. Ačkoliv dávková hladina se mění podle podmínek, tj. stavu pacienta, který se léčí, způsobu podávání, stavu nemoci atd., podává se sloučenina, například v případě orálního podávání dospělým lidem s astmatem, s výhodou v jedné dávce obvykle asi 0,1 mg/kg až 20 mg/kg tělesné hmotnosti, především pak asi 0,2 mg/kg až 10 mg/kg tělesné hmotnosti, asi jednou až dvakrát.

Sloučeniny I a IIa podle tohoto vynálezu mají objemnou skupinu v alfa-poloze na uhlíkovém atomu v postranním řetězci chinonového nebo hydrochinonového jádra a vzhledem k této charakteristické struktuře jsou méně citlivé na inaktivační reakci vlivem metabolismu in vivo. Sloučenina může proto se udržovat v účinné koncentraci v krvi, čímž se dosahuje lepší účinnosti při snížených dávkových hladinách a delší doby účinnosti ve srovnání se známými chinonovými sloučeninami. Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^4 je funkční skupina obsahující imidazolovou skupinu, prokazuje specifické dvojité inhibiční účinky na 5-lipxygenázu a současně tromboxanovou syntetázu a jsou výhodné pro použití jako kardio-vaskulární léčivo.

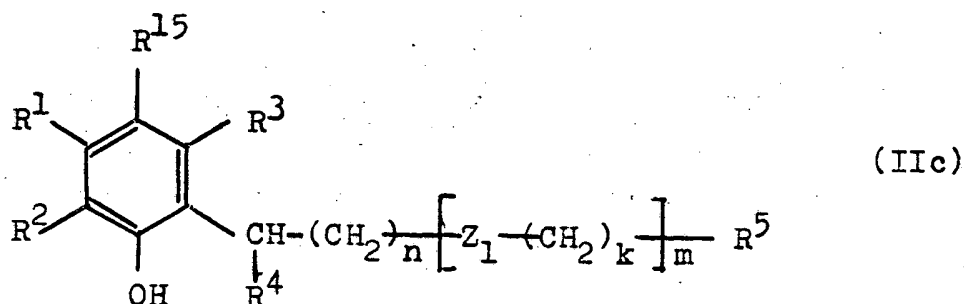
Sloučenina II se může vyrábět kteroukoliv z níže popsaných metod. Sloučeninu IIa lze získávat tak, že se sloučenina

obecného vzorce IIb

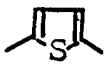
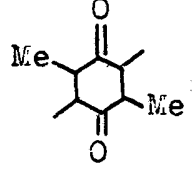


ve kterém R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Z , m a n mají shora uvedené významy, R^{13} je methoxymethyl, benzyl nebo 2-tetrahydropyranylová skupina, R^{14} je atom vodíku nebo methoxymethoxyloxy-skupina, benzyloxyskupina nebo 2-tetrahydropyranyloxyskupina, podrobí kyselé hydrolyze nebo katalytické redukci o sobě známými postupy, aby se odstranily ochranné skupiny.

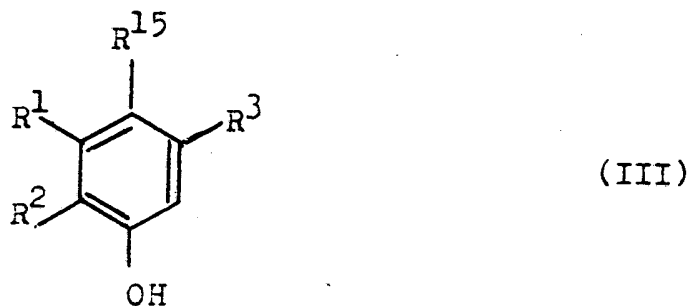
Kromě sloučenin II se může připravit sloučenina obecného vzorce IIc



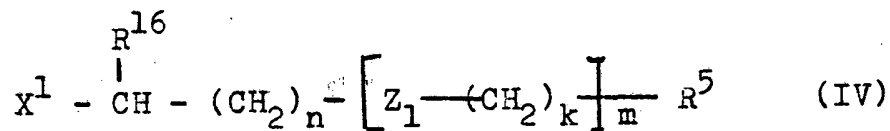
ve kterém R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , k , m a n mají shora uvedené významy, R^{15} je atom vodíku nebo hydroxylová skupina,

Z_1 je ,  nebo , tak, že se sloučenina

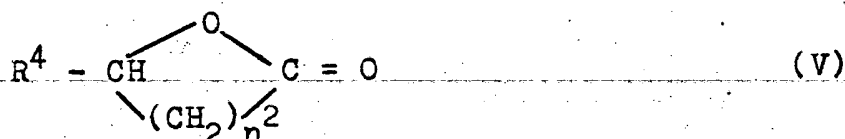
obecného vzorce III



ve kterém všechny symboly mají shora uvedené významy,
a sloučenina obecného vzorce IV



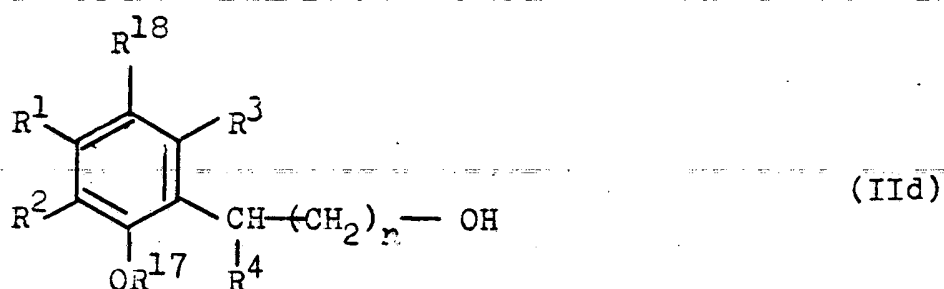
ve kterém k , m , n , R^5 a Z_1 mají shora uvedené významy, X^1 je hydroxyl, acetoxyskupina nebo nižší alkoxyskupina nebo atom halogenu, R^{16} je skupina představovaná R^4 nebo methoxyskupinou, podrobí kondenzaci v přítomnosti kyselého katalyzátoru. Kromě sloučenin IIc může se získata též sloučenina vzorce IIc, ve kterém R^5 je karboxylová skupina, a to tak, že se sloučenina III a sloučenina obecného vzorce V



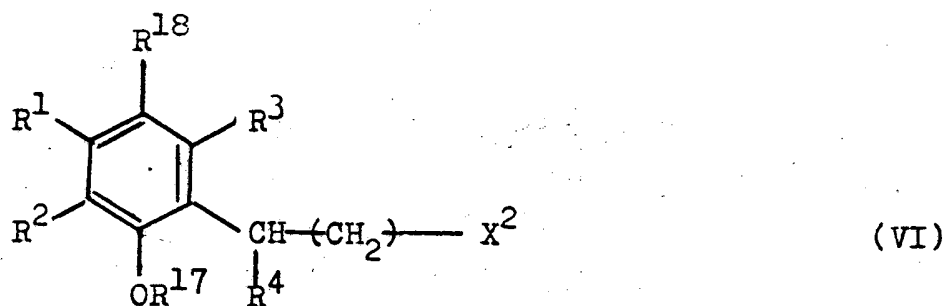
ve kterém R^4 má shora uvedený význam, n^2 je 2 nebo 3, podrobí kondenzaci v přítomnosti kyselého katalyzátoru. Tato kondenzační reakce se provádí v nepolárním rozpouštědle, např. methylenchloridu, chloroformu, benzenu, toluenu, isopropyletheru, 1,2-dichlorethanu, 1,1,2,2-tetrachlorethanu, v přítomnosti kyselého katalyzátoru, např. ethyletherátu fluoridu boritého, chloridu hlinitého, chloridu cíničitého, p-toluensulfonové kyseliny, D-kafrosulfonové kyseliny atd., v rozsahu teploty 10 až 100 °C.

Protože tato kondenzační reakce závisí na rozpustnosti sloučeniny III v rozpouštědle a reaktivitě kyselého katalyzátoru se sloučeninou IV nebo V, je třeba měnit reakční katalyzátor vhodně podle kombinace sloučenin III a IV nebo V. Množství katalyzátoru, které je nutno použít, pohybuje se v rozsahu asi 1/20 až 3,0 molů vztaženo na sloučeninu III. Tato reakce se provádí s výhodou za podmínek bez přístupu kyslíku. Reakce za podmínek bez přístupu kyslíku poskytuje fenolovou nebo hydrochinonovou sloučeninu IIc.

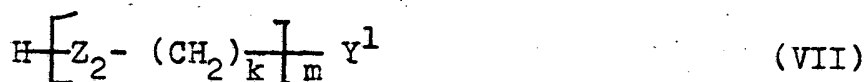
Sloučenina IIb se může vyrábět halogenací sloučeniny obecného vzorce IIId



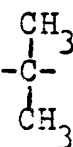
ve kterém R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a n mají shora uvedené významy, R^{17} je methyl, benzyl, 2-tetrahydropyranyl nebo methoxymethylová skupina, R^{18} je atom vodíku nebo methoxyskupina, benzyloxyskupina, 2-tetrahydropyranyloxyskupina nebo methoxymethyloxyskupina, čímž se získá sloučenina obecného vzorce VI



ve kterém R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{17} , R^{18} a n mají shora definované významy, X^2 je atom halogenu, která se potom kondenzuje se sloučeninou obecného vzorce VII



ve kterém k a m mají shora uvedené významy, Y^1 je atom vodíku nebo hydroxyl, karboxyl, alkoxykarbonyl nebo 2-tetrahydropyranyloxyskupina a Z_2 je $\text{---C}\equiv\text{C---}$ nebo ---O--- , v přítomnosti báze. U této kondenzační reakce se použité reakční podmínky mění podle Z ve sloučenině VII. V případě, kdy Z znamená skupinu $\text{---C}\equiv\text{C---}$, například n -butyllithium, hydrid sodný, hydrid draselný, amid sodný, apod. se používají jako zásadité činidlo. V případě, že Z značí skupinu ---O---  může se zase používat uhličitán draselný, hydroxid sodný, hydrid sodný apod.

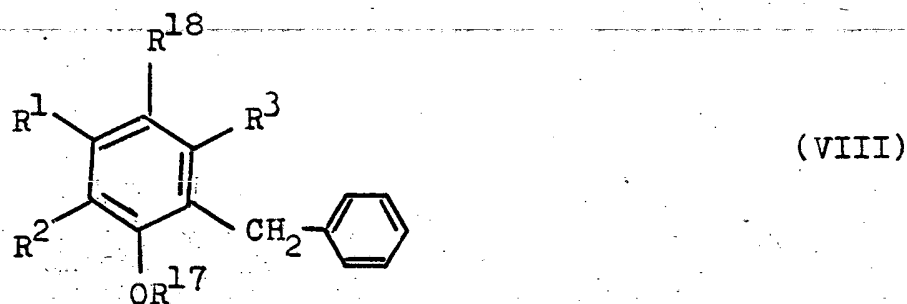
Sloučenina obecného vzorce II, v němž Z značí ---C--- 

a k je 0, při čemž R^5 znamená karboxyl nebo alkoxykarbonylovou skupinu, se může rovněž vyrábět tak, že se sloučenina VI a

isobutyryát podrobí kondenzaci v přítomnosti zásady. V takovém případě se jako báze používá s výhodou lithiumisopropylamid. Tato reakce se provádí v bezvodém rozpouštědle (např. diethyletheru nebo tetrahydrofuranu) v prostředí inertního plynu (např. argonu, helia nebo dusíku) v rozsahu teploty od -40°C do 30°C .

Sloučenina IIId se může vyrábět tak, že se fenolová nebo hydrochinonová hydroxylová skupina sloučeniny IIc podrobí buď methylaci, benzylaci, 2-tetrahydropyranylaci nebo methoxymethylační reakci, načež následuje o sobě obvyklá a známá redukčně alkoholizační reakce hydrátem lithnohlinitým.

Sloučenina IIId se může vyrábět také reakcí sloučeniny obecného vzorce VIII



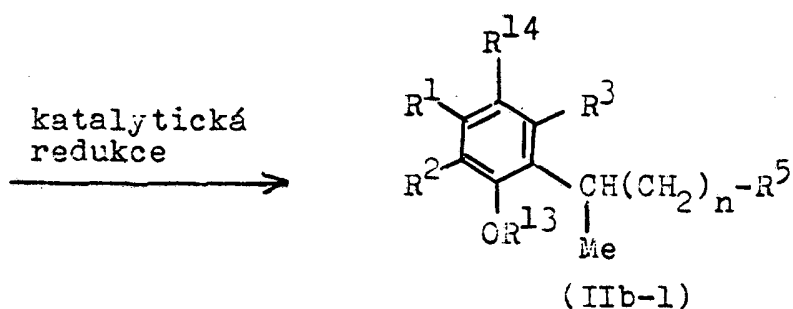
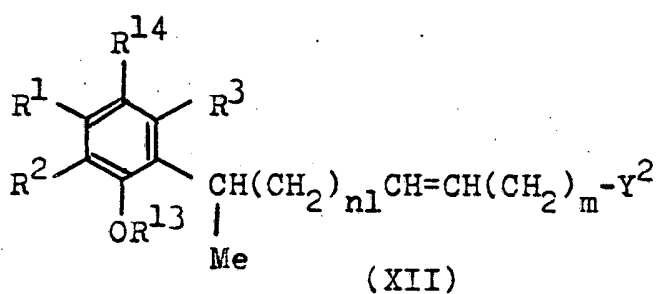
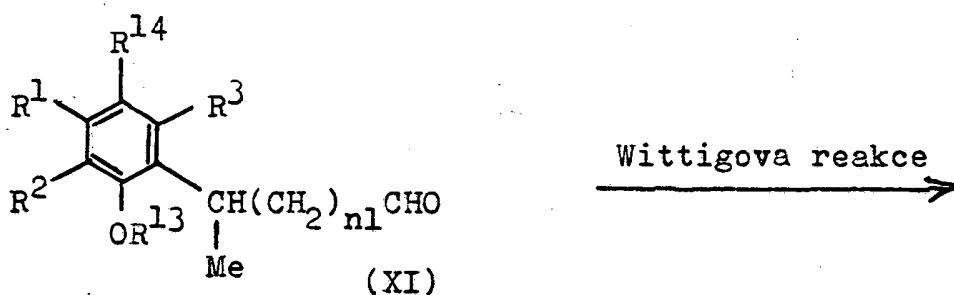
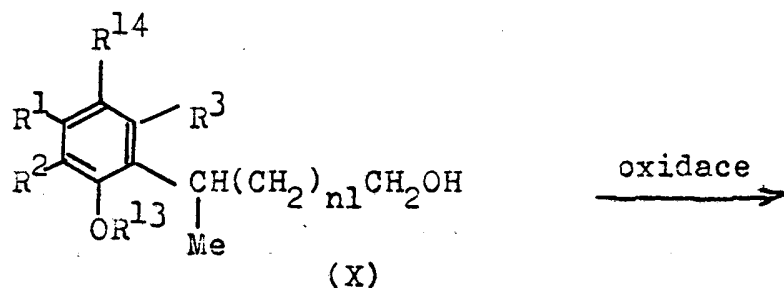
ve kterém R^1 , R^2 , R^3 , R^{17} a R^{18} mají shora definované významy, se sloučeninou obecného vzorce IX



ve kterém X^2 a n mají shora uvedené významy, Y^2 je atom vodíku, hydroxylová, 2-tetrahydropyranyloxylová nebo karboxylová skupina nebo skupina vzorce $-C(CH_3)_2COOH$.

Reakce sloučeniny VIII se sloučeninou IX, při níž se methylenová skupina benzylové skupiny přemění na anion v přítomnosti silné zásady (např. *n*-butyllithia, methylolithia, diisopropylamidu lithného, apod.) s následnou reakcí s ω -halogenalkylovým derivátem IX, poskytuje sloučeninu IIId. Tato reakce se provádí v bezvodém tetrahydrofuranu, diethyletheru nebo 1,2-dimethoxyethanu v přítomnosti tetramethylethylen-diaminu v teplotním rozsahu 0°C až 70°C . Výhodné teplotní podmínky při reakci jsou v rozmezí teploty místnosti až 65°C .

Sloučenina IIb-1, která se skládá ze sloučeniny IIb, v níž R^4 znamená methylovou skupinu a m je 0, se může připravovat o sobě známou reakcí:



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^{13} , R^{14} , m , n , Y^2 a R^5 mají shora definované významy a n je celé číslo 1 až 5.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1 (sloučenina č. 1)

D-kafr-10-sulfonová kyselina (0,1 g) se přidá do toluenového roztoku (50 ml) 2,3,5-trimethylhydrochinonu (3,1 g, 0,02 molu) a ethyl-6-acetoxy-6-(2-thienyl)hexanoátu (5,6 g, 0,02 molu) a směs se zahřívá při 60 °C po dobu 6,5 hodin za míchání. Po ochlazení se k reakčnímu roztoku přidá ethanol (100 ml) a 10% vodný roztok (20 ml) chloridu železitého, načež se reakční směs míchá 10 minut. Reakční produkt se extrahuje isopropyletherem a organická vrstva se promyje vodou, vysuší (nad síranem hořečnatým) a zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelovém sloupci a eluce se provádí směsí isopropylether-hexan (1:1), čímž se získá ethyl-6-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)-6-(2-thienyl)hexanoát (5,6 g, 76 %). Jeho typické fyzikální vlastnosti a údaje o spektru nukleární magnetické resonance jsou uvedeny v tabulce 1. Postupem podle tohoto příkladu se připraví sloučeniny č. 2 až 8.

Příklad 2 (sloučenina č. 9)

Do toluenu (80 ml) se přidá 2,3,5-trimethylhydrochinon (3,1 g, 0,02 molu) a kyselina 8-acetoxy-8-fenyl-oktanová (6,0 g, 0,021 molu), načež se za míchání přidává k reakční směsi při teplotě místnosti ethyletherát trifluoridu boritého (0,3 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 4 dny a potom se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v tetrahydrofuranu (50 ml) a k roztoku se přidá 10% vodný roztok chloridu železitého, aby se uskutečnila oxidace na chinonový derivát. Reakční produkt se extrahuje dvakrát ethylacetátem a organická vrstva se promyje vodou, vysuší a zahustí za sníženého tlaku. Výsledný surový produkt se chromatografuje na silikagelovém sloupci s následným promýváním isopropyletherem a chinonový derivát se překrystalizuje z isopropyletheru, čímž se získá 8-fenyl-8-(3,5,6-tri-

methyl-1,4-benzochinon-2-yl)oktanová kyselina (5,8 g, 78 %). Údaje charakterizující její typické fyzikální vlastnosti a spektrum nukleárně magnetické resonance jsou uvedeny v následující tabulce 1. Postupem podle tohoto příkladu se připraví sloučeniny č. 10 až 19 a 50 a 51.

Příklad 3 (sloučenina č. 20)

K toluenovému roztoku (50 ml) 2-methyl-1,4-naftohydrochinonu (3,6 g, 0,02 molu) a 6-ethoxy-6-(4-methoxyfenyl)hexanové kyseliny (5,6 g, 0,021 molu) se přidá D-kafr-10-sulfonová kyselina (0,1 g) a směs se zahřívá při 60 °C po dobu 18 hodin za míchání. Po ochlazení se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku a ke zbytku se potom přidá tetrahydrofuran (20 ml). K roztoku se přidá 10% vodný roztok chloridu železitého, načež se směs míchá 10 minut. Reakční produkt se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelovém sloupci a eluce se provádí isopropyletherem, čímž se získá 6-(3-methyl-1,4-naftochinon-2-yl)-6-(4-methoxyfenyl)hexanová kyselina (3,5 g, 45 %). Tento produkt se překrystalizuje z isopropyletheru. Údaje charakterizující jeho typické fyzikální vlastnosti a spektrum nukleární magnetické resonance jsou uvedeny v tabulce 1. Postupem podle tohoto příkladu se připraví dále sloučenina č. 21.

Příklad 4 (sloučenina č. 22)

D-Kafr-10-sulfonová kyselina (0,1 g) se přidá do toluenového roztoku (60 ml) 2,3,5-trimethylhydrochinonu (3,1 g, 0,02 molu) a 6-hydroxy-6-(4-methoxyfenyl)hexanové kyseliny (5,0 g, 0,021 molu) a směs se zahřívá za míchání při 70 °C po 20 hodin. Reakční roztok se odpaří za sníženého tlaku a přidá se tetrahydrofuran (50 ml), aby se zbytek rozpustil. Potom se přidá další 10% vodný roztok chloridu železitého a směs se míchá při teplotě místnosti 10 minut. Reakční produkt

se extrahuje ethylacetátem a organická vrstva se promyje vodou, vysuší a potom zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelovém sloupci za eluce isopropyletherem, čímž se získá 6-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)-6-(4-methoxyfenyl)hexanová kyselina (5,1 g, 76 %). Údaje charakterizující její typické fyzikální vlastnosti a spektrum nukleárně magnetické resonance jsou uvedeny v následující tabulce 1. Postupem podle tohoto příkladu se dále připraví sloučeniny č. 23 až 34 a 68.

Příklad 5

Do 1,2-dichlorethanového roztoku (20 ml) hydrochinonu (0,5 g, 4,5 mmolů) a 4-fenylbutyllaktonu (0,8 g, 4,9 mmolů) se přidá chlorid hlinitý (0,7 g, 5,2 molů) a směs se zahřívá za míchání při 60 °C po 3 hodiny. Po ochlazení se k reakčnímu roztoku přidá kyselina 2N-chlorovodíková (40 ml), načež se směs míchá 10 minut. Reakční roztok se extrahuje ethylacetátem a organická vrstva se promyje vodou, vysuší a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelovém sloupci a promývání se uskutečňuje směsí isopropylether-ethylacetát (1:1), čímž se získá 4-fenyl-4-(1,4-dihydroxy-2-fenyl)máselná kyselina (0,6 g, 49 %) v podobě olejovité látky. Spektrum nukleární magnetické resonance: δ 2,43(4H), 4,24(1H), 6,60(3H), 7,30(5H).

Příklad 6 (sloučenina č. 35)

Do 1,2-dichlorethanového roztoku (20 ml) 2,3,5-trimethylhydrochinonu (1,5 g, 0,01 molu) se přidá chlorid hlinitý (1,4 g, 0,01 molu) a směs se zahřívá při 80 °C. K míchanému roztoku se v průběhu 2 hodin přidá po kapkách 1,2-dichlorethanový roztok (10 ml) 4-fenylbutyrolaktonu (1,6 g, 0,01 molu) a reakce se provádí za stejných podmínek po dobu dalších 18 hodin. Po ochlazení se k reakčnímu roztoku přidá 2N kyselina chlorovodíková (40 ml), načež se směs míchá 10 minut a potom se reakční produkt extrahuje isopropyletherem.

Organická vrstva se promyje vodou, vysuší a odpaří a zbytek se rozpustí v tetrahydrofuranu (30 ml). Do roztoku se přidá 10% vodný roztok (5 ml) chloridu železitého, načež se směs míchá 10 minut při teplotě místnosti a potom se reakční produkt extrahuje dvakrát ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší a zahustí za sníženého tlaku a zbytek se chromatografuje na sloupci naplněném silikagelem, načež se promývá (eluuje) isopropyletherem, čímž se získá kyselina 4-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)-4-fenylmásečná (1,2 g, 38 %). Data charakterizující její typické fyzikální vlastnosti a spektrum nukleární magnetické resonance jsou uvedeny v tabulce 1. Postupem podle tohoto příkladu se připraví dále sloučeniny 36 až 38.

Příklad 7 (sloučenina č. 40)

K toluenovému roztoku (80 ml) 2,3-dimethoxy-6-methyl-1,4-hydrochinonu (5,5 g, 0,03 molu) a 5-fenyl-5-valerolaktonu (5,3 g, 0,05 molu) se při teplotě místnosti přidá po kapkách diethyletherát fluoridu boritého (0,25 ml) a reakční směs (roztok) se míchá při 50 °C po 20 hodin, načež se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v tetrahydrofuranu (20 ml) a k roztoku se přidá 10% roztok vodný (10 ml) chloridu železitého, načež následuje míchání po dobu 10 minut. Reakční produkt se extrahuje ethylacetátem a organická vrstva se promyje vodou, vysuší a zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelovém sloupci a promývání se uskutečňuje isopropyletherem, čímž se získá kyselina 5-(5,6-dimethoxy-3-methyl-1,4benzochinon-2-yl)-5-fenylmásečná (6,5 g, 57 %). Tento produkt se překrystalizuje ze směsi isopropylether-ethylacetát. Data charakterizující jeho typické vlastnosti a spektrum nukleární magnetické resonance jsou uvedena v tabulce 1. Postupem podle tohoto příkladu se připraví dále sloučenina č. 39.

Příklad 8 (sloučenina č. 41)

4-Fenyl-4-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)butanová kyselina (1,2 g) se rozpustí v ethanolu (50 ml) a k roztoku se přidá thionylchlorid (0,4 ml), načež se směs míchá při teplotě místnosti 4 hodiny. Po zahuštění reakčního roztoku za sníženého tlaku se výsledný zbytek rozpustí v isopropyletheru a organická vrstva se promyje vodou, vysuší a zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelovém sloupci a předmětná sloučenina se vymývá isopropyletherem, čímž se získá ethyl-4-fenyl-4-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)butanoát (1,1 g, 84 %). Hodnoty charakterizující jeho typické fyzikální vlastnosti a spektrum nukleárně magnetické resonance jsou uvedeny v následující tabulce 1. Postupem podle tohoto příkladu se připraví dále sloučenina č. 42.

Příklad 9 (sloučenina č. 43)

Diethylether fluoridu boritého (0,5 ml) se přidá k toluenovému roztoku (100 ml) 2-methyl-1,4-hydronaftochinonu (3,5 g, 20 mmolů) a 1,6-diacetoxyhexylbenzenu (6,0 g, 21 mmolů) a směs se míchá při 60 °C 20 hodin. Po oddestilování rozpouštědla se zbytek rozpustí v tetrahydrofuranu (50 ml) a k roztoku se přidá 10% vodný roztok chloridu železitého. Reakce probíhá při teplotě místnosti 10 minut. Reakční produkt se extrahuje ethylacetátem a organická vrstva se promyje vodou, vysuší a zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelovém sloupci a eluce se provádí směsí isopropylether-ethylacetát (1:1), čímž se získá 6-acetoxy-1-(3-methyl-1,4-naftochinon-2-yl)-1-fenylhexan (3,0 g, 38 %). Hodnoty charakterizující jeho typické fyzikální vlastnosti a spektrum nukleárně magnetické resonance jsou uvedeny v tabulce 1. Postupem podle tohoto příkladu se připraví dále sloučenina č. 44.

Příklad 10 (sloučenina č. 45)

7-(2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylfenyl)-7-fenylheptanol (1,85 g, 5,0 mmolů) se rozpustí ve směsném roztoku acetonitrilu (12 ml) a vody (6 ml), načež se k roztoku přidá po kapkách ochlazený roztok dusičnanu ceričitoamonného (8,22 g, 5 x 3 mmoly) v 50% vodném acetonitrilu (16 ml) za chlazení ledem v průběhu 20 minut. V míchání se pokračuje po dobu dalších 20 minut za chlazení ledem, načež se za sníženého tlaku oddestiluje acetonitril a ke zbytku se přidá isopropylether, aby se provedla extrakce. Isopropyletherová vrstva se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší (síranem hořečnatým) a odpaří. Zbylý roztok se chromatografuje na silikagelovém sloupci a vyčistí se promýváním isopropyletherem, čímž se získá 7-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochino-2-yl)-7-fenylheptanol (1,53 g, 90 %). Údaje charakterizující jeho typické fyzikální vlastnosti a spektrum nukleární magnetické resonance jsou uvedeny v následující tabulce 1. Postupem podle tohoto příkladu se dále připraví sloučeniny č. 9, 10, 35, 36, 46 až 55 a 64 až 67.

Příklad 11 (sloučenina č. 56)

Rozpouštědlová směs acetonitrilu (12 ml) a vody (6 ml) se přidá ke 2,01 g (5,0 mmolů) 7-(2,3,4,5-tetramethoxy-6-methylfenyl)-7-fenylheptanolu a 2,51 g (5 x 3 mmoly) kyseliny 2,6-pyridinkarboxylové, načež se vzniklé směsi přidá po kapkách v průběhu 20 minut za chlazení ledem ochlazený roztok 8,22 g (5 x 3 mmoly) dusičnanu ceričitoamonného v 50% vodném acetonitrilu (16 ml). S mícháním se pokračuje po dalších 20 minut za chlazení ledem a potom se nerozpustná látka odfiltruje a acetonitril se oddestiluje za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá isopropylether, aby se provedla extrakce. Isopropyletherová vrstva se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší (síranem hořečnatým) a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelovém sloupci za promývání směsí isopropylether/ethylacetát, čímž se získá 1,56 g (84 %)

7-(5,6-dimethoxy-3-methyl-1,4-benzochinon-2-yl)-7-fenylheptanolu. Data charakterizující jeho typické fyzikální vlastnosti a spektrum nukleární magnetické resonance jsou uvedena v tabulce 1. Postupem podle tohoto příkladu se čále připraví sloučenina č. 57.

Příklad 12 (sloučenina č. 58)

K 1,20 g (3,68 mmolům) 6-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)-6-fenylhexanolu a 0,90 g (3,68 x 3 mmoly) kyanátu draselného se přidá toluen (10 ml). Směs se míchá při teplotě místnosti a v průběhu 5 minut se k ní přidá 1,38 g (3,68 x 3,3 mmoly) kyseliny trifluoroctové. Po 5 minutách se reakční teplota zvýší na 40 °C a směs se míchá při 35 až 40 °C po dobu 3 hodin. Po přidání vody se nerozpustná látka odfiltruje a k filtrátu se přidá isopropylether, aby se provedla extrakce. Organická vrstva se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší (síranem hořečnatým) a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelovém sloupci za promývání isopropyletherem, čímž se získá 0,79 g (58 %, po překrystalizování z isopropyletheru) 6-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)-6-fenylhexylkarbamátu. Údaje charakterizující jeho typické fyzikální vlastnosti a spektrum nukleární magnetické resonance jsou uvedeny v následující tabulce 1. Postupem podle tohoto příkladu se připraví též sloučenina č. 59.

Příklad 13 (sloučenina č. 60)

Dávka 35 μ l (3 x 1/10 mmolu) chloridu cíničitého se přidá k roztoku 6-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)-6-fenylhexanolu (0,98 g, 3,0 mmoly) a methylisokyanátu (0,17 g, 3,0 mmoly) v dichlormethanu (10 ml) při teplotě místnosti a směs se míchá 30 minut. Přidáním ledové vody se reakce zastaví a provede se extrakce. Dichlormethanová vrstva se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší (síranem hořečnatým) a odpaří. Zbytek se chromatografuje na

sloupci silikagelu za promývání isopropyletherem, čímž se získá 1,09 g (95 %, po překrystalizování z isopropyletheru) N-methyl-6-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)-6-fenyl-hexylkarbamátu. Údaje charakterizující jeho typické fyzikální vlastnosti a spektrum nukleární magnetické resonance jsou uvedeny v tabulce 1. Postupem podle tohoto příkladu se dále připraví sloučenina č. 61.

Příklad 14 (sloučenina č. 62)

Rindlerův katalyzátor (90 mg) a chinolin (15 μ l) se přidají do roztoku 7-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)-7-fenyl-2-heptyn-1-olu (1,01 g, 3,0 mmoly) v ethylacetátu (20 ml) a při teplotě místnosti se provede katalytická redukce. Po 3 hodinách, kdy absorpce (73 ml) vodíku povětšinou ustane, se reakce zastaví a katalyzátor se odfiltruje. Ethylacetát se oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se chromatografuje na silikagelovém sloupci a promývá isopropyletherem, čímž se získá (Z)-7-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)-7-fenyl-2-hepten-1-ol (0,95 g, 94 %). Údaje charakterizující jeho typické fyzikální vlastnosti a spektrum nukleární magnetické resonance jsou uvedeny v následující tabulce 1.

Příklad 15 (sloučenina č. 52)

K roztoku 7-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)-7-fenyl-2-heptyn-1-olu (1,01 g, 3,0 mmolů) v acetonu (15 ml) se při teplotě místnosti přidá v průběhu 15 minut Jonesovo činidlo (2,25 ml). Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu dalších 30 minut a aceton se oddestiluje za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidají isopropylether a voda a provede se extrakce. Isopropyletherová vrstva se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší (síranem hořečnatým) a odpaří. Zbytek se překrystalizuje z isopropyletheru, čímž se získá kyselina 7-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)-7-fenyl-2-heptynoová (0,71 g, 68 %). Údaje charakterizující její typické fyzikální vlastnosti a spektrum nukleární mag-

netické resonance jsou uvedeny v tabulce 1.

Příklad 16 (sloučenina č. 63)

K roztoku 0,92 g (2,0 mmolů) 4- $\overline{7}$ -(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)-7-fenylheptoxybenzoové kyseliny v dichlormethanu (10 ml) se přidá 0,44 ml (2 x 3 mmoly) thionylchloridu a 8 μ l dimethylformamidu, načež se reakční směs míchá při 40 °C 1 hodinu. Rozpouštědlo se oddestiluje a zbytek se rozpustí v tetrahydrofuranu (10 ml), načež se směs ochladí ledem. Po přidání 0,21 g (2 x 1,5 mmolu) hydrochloridu hydroxylaminu se k reakční směsi přidá roztok 0,34 g (2 x 2 mmoly) kyselého uhličitanu sodného ve vodě (5 ml), načež se směs míchá za chlazení ledem 15 minut. Tetrahydrofuran se oddestiluje za sníženého tlaku a ke zbytku se přidá ethylacetát, aby se provedla extrakce. Ethylacetátová vrstva se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší (síranem hořečnatým) a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelovém sloupci za promývání ethylacetátem, čímž se získá kyselina 4- $\overline{7}$ -(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)-7-fenylheptoxybenzohydroxamová (0,86 g, 91 %). Údaje charakterizující její typické fyzikální vlastnosti a spektrum nukleární magnetické resonance jsou uvedeny v tabulce 1.

Příklad 17 (sloučenina č. 68)

6N Kyselina chlorovodíková (10 ml) se přidá k roztoku ethyl-6-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)-6-(2-thienyl)hexanoátu (1,7 g, 4,5 mmolů) v tetrahydrofuranu (10 ml), načež se reakční směs míchá za zahřívání na 70 °C po dobu 17 hodin. Po ochlazení se ke směsi přidá isopropylether a organická vrstva se promyje dvakrát vodou, vysuší a zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelovém sloupci a promývání se uskutečňuje směsí isopropylether/ethylacetát (1:1), načež se provede překrystalizování z isopropyletheru. Získá se kyselina 6-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)-6-(2-thienyl)hexanová (1,1 g, 70 %).

Údaje charakterizující její typické fyzikální vlastnosti a spektrum nukleární magnetické resonance jsou uvedeny v tabulce 1.

Příklad 18 (sloučenina č. 73)

K tetrahydrofuranovému roztoku (50 ml) obsahujícímu 10-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)-10-fenyldekanóátu, (2,4 g, 6 mmolů), se přidá hydrid lithnohlinitý (1,0 g, 27 mmolů), načež se směs míchá 3 hodiny za zahřívání na 60 °C. Po ochlazení reakčního roztoku se přidá voda, aby se reakce zastavila, a potom se přidá 2N chlorovodíková kyselina pro úpravu pH na hodnotu 4,0. Ke směsi se přidá 10% vodný roztok chloridu železitého (5 ml) a reakce se nechá probíhat při teplotě místnosti 10 minut. K reakčnímu roztoku se přidá ethylacetát a provede se extrakce. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší a zahustí za sníženého tlaku, načež se zbytek chromatografuje na silikagelovém sloupci za promývání směsí isopropylether-ethylacetát (1:1). Získá se 10-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)-10-fenyldekan-1-ol (2,0 g). Údaje charakterizující jeho typické fyzikální vlastnosti a spektrum nukleární magnetické resonance jsou uvedeny v tabulce 1. Postupem podle tohoto příkladu se připraví dále sloučeniny č. 74 až 84.

Příklad 19 (sloučenina č. 69)

K roztoku 1,2-dichlorethanu (10 ml), obsahujícímu kyselinu 6-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)-6-fenylhexanovou (0,7 g, 2 mmoly), se přidá thionylchlorid (2 ml). Následuje míchání při 60 °C po dobu 1 hodiny. Reakční roztok se zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v 1,2-dichlorethanu (20 ml). K roztoku se přidají hydrochlorid hydroxylaminu (0,5 g) a potom nasycený vodný roztok (20 ml) kyselého uhličitanu sodného, načež se směs míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. K reakčnímu roztoku se přidá ethylacetát, aby se extrahoval produkt, a organická vrstva

se promyje vodou, vysuší a odpaří. Výsledný zbytek se chromatografuje na silikagelovém sloupci a promývání se uskutečňuje směsí isopropylether-ethylacetát (1:1), načež se předmětná sloučenina překrystalizuje ze směsi isopropylether-ethylacetát (1:1), čímž se získá 6-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)-6-fenylhexanhydroxamová kyselina (0,7 g, 96 %). Údaje charakterizující její typické fyzikální vlastnosti a spektrum nukleární magnetické resonance jsou uvedeny v tabulce 1. Postupem podle tohoto příkladu se dále připraví sloučeniny č. 70 až 72.

Příklad 20 (sloučenina č. 77)

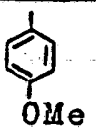
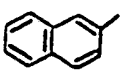
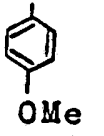
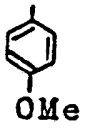
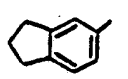
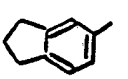
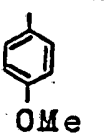
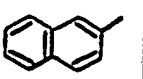
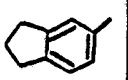
6N Chlorovodíková kyselina (20 ml) se přidá k tetrahydrofuranovému roztoku (20 ml), obsahujícímu 1-acetoxy-6-(3-methyl-1,4-naftochinon-2-yl)-6-fenylhexan (2,8 g, 7,2 mmolů), načež se roztok míchá 5 hodin při zahřívání na 70 °C. Po ochlazení se k reakčnímu roztoku přidá ethylacetát a organická vrstva se oddělí, promyje vodou, vysuší a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelovém sloupci za promývání směsí isopropylether-ethylacetát (1:1), načež se předmětná sloučenina překrystalizuje z isopropyletheru. Získá se 1-hydroxy-6-(3-methyl-1,4-naftochinon-2-yl)-6-fenylhexan (2,1 g). Údaje charakterizující jeho typické fyzikální vlastnosti a spektrum nukleární magnetické resonance jsou uvedeny v následující tabulce 1. Postupem podle tohoto příkladu se dále připraví sloučeniny č. 75, 79 a 81.

V následující tabulce 1 jsou uvedena data charakterizující typické vlastnosti fyzikální a spektrum nukleární magnetické resonance sloučenin připravených postupy podle shora uvedených příkladů. Teploty tání nejsou korigovány.

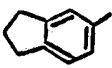
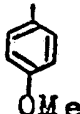
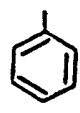
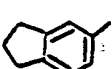
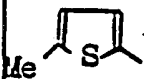
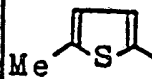
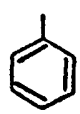
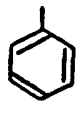
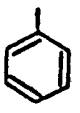
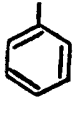
Tabulka 1 (pokračování)

Slou- čení- na č.	Podle pří- kladu č.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	n	Molekulový vzorec	T. t. (°C) fyzik. vlast.
9	2,10	Me	Me		COOH	6	C ₂₃ H ₂₈ O ₄	34-35
10	2,10	Me	Me		COOH	4	C ₂₁ H ₂₄ O ₄	125- 126
11	2	Me	Me		COOH	8	C ₂₅ H ₃₂ O ₄	48-50
12	2	-CH=CH- CH=CH-			COOH	4	C ₂₃ H ₂₂ O ₄	169- 170
13	2	-CH=CH- CH=CH-			COOH	4	C ₂₁ H ₂₀ O ₄ S	159- 160
14	2	-CH=CH- CH=CH-			COOH	6	C ₂₅ H ₂₆ O ₄	99- 100
15	2	-CH=CH- CH=CH-			COOH	8	C ₂₇ H ₃₀ O ₄	46-47
16	2	MeO	MeO		COOH	4	C ₂₁ H ₂₄ O ₆	73-74
17	2	MeO	MeO		COOH	4	C ₁₉ H ₂₂ O ₆ S	51-52
18	2	MeO	MeO		COOH	6	C ₂₃ H ₂₈ O ₆	79-80

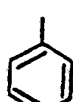
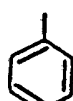
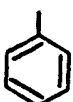
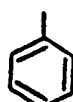
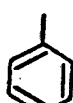
Tabulka 1 (pokračování)

Slou- čení- na č.	Podle pří- kladu č.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	n	Molekulový vzorec	T. t. (°C) fyzik. vlast.
19	2	MeO	MeO		COOH	8	C ₂₅ H ₃₂ O ₆	49-50
20	3	-CH=CH- CH=CH-			COOH	4	C ₂₄ H ₂₄ O ₅	55-56
21	3	Me	Me		COOH	5	C ₂₆ H ₂₈ O ₄	126- 127
22	4	Me	Me		COOH	4	C ₂₂ H ₂₆ O ₅	74-75
23	4	Me	Me		COOH	5	C ₂₃ H ₂₈ O ₄	110- 111
24	4	Me	Me		COOH	5	C ₂₅ H ₃₀ O ₄	133 - 135
25	4	Me	Me		COOH	6	C ₂₆ H ₃₂ O ₄	olej
26	4	-CH=CH- CH=CH-			COOH	5	C ₂₅ H ₂₆ O ₅	144- 145
27	4	-CH=CH- CH=CH-			COOH	5	C ₂₈ H ₂₆ O ₄	163- 164
28	4	-CH=CH- CH=CH-			COOH	5	C ₂₇ H ₂₈ O ₄	121- 122

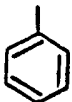
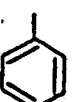
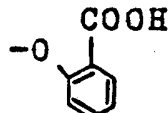
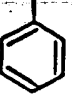
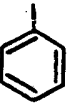
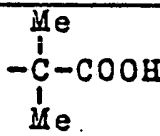
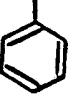
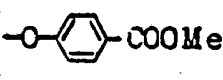
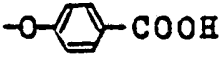
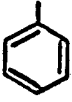
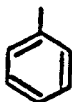
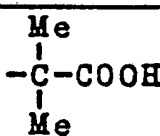
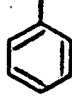
Tabulka 1 (pokračování)

Slou- čení- na č.	Podle pří- kladu č.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	n	Molekulový vzorec	T. t. (°C) fyzik. vlast.
29	4	-CH=CH- CH=CH-			COOH	6	C ₂₈ H ₃₀ O ₄	olej
30	4	MeO	MeO		COOH	4	C ₂₂ H ₂₅ O ₇	olej
31	4	MeO	MeO		COOH	5	C ₂₂ H ₂₆ O ₆	92-93
32	4	MeO	MeO		COOH	6	C ₂₆ H ₃₂ O ₆	olej
33	4	Me	Me		COOH	5	C ₂₁ H ₂₆ O ₄ S	77-78
34	4	-CH=CH- CH=CH-			COOH	5	C ₂₂ H ₂₄ O ₄ S	104- 105
35	6, 10	Me	Me		COOH	2	C ₁₉ H ₂₀ O ₄	142- 143
36	6, 10	Me	Me		COOH	3	C ₂₀ H ₂₂ O ₄	144- 145
37	6	-CH=CH- CH=CH-			COOH	2	C ₂₁ H ₁₈ O ₄	88-89
38	6	-CH=CH- CH=CH-			COOH	3	C ₂₂ H ₂₀ O ₄	157- 158

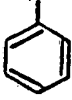
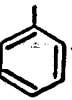
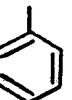
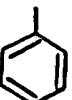
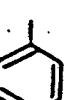
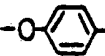
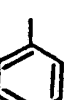
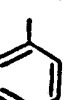
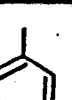
Tabulka 1 (pokračování)

Slou- čení- na č.	Podle pří- kladu č.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	n	Molekulový vzorec	T. t. (°C) fyzik. vlast.
39	7	MeO	MeO		COOH	2	C ₁₉ H ₂₀ O ₆	127- 128
40	7	MeO	MeO		COOH	3	C ₂₀ H ₂₂ O ₆	100- 101
41	8	Me	Me		COOEt	2	C ₂₁ H ₂₄ O ₄	64-65
42	8	-CH=CH- CH=CH-			COOEt	2	C ₂₃ H ₂₂ O ₄	97-98
43	9	-CH=CH- CH=CH-			OAc	5	C ₂₅ H ₂₆ O ₄	olej
44	9	-CH=CH- CH=CH-			OAc	5	C ₂₆ H ₂₈ O ₅	olej
45	10	Me	Me		OH	6	C ₂₂ H ₂₈ O ₃	olej
46	10	Me	Me		OH	3	C ₁₉ H ₂₂ O ₃	olej
47	10	Me	Me		OH	5	C ₂₁ H ₂₆ O ₃	olej
48	10	Me	Me		OH	8	C ₂₄ H ₃₂ O ₃	olej

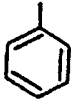
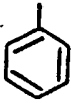
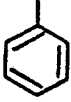
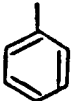
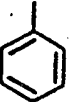
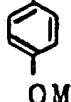
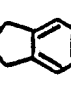
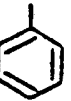
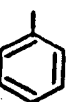
Tabulka 1 (pokračování)

Slou- čení- na č.	Podle pří- kladu č.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	n	Molekulový vzorec	T. t. (°C) fyzik. vlast.
49	10	Me	Me		CH ₃	5	C ₂₂ H ₂₈ O ₂	olej
50	2, 10	Me	Me		COOH	5	C ₂₂ H ₂₆ O ₄	128- 129
51	2, 10	Me	Me			2	C ₂₅ H ₂₄ O ₅	175- 177
52	10, 15	Me	Me		-C≡C·COOH	3	C ₂₂ H ₂₂ O ₄	134- 136
53	10	Me	Me			4	C ₂₄ H ₃₀ O ₄	112- 113
54	10	Me	Me			6	C ₃₀ H ₃₄ O ₅	75-76
55	10	Me	Me			6	C ₂₉ H ₃₂ O ₅	126- 127
56	11	MeO	MeO		OH	6	C ₂₂ H ₂₈ O ₅	olej
57	11	MeO	MeO			4	C ₂₄ H ₃₀ O ₆	110- 112
58	12	Me	Me		OCONH ₂	5	C ₂₂ H ₂₇ O ₄	125- 126

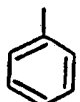
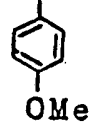
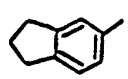
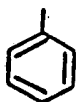
Tabulka 1 (pokračování)

Slou- čení- na č.	Podle pří- kladu č.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	n	Molekulový vzorec	T.t. (°C) fyzik. vlast.
59	12	Me	Me		OCONH ₂	6	C ₂₃ H ₂₉ NO ₄	72-73
60	13	Me	Me		OCONHMe	5	C ₂₃ H ₂₉ NO ₄	135- 136
61	13	Me	Me		OCONHMe	6	C ₂₄ H ₃₁ NO ₄	86-87
62	14	Me	Me		$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ -\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	3	C ₂₂ H ₂₆ O ₃	olej
63	16	Me	Me		-O-  -CONHOH	6	C ₂₉ H ₃₃ NO ₅	amorf- ní
64	10	Me	Me		$\begin{array}{c} -\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{C} \\ \equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	3	C ₂₇ H ₃₀ O ₃	olej
65	10	Me	Me		-C≡C·CH ₂ OH	3	C ₂₂ H ₂₄ O ₃	84-85
66	10	Me	Me		-C≡C·CH ₂ CH ₂ OH	4	C ₂₄ H ₂₈ O ₃	olej
67	10	Me	Me		-C≡C·CH ₂ OH	6	C ₂₅ H ₃₀ O ₃	olej
68	4,17	Me	Me		COOH	4	C ₁₉ H ₂₂ O ₄ S	120- 121

Tabulka 1 (pokračování)

Slou- čení- na č.	Podle pří- kladu č.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	n	Molekulový vzorec	T. t. (°C) fyzik. vlast.
69	19	Me	Me		CONHOH	4	C ₂₁ H ₂₅ NO ₄	59-60
70	19	Me	Me		CON $\begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{Me} \end{smallmatrix}$	4	C ₂₂ H ₂₇ NO ₄	olej
71	19	Me	Me		CON $\begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{phenyl} \end{smallmatrix}$	4	C ₂₇ H ₂₉ NO ₄	96-97
72	19	Me	Me		CON $\begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{phenyl} \end{smallmatrix}$	6	C ₂₉ H ₃₃ NO ₄	olej
73	18	Me	Me		OH	9	C ₂₅ H ₃₄ O ₃	olej
74	18	Me	Me		OH	5	C ₂₂ H ₂₈ O ₄	olej
75	18,20	Me	Me		OH	5	C ₁₉ H ₂₂ O ₃ S	olej
76	18	Me	Me		OH	7	C ₂₆ H ₃₄ O ₃	olej
77	18,20	$\begin{smallmatrix} -\text{CH}=\text{CH}- \\ \text{CH}=\text{CH}- \end{smallmatrix}$			OH	5	C ₂₃ H ₂₄ O ₃	127- 128
78	18	$\begin{smallmatrix} -\text{CH}=\text{CH}- \\ \text{CH}=\text{CH}- \end{smallmatrix}$			OH	7	C ₂₅ H ₂₈ O ₃	olej

Tabulka 1 (pokračování)

Slou- čení- na č.	Podle pří- kladu č.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	n	Molekulový vzorec	T.t. (°C) fyzik. vlast.
79	18,20	-CH=CH- CH=CH-			OH	5	C ₂₄ H ₂₆ O ₄	olej
80	18	MeO	MeO		OH	5	C ₁₉ H ₂₄ O ₅ S	olej
81	18,20	MeO	MeO		OH	5	C ₂₁ H ₂₆ O ₅	30-31
82	18	MeO	MeO		OH	5	C ₂₂ H ₂₈ O ₆	olej
83	18	MeO	MeO		OH	7	C ₂₆ H ₃₄ O ₅	olej
84	18	MeO	MeO		OH	9	C ₂₅ H ₃₄ O ₅	42-43

Tabulka 1 (pokračování)

Slou- čenina č.	Spektrum nukleární magnetické resonance, hodnota δ (ppm), TMS jako interní standard
1	1.21(3H,t), 1.10-1.80(4H,m), 2.00(6H,s), 2.07(3H,s), 2.00-2.40(4H,m), 4.09(2H,q), 4.47(1H,t), 6.89(2H,m), 7.12(1H,m)
2	1.20(3H,t), 1.10-1.80(4H,m), 1.95(3H,s), 1.97(3H,s), 2.04(3H,s), 2.00-2.40(4H,m), 4.09(2H,q), 4.29(1H,t), 7.24(5H,m)
3	1.19(3H,t), 1.10-1.80(4H,m), 2.22(3H,s), 2.00-2.40(4H,m), 4.07(2H,q), 4.65(1H,t), 6.95(2H,m), 7.13(1H,m), 7.70(2H,m), 8.01(2H,m)
4	1.10-1.80(12H,m), 1.97(6H,s), 2.04(3H,s), 2.00-2.40(4H,m), 3.64(3H,s), 4.29(1H,t), 7.24(5H,m)
5	1.18(3H,t), 1.10-1.80(4H,m), 2.20(3H,s), 2.00-2.40(4H,m), 4.07(2H,q), 4.48(1H,t), 7.28(5H,m), 7.66(2H,m), 8.05(2H,m)
6	1.21(3H,t), 1.10-1.80(4H,m), 2.03(3H,s), 2.00-2.30(4H,m), 3.96(6H,s), 4.08(2H,q), 4.45(1H,t), 6.81(2H,m), 7.12(1H,m)
7	1.21(3H,t), 1.10-1.80(4H,m), 2.03(3H,s), 2.00-2.30(4H,m), 4.06(6H,s), 4.08(2H,q), 4.27(1H,t)

Tabulka 1 (pokračování)

Slou- čenina č.	Spektrum nukleární magnetické resonance, hodnota δ (ppm). TMS jako interní standard
8	1.10 1.80(12H,m), 2.02(3H,s), 2.00-2.40((4H,m), 3.64(3H,s), 4.01(6H,s), 4.27(1H,t), 7.24(5H,m), 7.24(5H,m)
9	1.10-1.80(8H,m), 1.97(6H,s), 2.00-2.40(2H,m), 2.04(3H), 2.31(2H), 4.29(1H), 7.24(5H), 10.9(1H)
10	1.10-1.60(2H), 1.67(2H), 1.97(6H), 2.0-2.4(2H), 2.04(3H), 2.33(2H), 4.30(1H), 7.24(5H), 10.7(1H)
11	1.10-1.80(12H,m), 1.96(6H,s), 2.04(3H,s), 2.00-2.40(4H,m), 4.29(1H,t), 7.24(5H,m)
12	1.10-1.80(4H,m), 2.21(3H,s), 2.00-2.40(4H,m), 4.48(1H,t), 7.24(5H,m), 7.64(2H,m), 8.03(2H,m)
13	1.00-1.80(4H,m), 2.22(3H,s), 2.00-2.40(4H,m), 4.65(1H,t), 6.92(2H,m), 7.15(1H,m), 7.67(2H,m), 8.07(2H,m)
14	1.10-1.80(8H,m), 2.19(3H,s), 2.00-2.40(4H,m), 4.48(1H,t), 7.25(5H,m), 7.65(2H,m), 8.02(2H,m)

Tabulka 1 (pokračování)

Slou- čenina č.	Spektrum nukleární magnetické resonance, hodnota δ (ppm), TMS jako interní standard
1 5	1.10-1.80(12H,m), 2.19(3H,s), 2.00-2.40(4H,m), 4.48(1H,t), 7.25(5H,m), 7.65(2H,m), 8.03(2H,m)
1 6	1.30-1.90(4H,m), 2.02(3H,s), 2.00-2.40(4H,m), 3.94(6H,s), 4.27(1H,t), 7.24(5H,m)
1 7	1.10-1.80(4H,m), 2.04(3H,s), 2.00-2.40(4H,m), 3.97(6H,s), 4.45(1H,t), 6.85(2H,m), 7.12(1H,m)
1 8	1.10-1.80(8H,m), 2.02(3H,s), 2.00-2.40(4H,m), 3.94(6H,s), 4.25(1H,t), 7.25(5H,m)
1 9	1.10-2.00(12H,m), 2.01(3H,s), 2.00-2.40(4H,m), 3.94(6H,s), 4.26(1H,t), 7.24(5H,m)
2 0	1.10-1.80(4H,m), 2.21(3H,s), 2.00-2.40(4H,m), 3.75(3H,s), 4.40(1H,t), 6.80(2H,d), 7.23(2H,d), 7.63(2H,m), 8.03(2H,m)
2 1	1.10-1.80(6H,m), 1.83(3H,s), 1.96(3H,s), 2.01(3H,s), 2.00-2.40(4H,m), 5.06(1H,t), 7.20-7.80(7H,m)

Tabulka 1 (pokračování)

Slou- čenina č.	Spektrum nukleární magnetické resonance, hodnota δ (ppm), TMS jako interní standard
2 2	1.10-1.80(4H,m), 1.96(6H,s), 2.06(3H,s), 2.00-2.40(4H,m), 3.75(3H,s), 4.20(1H,t), 6.78(2H,d), 7.19(2H,d)
2 3	1.10-1.80(6H,m), 1.95(6H,s), 2.04(3H,s), 2.00-2.40(4H,m), 3.74(3H,s), 4.19(1H,t), 6.77(2H,d), 7.18(2H,d)
2 4	1.10-1.80(6H,m), 1.97(6H,s), 2.06(3H,s), 2.00-2.40(6H,m), 2.84(4H,m), 4.23(1H,t), 7.07(3H,m)
2 5	1.10-1.80(8H,m), 1.96(6H,s), 2.06(3H,s), 2.00-2.40(6H,m), 2.85(4H,m), 4.23(1H,t), 7.08(3H,m)
2 6	1.10-1.80(6H,m), 2.21(3H,s), 2.00-2.40(4H,m), 3.76(3H,s), 4.39(1H,t), 6.79(2H,d), 7.24(2H,d), 7.59(2H,m), 8.06(2H,m)
2 7	1.10-1.80(6H,m), 1.96(3H,s), 2.00-2.40(4H,m), 5.26(1H,t), 7.00-8.00(11H,m)
2 8	1.10-1.80(6H,m), 1.90-2.40(4H,m), 2.20(3H,s), 2.83(4H,m), 4.41(1H,t), 7.07(3H,s), 7.66(2H,m), 8.04(2H,m)

Tabulka 1 (pokračování)

Slou- čenina č.	Spektrum nukleární magnetické resonance, hodnota δ (ppm), TMS jako interní standard
2 9	1.10-1.80(8H,m), 2.21(3H,s), 2.00-2.40(6H,m), 2.85(4H,m), 4.43(1H,t), 7.20(3H,m), 7.65(2H,m), 8.05(2H,m)
3 0	1.10-1.80(4H,m), 2.03(3H,s), 1.90-2.40(4H,m), 3.74(3H,s), 3.95(6H,s), 4.23(1H,t), 6.78(2H,d), 7.18(2H,d)
3 1	1.10-1.80(6H,m), 2.01(3H,s), 2.00-2.45(4H,m), 3.95(6H,s), 4.24(1H,t), 7.24(5H,m)
3 2	1.10-1.80(8H,m), 1.90-2.20(4H,m), 2.04(3H,s), 2.31(2H,m), 2.85(4H,m), 3.99(6H,m), 4.22(1H,t), 7.09(3H,m)
3 3	1.10-1.80(6H,m), 1.98(6H,s), 2.05(3H,s), 2.00-2.40(4H,m), 2.38(3H,s), 4.36(1H,t), 6.40-6.65(2H,m)
3 4	1.10-1.80(6H,m), 2.21(3H,s), 2.00-2.40(4H,m), 2.38(3H,s), 4.54(1H,t), 6.54(1H,m), 6.67(1H,m), 7.64(2H,m), 8.04(2H,m)
3 5	1.96(6H), 2.06(3H), 2.38(2H), 2.52(2H), 4.35(1H), 7.26 (5H), 8.10(1H)

Tabulka 1 /pokračování/

Slou- čenina č.	Spektrum nukleární magnetické resonance, hodnota δ /ppm/, TMS jako interní standard
3 6	1.30-1.80(2H,m), 1.97(6H,s), 2.07(3H,s), 2.00-2.40(4H,m), 4.30(1H,t), 7.25(5H,m)
3 7	2.21(3H,s), 2.30-2.70(4H,m), 4.47(1H,t), 7.21(5H,m), 7.57 (2H,m), 7.91(2H,m)
3 8	1.20-1.80(2H,m), 2.20(3H,s), 2.00-2.40(4H,m), 4.49(1H,t), 7.27(5H,m), 7.64(2H,m), 8.02(2H,m)
3 9	2.04(3H,s), 2.10-2.80(4H,m), 4.06(6H,s), 4.33(1H,t), 7.25 (5H,m)
4 0	1.30-1.80(2H,m), 2.03(3H,s), 2.20-2.50(4H,m), 3.95(6H,s), 4.28(1H,t), 7.24(5H,m)
4 1	1.21(3H,t), 1.96(6H,s), 2.06(3H,s), 2.00-2.50(4H,m), 4.08 (2H,q), 4.34(1H,t), 7.26(5H,m)
4 2	1.16(3H,t), 2.18(3H,s), 2.00-2.60(4H,m), 4.04(2H,q), 4.50 (1H,t), 7.25(5H,m), 7.65(2H,m), 7.98(2H,m)

Tabulka 1 (pokračování)

Slou- čenina č.	Spektrum nukleární magnetické resonance. hodnota δ (ppm). TMS jako interní standard
4 3	1.10-1.80(6H,s), 2.00(3H,s), 2.20(3H,s), 4.01(2H,m), 4.49 (1H,t), 7.28(5H,m), 7.66(2H,m), 8.03(2H,m)
4 4	1.10-1.80(6H,s), 2.00(3H,s), 2.20(3H,s), 3.75(3H,s), 4.01 (2H,m), 4.49(1H,t), 6.80(2H,d), 7.23(2H,d), 7.66(2H,m), 8.03(2H,m)
4 5	1.10-1.70(8H,m), 1.9-2.4(3H), 1.97(6H), 2.05(3H), 3.66 (2H), 4.29(1H), 7.24(5H)
4 6	1.4-1.6(2H), 1.61(1H), 1.95(6H), 2.0-2.4(2H), 2.03(3H), 3.63(2H), 4.33(1H), 7.24(5H)
4 7	1.1-1.7(6H), 1.54(1H), 1.97(6H), 2.0-2.4(2H), 2.04(3H), 3.58(2H), 4.30(1H), 7.23(5H)
4 8	1.1-1.8(12H), 1.72(1H), 1.96(6H), 2.0-2.4(2H), 2.04(3H), 3.58(2H), 4.29(1H), 7.24(5H)
4 9	0.85(3H), 1.1-1.5(8H), 1.96(6H), 2.0-2.4(2H), 2.04(3H), 4.29(1H), 7.24(5H)

Tabulka 1 (pokračování)

Slou- čenina č.	Spektrum nukleární magnetické resonance, hodnota δ (ppm), TMS jako interní standard
5 0	1.1-1.8(6H), 1.97(6H), 2.0-2.4(2H), 2.04(3H), 2.32(2H), 4.29(1H), 7.24(5H), 8.50(1H)
5 1	1.93(3H), 1.97(3H), 2.07(3H), 2.82(2H), 4.24(2H), 4.52(1H), 6.92(1H), 7.13(1H), 7.29(5H), 7.50(1H), 8.14(1H), 12.2(1H)
5 2	1.4-1.8(2H), 1.97(6H), 2.0-2.4(2H), 2.05(3H), 2.38(2H), 4.31(1H), 5.70(1H), 7.24(5H)
5 3	1.1-1.6(6H), 1.17(6H), 1.97(6H), 2.0-2.4(2H), 2.04(3H), 4.27(1H), 7.23(5H), 11.0(1H)
5 4	1.1-1.7(6H), 1.75(2H), 1.95(6H), 2.0-2.4(2H), 2.04(3H), 3.84(3H), 3.94(2H), 4.30(1H), 6.84(2H), 7.23(5H), 7.94(2H)
5 5	1.1-1.7(6H), 1.77(2H), 1.96(6H), 2.0-2.4(2H), 2.04(3H), 3.99(2H), 4.30(1H), 6.89(2H), 7.24(5H), 8.03(2H), 11.8(1H)
5 6	1.1-1.7(8H), 1.65(1H), 2.0-2.4(2H), 2.01(3H), 3.59(2H), 3.94(6H), 4.27(1H), 7.23(5H)

Tabulka 1 (pokračování)

Slou- čenina č.	Spektrum nukleární magnetické resonance, hodnota δ (ppm), TMS jako interní standard
5 7	1.1-1.6(6H), 1.17(6H), 2.0-2.4(2H), 2.01(3H), 3.94(6H), 4.25(1H), 7.23(5H), 8.00(1H)
5 8	1.1-1.8(6H), 1.97(6H), 2.0-2.4(2H), 2.04(3H), 4.01(2H), 4.28(1H), 4.60(2H), 7.24(5H)
5 9	1.1-1.8(8H), 1.97(6H), 2.0-2.4(2H), 2.04(3H), 4.01(2H), 4.29(1H), 4.63(2H), 7.23(5H)
6 0	1.1-1.8(6H), 1.97(6H), 2.0-2.4(2H), 2.04(3H), 2.76(3H), 4.02(2H), 4.29(1H), 4.56(1H), 7.24(5H)
6 1	1.1-1.8(8H), 1.97(6H), 2.0-2.4(2H), 2.04(3H), 2.76(3H), 4.02(2H), 4.29(1H), 4.60(1H), 7.23(5H)
6 2	1.2-1.8(3H), 1.9-2.4(4H), 1.97(6H), 2.03(3H), 4.16(2H), 4.30(1H), 5.53(2H), 7.23(5H)
6 3	1.1-1.9(8H), 1.94(6H), 2.0-2.4(2H), 2.02(3H), 3.85(2H), 4.28(1H), 6.6-6.9(2H), 7.0-7.4(7H), 7.4-7.7(2H)

Tabulka 1 (pokračování)

Slou- čenina č.	Spektrum nukleární magnetické resonance, hodnota δ (ppm). TMS jako interní standard
6 4	1.3-1.8(4H), 1.84(1H), 1.9-2.5(8H), 1.96(6H), 2.05(3H), 4.21(2H), 4.33(1H), 7.25(5H)
6 5	1.51(2H), 1.93(1H), 1.96(6H), 2.0-2.4(4H), 2.05(3H), 4.21(2H), 4.32(1H), 7.25(5H)
6 6	1.2-1.7(4H), 1.9-2.4(5H), 1.96(6H), 2.04(3H), 2.36(2H), 3.61(2H), 4.31(1H), 7.23(5H)
6 7	1.1-1.7(8H), 1.85(1H), 1.97(6H), 2.0-2.4(4H), 2.05(3H), 4.21(2H), 4.28(1H), 7.23(5H)
6 8	1.1-1.8(4H), 2.01(6H), 2.05(3H), 2.0-2.4(4H), 4.46(1H), 6.89(2H), 7.12(1H)
6 9	1.1-1.8(4H), 1.96(6H), 2.02(3H), 2.0-2.4(4H), 4.27(1H), 7.24(5H), 8.30(1H)
7 0	1.1-1.8(4H), 1.97(6H), 2.04(3H), 2.0-2.4(4H), 3.28(3H), 4.28(1H), 7.24(5H)

Tabulka 1 (pokračování)

Slou- čenina č.	Spektrum nukleární magnetické resonance, hodnota δ (ppm), TMS jako interní standard
7 1	1.1-1.8(4H), 1.96(3H), 1.98(3H), 2.03(3H), 2.00-2.40(4H), 4.24(1H), 7.23(5H), 7.38(5H)
7 2	1.1-1.8(8H), 1.94(6H), 2.03(3H), 2.0-2.4(4H), 4.24(1H), 7.21(5H), 7.37(5H)
7 3	1.1-1.8(14H), 1.96(6H), 2.04(3H), 2.0-2.4(2H), 3.61(2H), 4.29(1H), 7.24(5H)
7 4	1.1-1.80(6H), 1.95(6H), 2.05(3H), 2.0-2.4(2H), 3.58(2H), 3.74(3H), 4.21(1H), 6.77(2H), 7.18(2H)
7 5	1.1-1.8(6H), 1.98(6H), 2.04(3H), 2.0-2.4(2H), 3.60(2H), 4.48(1H), 6.88(2H), 7.12(1H)
7 6	1.1-1.8(10H), 1.98(6H), 2.03(3H), 2.0-2.4(4H), 2.84(2H), 3.60(2H), 4.23(1H), 7.08(3H)
7 7	1.1-1.8(6H), 2.20(3H), 3.59(2H), 4.50(1H), 7.28(5H), 7.65 (2H), 8.03(2H)

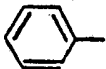
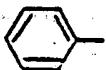
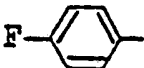
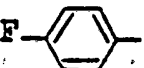
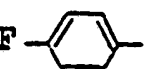
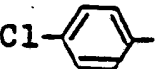
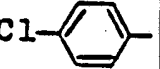
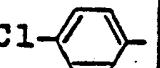
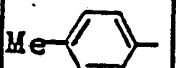
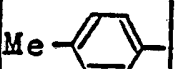
Tabulka 1 (pokračování)

Slou- čenina č.	Spektrum nukleární magnetické resonance. hodnota δ (ppm), TMS jako interní standard
7 8	1.1-1.8(10H), 2.21(3H), 2.0-2.4(2H), 3.59(2H), 4.49(1H), 7.25(5H), 7.67(2H), 8.05(2H)
7 9	1.1-1.8(6H), 2.21(3H), 2.0-2.2(2H), 3.58(2H), 3.76(3H), 4.45(1H), 6.78(2H), 7.24(2H), 7.63(2H), 8.01(2H)
8 0	1.1-1.75(6H), 2.03(3H), 2.0-2.3(2H), 3.59(2H), 3.97(6H), 4.46(1H), 6.85(2H), 7.13(1H)
8 1	1.1-1.8(6H), 2.02(3H), 2.0-2.3(2H), 3.60(2H), 3.95(6H), 4.29(1H), 7.24(5H)
8 2	1.1-1.8(6H), 2.02(3H), 2.0-2.4(2H), 3.59(2H), 3.75(3H), 3.94(6H), 4.21(1H), 6.78(2H), 7.18(2H)
8 3	1.1-1.8(10H), 2.03(3H), 2.00-2.3(4H), 2.85(4H), 3.60(2H), 3.95(6H), 4.23(1H), 7.10(3H)
8 4	1.1-1.8(14H), 2.02(3H), 2.0-2.3(2H), 3.60(2H), 3.95(6H), 4.27(1H), 7.23(5H)

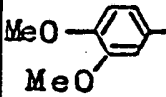
Příklad 21 (sloučenina č. 90)

K 0,76 g (5,0 mmolů) 2,5,6-trimethylhydrochinonu a 1,28 g (5,0 mmolů) kyseliny 7-(4-chlorfenyl)-7-hydroxyheptanové se přidá toluen (15 ml) a směs se zahřívá při 60 °C a míchá. Ke směsi se přidá 0,19 ml (5,0 x 0,3 mmolu) ethyletherátu fluoridu boritého, načež se směs míchá při 60 °C 15 hodin. Po ukončení reakce se převážná část toluenu oddestiluje a zbytek se rozpustí v tetrahydrofuranu (20 ml). K roztoku se přidá vodný roztok (10 ml) chloridu železitého (2,7 g, 10 mmolů) a potom se směs míchá při teplotě místnosti 20 minut. Tetrahydrofuran se oddestiluje a ke zbytku se přidá ethylacetát, aby se vyextrahoval reakční produkt. Organická vrstva se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší (síranem hořečnatým). Ethylacetátový roztok se chromatografuje na krátkém silikagelovém sloupci (10 g) a eluce se provádí ethylacetátem. Podíly obsahující předmětnou sloučeninu se spojí a zahustí za sníženého tlaku, načež se zbytek překrystalizuje ze směsi ethylacetát/isopropylether. Získá se 1,52 g (78 %) kyseliny 7-(4-chlorfenyl)-7-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)heptanové.

Tabulka 1 (pokračování)

Slou- čení- na č.	Podle pří- kladu č.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	n	Molekulový vzorec	T. t. (°C) fyzik. vlast.
85	21	-CH=CH- CH=CH-			CO ₂ Et	5	C ₂₆ H ₂₈ O ₄	olej
86	17,21	-CH=CH- CH=CH-			CO ₂ H	5	C ₂₄ H ₂₄ O ₄	137- 138
87	21	Me	Me		CO ₂ H	5	C ₂₂ H ₂₅ FO ₄	141- 142
88	21	MeO	MeO		CO ₂ H	5	C ₂₂ H ₂₅ FO ₆	121- 122
89	21	-CH=CH- CH=CH-			CO ₂ H	5	C ₂₄ H ₂₃ FO ₄	132- 133
90	21	Me	Me		CO ₂ H	5	C ₂₂ H ₂₅ ClO ₄	142- 143
91	21	MeO	MeO		CO ₂ H	5	C ₂₂ H ₂₅ ClO ₆	141- 142
92	21	-CH=CH- CH=CH-			CO ₂ H	5	C ₂₄ H ₂₃ ClO ₄	147- 149
93	21	Me	Me		CO ₂ H	5	C ₂₃ H ₂₈ O ₄	138- 139
94	21	MeO	MeO		CO ₂ H	5	C ₂₃ H ₂₈ O ₆	134- 135

Tabulka 1 /pokračování/

Slou- čení- na č.	Podle pří- kladu č.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	n	Molekulový vzorec	T.t. /°C / fyzik. vlastn.
95	21	Me	Me	i-Pr- 	CO ₂ H	5	C ₂₅ H ₃₂ O ₄	135- 137
96	21	MeO	MeO	i-Pr- 	CO ₂ H	5	C ₂₅ H ₃₂ O ₆	85-87
97	21	Me	Me		CO ₂ H	5	C ₂₄ H ₃₀ O ₆	123- 124

Tabulka 1 (pokračování)

Slou- čenina č.	Spektrum nukleární magnetické resonance. hodnota δ (ppm). TMS jako interní standard
8 5	1.1-1.8(6H), 1.21(3H), 2.0-2.4(4H), 2.20(3H), 4.08(2H), 4.49(1H), 7.0-7.4(5H), 7.5-7.8(2H), 7.9-8.2(2H)
8 6	1.1-1.8(6H), 2.0-2.3(2H), 2.19(3H), 2.30(2H), 4.47(1H), 5.50(1H), 7.0-7.4(5H), 7.5-7.8(2H), 7.9-8.2(2H)
8 7	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 1.95(3H), 1.97(3H), 2.04(3H), 2.31(2H), 4.21(1H), 6.9-7.3(1H), 6.91(2H), 7.22(2H)
8 8	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 2.03(3H), 2.31(2H), 3.93(3H), 3.94(3H), 4.20(1H), 6.9-7.3(1H), 6.92(2H), 7.22(2H)
8 9	1.1-1.8(6H), 2.0-2.3(2H), 2.21(3H), 2.30(2H), 4.21(1H), 6.9-7.4(1H), 6.94(2H), 7.28(2H), 7.5-7.8(2H), 7.9-8.2(2H)
9 0	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 1.95(3H), 1.97(3H), 2.04(3H), 2.31(2H), 4.21(1H), 7.0-7.3(1H), 7.20(4H)
9 1	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 2.02(3H), 2.31(2H), 3.93(3H), 3.94(3H), 4.19(1H), 6.9-7.2(1H), 7.20(4H)

Tabulka 1 (pokračování)

Slou- čenina č.	Spektrum nukleární magnetické resonance. hodnota δ (ppm). TMS jako interní standard
9 2	1.1-1.8(6H), 2.0-2.3(2H), 2.20(3H), 2.30(2H), 4.39(1H), 7.0-7.3(1H), 7.24(4H), 7.5-7.8(2H), 7.9-8.2(2H)
9 3	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 1.96(6H), 2.04(3H), 2.27(3H), 2.30(2H), 4.22(1H), 6.9-7.2(1H), 7.02(2H), 7.15(2H)
9 4	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 2.01(3H), 2.27(3H), 2.31(2H), 3.94(6H), 4.21(1H), 6.9-7.2(1H), 7.02(2H), 7.15(2H)
9 5	1.1-1.8(6H), 1.20(6H), 1.9-2.3(2H), 1.96(6H), 2.04(3H), 2.30(2H), 2.84(1H), 4.23(1H), 7.0-7.2(1H), 7.12(4H)
9 6	1.1-1.8(6H), 1.20(6H), 1.9-2.3(2H), 2.02(3H), 2.31(2H), 2.84(1H), 3.93(6H), 4.22(1H), 7.0-7.3(1H), 7.12(4H)
9 7	1.1-1.8(6H), 1.96(6H), 2.05(3H), 2.00-2.45(4H), 3.83(6H, s), 4.18(1H), 6.77(3H)

Příklad 22 (sloučenina č. 98)

Do 50 ml toluenu se přidá trimethylhydrochinon (1,5 g, 10 mmolů) a kyselina 5-(1-hydroxyethyl)-2-thienyloctová (2,5 g, 8,5 mmolů) a ke vzniklé směsi se přidá D-kafrsulfonová kyselina (0,2 g), načež se směs zahřívá 6 hodin při 50 °C za neustálého míchání. Po ochlazení se reakční roztok zahustí za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v THF. K roztoku se přidá vodný roztok chloridu železitého a potom se směs míchá při teplotě místnosti 10 minut. Reakční roztok se extrahuje isopropyletherem a organická vrstva se promyje vodou, vysuší a odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelovém sloupci za použití směsi IPE:hexan (1:1), čímž se získá ethyl-5-[1-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)ethyl]-2-thienylacetát (2,4 g, 72 %). Hydrolýzou této sloučeniny 6N chlorovodíkovou kyselinou v THF se získá kyselina 5-[1-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)ethyl]-2-thienyloctová (2,1 g, 90 %). δ 6,69 (2H,m), 4,61 (1H,m), 3,73(2H,s), 1,98(9H,s), 1,61(3H,d,7Hz).

Příklad 23 (sloučenina č. 99)

Ke 100 ml toluenu se přidá 2,2 g (2-mmolů) trimethylhydrochinonu a 3 g (1,5 mmolů) ethyl-4-(1-hydroxyethyl)fenylacetátu a po přidání 0,2 g D-kafrsulfonové kyseliny se reakční roztok míchá 18 hodin za zahřívání na 60 °C, načež se ochladí a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v THF a k roztoku se přidá vodný roztok chloridu železitého, aby se provedla oxidace. K reakčnímu roztoku se přidá isopropylether (IPE) a směsný roztok se promyje vodou, vysuší a potom odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se vyčistí chromatograficky na sloupci naplněném silikagelem za použití roztoku: IPE, čímž se získá 4-[1-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)ethyl]fenylacetát. Hydrolýza této sloučeniny

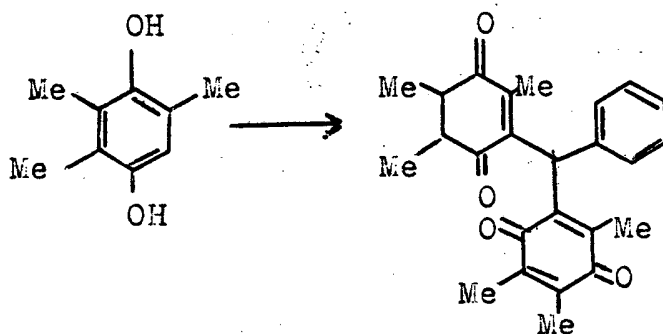
6N chlorovodíkovou kyselinou v THF skýtá kyselinu 4-(1-3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)ethylfenyloctovou (1 g, výtěžek 31 %). Tato sloučenina se překrystalizuje z IPE, t.t. 142 až 143 °C. δ 8,70(1H,COOH), 7,19(4H,s), 4,52(1H,m), 3,58(2H,s), 1,98(9H,s), 1,57(2H,d,7Hz).

Příklad 24 (sloučenina č. 100)

K 80 ml toluenu se přidá trimethylhydrochinon (1,5 g, 10 mmolů) a 4,4-dimethoxybenzohydrol (2,4 g, 10 mmolů) a ke vzniklé směsi se přidá D-kafr-sulfonová kyselina (0,1 g), načež se reakční směs zahřívá při 60 °C 6 hodin za míchání. Po ochlazení se reakční roztok zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v THF a k roztoku se přidá vodný roztok chloridu železitého, načež následuje míchání při teplotě místnosti po dobu 10 minut. Reakční roztok se extrahuje isopropyletherem a organická vrstva se promyje vodou, vysuší a potom odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se vyčistí chromatograficky na silikagelovém sloupci za použití IPE:hexan (1:2), čímž se získá bis(4-methoxyfenyl)-3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinonylmethan (2,9 g, 81 %).

δ 7,04(4H,d,8Hz), 6,77(4H,d,8Hz), 5,83(1H,s), 3,76(6H,s), 1,98(6H,s), 1,82(3H,s).

Příklad 25 (sloučenina č. 101)



Ke 100 ml toluenu se přidá trimethylhydrochinon (4,4 g, 4 mmoly) a benzalchlorid (2,3 g, 1,4 mmolu) a po přidání

diethyletherátu fluoridu boritého (0,5 ml) se reakční roztok zahřívá při 50 °C po dobu 18 hodin za míchání, načež se ochladí a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v THF a k roztoku se přidá vodný roztok chloridu železitého, načež se reakční směs míchá při teplotě místnosti 10 minut. K reakčnímu roztoku se přidá isopropylether (IPE) a organická vrstva se promyje vodou, vysuší a odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se vyčistí chromatografií na silikagelovém sloupci za použití IPE, čímž se získá fenyl-bis-3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinonylmethan (4 g, výtěžek 74 %).

δ 7,17(5H,m), 3,71(1H,s), 2,00(12H,s), 1,78(6H,s).

Příklad 26 (sloučenina č. 102)

Ochlazený roztok dusičnanu ceričitoamonného (1,37 g, 25 mmolů) v 50% vodném acetonitrilu (20 ml) se přidá po kapkách k roztoku kyseliny 7-(1,4-dimethoxy-3,5,6-trimethylfenyl)oktanové (2 g, 6,2 mmolů) ve 30% vodném acetonitrilu (20 ml) za chlazení ledem. Reakční roztok se míchá po dobu 20 minut a potom se extrahuje IPE. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší a zkoncentruje za sníženého tlaku. Výsledný surový produkt se vyčistí chromatografií na silikagelovém sloupci za použití IPE, čímž se získá kyselina 7-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)oktanová (1,6 g, 72 %).

δ 2,92(1H,m), 2,30(3H,t,6Hz), 2,02(3H,s), 1,99(6H,s), 1,59(6H,m), 1,21(3H,d,7Hz).

Příklad 27 (sloučenina č. 119)

1,2-Dichlorethan (15 ml) se přidá k 0,76 g (5,0 mmolům) trimethylhydrochinonu a 1,45 g (5,0 mmolům) kyseliny 7-(3-trifluormethylfenyl)-7-hydroxyheptanové a směs se zahřeje na 80 °C za míchání a přimíchá se k ní 0,19 ml (5,0 x 0,3 mmolu) ethyletherátu fluoridu boritého. Potom se směs míchá při 80 °C 2 hodiny. Jakmile reakční roztok vychladne stáním při

teplotě místnosti, rozpouštědlo se oddestiluje a zbytek se rozpustí v tetrahydrofuranu (15 ml). K roztoku se přidá roztok 2,7 g (10,0 mmolů) chloridu železitého ve vodě (10 ml), načež se roztok míchá při teplotě místnosti 20 minut. Tetrahydrofuran se oddestiluje a ke zbytku se přidá ethylacetát, aby se provedla extrakce. Organická vrstva se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší (síranem hořečnatým) a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelovém sloupci s následným promýváním isopropyletherem. Podíly obsahující předmětnou sloučeninu se spojí a zahustí za sníženého tlaku a zbytek se překrystalizuje ze směsi isopropylether-hexan, čímž se získá 0,50 g (24 %) kyseliny 7-(3-trifluormethylfenyl)-7-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)heptanové.

Příklad 28 (sloučenina č. 126)

1,2-Dichlorethan (15 ml) se přidá k 0,76 g (5,0 mmolům) trimethylhydrochinonu a 1,51 g (5,0 mmolům) methyl-7-hydroxy-7-[4-(1-imidazolyl)fenyl]heptanoátu, načež se směs zahřívá při 80 °C za míchání. Ke směsi se po kapkách přidá 1,42 ml (5,0 x 2,3 mmoly) ethyletherátu fluoridu boritého, načež následuje míchání při 80 °C po 2 hodiny. Potom se k reakčnímu roztoku přidá methanol (15 ml) a v míchání se pokračuje při 80 °C po další 2 hodiny. Po ochlazení stáním při teplotě místnosti se rozpouštědlo oddestiluje a zbytek se rozpustí v tetrahydrofuranu (20 ml). K roztoku se přidá roztok 2,7 g (10,0 mmolů) chloridu železitého ve vodě (10 ml) a potom se směs míchá při teplotě místnosti 20 minut. Tetrahydrofuran se oddestiluje a ke zbytku se přidá chloroform za účelem extrakce. Organická vrstva se oddělí, promyje přidáním vodného roztoku kyselého uhličitanu sodného, potom se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší (síranem hořečnatým) a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelovém sloupci a promýváním se uskutečňuje ethylacetátem. Podíly obsahující předmětnou sloučeninu se spojí a rozpouštědlo se oddestiluje

za sníženého tlaku, čímž se získá 1,70 g (78 %) methyl-7- $\sqrt{4}$ -(1-imidazolyl)fenyl-7-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)heptanoátu.

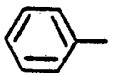
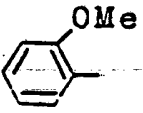
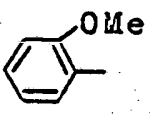
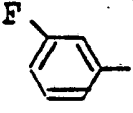
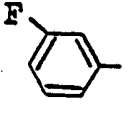
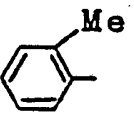
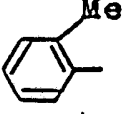
Příklad 29 (sloučenina č. 127)

V kyselině octové (17 ml) se rozpustí 1,70 g (3,92 mmol) 7- $\sqrt{4}$ -(1-imidazolyl)fenyl-7-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)heptanoátu a k roztoku se přidá koncentrovaná chlorovodíková kyselina (7,8 ml), načež se roztok míchá při 100 °C 1 hodinu. Rozpouštědlo se oddestiluje a ke zbytku se přidá aceton, načež se roztok zahustí za sníženého tlaku. Vypadlé krystaly se oddělí filtrací a překrystalizují ze směsi ethanol/ethylether, čímž se získá 1,30 g (73 %) hydrochloridu kyseliny 7- $\sqrt{4}$ -(1-imidazolyl)fenyl-7-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)heptanové.

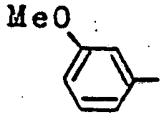
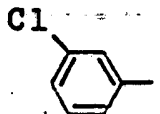
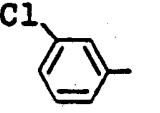
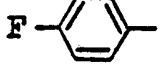
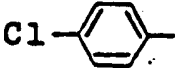
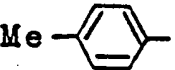
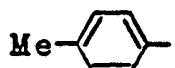
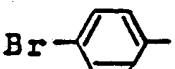
Příklad 30 (sloučenina č. 133)

V kyselině octové (35 ml) se rozpustí 3,50 g (8,06 mmol) methyl-6- $\sqrt{4}$ -(1-imidazolylmethyl)fenyl-6-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochino-2-yl)hexanoátu a k roztoku se přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (16,1 ml), načež se roztok míchá při 100 °C 1 hodinu. Rozpouštědlo se odpaří a ke zbytku se přidá aceton, načež následuje zahuštění za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelovém sloupci a eluce se provádí směsí chloroform/methanol (6:1). Podíly obsahující předmětnou sloučeninu se spojí a zahustí za sníženého tlaku, načež zbytek krystalizuje. Získá se 2,94 g (87 %) kyseliny 6- $\sqrt{4}$ -(1-imidazolyl)benzyl-6-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)hexanové.

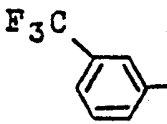
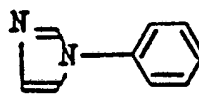
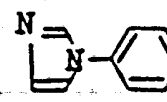
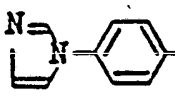
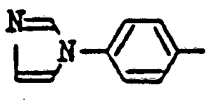
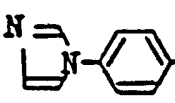
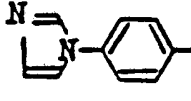
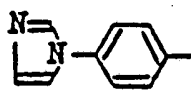
Tabulka 1 (pokračování)

Slou- čení- na č.	Podle pří- kladu č.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	n	Molekulový vzorec	T.t. (°C) fyzik. vlast.
103	2	Me	Me		CO ₂ H	7	C ₂₄ H ₃₀ O ₄ (382.50) C, 75.36; H, 7.91	125~ 127°C
104	2	MeO	MeO		CO ₂ H	7	C ₂₄ H ₃₀ O ₆ (414.50) C, 69.54; H, 7.30	73~ 75°C
105	2	Me	Me		CO ₂ H	5	C ₂₃ H ₂₈ O ₅ (384.47) C, 71.85; H, 7.34	152~ 153°C
106	2	MeO	MeO		CO ₂ H	5	C ₂₃ H ₂₈ O ₇ (416.47) C, 66.33; H, 6.78	93~ 94°C
107	2	Me	Me		CO ₂ H	5	C ₂₂ H ₂₅ FO ₄ (372.44) C, 70.95; H, 6.77	113~ 114°C
108	2	MeO	MeO		CO ₂ H	5	C ₂₂ H ₂₅ FO ₆ (404.43) C, 65.34; H, 6.23	72~ 73°C
109	2	Me	Me		CO ₂ H	5	C ₂₃ H ₂₈ O ₄ (368.47) C, 74.97; H, 7.66	156~ 158°C
110	2	MeO	MeO		CO ₂ H	5	C ₂₃ H ₂₈ O ₆ (400.47) C, 68.98; H, 7.05	100~ 102°C

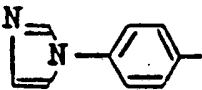
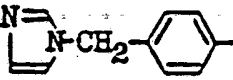
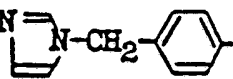
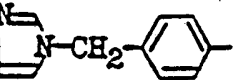
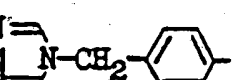
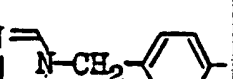
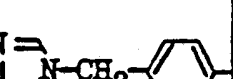
Tabulka 1 (pokračování)

Slou- čení- na č.	Podle pří- kladu č.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	n	Molekulový vzorec	T.t. (°C) fyzik. vlast.
111	2	Me	Me		CO ₂ H	5	C ₂₃ H ₂₈ O ₅ (384.47) C, 71.85; H, 7.34	102~ 104°C
112	2	Me	Me		CO ₂ H	5	C ₂₂ H ₂₅ ClO ₄ (388.89) C, 67.95; H, 6.48	108~ 110°C
113	2	MeO	MeO		CO ₂ H	5	C ₂₂ H ₂₅ ClO ₆ (420.89) C, 62.78; H, 5.99	84~ 86°C
114	2	Me	Me		CO ₂ H	4	C ₂₁ H ₂₃ FO ₄ (358.41) C, 70.37; H, 6.47	88~ 89°C
115	2	Me	Me		CO ₂ H	4	C ₂₁ H ₂₃ ClO ₄ (374.86) C, 67.29 H, 6.18	93~ 95°C
116	2	Me	Me		CO ₂ H	4	C ₂₂ H ₂₆ O ₄ (354.45) C, 74.55; H, 7.39	109~ 110°C
117	2	-CH=CH- CH=CH-			CO ₂ H	5	C ₂₅ H ₂₆ O ₄ (390.48) C, 76.90; H, 6.70	135~ 137°C
118	2	Me	Me		CO ₂ H	5	C ₂₂ H ₂₅ BrO ₄ (433.35) C, 60.98; H, 5.82	148~ 150°C

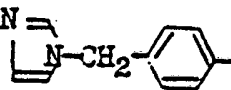
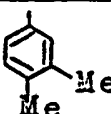
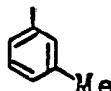
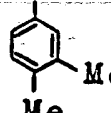
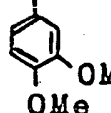
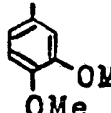
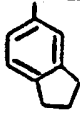
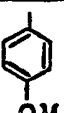
Tabulka 1 (pokračování)

Slou- čení- na č.	Podle pří- kladu č.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	n	Molekulový vzorec	T.t. (°C) fyzik. vlast.
119	27	Me	Me		CO ₂ H	5	C ₂₃ H ₂₅ F ₃ O ₄ (422.44) C, 65.39; H, 5.97	104~ 105°C
120	28	Me	Me		CO ₂ Me	2	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₄ (392.46) C, 70.39; H, 6.16; N, 7.14	olej
121	29	Me	Me		CO ₂ H	2	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₄ Cl (414.89) C, 63.69; H, 5.59; N, 6.75	185~ 187°C
122	28	Me	Me		CO ₂ Me	3	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₄ (406.48) C, 70.92; H, 6.45; N, 6.89	olej
123	29	Me	Me		CO ₂ H	3	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₄ Cl (428.92) C, 64.41; H, 5.64; N, 6.53	m. p. 117~ 119°C
124	28	Me	Me		CO ₂ Me	4	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₄ (420.51) C, 71.41; H, 6.71; N, 6.66	olej
125	30	Me	Me		CO ₂ H	4	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₄ (406.48) C, 70.92; H, 6.45; N, 6.89	163~ 165°C
126	28	Me	Me		CO ₂ Me	5	C ₂₆ H ₃₀ N ₂ O ₄ (434.54) C, 71.87; H, 6.96; N, 6.45	olej

Tabulka 1 (pokračování)

Slou- čení- na č.	Podle pří- kladu č.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	n	Molekulový vzorec	T.t. (°C) fyzik. vlast.
127	29	Me	Me		CO ₂ H	5	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₄ ·HCl (456.97) C, 65.71; H, 6.40; N, 6.13	114~ 116°C
128	28	Me	Me		CO ₂ Me	2	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₄ (406.48) C, 70.92; H, 6.45; N, 6.89	olej
129	30	Me	Me		CO ₂ H	2	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₄ (392.46) C, 70.39; H, 6.16; N, 7.14	190°C (dec.)
130	28	Me	Me		CO ₂ Me	3	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₄ (420.51) C, 71.41; H, 6.71; N, 6.66	olej
131	30	Me	Me		CO ₂ H	3	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₄ (406.48) C, 70.92; H, 6.45; N, 6.89	128~ 132°C
132	28	Me	Me		CO ₂ Me	4	C ₂₆ H ₃₀ N ₂ O ₄ (434.54) C, 71.87; H, 6.96; N, 6.45	olej
133	30	Me	Me		CO ₂ H	4	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₄ (420.51) C, 71.41; H, 6.71; N, 6.66	98 - 102°C
134	28	Me	Me		CO ₂ Me	5	C ₂₇ H ₃₂ N ₂ O ₄ (448.56) C, 72.30; H, 7.19; N, 6.25	olej

Tabulka 1 (pokračování)

Slou- čení- na č.	Podle pří- kladu č.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	n	Molekulový vzorec	T.t. (°C) fyzik. vlast.
135	30	Me	Me		CO ₂ H	5	C ₂₆ H ₃₀ N ₂ O ₄ (434.54) C, 71.87; H, 6.96; N, 6.45	118- 123
136	1	Me	Me		COOH	5	C ₂₄ H ₃₀ O ₄	133- 134
137	1	Me	Me		COOH	5	C ₂₃ H ₂₈ O ₄	110- 111
138	1	-CH=CH- CH=CH-			COOH	5	C ₂₆ H ₂₈ O ₄	162- 163
139	1	-CH=CH- CH=CH-			COOH	5	C ₂₆ H ₂₈ O ₆	118- 119
140	1	MeO	MeO		COOH	5	C ₂₄ H ₃₀ O ₈	86- 87
141	1	MeO	MeO		COOH	5	C ₂₁ H ₂₆ O ₆ S	55- 56
142	1	MeO	MeO		COOH	5	C ₂₅ H ₃₀ O ₆	99- 100
143	1	MeO	MeO		COOH	5	C ₂₃ H ₂₈ O ₇	103- 104

Tabulka 1 (pokračování)

Slou- čenina č.	Spektrum nukleární magnetické resonance, hodnota δ (ppm), TMS jako interní standard
1 0 3	1.1-1.8(10H), 1.9-2.3(2H), 1.97(6H), 2.04(3H), 2.32(2H), 4.29(1H), 7.0-7.4(1H), 7.23(5H)
1 0 4	1.1-1.8(10H), 1.9-2.3(2H), 2.01(3H), 2.32(2H), 3.94(6H), 4.27(1H), 7.0-7.4(1H), 7.23(5H)
1 0 5	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 1.94(6H), 2.03(3H), 2.31(2H), 3.68(3H), 4.43(1H), 6.7-7.6(5H)
1 0 6	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 1.97(3H), 2.31(2H), 3.69(3H), 3.93(6H), 4.45(1H), 6.7-7.6(5H)
1 0 7	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 1.96(3H), 1.97(3H), 2.04(3H), 2.31(2H), 4.26(1H), 6.7-7.4(5H)
1 0 8	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 2.01(3H), 2.31(2H), 3.95(6H), 4.24(1H), 6.7-7.4(5H)
1 0 9	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 1.88(3H), 1.98(6H), 2.10(3H), 2.31(2H), 4.37(1H), 7.0-7.6(4H), 7.86(1H)

Tabulka 1 (pokračování)

Slou- čenina č.	Spektrum nukleární magnetické resonance, hodnota δ (ppm), TMS jako interní standard
1 1 0	1.1-1.8(6H), 1.84(3H), 1.9-2.3(2H), 2.10(3H), 2.32(2H), 3.96(6H), 4.39(1H), 7.0-7.6(4H), 8.67(1H)
1 1 1	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 1.97(6H), 2.03(3H), 2.31(2H), 3.76(3H), 4.26(1H), 6.6-7.3(5H)
1 1 2	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 1.96(3H), 1.97(3H), 2.04(3H), 2.31(2H), 4.23(1H), 6.00(1H), 7.1-7.3(4H)
1 1 3	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 2.03(3H), 2.31(2H), 3.96(6H), 4.21(1H), 6.57(1H), 7.1-7.3(4H)
1 1 4	1.1-1.8(4H), 1.9-2.3(2H), 1.95(3H), 1.96(3H), 2.04(3H), 2.32(2H), 4.21(1H), 4.0-4.7(1H), 6.91(2H), 7.22(2H)
1 1 5	1.1-1.8(4H), 1.9-2.3(2H), 1.95(3H), 1.96(3H), 2.04(3H), 2.32(2H), 4.21(1H), 4.0-4.7(1H), 7.20(4H)
1 1 6	1.1-1.8(4H), 1.9-2.3(2H), 1.96(6H), 2.04(3H), 2.27(3H), 2.32(2H), 4.23(1H), 7.0-7.3(1H), 7.04(2H), 7.15(2H)

Tabulka 1 (pokračování)

* d₆ - D M S O

Slou- čenina č.	Spektrum nukleární magnetické resonance, hodnota δ (ppm), TMS jako interní standard
1 1 7	1.1-1.8(6H), 2.0-2.3(2H), 2.20(3H), 2.27(3H), 2.30(2H), 4.42(1H), 7.0-7.3(1H), 7.05(2H), 7.21(2H), 7.5-7.8(2H), 7.9-8.2(2H)
1 1 8	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 1.95(3H), 1.97(3H), 2.04(3H), 2.31(2H), 4.18(1H), 7.0-7.5(1H), 7.12(2H), 7.37(2H)
1 1 9	1.1-1.8(6H), 1.9-2.3(2H), 1.95(3H), 1.99(3H), 2.05(3H), 2.32(2H), 4.30(1H), 7.3-7.6(5H)
1 2 0	1.96(3H), 1.99(3H), 2.12(3H), 2.1-2.8(4H), 3.64(3H), 4.35 (1H), 7.16(1H), 7.23(1H), 7.27(2H), 7.42(2H), 7.80(1H)
* 1 2 1	1.87(3H), 1.94(3H), 2.08(3H), 2.1-2.5(4H), 4.33(1H), 5.0- 7.8(2H), 7.48(2H), 7.72(2H), 7.85(1H), 8.22(1H), 9.70(1H)
1 2 2	1.5-1.8(2H), 1.96(3H), 1.99(3H), 2.12(3H), 2.1-2.4(2H), 2.37(2H), 3.66(3H), 4.31(1H), 7.16(1H), 7.23(1H), 7.28(2H), 7.42(2H), 7.81(1H)
* 1 2 3	1.3-1.7(2H), 1.89(3H), 1.93(3H), 2.0-2.3(2H), 2.06(3H), 2.25(2H), 3.3-5.6(2H), 4.32(1H), 7.50(2H), 7.73(2H), 7.84 (1H), 8.22(1H), 9.73(1H)

Tabulka 1 (pokračování)

* d₆ - D M S O

Slou- čenina č.	Spektrum nukleární magnetické resonance, hodnota δ (ppm). TMS jako interní standard
1 2 4	1.2 1.9(4H), 1.96(3H), 2.00(3H), 2.0-2.3(2H), 2.11(3H), 2.31(2H), 3.63(3H), 4.28(1H), 7.17(1H), 7.23(1H), 7.28(2H), 7.41 (2H), 7.81(1H)
* 1 2 5	1.0-1.7(4H), 1.92(6H), 2.03(3H), 1.9-2.3(4H), 2.7-3.8(1H), 4.27(1H), 7.06(1H), 7.37(2H), 7.51(2H), 7.62(1H), 8.14(1H)
1 2 6	1.2-1.9(6H), 1.96(3H), 2.00(3H), 2.0-2.3(2H), 2.10(3H), 2.25(2H), 3.64(3H), 4.28(1H), 7.17(1H), 7.23(1H), 7.28(2H), 7.41(2H), 7.81(1H)
* 1 2 7	1.0-1.7(6H), 1.88(3H), 1.93(3H), 1.9-2.3(4H), 2.05(3H), 4.30(1H), 6.0-7.8(2H), 7.49(2H), 7.72(2H), 7.87(1H), 8.23 (1H), 9.70(1H)
1 2 8	1.94(3H), 1.96(3H), 2.07(3H), 2.0-2.7(4H), 3.62(3H), 4.31 (1H), 5.06(2H), 6.87(1H), 7.02(1H), 7.06(2H), 7.29(2H), 7.50 (1H)
* 1 2 9	1.88(3H), 1.92(3H), 2.02(3H), 2.0-2.5(4H), 3.0-4.1(1H), 4.24(1H), 5.13(2H), 6.86(1H), 7.08(1H), 7.13(2H), 7.25(2H), 7.67(1H)
1 3 0	1.4-1.8(2H), 1.95(3H), 1.97(3H), 2.0-2.3(2H), 2.06(3H), 2.34(2H), 3.63(3H), 4.26(1H), 5.06(2H), 6.88(1H), 7.05(2H), 7.06(1H), 7.28(2H), 7.50(1H)

Tabulka 1 (pokračování)

* d₆ - D M S O

Slou- čenina č.	Spektrum nukleární magnetické resonance, hodnota δ (ppm). TMS jako interní standard
* 1 3 1	1.2-1.6(2H), 1.89(6H), 1.98(3H), 1.9-2.2(2H), 2.21(2H), 4.23(1H), 5.13(2H), 6.7-7.4(1H), 6.91(1H), 7.13(2H), 7.16(1H), 7.25(2H), 7.77(1H)
1 3 2	1.2-1.9(4H), 1.94(3H), 1.96(3H), 2.05(3H), 2.0-2.3(2H), 2.28(2H), 3.62(3H), 4.24(1H), 5.05(2H), 6.88(1H), 7.04(2H), 7.05(1H), 7.27(2H), 7.50(1H)
* 1 3 3	1.0-1.7(4H), 1.87(3H), 1.89(3H), 1.98(3H), 1.9-2.2(2H), 2.16(2H), 4.23(1H), 5.23(2H), 7.19(1H), 7.25(4H), 7.39(1H), 8.38(1H), 9.20(1H)
1 3 4	1.1-1.8(6H), 1.95(3H), 1.97(3H), 2.04(3H), 2.0-2.3(2H), 2.26(2H), 3.63(3H), 4.23(1H), 5.05(2H), 6.87(1H), 7.04(2H), 7.05(1H), 7.26(2H), 7.50(1H)
* 1 3 5	1.0-1.7(6H), 1.88(3H), 1.90(3H), 1.99(3H), 1.9-2.2(2H), 2.14(2H), 4.22(1H), 4.4-6.0(1H), 5.21(2H), 7.11(1H), 7.23 (4H), 7.32 (1H), 8.19(1H)
1 3 6	1.30(8H,m), 1.96(6H,s), 2.04(3H,s), 2.19(6H,s), 2.26 (2H,m), 4.20(1H,t), 6.99(3H,m)
1 3 7	1.40(8H,m), 1.99(6H,s), 2.02(3H,s), 2.28(3H,s), 2.29 (2H,m), 4.26(1H,t), 7.08(4H,m)

Tabulka 1 (pokračování)

Slou- čenina č.	Spektrum nukleární magnetické resonance, hodnota δ (ppm), TMS jako interní standard
1 3 8	1.40(8H,m), 2.19(9H,s), 2.28(2H,m), 4.40(1H,t), 7.05 (3H,m), 7.70(2H,m), 8.06(2H,m)
1 3 9	1.35(8H,m), 2.22(3H,s), 3.83(6H,s), 4.39(1H,t), 7.83 (3H,m), 7.59(2H,m), 8.03(2H,m)
1 4 0	1.38(8H,m), 2.04(3H,s), 2.30(2H,m), 3.83(9H,s), 4.16 (1H,t), 6.76(3H,m)
1 4 1	1.40(8H,m), 2.02(3H,m), 2.30(2H,m), 2.36(3H,s), 3.95 (6H,s), 4.31(1H,t), 6.58(2H,m)
1 4 2	1.40(8H,m), 2.04(3H,s), 2.25(4H,m), 2.85(4H,m), 3.96 (6H,s), 4.22(1H,t), 7.07(3H,m)
1 4 3	1.40(8H,m), 2.01(3H,s), 2.26(2H,m), 3.74(3H,s), 3.93 (6H,s), 4.19(1H,t), 6.78(2H,m), 7.18(2H,m)

Příklad 31

Stejným postupem podle příkladu 8 se získá methyl-7-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)-7-fenylheptanoát (olej), a to esterifikací sloučeniny č. 50 methanolem.

NMR spektrum δ : 1,1-1,8(6H), 1,9-2,3(2H), 1,97(6H),
2,04(3H), 2,28(2H), 3,63(3H),
4,29(1H), 7,25(5H)

Příklad 32

Stejným postupem podle příkladu 8 se získá methyl-7-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)-7-(4-methylfenyl)heptanoát (olej), a to esterifikací sloučeniny č. 93 methanolem.

NMR spektrum δ : 1,1-1,8 (6H), 1,9-2,4 (4H), 1,96 (6H)
2,04 (3H), 2,27 (3H), 3,63 (3H),
4,23 (1H), 7,04 (2H), 7,17 (2H)

Příklad 33

Sloučenina č. 50 (0,35 g, 1,0 mmol) se rozpustí v ethylacetátu (7 ml) a k roztoku se přidá 5% Pd-C (35 mg). Směs se podrobí katalytické redukci při teplotě místnosti po 2 hodiny. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se oddestiluje. Zbytek se podrobí překrystalizování ze směsi ethylacetát-iso-propylether, čímž se získají 2,0 g kyseliny 7-(3,5,6-trimethyl-1,4-hydrobenzochinon-2-yl)-7-fenylheptanové. Teplota tání: 169-172 °C.

Příklad 34

Stejným postupem podle příkladu 33 se ze sloučeniny č. 87 získá kyselina 7-(3,5,6-trimethyl-1,4-hydrobenzochinon-2-yl)-7-(4-fluorfenyl)heptanová. Teplota tání: 167-169 °C.

Příklad 35

Stejným postupem podle příkladu 33 se ze sloučeniny č. 93 získá kyselina 7-(3,5,6-trimethyl-1,4-hydrobenzochinon-2-yl)-7-(4-methylfenyl)heptanová. Teplota tání: 172-176 °C.

Příklad 36

Sloučenina č. 50 (7,08 g, 20 mmolů) se rozpustí v ethylacetátu (142 ml) a k roztoku se při teplotě místnosti přidá v průběhu 5 minut L-(-)- α -fenylethylamin (2,57 ml, 20 mmolů). Směs se intenzivně míchá jednu hodinu. Výsledné krystaly se oddělí filtrací a suspendují v ethylacetátu (100 ml). K suspenzi se přidá 1N kyselina chlorovodíková (30 ml) a směs se míchá 15 minut. Ethylacetátová vrstva se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší (síranem hořečnatým). Rozpouštědlo se oddestiluje, čímž se získá sloučenina bohatá na pravotočivou složku.

Shora získaná sloučenina se zpracuje shora uvedeným postupem čtyřikrát, čímž se získá opticky aktivní sloučenina v pravotočivé formě, $[\alpha]_D^{22} = +23,6^\circ$ (C=1, chloroform).

Takto získaná sloučenina se podrobí rekrystalizaci z ethanolu (6,8 ml), výsledná sraženina se odfiltruje a rozpouštědlo se oddestiluje. Výsledná látka se podrobí krystalizaci z isopropyletheru, čímž se získá (+)-7-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)-7-fenylheptanová kyselina (1,10 g), výtěžek: 16 %, $[\alpha]_D^{22} = +24,4^\circ$ (C=1, chloroform), teplota tání: 79-82 °C.

Stejným způsobem podle shora uvedeného postupu se ze sloučeniny č. 50 (7,08 g) za použití D-(+)- α -fenylethylaminu získá (-)-7-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)-7-fenylheptanová kyselina (1,20 g). Výtěžek: 17 %, $[\alpha]_D^{22} = -24,4^\circ$ (C=1, chloroform), teplota tání: 79-82 °C.

Příklad 37 (farmaceutická směs)

A) Kapsle

(1) Sloučenina č. 93	50 mg
(2) Jemně práškovitá celuloza	30 mg
(3) Laktoza	37 mg
(4) Stearát hořečnatý	3 mg

Celkem 120 mg

Všechny látky se smíchají a naplní do želatinové kapsle.

B) Měkká kapsle

(1) Sloučenina č. 22	50 mg
(2) Olej z kukuřičného škrobu	100 mg

Celkem 150 mg

Připraví se směsný roztok složky (1) a (2) a naplní se jím obvyklým způsobem měkké kapsle.

C) Tableta

(1) Sloučenina č. 50	50 mg
(2) Laktoza	34 mg
(3) Kukuřičný škrob	10,6 mg
(4) Kukuřičný škrob (želatinovaný)	5 mg
(5) Stearát hořečnatý	0,4 mg
(6) Vápenatá karboxymethylceluloza	20 mg

Celkem 120 mg

Všechny látky se smíchají a stlačí tabletovacím strojem, aby se získala tableta obvyklým způsobem.

Experimentální příklad 1

Aktivita inhibice 5-lipoxxygenazy

10^7 RBL-1 buněk (rat basophili leukemia cells - kryší basofilní leukemní buňky) se suspenduje v 0,5 ml MCM (mast cell medium) a k suspenzi se přidají jednotlivě testovací

roztoky (sestavené z 0,5 ml MCM, 50 μ g arachidonové kyseliny, 10 μ g A-23187 (kalciuni^ofor, Eli Lilly) a 1 μ M, 0,1 μ M, 0,01 μ M a 0,001 μ M jako konečné koncentrace chinonové sloučeniny, které se připraví předem. Reakce probíhá při 37 °C 20 minut. Po zkončení reakce se k reakčnímu roztoku přidají 4 ml ethanolu a 1,4-dimethoxy-2-methyl-3-(3-methoxypropyl)naf-talen jako interní referenční droga, načež se směs důkladně protřepe a ponechá stát při teplotě místnosti 10 minut. Potom se směs odstřeďuje (2000 ot/min.) 10 minut a vrchní kapalina se oddělí a zahustí do sucha za sníženého tlaku. Ke koncentrátu se přidá 0,5 ml 60% vodného methanolu a 100 μ l výsledného roztoku se odebere a porobí vysokotlaké kapalně chromatografii, aby se stanovilo množství 5-HETE (5-hydroxyeikosa-tetraenové kyseliny). Stanovení 5-HETE se provádí měřením absorpce při 237 nm monitorem UF absorpce.

5-HETE produkční inhibiční účinek (IE) se vyjádří jako $(1 - \frac{b}{a}) \times 100$. V tomto výrazu a znamená výšku vrcholu nebo plochu vrcholu korigovanou vrcholem pro interní referenci, když chinonová sloučenina není obsažená; b značí výšku vrcholu nebo plochu vrcholu korigovanou vrcholem pro interní referenci, když je chinonová sloučenina obsažená.

/Experimentální výsledky/

Experimentální výsledky uvedené v tabulce 2 dokazují, že chinonové sloučeniny mají mohutnou 5-HETE produkční inhibiční aktivitu.

Tabulka 2 5-HETE produkční inhibiční účinek

Sloučenina č.	5-HETE produkční inhibiční účinek (IC_{50} , $10^{-8}M$)x	Sloučenina č.	5-HETE produkční inhibiční účinek (IC_{50} , $10^{-8}M$)
1	8	17	20
3	6	18	20
5	3	23	1,0
6	2,8	35	44
7	14	36	32
9	3,2	39	130
10	3,4	45	2,8
11	3,4	46	73
13	8	50	2,8
14	20	56	6,2
15	5	87	10
16	3,2	93	9

Poznámka:

x 5-HETE produkční inhibiční účinek (IC_{50}) je vyjádřen v termínech koncentrace ($10^{-8}M$) drogy, při které se výška vrcholu nebo plocha vrcholu pro 5-HETE při vysokotlaké kapalně chromatografii inhibuje o 50 %.

Experimentální příklad 2

Účinek na imunoglobulinu- G_1 závislé bronchokonstrikční reakci u morčat

V souhlase s metodou podle Orange a Moore (Orange, R.P. a Moore E.G., J. Immunolog., 116, 392-397, 1976) se samice a samci morčat Hartley, vážící asi 350 g, zcitliví intraperitoneální aplikací emulze (1 ml) složené z vaječného albuminu (1 mg) a Freundova doplňujícího adjuvantu (vyráběného firmou Wako Pure-Chemical Industries, Ltd., Japonsko). Tři týdny po zcitlivění se v morčatech měří hladina protilátek v séru pomocí tříhodinové pasivní kutanní anafylaxové (PCA) reakce

v morčatech. Morčata, která projevují pozitivní PCA s 1000krát zředěným sérem, se použijí jako zcitlivělá zvířata. Měří se bronchokonstrikční reakce, která je výsledkem reakce antigen-ochranná tělíska v krvinkách, v souhlase s metodou podle Konzett-Rössler (Konzett, H. a Rössler, R., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. pharmac., 195, 71-74, 1940). Morčata se fixují ve hřbetní poloze za anestezie urethanem (1,5 g/kg podáno intraperitoneálně). Tracheou se udělá řez, která se spojí s umělým respirátorem (vyráběným firmou Harvard Co.) pomocí endotracheální hadice s postranní endotracheální hadicí, která je připojená ku bronchokonstrikčnímu měniči (typ 7020, vyráběný Ugobasile Co.). Obsah vzduchu pro ventilaci se upraví na 5 až 7 ml a rychlost ventilace vzduchu se kontroluje 70krát za minutu s ustaveným tlakem na plíce 10 cm H₂O, objem přeteklého vzduchu se zaznamenává přístrojem Rectigraphy-8S (výrobce Sanei Sokki Inc., Japonsko) přes měnič. Po podání 1 mg/kg gallamintriethjodidu intravenózně zvířatům, aplikuje se intravenózně 1 mg/kg antigenu, vaječného albuminu rozpuštěného ve fyziologické solance, aby se vyvolala bronchokonstrikční reakce. Bronchokonstrikční reakce se zaznamenává po dobu 15 minut. Droga se suspenduje v 5% roztoku arabské klovatiny a podá se orálně 1 hodinu před aplikací antigenu. Procentová inhibice imunoglobulinem G₁ zprostředkované bronchokonstrikční reakce u morčat je uvedena v tabulce 3.

Experimentální příklad 3

Test akutní toxicity na myši (akutní toxicita)

1000 Miligramů na kilogram každého vzorku se aplikuje orálně skupinám 5 týdnů starým samcům myši plemene ICR a počítá se množství mrtvých zvířat v průběhu 7 dní.

Representativní příklady výsledků shora uvedeného testu jsou rovněž shrnuty v tabulce 3.

Účinek na imunoglobulinem-G₁ zprostředkovanou
Tabulka 3 bronchokonstrikční reakci na morčatech a test
akutní toxicity na myších

Sloučenina č.	% inhibice	Počet zvířat	Akutní toxicita
9	71*	7	-
10	80**	7	-
12	78**	8	-
14	78**	8	-
22	82*	7	-
23	83*	7	-
25	83**	8	-
26	85*	6	-
27	81*	8	-
28	85*	6	-
29	81**	8	-
33	75*	8	0/5
34	78	7	-
36	80**	8	0/5
38	73*	8	-
45	91*	5	-
49	84**	7	-
50	76*	7	0/5
59	83*	6	-
76	89*	7	-
86	80	8	-
87	84**	8	0/5
88	79*	7	0/5
89	66*	7	-
90	64*	7	0/5
92	92**	8	0/5
93	83*	7	0/5
94	84*	5	0/5
95	63*	6	0/5
97	86*	7	0/5
137	89**	7	0/5

Dávka: 20 mg/kg (orálně)

* statistický význam

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$

Ve sloupci akutní toxicity značí číselník počet mrtvých zvířat a jmenovatel značí počet zvířat použitých při testu.

Experimentální příklad 4

Inhibiční účinek na produkci lipidperoxidů v mozkových homogenátech krysy

Mozková tkáň samců SD krys se použije jako 5% homogenát v roztoku pufovaném fosfátem. Po inkubaci homogenátu 1 hodinu při 37 °C stanoví se množství vyprodukovaných lipidových peroxidů metodou thiobarbiturové kyseliny podle postupu Ohkawa et al. (Analytical Biochemistry, 95: 551, 1979).

Testované sloučeniny se použijí jako roztok dimethylsulfoxidu. Inhibiční účinek na produkci lipidového peroxidu se vyjádří jako % inhibice ve srovnání s množstvím produkce ve vyjádřené skupině.

Výsledky

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4 Inhibiční účinek na produkci lipidperoxidu v krysích mozkových homogenátech

Sloučenina č.	Inhibice při jednotlivých koncentracích (%)			
	$10^{-7}M$	$10^{-6}M$	$10^{-5}M$	$10^{-4}M$
50	$16,7 \pm 3,2$	$66,6 \pm 12,4$	100 ± 0	-
α -tokoferol	-	0	$51,8 \pm 10,2$	$46,5 \pm 2,5$

Počet pokusů, n=4-6

Experimentální příklad 5

Antiedémový účinek v experimentálním cerebrálním infarktovém modelu mongolského gerbilu

Samci mongolských gerbilů (stáří 8 až 10 týdnů) se použijí při pokusu. Pod slabou etherovou anestesií se pravá společná karotidní arterie podváže na 1 hodinu, aby se vyvolal experimentální mozkový infarkt, načež se reperfuzuje

za odstranění podvazu. Jednu hodinu po reperfuzi se zvíře guillotinuje, mozek se vyřízne a rozdělí na levou a pravou mozkovou hemisféru. Stanoví se mokrá hmotnost obou hemisfér jednotlivě a po sušení 24 hodin při 96 °C se stanoví suchá hmotnost každé hemisféry. Obsah vody (%) v každé hemisféře se odhadne podle následující rovnice.

$$\text{Obsah vody (\%)} = \frac{(\text{mokr\'a hmotnost} - \text{such\'a hmotnost}) \times 100}{\text{mokr\'a hmotnost}}$$

Kromě toho se sledují neurologické deficitní symptomy během period podvázání a reperfuze.

Testované sloučeniny se podávají orálně v podobě suspenze v arabské klovatině 1 hodinu před podvázáním společné hlavové tepny při neanesthetizovaných podmínkách.

Výsledky

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5 Antiedémový účinek při modelu pokusného mozkového infarktu u mongolských gerbil

Sloučenina č.	Obsah vody (%)		Dopad vzniku neurologických deficitních symptomů
	Normální strana (levá)	Infarktní strana (pravá)	
kontrola	80,1 [±] 0,3	81,3 [±] 0,9 ^x	5/6
50	79,8 [±] 1,0	80,3 [±] 1,0	1/6

^x P < 0,05 ve srovnání s normální stranou (paired-t test)

Experimentální příklad 6

Inhibiční účinek na vyvolání křečovitého záchvatu v pokusném mozkovém infarktovém modelu spontánně hypertenzivních krys

Mozková ischemie se vyvolá současným podvázáním bilaterálních karotidních arterií u samců spontánně hypertenzivních (SHR) krys (asi 22 týdnů starých) pod slabou anestezii pentobarbitalem. Asi po 4 hodinách se pak pozoruje chování při vědomí.

Testované sloučeniny se podávají orálně v podobě suspenze v arabské klovatině 1 hodinu před podvázáním bilaterálních karotidních arterií za neanestetizovaných podmínek.

Tabulka 6 Inhibiční účinek na vyvolání ischemického křečovitého záchvatu vlivem podvázání bilaterální karotidní arterie v SHR krysách.

Sloučenina č.	Dávka (mg/kg)	Doba do objevení se křečovitého záchvatu (min)
kontrola	-	151 ⁺ -5
50	3	204 ⁺ -7 ^x
	10	220 ⁺ -9 ^x

^x P < 0,05 ve srovnání s kontrolou

Experimentální příklad 7

[Účinek na bronchokonstrikci vyvolanou LTD₄ v morčatech]

Měří se bronchokonstrikce u morčat metodou Konzett-Rössler [Naunyn-Chmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac., 195, 71-74(1940)]. Zvířata se anestetizují urethanem (1,5 g/kg intraperitoneálně) a kanuluje se trachea. Zvířatům se přivádí uměle vzduch respirátorem (Harvardův respirátor pro hlodavce) rychlostí 70 pulsů za minutu a konstantním objemu 5-7 ml. Tlak nafouknutí se udržuje stále při 10 cm H₂O. Změny přetoku vzduchu z končetinové strany kanuly se měří přístrojem Rectigraph-8S přes bronchospasmatický transduce 15 minut. Do hlavové žíly se kanulou uvnitř uvádí LTD₄ (10 µg/kg). Každý vzorek suspendovaný v 5% roztoku arabské klovatiny se rovněž podá stejnou kanulou 1 nebo 24 hodin

před podáním LTD₄.

Tabulka 7 Účinek na bronchokonstrikci vyvolanou LTD₄ u morčat

Sloučenina č.	Dávka (mg/kg)	% inhibice	
		1 hodina	24 hodin
50	0,313	58 (7) ^{a)}	-
	1,25	77 ^{xx} (7)	-
	5	94 ^{xx} (7)	72 ^{xx} (10)
22	0,313	39 (8)	-
	1,25	85 ^{xx} (8)	-
	5	90 ^{xx} (8)	24 (10)
23	0,313	69 ^x (9)	-
	1,25	80 ^x (8)	-
	5	68 ^x (7)	49 ^x (10)
87	0,313	80 ^x (10)	-
	1,25	89 ^x (10)	-
	5	93 ^{xx} (10)	79 ^x (10)
93	0,313	73 ^x (9)	-
	1,25	83 ^x (8)	-
	5	85 ^{xx} (9)	53 ^x (10)

a) Počet použitých zvířat

^x $P < 0,05$, ^{xx} $P < 0,01$ ve srovnání s kontrolními skupinami

Experimentální příklad 8

Šrážecí aktivační faktor (platelet activating factor PAF)
-bronchokonstrikce vyvolaná u morčat/

Postup při pokusu v tomto experimentu je stejný jako u bronchokonstrikce vyvolané LTD₄, jak je uvedeno v příkladě 7. PAF byl použit v intravenózní dávce 1 µg/kg. Každý vzorek se suspenduje v roztoku 5% arabské klovatiny a podá orálně jednu hodinu před podáním PAF.

Tabulka 8 Účinek na bronchokonstrikci vyvolanou PAF u morčat

Sloučenina č.	Dávka mg/kg	Počet zvířat	% inhibice
50	0,313	8	66 ^{xx}
	1,25	8	94 ^{xx}
	5	8	85 ^{xx}
22	0,313	8	43 ^x
	1,25	8	92 ^{xx}
	5	8	91 ^{xx}
23	0,08	8	75 ^{xx}
	0,313	8	71 ^x
	1,25	8	73 ^{xx}
87	0,08	8	64 ^{xx}
	0,313	8	48
	1,25	8	71 ^x
93	0,08	8	58
	0,313	8	87 ^{xx}
	1,25	8	70 ^{xx}

^x $P < 0,05$, ^{xx} $P < 0,01$ ve srovnání s kontrolními skupinami

Experimentální příklad 9

└Nitrilotriacetát železitý (Fe^{3+} -NTA)-dosažené poškození ledviny krysy┐

Samci krys Wistar ve stáří 4 týdnů o hmotnosti asi 80 g se použijí k pokusu. Poškození ledviny se vyvolá metodou podle Awai et al. [Amer. J. Pathol., 95, 663-674 (1979)]. Intra-peritoneálně se podá směs dusičnanu železitého a NTA v poměru 1:4: železo 5 mg/kg po 3 dny a potom 10 mg/kg po 9 dnů. Po dvanácti dnech se zvířata usmrtí. Měří se tělesná hmotnost, objem moči, protein v moči a mokrá a suchá hmotnost ledviny.

Léčiva se suspendují v 5% roztoku arabské klovatiny a podávají jednou denně orálně v dávce 20 mg/kg.

Tabulka 9 Inhibiční účinek na poškození ledviny krysy vyvolané Fe^{3+} -NTA

Sloučenina č.	Dávka mg/kg	Počet krys	Protein v moči mg/den (% inhibice)	Objem moči ml/den (% inhibice)	Výnos tělesné hmotnosti g	obsah vody v ledvině ml (% inhibice)
normál	-	6	5,1	6,8	68,3 $\pm$ 2,3	528,0 $\pm$ 8,8
kontrola	-	5	25,1	20	9,8 $\pm$ 5,4	713,8 $\pm$ 52,9
50	20	6	7,5 ^{xx} (88)	8,4 ^{xx} (88)	39,3 $\pm$ 7,4 ^{xx}	562,7 $\pm$ 24,3 ^x
93	20	5	23,1 (10)	13,6(47)	26,2 $\pm$ 4,9 ^x	700,21 $\pm$ 35,6(7

^x $P < 0,05$, ^{xx} $P < 0,01$ ve srovnání s kontrolními skupinami

Experimentální příklad 10

Účinky na zvětšenou vaskulární permeabilitu a tvorba pomalu reagující látky anafylaxe (SRS-A) v kryse zrušené pasivním Arthus pleurisy

Krysa reversovaná pasivní Arthus pleurisy se vyvolá metodou podle Yamamoto et al. [Agents Actions, 5, 374-377 (1975)]. Krysám se podá 1 ml solanky, obsahující 5 mg vaječného albuminu, intravenózně a potom 0,2 ml králíčího anti-agg albuminového antisera, které se vstříkne do pohrudnicové dutiny. Ihned nato se krysám podá intravenózně 0,5 ml solanky obsahující 1 % Evansovy modře. Po 30 minutách se zvířata usmrtí puštěním žilou a pohrudnicová dutina se vypláchne 2 ml solanky. Měří se koncentrace barviva v pohrudnicovém exudátu a periferní krev, aby se vypočetl objem sera infiltrovaného do pohrudnicové dutiny. Vaskulární permeabilita (koncentrace barviva v pohrudnicové dutině/koncentrace barviva v periferní krvi) se vyjádří jako μl séra/30 min. Na druhé straně se stanoví množství SRS-A vyprodukované v pohrudni-

cové dutině následujícími postupy. 30 minut po vyvolání pleurisy se zvířata usmrtí puštěním žilou a pohrudnicová dutina se vypláchne 2 ml solanky. K vyplachovacímu roztoku se přidá ihned 9 ml chladného absolutního ethanolu. Směs se nechá stát při 4 °C 30 minut. Po odstředění směsi při 3000 ot/minutu po 10 minut se supernatant zahustí odpařením. Výsledný zbytek se rozpustí v 0,5 ml solanky. Vzniklá SRS-A se zkoumá biologicky za použití ilea morčete.

Tabulka 10-a Účinky na vaskulární permeabilitu během včasné odpovědi krysy reversované pasivním Arthus pleurisy

Sloučenina č. Dávka (mg/krysa)	% inhibice	
	50	93
0,1	21	14
1	47 ^{xx}	43

^{xx} $P < 0,01$ ve srovnání s kontrolními skupinami

Tabulka 10-b Účinky na produkci SRS-A v krysím pohrudnicovém exudátu během brzké odpovědi krysy reversované pasivním Arthus pleurisy

Sloučenina č. Dávka (mg/krysa)	% inhibice	
	50	93
0,1	49	-6
1	77 ^{xx}	56 ^{xx}

^{xx} $P < 0,01$ ve srovnání s kontrolními skupinami

Experimentální příklad 11

Produkce superoxidu (O_2^-) v peritoneálních makrofágach u morčat

Samci morčat Hartley o hmotnosti 400 až 450 g dosatnou podáno intraperitoneálně 5 ml tekutého parafinu. Po čtyřech dnech se vpraví do peritoneální dutiny 15 ml Hankova pufru, aby se získaly peritoneální buňky. Makrofágy v peritoneálních buňkách se vyčistí metodou podle Wooda, P.R. [J. Immunol. Methods, 28, 117-124(1979)].

Čistota makrofágů je větší než 95 %. Reakční směs obsahuje 75 μ l makrofágů (1×10^7 buněk/ml), 5 μ l luminolu, 10 μ l forbolmyristátacetátu a 10 μ l léčiva v celkovém objemu 100 ml. Produkce O_2^- se zkoumá chemiluminiscencí. Léky jsou rozpuštěné v 10% dimethylsulfoxidu.

Tabulka 11 Inhibiční účinek na produkci O_2^- v peritoneálních makrofágach u morčat

Sloučenina č.	Koncentrace (M)	% inhibice
93	10^{-6}	9 $\pm$ 6
	10^{-5}	33 $\pm$ 12
	10^{-4}	91 $\pm$ 3
50	10^{-6}	16 $\pm$ 6
	10^{-5}	38 $\pm$ 3
	10^{-4}	88 $\pm$ 2
dl- α - tokofenol	10^{-5}	3 $\pm$ 2
	10^{-4}	11 $\pm$ 6

Počet pokusů: 3

Experimentální příklad 12

Produkce pomalu reagující látky anafylaxe (SRS-A) v peritoneální dutině krysy

Produkce SRS-A v peritoneální dutině krysy se stanoví metodou podle Orange et al. [J. Immunol., 105, 1087-1095 (1970)]. Krysí antivajíčkové albuminové antisérum se zředí dvakrát solankou a 2 ml z něho se podá kryse intraperitoneálně. Po dvou hodinách se podá intraperitoneálně 2 mg vaječného albuminu v 5 ml Tyrodova roztoku obsahujícího heparin (50 μ l/ml) a želatinu (0,1 %). Patnáct minut po antigenové výzvě se zvířata usmrtí puštěním žilou pod anestezí etherem a odebere se roztok vstříknuty do peritoneální dutiny. Roztok se odstřeďuje při 900 g po 5 minut. Dva ml supernatantu se smísí se 7 ml chladného absolutního ethanolu a směs nechá stát 30 minut při 4 °C. Po odstředění při 1500 g po 10 minut se supernatant odpaří. Zbytek se rozpustí v 1 ml solanky. Množství SRS-A se zjistí biologicky za použití ilea morčete. Léčivo rozpuštěné v 1% dimethylsulfoxidu se podá intraperitoneálně 1 minutu před antigenovou výzvou.

Tabulka 12 Účinky na imunologicky stimulovanou produkci SRS-A v krysí peritoneální dutině

Sloučenina č.	Dávka mg/kg	Počet krys	Produkce SRS-A (LTD ₄ ng/krysa)	Inhibice %
Kontrola	-	6	26,5 [±] 3,9	-
50	1	6	7,5 [±] 2,0 ^{xx}	72

^{xx} $P < 0,01$ ve srovnání s kontrolními skupinami

Referenční příklad 1

Thionylchlorid (40 ml) se přidá k monoethylsuberátu (40 g, 0,2 molu) a směs se zahřívá při 40 °C 2 hodiny. Po ochlazení se nadbytečný thionylchlorid odstraní za sníženého tlaku a výsledná olejovitá látka se rozpustí v benzenu (300 ml), načež se chladí ledem. Ke směsi se postupně přidá chlorid hlinitý (80 g, 0,6 molu). Reakční roztok se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny a vlije do ledové vody (500 ml),

do níž se přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (100 ml), načež se směs míchá. Organická vrstva se oddělí, promyje vodou, vysuší a potom zahustí. Výsledný ethylester karboxylové kyseliny se rozpustí v ethanolu (200 ml) a roztok se ochladí ledem. K roztoku se přidá po částech hydrid sodno-boritý (5 g), načež se reakční roztok míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Po rozložení nadbytečné reakční složky acetonem přidá se voda (400 ml) a produkt se extrahuje isopropyletherem. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší a zkoncentruje za sníženého tlaku, načež se zbytek rozpustí v rozpouštědlové směsi složené z methanolu (200 ml) a vody (100 ml). K roztoku se přidá hydroxid sodný (15 g) a potom se roztok míchá při teplotě místnosti. Po 2 hodinách se reakční roztok zahustí za sníženého tlaku a ke zbytku se přidá 2N chlorovodíková kyselina, aby se hodnota pH upravila na 4,0, načež se produkt vyextrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší a zahustí za sníženého tlaku, čímž se získá 8-hydroxy-8-fenylloktanová kyselina (25 g). Její typické fyzikální vlastnosti a spektrum nukleární magnetické resonance jsou uvedeny v následující tabulce 13.

Referenční příklad 2

8-Hydroxy-8-fenylloktanová kyselina (25 g) se rozpustí v dichlormethanu (100 ml) a k roztoku se přidají acetanhydrid (12 ml), pyridin (25 ml) a dimethylaminopyridin (0,1 g), načež se směs míchá při teplotě místnosti 3 hodiny. Reakční roztok se promyje vodou a potom dvakrát 2N chlorovodíkovou kyselinou. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší a zahustí za sníženého tlaku, čímž se získá 8-acetoxy-8-fenylloktanová kyselina (21 g). Její typické fyzikální vlastnosti a spektrum nukleární magnetické resonance jsou uvedeny v tabulce 13.

Referenční příklad 3

Roztok ethyl-5-(4-methoxybenzoyl)pentanoátu (50 g, 0,19

molu) v ethanolu (500 ml) se ochladí ledem a přidá se k němu hydrid sodnoboritý (10 g) po dávkách. Reakce se nechá probíhat 1 hodinu, načež se k reakčnímu roztoku přidá voda (200 ml) a 2N chlorovodíková kyselina (50 ml) a potom se reakční roztok zahustí za sníženého tlaku. Výsledný zbytek se rozpustí v ethylacetátu a organická vrstva se promyje vodou, vysuší a zkoncentruje za sníženého tlaku. K výslednému zbytku se přidá methanol (300 ml), voda (100 ml) a hydroxid sodný (40 g), načež se směs míchá 2 hodiny a potom se methanol odstraní za sníženého tlaku. Vodná vrstva se promyje isopropyletherem a potom přidáním kyseliny chlorovodíkové upraví její pH na 4,0, načež se provede extrakce ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší a zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se chromatografuje na silikagelovém sloupci s následnou elucí směsí isopropylether-ethylacetát (1:1), čímž se získá nejprve 6-ethoxy-6-(4-methoxyfenyl)hexanová kyselina (21 g) a potom 6-hydroxy-6-(4-methoxyfenyl)hexanová kyselina (20 g).

Referenční příklad 4

Roztok 3-benzoylpropionové kyseliny (35 g, 0,18 molu) v ethanolu (200 ml) se ochladí ledem a k roztoku se velmi pomalu přidá hydrid sodnoboritý (10 g, 0,26 molu). Roztok se míchá 2 hodiny a potom se k němu přidá voda (200 ml) a kyselina chlorovodíková (100 ml). Reakční roztok se zahustí za sníženého tlaku a produkt se vyextrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší a zahustí za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v toluenu (300 ml), přidá se k němu D-kafr-10-sulfonová kyselina (0,1 g) a směs se zahřívá pod zpětným chladičem 1 hodinu. Po ochlazení se reakční roztok promyje nasyceným vodným roztokem kyselého uhličitanu sodného a potom vodou a organická vrstva se vysuší a zahustí za sníženého tlaku, čímž se získá 4-fenyl-4-butenolid (30 g) v podobě olejovité látky. Spektrum nukleární magnetické resonance: δ 2,00-2,80(4H), 5,42(1H), 7,32(5H).

Stejným postupem se z 4-benzoylbutanové kyseliny připraví 5-fenyl-5-pentanolid jako olejovitá látka. Spektrum nukleární magnetické resonance: δ 1,30-2,20(4H), 2,40-2,70 (2H), 5,40(1H), 7,30(5H).

Referenční příklad 5

Do tetrahydrofuranu (50 ml) se přidá hořčík (1,2 g, 0,05 molu) a ke směsi se po kapkách za míchání přidá roztok brombenzenu (8 g, 0,05 molu) v tetrahydrofuranu (20 ml). Po zahřívání pod zpětným chladičem (refluxování) 1 hodinu a ochlazení na -70°C se k roztoku přidá po kapkách roztok δ -valerolaktonu (6 g, 0,05 molu) v tetrahydrofuranu (20 ml). Reakční roztok se míchá při -60°C 30 minut a jeho teplota se nechá stoupnout v průběhu 1 hodiny až na teplotu místnosti. K reakčnímu roztoku se přidá 2N kyselina chlorovodíková a potom ethylacetát, aby se vyextrahoval produkt. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší a zahustí za sníženého tlaku a zbytek se chromatografuje na silikagelovém sloupci s následným promýváním směsí isopropylether-ethylacetát (1:1), čímž se získá 5-benzoylpentan-1-ol (5,5 g). Tato sloučenina se rozpustí v ethanolu (50 ml) a po ochlazení ledem se k tomuto roztoku přidá hydrid sodnoboritý (1,0 g), načež následuje míchání 1 hodinu. K reakčnímu roztoku se přidá voda (50 ml) a ethanol se odstraní za sníženého tlaku. Produkt se extrahuje ethylacetátem a organická vrstva se promyje vodou, vysuší a zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu (50 ml) a k roztoku se přidají pyridin (20 ml) a acetanhydrid (8 ml), načež se směs ponechá stát při teplotě místnosti 18 hodin. K reakčnímu roztoku se přidá ether (100 ml) a směsný roztok se promyje vodou, 2N chlorovodíkovou kyselinou a znovu vodou. Etherová vrstva se vysuší a zkoncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá 1-fenyl-1,6-diacetoxihexan (6 g). Jeho typické fyzikální vlastnosti a spektrum nukleární magnetické resonance jsou uvedeny v tabulce 13.

Referenční příklad 6

24,1 ml (38,6 mmolů) roztoku n-butyllithiumhexanu se přidá po kapkách k 10,0 g (38,6 mmolů) 1-brom-2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylbenzenu rozpuštěného v bezvodém tetrahydrofuranu (100 ml) pod atmosférou argonu při -40°C v průběhu 10 minut, načež se reakční směs míchá dalších 20 minut. Potom se přidá 3,32 g (38,6 x 0,6 mmolů) bromidu mědného, načež se směs míchá při -40 až -20°C 1 hodinu. Po přidání roztoku 6,60 g (38,6 mmolů) benzylbromidu v tetrahydrofuranu (15 ml) se chladicí lázeň odstraní, reakční roztok se míchá při 70°C 1 hodinu a ochladí ledem, načež následuje přidání 1N chlorovodíkové kyseliny (50 ml) a míchání. Tetrahydrofuran se oddestiluje za sníženého tlaku a ke zbytku se přidá isopropylether. Nerozpustná látka se odfiltruje ložem Hyflo Supercell a isopropyletherová vrstva se oddělí, promyje vodou a potom vodným roztokem chloridu sodného, vysuší (síranem hořečnatým) a odpaří. Zbylý roztok se destiluje za sníženého tlaku, čímž se získá 8,62 g (83 %) 1-benzyl-2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylbenzenu, t.v. $140-142^{\circ}\text{C}$ (0,3 torr) a t.t. 70 až 71°C .

Stejným postupem se připraví 1-(4-methoxybenzyl)-2,5-dimethoxy-3,4,6-dimethylbenzen, t.t. $53-54^{\circ}\text{C}$, a 1-benzyl-2-methyl-3,4,5,6-tetramethoxybenzen, t.v. $148-150^{\circ}\text{C}$ (0,3 torr).

Referenční příklad 7

16,3 ml (26 mmolů) roztoku n-butyllithiumhexanu se přidá po kapkách k 7,02 g (26 mmolů) benzyl-2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylbenzenu a 4,32 ml (26 x 1,1 mmol) 1,1,2,2-tetramethylethyldiaminu, rozpuštěných v bezvodém tetrahydrofuranu (70 ml), pod atmosférou argonu při 50°C v průběhu 10 minut, načež se pak reakční směs míchá při 50 až 56°C po dobu 20 minut. Potom se ke směsnému roztoku přidá v průběhu 10 minut po kapkách roztok 5,80 g (26 mmolů) 3-brompropanol-tetrahydropyranyletheru v tetrahydrofuranu (30 ml). Po ochlazení se přidá 10% vodný roztok kyseliny fosforečné k roztoku.

ochlazenému ledem, aby reakce roztoku byla kyselá, a k provedení extrakce se přidá isopropylether. Organická vrstva se oddělí, promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší (síranem hořečnatým) a odpaří. Zbytek se rozpustí v methanolu (70 ml) a přidá se 0,25 g ($26 \times 1/20$ mmolu) kyseliny p-toluensulfonové k roztoku, načež se roztok míchá při 70 °C 15 minut. Po ochlazení necháním stát při teplotě místnosti se za účelem neutralizace přidá vodný roztok kyselého uhličitanu sodného a rozpouštědlo se odpaří. Ke zbytku se přidá isopropylether a voda, aby se provedla extrakce, a isopropyletherová vrstva se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší (síranem hořečnatým) a odpaří. Zbylý roztok se chromatografuje na silikagelovém sloupci, aby se sloučenina vyčistila (promývá se isopropyletherem), čímž se získá 7,00 g (82 %) 4-(2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylfenyl)-4-fenylbutanolu. Jeho typické fyzikální vlastnosti a spektrum nukleární magnetické resonance jsou uvedené v tabulce 14.

Referenční příklad 8

Dávka 3,1 ml (5,0 mmolů) n-butyllithiumhexanu v roztoku se přidá po kapkách k 1,35 g (5,0 mmolů) 1-benzyl-2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylbenzenu a 0,83 ml ($5 \times 1,1$ mmolu) 1,1,2,2-tetramethylethylendiaminu rozpuštěným v bezvodém tetrahydrofuranu (15 ml) pod atmosférou argonu při 50 °C v průběhu 5 minut, načež se reakční směs míchá při 50 až 55 °C 25 minut. Potom se ke směsnému roztoku přidá v průběhu 5 minut roztok 0,83 g (5,0 mmolů) n-hexylbromidu v tetrahydrofuranu (5 ml), načež se roztok míchá při 50 °C dalších 10 minut. Reakční roztok se ochladí ledem a okyselí přidáním 10% vodného roztoku kyseliny fosforečné a produkt se vyextrahuje isopropyletherem. Organická vrstva se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší (síranem hořečnatým)

a odpaří. Zbylý roztok se chromatografuje na silikagelovém sloupci, aby se dosáhlo vyčištění (eluze směsí hexan/isopropylether), čímž se získá 1,37 g (77 %) 7-(2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylfenyl)-7-fenylheptanu. Jeho typické fyzikální vlastnosti a spektrum nukleární magnetické resonance jsou uvedené v tabulce 14.

Referenční příklad 9

9,4 ml (5,0 mmolů) roztoku n-butyllithiumhexanu se přidá po kapkách ke 4,05 g (15 mmolů) 1-benzyl-2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylbenzenu a 2,49 ml (15 x 1,1 mmolu) 1,1,2,2-tetramethylethyldiaminu rozpuštěným v bezvodém tetrahydrofuranu (40 ml) pod argonovou atmosférou při 50 °C v průběhu 5 minut, načež se roztok míchá při 50 až 55 °C 25 minut. Potom se ke směsnému roztoku přidá v průběhu 5 minut roztok 0,98 g (5,0 mmolů) 6-bromhexanové kyseliny a 0,76 ml (5,0 mmolů) 1,1,2,2-tetramethylethyldiaminu v tetrahydrofuranu (10 ml), načež následuje míchání při 50 °C dalších 10 minut. Reakční roztok se ochladí ledem a okyselí přidáním 10% vodného roztoku kyseliny fosforečné a produkt se vyextrahuje isopropyletherem. Organická vrstva se oddělí, promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a extrahuje se 0,5N hydroxidem sodným (vodným roztokem), který se přidá v množství 50 ml. Vodná vrstva se oddělí, okyselí přidáním 10% vodného roztoku kyseliny fosforečné a extrahuje se přidáním isopropyletherem. Isopropyletherová vrstva se oddělí, promyje se vodným roztokem chloridu sodného, vysuší (síranem hořečnatým) a odpaří, čímž se získá surový produkt.

Na druhé straně se methanol (10 ml) ochladí na -10 °C a v průběhu 10 minut se k němu přidá po kapkách 1,08 ml (15 mmolů) thionylchloridu. Po 10 minutách se ke směsnému roztoku přidá po kapkách roztok shora uvedeného surového produktu v methanolu (10 ml). Po 20 minutách se chladicí lázeň odstraní a reakční roztok se míchá při teplotě místnosti 30 minut. Rozpouštědlo se oddestiluje a ke zbytku se za účelem extrakce přidá isopropylether a voda. Isopropyletherová vrstva se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší (síranem hořeč-

natým) a odpaří. Zbylý roztok se chromatografuje na sloupci naplněném silikagelem, aby se dosáhlo vyčištění (promývá se směsí isopropylether/hexan), čímž se získá 1,00 g methyl-7-(2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylfenyl)-7-fenylheptanoátu. Jeho typické fyzikální vlastnosti a hodnoty spektra nukleární magnetické resonance jsou uvedeny v tabulce 14.

Referenční příklad 10

3,1 ml (5,0 mmolů) roztoku n-butyllithiumhexanu se přidá po kapkách k 1,51 g (5,0 mmolů) 1-benzyl-2,3,4,5-tetramethoxy-6-methylbenzenu a 0,83 ml (5 x 1,1 mmol) 1,1,2,2-tetramethylethyldiaminu rozpuštěným v bezvodém tetrahydrofuranu (15 ml) pod atmosférou argonu při -5°C v průběhu 5 minut, načež se reakční směs míchá při -5 až 0°C 25 minut. Potom se ke směsnému roztoku přidá v průběhu 5 minut roztok 0,96 g (5 mmolů) 4-chlorbutanol-tetrahydropyranyletheru v tetrahydrofuranu (5 ml) a potom se reakční roztok míchá dalších 15 minut za chlazení ledem. Potom se chladicí lázeň odstraní a v míchání se pokračuje při teplotě místnosti 20 minut. Reakční roztok se ochladí ledem a okyselí přidáním 10% vodného roztoku kyseliny fosforečné a produkt se extrahuje isopropyletherem. Organická vrstva se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší (síranem hořečnatým) a rozpouštědlo se oddestiluje. Zbytek se rozpustí v methanolu (15 ml), načež se přidá 48 mg (5 x 1/20 mmolu) kyseliny p-toluensulfonové a roztok se míchá při 70°C 15 minut. Po ochlazení ponecháním stát při teplotě místnosti se směsný roztok zneutralizuje přidáním vodného roztoku kyselého uhličitanu sodného a rozpouštědlo se oddestiluje. Ke zbytku se přidá isopropylether a voda, aby se provedla extrakce. Isopropyletherová vrstva se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší (síranem hořečnatým) a odpaří. Zbylý roztok se chromatografuje na sloupci naplněném silikagelem, aby se produkt vyčistil (promývá se isopropyletherem), čímž se získá 1,29 g (69 %) 5-(2,3,4,5-tetramethoxy-6-methylfenyl)-5-fenylpentan-1-olu. Jeho typické fyzikální vlastnosti a hodnoty spektra nukleární magnetické

resonance jsou uvedené v následující tabulce 14.

Referenční příklad 11

Roztok 1,37 g (10 x 1,2 mmolu) methansulfonylchloridu v dichlormethanu (10 ml) se přidá po kapkách ke 3,28 g (10,0 mmolů) 4-(2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylfenyl)-4-fenylbutan-1-olu a 2,10 ml (10 x 1,5 mmol) triethylaminu rozpuštěným v dichlormethanu (30 ml), při -5°C , v průběhu 30 minut a v reakci se pokračuje po dobu dalších 20 minut za míchání a chlazení ledem. Reakce se zastaví přidáním chladné vody do reakčního roztoku a dichlormethanová vrstva se oddělí, promyje chladnou zředěnou chlorovodíkovou kyselinou a potom vodným roztokem chloridu sodného, vysuší (síranem hořečnatým) a odpaří. Zbytek se rozpustí v acetonu (50 ml) a k roztoku se přidá 4,5 g (10 x 3 mmoly) jodidu sodného, načež se roztok míchá při 50°C po dobu 2 hodin. Aceton se oddestiluje a ke zbytku se přidá isopropylether a voda, aby se vyextrahoval produkt. Isopropyletherová vrstva se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného a odpaří a zbylý roztok se chromatografuje na silikagelovém sloupci, aby se produkt vyčistil (za eluce směsí hexan/isopropylether), čímž se získá 4,07 g (93 %) 1-jod-4-(2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylfenyl)-4-fenylbutanu. Jeho typické fyzikální vlastnosti a údaje o spektru magnetické nukleární resonance jsou uvedené v tabulce 14.

Referenční příklad 12

K roztoku 4,19 g (5,0 mmolů) 1-jod-4-(2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylfenyl)-4-fenylbutanu v dimethylsulfoxidu (30 ml) se přidá 0,74 g (5 x 3 mmolů) kyanidu sodného a směs se míchá při 50°C 2 hodiny. Reakční roztok se ochladí ledem a přidá se k němu isopropylether a voda, načež se roztok míchá. Isopropyletherová vrstva se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší (síranem hořečnatým) a odpaří. Zbylý roztok se chromatografuje na silikagelovém sloupci, aby se produkt vyčistil (eluuje se směsí isopropylether/hexan),

čímž se získá 1,65 g (98 %) 5-(2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylfenyl)-5-fenylvaleronitrilu. Jeho typické fyzikální vlastnosti a hodnoty spektra nukleární magnetické resonance jsou uvedené v tabulce 14.

Referenční příklad 13

V ethanolu (10 ml) se rozpustí 1,01 g (3,0 mmoly) 5-(2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylfenyl)-5-fenylvaleronitrilu a k roztoku se přidá 3N hydroxid sodný (10 ml), načež následuje míchání roztoku při 90 °C přes noc (15 hodin). Po ochlazení stáním při teplotě místnosti se ethanol oddestiluje za sníženého tlaku a ke zbytku se přidá isopropylether. Směs se okyselí přidáním 10% vodného roztoku kyseliny fosforečné a potom se extrahuje. Organická vrstva se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší (síranem hořečnatým) a odpaří. Ze zbytku vykrytalizuje předmětná sloučenina v množství 1,06 g (99 %), tj. kyselina 5-(2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylfenyl)-5-fenylvalerová, t.t. 142-143 °C. Její typické fyzikální vlastnosti a hodnoty spektra nukleární magnetické resonance jsou uvedené v tabulce 14.

Referenční příklad 14

Dávka 2,40 g (4,0 x 6 mmolů) důkladně vysušeného kysličníku chromového se pečlivě přidá po malých dávkách k bezvodému pyridinu při 15 až 20 °C za míchání, čímž se připraví oranžový až žlutý kašovitý roztok. K tomuto roztoku se přidá roztok 1,42 g (4,0 mmolů) 6-(2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylfenyl)-6-fenylhexan-1-olu v pyridinu (10 ml), načež se reakční roztok míchá při teplotě místnosti přes noc (16 hodin). Reakční roztok se vlije do ledové vody a produkt se extrahuje dichlormethanem. Dichlormethanová vrstva se oddělí a odpaří. Ke zbytku se přidá za účelem extrakce isopropylether a 1N chlorovodíková kyselina a isopropyletherová vrstva se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného a potom se smíchá s 0,5N NaOH (50 ml), aby se produktu umožnilo přejít do vodné fáze. Vodná fáze se oddělí a okyselí přidáním 10% vodného

roztoku fosforečné kyseliny a karboxylová kyselina se extrahuje isopropyletherem. Isopropyletherová vrstva se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší (síranem hořečnatým) a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelovém sloupci, aby se dosáhlo vyčištění (promývá se isopropyletherem), čímž se získá 1,07 g (72 %) 6-(2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylfenyl)-6-fenylhexanové kyseliny. Její typické fyzikální vlastnosti a hodnoty spektra nukleární magnetické resonance jsou uvedené v tabulce 14.

Referenční příklad 15

V methanolu (20 ml) se rozpustí 1,99 g (5,0 mmolů) 7-(2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylfenyl)-7-fenylheptanové kyseliny a k roztoku se přidá 1N hydroxid sodný (10 ml), načež následuje míchání při 50 °C po dobu 2 hodin. Po ochlazení stáním při teplotě místnosti se methanol oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se okyslí přidáním 10% vodného roztoku fosforečné kyseliny. Potom se produkt extrahuje isopropyletherem. Isopropyletherová vrstva se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší (síranem hořečnatým) a odpaří, čímž se získá 1,92 g (100 %) 7-(2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylfenyl)-7-fenylheptanové kyseliny. Její typické fyzikální vlastnosti a hodnoty spektra nukleární magnetické resonance jsou uvedené v tabulce 14.

Referenční příklad 16

Roztok 2,24 g (12,8 x 1,25 mmolu) propargylalkoholtetrahydropyranyletheru v tetrahydrofuranu (15 ml) se přidá po kapkách k suspenzi 0,87 g (12,8 x 1,25 x 1,4 mmolu) amidu sodného v bezvodém tetrahydrofuranu (10 ml) pod atmosférou argonu při teplotě místnosti v průběhu 5 minut. Potom se reakční teplota zvýší na 50 °C a směs se míchá 1 hodinu. Potom se teplota sníží na -5 °C, při čemž se přidá hexamethylfosforamid (6 ml) a dále pak roztok 5,60 g (12,8 mmolů) 1-jod-4-(2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylfenyl)-4-fenylbutanu v tetrahydrofu-

ranu (23 ml), který se přidá po kapkách k reakčnímu roztoku v průběhu 10 minut. Pokračuje se v míchání po dalších 30 minut za chlazení ledem, načež se ledová lázeň odstraní a směs se dále míchá 30 minut při teplotě místnosti. Reakční roztok se ochladí ledem a reakce se přeruší přidáním nasyceného vodného roztoku chloridu amonného, načež se produkt vyextrahuje přidáním isopropyletherem. Organická vrstva se oddělí, promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší (síranem hořečnatým) a odpaří.

Zbytek se rozpustí v methanolu (15 ml) a k roztoku se přidá 0,12 g ($12,8 \times 1/20$ mmolu) p-toluensulfonové kyseliny, načež se roztok míchá při 70 °C. Dále se roztok zneutralizuje přidáním vodného roztoku kyselého uhličitanu sodného a rozpouštědlo se oddestiluje. Ke zbytku se přidá ether a voda, aby se produkt vyextrahoval. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší (síranem hořečnatým) a odpaří.

Zbylý roztok se chromatografuje na silikagelovém sloupci, aby se produkt vyčistil (eluce se uskutečňuje směsí isopropylether/hexan), čímž se získá 4,31 g (92 %) 7-(2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylfenyl)-7-fenyl-2-heptyn-1-olu. Jeho typické fyzikální vlastnosti a údaje o spektru nukleární magnetické resonance jsou uvedené v tabulce 14.

Referenční příklad 17

Do roztoku 1,970 g (5,0 mmolů) 9-(2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylfenyl)-9-fenyl-3-nonyl-1-olu v ethanolu (20 ml) se přidá 5% paladium na uhlíku (0,2 g) a při teplotě místnosti se po 2 hodiny provádí katalytická redukce. Katalyzátor se odfiltruje a ethanol se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelovém sloupci, aby se produkt vyčistil (promývá se isopropyletherem), čímž se získá 1,97 g (99 %) 9-(2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylfenyl)-9-fenyl-nonanolu. Jeho typické fyzikální vlastnosti a hodnoty spektra nukleární magnetické resonance jsou uvedené v tabulce 14.

Referenční příklad 18

Dávka 0,42 g (10 x 1,05 mmol) hydridu sodného (60%, připraveného v oleji) se přidá k roztoku 1,52 g (10,0 mmolů) methyl-p-hydroxybenzoátu v dimethylformamidu (15 ml) za chlazení ledem, načež se směs míchá 5 minut. Chladicí lázeň se odstraní a ke směsi se přidá roztok 4,80 g (10,0 mmolů) 1-jod-7-(2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylfenyl)-7-fenylheptanu v dimethylformamidu (15 ml). Potom se teplota zvýší na 50 °C a směs se míchá 1 hodinu. Po ochlazení ledem se přidá zředěná chlorovodíková kyselina, aby se reakce zastavila, a produkt se extrahuje isopropyletherem. Isopropyletherová vrstva se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší (síranem hořečnatým) a odpaří. Zbylý roztok se chromatografuje na silikagelovém sloupci, aby se produkt vyčistil (eluuje se směsí hexan/isopropylether), čímž se získá 4,95 g (98 %) methyl-4-7-(2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylfenyl)-7-fenylheptoxybenzoátu. Jeho typické fyzikální vlastnosti a hodnoty spektra nukleární magnetické resonance jsou uvedené v tabulce 14.

Referenční příklad 19

Dávka 2,1 ml (3,0 x 1,1 mol) n-butyllithiumhexanového roztoku se přidá po kapkách k roztoku 0,50 ml (3,0 x 1,2 mmolů) diisopropylaminu v bezvodém tetrahydrofuranu (5 ml) pod atmosférou argonu při -20 °C v průběhu 5 minut, načež se výsledný roztok míchá při -20 °C až -5 °C po dobu 10 minut. Směsný roztok se ochladí na -20 °C a během 5 minut se k němu přidá po kapkách roztok 0,38 g (3,0 x 1,1 molu) ethylisobutyrátu v tetrahydrofuranu (4 ml), načež se roztok míchá při -20 až -5 °C 20 minut. K míchanému roztoku se v průběhu 5 minut přidá po kapkách roztok 1,36 g (3,0 mmolů) 1-jod-5-(2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylfenyl)-5-fenylpentanu v tetrahydrofuranu (14 ml), načež následuje míchání při -20 až -10 °C po dobu 1,5 hodiny. Po ochlazení reakčního roztoku ledem se reakce přeruší přidáním 1N chlorovodíkové kyseliny a k roztoku se přidá isopropylether a chlorid sodný, aby se vyextrahoval

produkt. Organická vrstva se oddělí, promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší (síranem hořečnatým) a odpaří. Zbylý roztok se chromatografuje na silikagelovém sloupci, aby se produkt vyčistil (eluuje se směsí hexan/isopropylether), čímž se získá 1,20 g (91 %) ethyl-7-(2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenylheptanoátu. Jeho typické fyzikální vlastnosti a hodnoty spektra nukleární magnetické resonance jsou uvedené v tabulce 14.

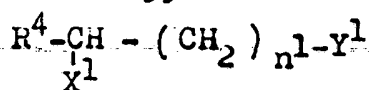
Referenční příklad 20

K roztoku 1,20 g (2,73 mmolů) ethyl-7-(2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenylheptanoátu v ethanolu (12 ml) se přidá 3N hydroxid sodný (9 ml) a roztok se míchá při 90 °C přes noc (15 hodin). Po ochlazení stáním při teplotě místnosti se ethanol oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se okyslí přidáním 10% vodného roztoku fosforečné kyseliny, načež se produkt vyextrahuje isopropyletherem. Isopropyletherová vrstva se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší (síranem hořečnatým) a odpaří, čímž se získá 1,11 g (99 %) 7-(2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylfenyl)-2,2-dimethyl-7-fenylheptanové kyseliny. Její typické fyzikální vlastnosti a hodnoty spektra nukleární magnetické resonance jsou uvedené v tabulce 14.

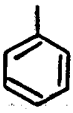
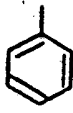
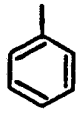
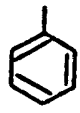
Referenční příklad 21

V methanolu (90 ml) se rozpustí 9,00 g (30 mmolů) methyl-6- $\sqrt{4}$ -(1-imidazolyl)benzoyl/hexanoátu a vzniklý roztok se míchá za chlazení ledem. K roztoku se přidá 0,86 g (30 x 0,75 mmolu) hydridu sodnoboritého a v míchání se pokračuje 30 minut za chlazení ledem. Po přidání acetonu se rozpouštědlo oddestiluje a ke zbytku se přidá chloroform a voda, aby se uskutečnila extrakce. Chloroformová vrstva se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří, čímž se získá 9,10 g (100 %) methyl-7-hydroxy-7- $\sqrt{4}$ -(1-imidazolyl)fenyl/heptanoátu. Část sloučeniny se pře-

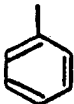
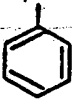
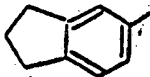
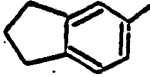
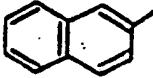
krystalizuje ze směsi ethylacetát/isopropylether a má pak
teplotu tání 77 až 78 °C.



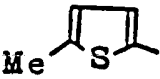
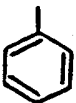
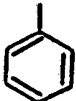
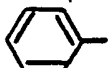
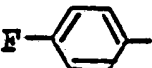
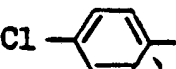
Tabulka 13

Slou- čení- na č.	Podle ref. příkl. č.	R ⁴	X ¹	Y ¹	n ¹	Mol.vzorec fyz.vlastn t.t. (°C)	Spektrum NMR TMS jako int standard(hod- nota δ, ppm)
A-1	1		OH	COOH	6	C ₁₄ H ₂₀ O ₃ olej	1.1-1.8(6H), 2.29(2H), 4.63(1H), 7.30(5H)
A-2	2		OCOMe	COOH	6	C ₁₆ H ₂₂ O ₄ olej	1.08-1.98(10H), 2.04(3H), 2.30(2H), 5.70(1H), 7.30(5H)
A-3	3		OH	COOH	4	C ₁₃ H ₁₈ O ₄ olej	1.1-1.9(6H), 2.29(2H), 3.77(3H), 4.59(1H), 6.83(2H), 7.20(2H)
A-4	3		OEt	COOH	4	C ₁₅ H ₂₂ O ₄ olej	1.16(3H), 1.1- 1.95(4H), 2.31 (2H), 3.26(2H), 3.78(3H), 4.13 (1H), 6.84(2H), 7.19(2H)
A-5	5		OCOMe	OCOMe	5	C ₁₆ H ₂₂ O ₄ olej	1.10-1.98(8H), 2.00(3H), 2.03 (3H), 4.00(2H), 5.71(1H), 7.30 (5H)
A-6	2		OCOMe	COOH	4	C ₁₄ H ₁₈ O ₄ olej	1.1-1.98(6H), 2.06(6H), 2.32(2H), 5.72(1H), 7.31(5H)

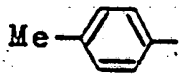
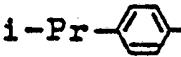
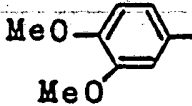
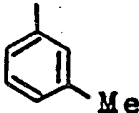
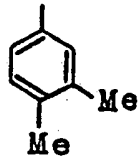
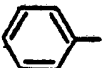
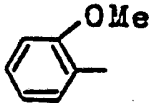
Tabulka 13 (pokračování)

Slou- čení- na č.	Podle ref. příkl. č.	R ⁴	X ¹	Y ¹	n ¹	Mol.vzorec fyz.vlastn t.t. (°C)	Spektrum NMR TMS jako int. standard(hod- nota δ, ppm)
A-7	2		OCOMe	COOH	8	C ₁₈ H ₂₆ O ₄ olej	1.1-1.98(14H), 2.07(3H), 2.37(2H), 5.71(1H), 7.33(5H)
A-8	2		OCOMe	COOH	4	C ₁₂ H ₁₆ O ₄ S olej	1.1-1.9(6H), 2.03(3H), 2.33(2H), 6.01(1H), 6.93(2H), 7.21(1H)
A-9	1		OH	COOH	5	C ₁₃ H ₁₈ O ₃ olej	1.1-1.8(8H), 2.29(2H), 4.63(1H), 7.30(5H)
A-10	1		OH	COOH	6	C ₁₇ H ₂₄ O ₃ olej	1.2-1.85(10H), 2.05(2H), 2.30(2H), 2.88(2H), 4.60(1H), 7.14(3H)
A-11	1		OH	COOH	5	C ₁₆ H ₂₂ O ₄ olej	1.1-1.9(8H), 2.29(2H), 3.77(3H), 4.59(1H), 6.83(2H), 7.20(2H)
A-12	1		OH	COOH	5	C ₁₆ H ₂₂ O ₃ olej	1.10-1.90(8H), 2.0(2H), 2.29(2H), 2.88(4H), 4.59(1H), 7.13(3H)
A-13	1		OH	COOH	5	C ₁₇ H ₂₀ O ₃ 83-85	1.1-1.9(8H), 2.30(2H), 5.43(1H), 7.20-8.20(7H)

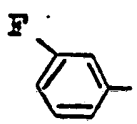
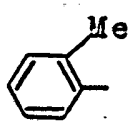
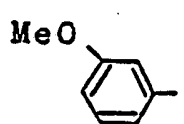
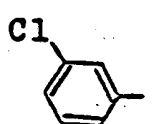
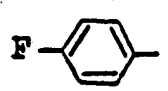
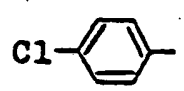
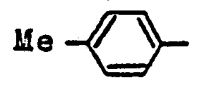
Tabulka 13 (pokračování)

Slou- čení na č.	Podle ref. příkl. č.	R ⁴	X ¹	Y ¹	n ¹	Mol.vzorec fyz.vlastn t.t. (°C)	Spektrum NMR TMS jako int. standard(hod- nota δ. ppm)
A-14	1		OH	COOH	5	C ₁₂ H ₁₈ O ₃ S	1.1-1.9(8H), 2.0-2.4(2H), 2.43(3H), 4.80(1H), 6.5-6.8(2H)
A-15	2		OCOMe	COOEt	4	C ₁₆ H ₂₂ O ₄ olej	1.20(3H), 1.1- 1.9(6H), 2.30 (3H), 2.25(2H), 4.08(2H), 5.71 (1H), 7.29(5H)
A-16	2		OCOMe	COOMe	8	C ₁₉ H ₂₈ O ₄ olej	1.1-1.98(14H), 2.05(3H), 2.28(2H), 3.64(3H), 5.71(1H), 7.30(5H)
A-17	2		OCOMe	COOEt	4	C ₁₄ H ₂₀ O ₄ S olej	1.22(3H), 1.1- 2.2(6H), 2.03 (3H), 2.27(2H), 4.07(2H), 6.01 (1H), 7.00(2H), 7.24(2H)
A-18	1, 2		OAc	CO ₂ Et	5	C ₁₇ H ₂₄ O ₄	1.2-2.0(8H), 1.22(3H), 2.03 (3H), 2.24(2H), 4.09(2H), 5.70 (1H), 7.29(5H)
A-19	1		OH	CO ₂ H	5	C ₁₃ H ₁₇ FO ₃	1.1-1.9(8H), 2.30(2H), 4.63(1H), 6.97(2H), 7.0-7.5(2H), 7.27(2H)
A-20	1		OH	CO ₂ H	5	C ₁₃ H ₁₇ ClO ₃ 97-98	1.1-1.9(8H), 2.29(2H), 4.61(1H), 5.83(2H), 7.24(4H)

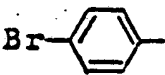
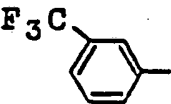
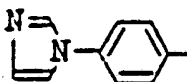
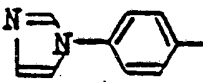
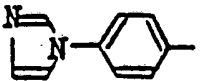
Tabulka 13 (pokračování)

Slou- čení- na č.	Podle ref. příkl. č.	R ⁴	X ¹	Y ¹	n ¹	Mol.vzorec fyz.vlastn t.t. (°C)	Spektrum NMR TMS jako int. standard(hod- nota δ. ppm)
A-21	1		OH	CO ₂ H	5	C ₁₄ H ₂₀ O ₃ 62-64	1.1-1.9(8H), 2.27(2H), 2.30(3H), 4.57(1H), 6.51(2H), 7.12(4H)
A-22	1		OH	CO ₂ H	5	C ₁₆ H ₂₄ O ₃	1.1-1.9(8H), 1.22(6H), 2.28 (2H), 2.87(1H), 4.59(1H), 6.57 (2H), 7.17(4H)
A-23	1		OH	CO ₂ H	5	C ₁₅ H ₂₂ O ₅	1.1-1.85(8H), 2.25(2H), 3.76(6H), 4.50(1H), 6.75(3H)
A-24	1		OH	COOH	5	C ₁₄ H ₂₀ O ₃	1.40(10H,m), 2.28(2H,m), 2.34(3H,s), 4.61(1H,t), 7.32(4H,m)
A-25	1		OH	COOH	5	C ₁₅ H ₂₂ O ₃	1.40(10H,m), 2.24(6H,s), 4.58(1H,t), 7.06(3H,m)
A-26	1		OH	CO ₂ H	7	C ₁₅ H ₂₂ O ₃ (250.34) C, 71.97; H, 8.86 oil	1.1-1.9(12H), 2.30(2H), 4.63(1H), 7.29(5H), 7.61(2H)
A-27	1		OH	CO ₂ H	5	C ₁₄ H ₂₀ O ₄ (252.31) C, 66.65; H, 7.99 oil	1.1-1.9(8H), 2.30(2H), 3.81 (3H), 4.86(1H), 6.70(2H), 6.89 (2H), 7.22(2H)

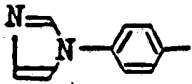
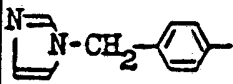
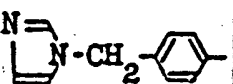
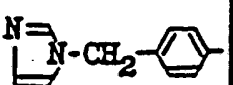
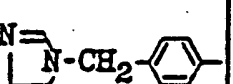
Tabulka 13 (pokračování)

Slou- čení- na č.	Podle ref. příkl. č.	R ⁴	X ¹	Y ¹	n ¹	Mol.vzorec fyz.vlastn t.t. (°C)	Spektrum NMR TMS jako int. standard(hod- nota δ, ppm)
A-28	1		OH	CO ₂ H	5	C ₁₃ H ₁₇ FO ₃ (240.27) C, 64.99; H, 7.13 olej	1.1-1.9(8H), 2.28(2H), 4.62(1H), 6.4-7.4(6H)
A-29	1		OH	CO ₂ H	5	C ₁₄ H ₂₀ O ₃ (236.31) C, 71.16; H, 8.53 olej	1.1-1.9(8H), 2.30(5H), 4.89(1H), 6.22(2H), 7.0-7.5(4H)
A-30	1		OH	CO ₂ H	5	C ₁₄ H ₂₀ O ₄ (252.31) C, 66.65; H, 7.99 olej	1.1-1.9(8H), 2.29(2H), 3.78(3H), 4.61(1H), 5.89(2H), 6.7-7.3(4H)
A-31	1		OH	CO ₂ H	5	C ₁₃ H ₁₇ ClO ₃ (256.73) C, 60.82; H, 6.67 olej	1.1-1.9(8H), 2.30(2H), 4.61(1H), 6.38(2H), 7.1-7.4(4H)
A-32	1		OH	CO ₂ H	4	C ₁₂ H ₁₅ FO ₃ (226.25) C, 63.70; H, 6.68 103~104	1.1-1.9(6H), 2.33(2H), 4.67(1H), 6.9-7.4(2H), 7.00(2H), 7.29(2H)
A-33	1		OH	CO ₂ H	4	C ₁₂ H ₁₅ ClO ₃ (242.70) C, 59.39; H, 6.23 108~109	1.1-1.9(6H), 2.33(2H), 4.66(1H), 7.1-7.4(2H), 7.27(4H)
A-34	1		OH	CO ₂ H	4	C ₁₃ H ₁₈ O ₃ (222.28) C, 70.25; H, 8.16 72~73	1.1-1.9(6H), 2.30(2H), 2.32(3H), 4.61(1H), 5.99(2H), 7.16(4H)

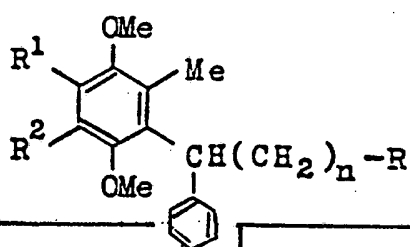
Tabulka 13 (pokračování)

Slou- čení na č.	Podle ref. příkl. č.	R ⁴	X ¹	Y ¹	n ¹	Mol.vzorec fyz.vlastn t.t. (°C)	Spektrum NMR TMS jako int. standard(hod- nota δ, ppm)
A-35	1		OH	CO ₂ H	5	C ₁₃ H ₁₇ BrO ₃ (301.19) C, 51.84; H, 5.69 87~89	1.1-1.9(8H), 2.29(2H), 4.60(1H), 6.36(2H), 7.16(2H), 7.44(2H)
A-36	1		OH	CO ₂ H	5	C ₁₄ H ₁₇ F ₃ O ₃ (290.28) C, 57.93; H, 5.90 olej	1.1-1.9(8H), 2.30(2H), 4.71(1H), 6.24(2H), 7.4-7.7(4H)
A-37	4		4-butanolid		2	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₂ (228.25) C, 68.41; H, 5.30; N, 12.27 olej	2.0-2.9(2H), 2.65(2H), 5.54 (1H), 7.19(1H), 7.27(1H), 7.44(4H), 7.85(1H)
A-38	21		OH	CO ₂ Me	3	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃ (274.32) C, 65.68; H, 6.61; N, 10.21 104~106	1.6-1.9(4H), 2.35(2H), 3.65(3H), 3.79(1H), 4.76(1H), 7.13(1H), 7.25(1H), 7.30(2H), 7.47(2H), 7.70(1H)
A-39	21		OH	CO ₂ Me	4	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₃ (288.35) C, 66.65; H, 6.99; N, 9.72 olej	1.2-1.9(6H), 2.30(2H), 3.63(3H), 3.74(1H), 4.74(1H), 7.12(1H), 7.24(1H), 7.29(2H), 7.46(2H), 7.68(1H)

Tabulka 13 (pokračování)

Slou- čení- na č.	Podle ref. příkl. č.	R ⁴	X ¹	Y ¹	n ¹	Mol.vzorec fyz.vlastn t.t. (°C)	Spektrum NMR TMS jako int. standard(hod- nota δ, ppm)
A-40	21		OH	CO ₂ Me	5	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃ (302.37) C, 67.53; H, 7.33; N, 9.26 77~78	1.2-1.9(8H), 2.28(2H), 3.53 (3H), 3.66(1H), 4.73(1H), 7.13 (1H), 7.24(1H), 7.29(2H), 7.46(2H), 7.69(1H)
A-41	4		4-butanolid		2	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂ (242.28) C, 69.40; H, 5.82; N, 11.56 olej	2.0-2.8(2H), 2.60(2H), 5.12(2H), 5.48(1H), 6.88(1H), 7.07(1H), 7.16(2H), 7.32(2H), 7.53(1H)
A-42	21		OH	CO ₂ Me	3	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₃ C, 66.65; H, 6.99; N, 9.72 olej	1.6-1.9(4H), 2.30(2H), 3.55 (1H), 3.62(3H), 4.68(1H), 5.05 (2H), 6.86(1H), 6.97(1H), 7.07 (2H), 7.32(2H), 7.42(1H)
A-43	21		OH	CO ₂ Me	4	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃ (302.37) C, 67.53; H, 7.33; N, 9.26 olej	1.2-1.9(6H), 2.26(2H), 3.33 (1H), 3.62(3H), 4.66(1H), 5.05 (2H), 6.85(1H), 6.97(1H), 7.07 (2H), 7.32(2H), 7.41(1H)
A-44	21		OH	CO ₂ Me	5	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₃ (316.40) C, 68.33; H, 7.65; N, 8.85 olej	1.2-1.9(8H), 2.26(2H), 3.17 (1H), 3.62(3H), 4.66(1H), 5.06 (2H), 6.86(1H), 6.99(1H), 7.08 (2H), 7.32(2H), 7.43(1H)

Tabulka 14



Slou- čení- na č.	Podle ref. příkl č.	R^1	R^2	R^3	n	Mol.vzorec fyz.vlastn. t.t. (°C)	Spektrum NMR TMS jako interní standard (hodno- ta δ , ppm)
B-1	7	Me	Me	OH	2	$C_{20}H_{26}O_3$ olej	1.87(3H), 2.1-2.3 (1H), 2.19(6H), 2.52(2H), 3.51(3H), 3.57(3H), 3.63 (2H), 4.81(1H), 7.23(5H)
B-2	7	Me	Me	OH	3	$C_{21}H_{28}O_3$ olej	1.3-1.8(2H), 1.9- 2.5(3H), 2.06 (3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 3.24 (3H), 3.59(3H), 3.63(2H), 4.59 (1H), 7.21(5H)
B-3	7	Me	Me	OH	4	$C_{22}H_{30}O_3$ olej	1.2-1.8(4H), 1.9- 2.4(3H), 2.06 (3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 3.25 (3H), 3.60(3H), 3.62(2H), 4.56 (1H), 7.20(5H)

Tabulka 14 (pokračování)

Slou- čení na č.	Podle ref. příkl. č.	R ¹	R ²	R ³	n	Mol.vzorec fyz.vlastn. t.t. (°C)	Spektrum NMR TMS jako interní standard (hodno- ta δ, ppm)
B-4	7	Me	Me	OH	5	C ₂₃ H ₃₂ O ₃ olej	1.2-1.8(6H), 1.80 (1H), 2.0-2.5(2H), 2.06(3H), 2.15(3H), 2.18(3H), 3.26(3H), 3.58(2H), 3.60 (3H), 4.57(1H), 7.20(5H)
B-5	7	Me	Me	OH	6	C ₂₄ H ₃₄ O ₃ olej	1.1-1.9(8H), 1.9- 2.4(3H), 2.07(3H), 2.14(3H), 2.17 (3H), 3.24(3H), 3.60(3H), 3.61 (2H), 4.55(1H), 7.20(5H)
B-6	8	Me	Me	Me	5	C ₂₄ H ₃₄ O ₂ olej	0.83(3H), 1.24 (8H), 1.9-2.5(2H), 2.07(3H), 2.14 (3H), 2.17(3H), 3.24(3H), 3.60 (3H), 4.55(1H), 7.20(5H)
B-7	9	Me	Me	COOMe	5	C ₂₅ H ₃₄ O ₄ olej	1.1-1.8(6H), 1.9- 2.4(2H), 2.07(3H), 2.14(3H), 2.17 (3H), 2.24(2H), 3.24(3H), 3.59 (3H), 3.61(3H), 4.55(1H), 7.20 (5H)
B-8	10	MeO	MeO	OH	4	C ₂₂ H ₃₀ O ₅ olej	1.2-1.8(4H), 1.48 (1H), 1.9-2.4(2H), 2.12(3H), 3.34 (3H), 3.59(2H), 3.75(3H), 3.84 (3H), 3.90(3H), 4.41(1H), 7.21 (5H)

Tabulka 14 (pokračování)

Slou- čení- na č.	Podle ref. příkl. č.	R ¹	R ²	R ³	n	Mol.vzorec fyz.vlastn. t.t. (°C)	Spektrum NMR TMS jako interní standard (hodno- ta δ. ppm)
B-9	10	MeO	MeO	OH	6	C ₂₄ H ₃₄ O ₅ olej	1.1-1.8(8H), 1.9-2.5 (3H), 2.12(3H), 3.33 (3H), 3.58(2H), 3.76 (3H), 3.84(3H), 3.90 (3H), 4.41(1H), 7.21 (5H)
B-10	11	Me	Me	I	2	C ₂₀ H ₂₅ IO ₂ olej	2.13(3H), 2.17(3H), 2.20(3H), 2.81(2H), 3.06(2H), 3.16(3H), 3.61(3H), 4.61(1H), 7.20(5H)
B-11	11	Me	Me	I	3	C ₂₁ H ₂₇ IO ₂	1.5-2.0(2H), 2.0- 2.6(2H), 2.06(3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 3.19(2H), 3.26(3H), 3.60(3H), 4.60(1H), 7.22(5H)
B-12	11	Me	Me	I	4	C ₂₂ H ₂₉ IO ₂	1.2-1.8(2H), 1.86 (2H), 1.9-2.5(2H), 2.08(3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 3.13(2H), 3.22(3H), 3.60(3H), 4.55(1H), 7.20(5H)
B-13	11	Me	Me	I	6	C ₂₄ H ₃₃ IO ₂	1.1-1.6(6H), 1.75 (2H), 1.9-2.4(2H), 2.07(3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 3.12(2H), 3.24(3H), 3.60(3H), 4.55(1H), 7.20(5H)

Tabulka 14 (pokračování)

Slou- čení- na č.	Podle ref. příkl. č.	R ¹	R ²	R ³	n	Mol.vzorec fyz.vlastn. t.t. (°C)	Spektrum NMR TMS jako interní standard (hodno- ta δ, ppm)
B-14	12	Me	Me	CN	2	C ₂₁ H ₂₅ NO ₂	2.14(6H), 2.17(3H), 2.25(2H), 2.61(2H), 3.14(3H), 3.61(3H), 4.61(1H), 7.20(5H)
B-15	12	Me	Me	CN	3	C ₂₂ H ₂₇ NO ₂ olej	1.4-1.8(2H), 2.0- 2.6(2H), 2.05(3H), 2.16(3H), 2.19(3H), 2.33(2H), 3.26(3H), 3.61(3H), 4.59(1H), 7.21(5H)
B-16	12	Me	Me	CN	4	C ₂₃ H ₂₉ NO ₂ olej	1.2-1.9(4H), 1.9- 2.5(2H), 2.07(3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 2.28(2H), 3.22(3H), 3.60(3H), 4.55(1H), 7.20(5H)
B-17	12	Me	Me	CN	6	C ₂₅ H ₃₃ NO ₂ olej	1.1-1.8(8H), 1.9- 2.4(2H), 2.06(3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 2.26(2H), 3.23(3H), 3.60(3H), 4.55(1H), 7.20(5H)
B-18	11	MeO	MeO	I	4	C ₂₂ H ₂₉ IO ₄ olej	1.2-1.6(2H), 1.84 (2H), 2.0-2.4(2H), 2.13(3H), 3.13(2H), 3.32(3H), 3.75(3H), 3.83(3H), 3.89(3H), 4.40(1H), 7.20(5H)

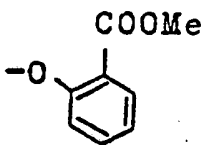
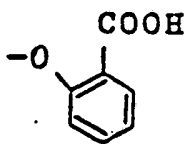
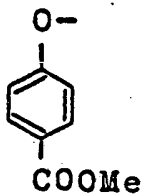
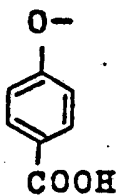
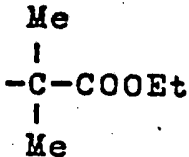
Tabulka 14 (pokračování)

Slou- čení- na č.	Podle ref. příkl. č.	R ¹	R ²	R ³	n	Mol.vzorec fyz.vlastn. t.t. (°C)	Spektrum NMR TMS jako interní standard (hodno- ta δ , ppm)
B-19	13	Me	Me	COOH	2	C ₂₁ H ₂₆ O ₄ 139-140	2.07(3H), 2.13(3H), 2.17(3H), 2.31(3H), 2.54(2H), 3.20(3H), 3.60(3H), 4.57(1H), 7.22(5H), 8.83(1H)
B-20	13	Me	Me	COOH	3	C ₂₂ H ₂₈ O ₄ 142-143	1.4-1.8(2H), 1.9- 2.4(2H), 2.07(3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 2.35(2H), 3.24(3H), 3.59(3H), 4.58(1H), 7.19(5H), 10.1(1H)
B-21	13,14	Me	Me	COOH	4	C ₂₃ H ₃₀ O ₄ olej	1.1-1.5(2H), 1.63 (2H), 2.0-2.4(2H), 2.06(3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 2.30(2H), 3.23(3H), 3.59(3H), 4.54(1H), 7.19(5H), 9.10(1H)
B-22	13,15	Me	Me	COOH	5	C ₂₄ H ₃₂ O ₄ olej	1.1-1.8(6H), 1.9- 2.4(2H), 2.07(3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 2.28(2H), 3.24(3H), 3.60(3H), 4.55(1H), 7.20(5H), 8.65(1H)
B-23	13	Me	Me	COOH	6	C ₂₅ H ₃₄ O ₄ olej	1.1-1.8(8H), 1.9- 2.4(2H), 2.07(3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 2.28(2H), 3.24(3H), 3.60(3H), 4.55(1H), 7.20(5H), 8.20(1H)

Tabulka 14 (pokračování)

Slou- čení- na č.	Podle ref. příkl. č.	R ¹	R ²	R ³	n	Mol.vzorec fyz.vlastn. t.t. (°C)	Spektrum NMR TMS jako interní standard (hodno- ta δ. ppm)
B-24	16	Me	Me	$\begin{array}{c} -C\equiv C(CH_2)_3 \\ \\ C \quad C \cdot CH_2OH \end{array}$	3	C ₂₉ H ₃₆ O ₃ olej	1.2-1.8(4H), 1.85 (1H), 2.0-2.6(8H), 2.07(3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 3.26(3H), 3.60(3H), 4.20(2H), 4.58(1H), 7.21(5H)
B-25	16	Me	Me	-C≡C · CH ₂ OH	3	C ₂₄ H ₃₀ O ₃ olej	1.3-1.7(2H), 1.73 (1H), 2.0-2.6(4H), 2.07(3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 3.26(3H), 3.60(3H), 4.19(2H), 4.57(1H), 7.21(5H)
B-26	16	Me	Me	-C≡C · CH ₂ CH ₂ OH	4	C ₂₆ H ₃₄ O ₃ olej	1.2-1.7(4H), 1.83 (1H), 1.9-2.4(4H), 2.07(3H), 2.15(3H), 2.17(3H), 2.35(2H), 3.25(3H), 3.60(3H), 3.63(2H), 4.56(1H), 7.20(5H)
B-27	17	Me	Me	OH	8	C ₂₆ H ₃₈ O ₃ olej	1.1-1.7(12H), 1.9- 2.4(2H), 2.08(3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 2.27(1H), 3.23(3H), 3.53(2H), 3.58(3H), 4.56(1H), 7.19(5H)
B-28	16	Me	Me	-C≡C · CH ₂ OH	6	C ₂₇ H ₃₆ O ₃ olej	1.1-1.7(8H), 1.83 (1H), 1.9-2.4(4H), 2.07(3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 3.23(3H), 3.60(3H), 4.20(2H), 4.55(1H), 7.20(5H)

Tabulka 14 (pokračování)

Slou- čení na č.	Podle ref. příkl. č.	R ¹	R ²	R ³	n	Mol.vzorec fyz.vlastn. t.t. (°C)	Spektrum NMR TMS jako interní standard (hodno- ta δ, ppm)
B-29	18	Me	Me		2	C ₂₈ H ₃₂ O ₅ olej	2.06(3H), 2.15(3H), 2.17(3H), 2.76(2H), 3.06(3H), 3.52(3H), 3.80(3H), 3.92(2H), 4.85(1H), 6.75(1H), 6.88(1H), 7.0-7.4 (6H), 7.72(1H)
B-30	20	Me	Me		2	C ₂₇ H ₃₀ O ₅ 132-133	2.06(3H), 2.09(3H), 2.15(3H), 2.79(2H), 3.20(3H), 3.54(3H), 4.11(2H), 4.81(1H), 6.83(1H), 7.03(1H), 7.22(5H), 7.40(1H), 8.07(1H), 9.94(1H)
B-31	18	Me	Me		6	C ₃₂ H ₄₀ O ₅ olej	1.2-1.6(6H), 1.84 (2H), 2.0-2.5(2H), 2.08(3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 3.23(3H), 3.60(3H), 3.85(3H), 3.94(2H), 4.55(1H), 6.85(2H), 7.20(5H), 7.95(2H)
B-32	20	Me	Me		6	C ₃₁ H ₃₈ O ₅ olej	1.1-1.7(6H), 1.72 (2H), 2.0-2.5(2H), 2.08(3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 3.23(3H), 3.59(3H), 3.93(2H), 4.56(1H), 6.84(2H), 7.19(5H), 8.01(2H), 12.0(1H)
B-33	19	Me	Me		4	C ₂₈ H ₄₀ O ₄ olej	1.1-1.6(6H), 1.12 (6H), 1.20(3H), 1.9-2.4(2H), 2.07 (3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 3.24(3H), 3.60(3H), 4.07(2H), 4.54(1H), 7.20(5H)

Tabulka 14 (pokračování)

Slou- čení- na č.	Podle ref. příkl. č.	R ¹	R ²	R ³	n	Mol.vzorec fyz.vlastn. t.t. (°C)	Spektrum NMR TMS jako interní standard (hodno- ta δ, ppm)
B-34	20	Me	Me	$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ -\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{Me} \end{array}$	4	C ₂₆ H ₃₆ O ₄ olej	1.1-1.6(6H), 1.15 (6H), 1.9-2.4(2H), 2.07(3H), 2.14(3H), 2.17(3H), 3.22(3H), 3.58(3H), 4.55(1H), 7.19(5H), 11.1(1H)
B-35	19	MeO	MeO	$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ -\text{C}-\text{COOEt} \\ \\ \text{Me} \end{array}$	4	C ₂₈ H ₄₀ O ₆ olej	1.1-1.6(6H), 1.12 (6H), 1.20(3H), 1.9-2.4(2H), 2.12 (3H), 3.33(3H), 3.75 (3H), 3.83(3H), 3.89 (3H), 4.07(2H), 4.38 (1H), 7.20(5H)
B-36	20	MeO	MeO	$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ -\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{Me} \end{array}$	4	C ₂₆ H ₃₆ O ₆ olej	1.1-1.6(6H), 1.15 (6H), 1.9-2.4(2H), 2.11(3H), 3.33(3H), 3.74(3H), 3.83(3H), 3.89(3H), 4.38(1H), 7.20(5H), 9.00(1H)
B-37	11	Me	Me	I	5	C ₂₃ H ₃₁ IO ₂	1.2-1.6(4H), 1.79 (2H), 1.9-2.3(2H), 2.07(3H), 2.15(3H), 2.18(3H), 3.12(2H), 3.24(3H), 3.60(3H), 4.55(1H), 7.20(5H)
B-38	12	Me	Me	CN	5	C ₂₄ H ₃₁ NO ₂	1.2-1.8(6H), 1.9- 2.4(2H), 2.07(3H), 2.15(3H), 2.18(3H), 2.25(2H), 3.23(3H), 3.61(3H), 4.55(1H), 7.21(5H)

Referenční příklad 22

Roztok 2-brom-3,5,6-trimethyl-1,4-dimethoxybenzenu (10 g, 40 mmolů) v THF (50 ml) se ochladí na -70°C pod atmosférou argonu a k roztoku se přidá po kapkách n-butyllithium (20% hexanový roztok), načež se směs míchá při -70°C po dobu 10 minut. Potom se ke směsnému roztoku přidá bromid měďný a teplota reakčního roztoku se zvýší na 0°C . Reakční roztok se znovu ochladí na -70°C a přidá se k němu krotylbromid (5,4 g, 40 mmolů). Roztok se míchá tak dlouho, až jeho teplota dosáhne teploty místnosti, načež se reakce zastaví přidáním 100 ml vody. Reakční roztok se extrahuje IPE a organická vrstva se promyje vodou, vysuší a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v THF (50 ml) a k roztoku se přidá hydrid sodnoboritý (1 g). K reakčnímu roztoku se po kapkách přidá etherát fluoridu boritého (1,5 ml a po míchání 1 hodinu a přidání 50 ml vody přidá se ke směsnému roztoku 3N vodný roztok hydroxidu draselného (50 ml), a to po kapkách. K reakčnímu roztoku se přidá za chlazení 30% vodný roztok peroxidu vodíku, načež se reakční roztok míchá za stejných podmínek 18 hodin. Reakční roztok se extrahuje IPE a organická vrstva se promyje vodou, vysuší a zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se vyčistí chromatografií na silikagelovém sloupci (promývacím roztokem je IPE), čímž se získá 3-(3,5,6-trimethyl-1,4-dimethoxyfenyl)butan-1-ol (3 g, 30 %). δ 3,67(3H,s), 3,62(3H,s), 3,49(2H,m), 2,27(3H,s), 2,17(3H,s), 2,02(2H,m), 1,37(3H,d,7Hz).

Referenční příklad 23

Dichlormethanový roztok (25 ml) oxalylchloridu (1 ml, 11 mmolů) se ochladí na -70°C pod atmosférou argonu a k roztoku se po kapkách přidá rozpouštědlová směs DMSO (1,7 ml, 22 mmolů) a dichlormethanu (5 ml), při čemž se teplota roztoku udržuje při teplotě, jež není vyšší než -60°C . Potom se ke směsnému roztoku přidá po kapkách dichlormethanový roztok (10 ml) 3-(3,5,6-trimethyl-1,4-dimethoxybenzyl)butan-1-olu (3 g, 11 mmolů), načež se reakční roztok míchá při -70°C

15 minut a potom se k němu přidá po kapkách triethylamin (7 ml, 50 mmolů). V míchání se pokračuje dále tak dlouho, až teplota reakčního roztoku dosáhne teploty místnosti. K reakčnímu roztoku se přidá voda (50 ml) a potom se roztok zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se extrahuje IPE a organická vrstva se promyje IPE, vysuší a zahustí za sníženého tlaku. Surový produkt se vyčistí chromatografií na silikagelovém sloupci, čímž se získá 3-(3,5,6-trimethyl-1,4-dimethoxybenzyl)butanol (2,7 g, 90 %).

δ 9,68(1H,t), 3,83(1H,m), 2,67(3H,s), 3,60(3H,s), 2,89(2H, dd, 2Hz, 6Hz), 2,27(3H,s), 2,16(6H,s), 1,33(3H,s).

Referenční příklad 24

K hydroxidu sodnému (1 g, 24 mmolů, 60% olejovitá suspenze se promyje hexanem a vysuší za sníženého tlaku) se pod atmosférou argonu přidá DMSO (30 ml), načež se směs zahřívá při 80 °C po dobu 1 hodiny za míchání. Po ochlazení se k roztoku přidá 3-karboxypropyltrifenylfosfoniumbromid (4,6 g, 11 mmolů) a směs se míchá při teplotě místnosti 10 minut. Pak se ke směsnému roztoku přidá po kapkách roztok THF (5 ml) 3-(3,5,6-trimethyl-1,4-dimethoxyfenyl)butanal (2,7 g, 11 mmolů). Reakční roztok se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny a potom se k němu přidá voda (50 ml). Organická vrstva se promyje toluenem (100 ml) a reakce vodné vrstvy se upraví na pH 4 přidáním 2N chlorovodíkové kyseliny, načež se extrahuje IPE. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší a zahustí za sníženého tlaku a surový produkt se vyčistí chromatografií na silikagelovém sloupci (promývacím roztokem je IPE), čímž se získá kyselina 7-(1,4-dimethoxy-3,5,6-trimethylfenyl)-4-oktenová (2,2 g, 68 %).

δ 8,80(1H,COOH), 5,38(2H,m), 3,63(3H,s), 3,60(3H,s), 3,25(1H,s), 2,40(6H,m), 2,25(3H,s), 2,15(6H,s), 1,30(3H,d,7Hz).

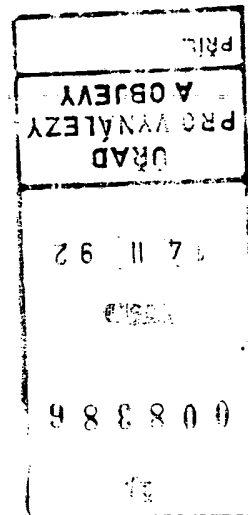
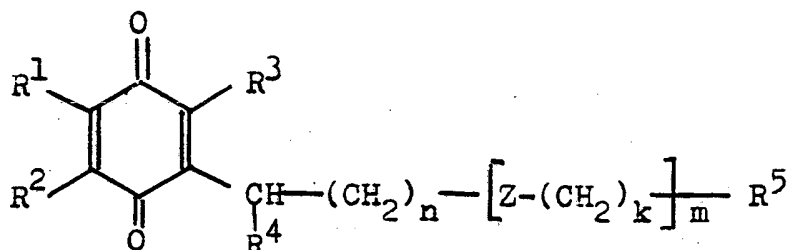
Tato sloučenina se rozpustí v ethylacetátu (20 ml) a k roztoku se přidá 5% Pd-C (0,2 g), načež nastává katalytická redukce při teplotě místnosti. Po 6 hodinách se katalyzátor odfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku, čímž se získá kyselina 7-(1,4-dimethoxy-3,5,6-trimethyl)fenyloktanová (2 g, 90 %).

δ 9,20(1H,COOH), 3,65(6H,s), 3,23(1H,m), 2,30(2H,m), 2,24(3H,s), 1,66(6H,m), 1,29(3H,d,7Hz).

Nové chinonové deriváty podle tohoto vynálezu mají účinek zlepšující metabolismus polynenasycených mastných kyselin, zejména inhibiční aktivitu lipidperoxidů (antioxidační aktivitu) nebo inhibiční aktivitu produktů 5-lipoxygenasy v arachidonátové kaskádě. Mohou se používat jako léčiva, například jako činidla antiastmatická, antialergická a činidla zlepšující metabolismus mozkového oběhu.

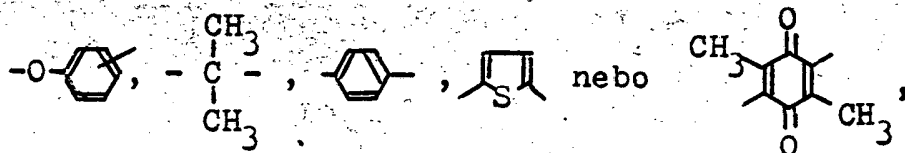
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Deriváty chinonu obecného vzorce I



(I)

ve kterém R^1 a R^2 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo methylovou nebo methoxylovou skupinu, nebo R^1 a R^2 spolu ve spojení znamenají skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, R^3 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu, R^4 značí alifatickou, aromatickou nebo heterocyklickou skupinu, popřípadě substituovanou, R^5 je methylová nebo methoxylová skupina, hydroxymethylová skupina, popřípadě substituovaná, nebo karboxylová skupina, která může být esterifikovaná nebo amidovaná, Z je skupina znamenající $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$,



n je celé číslo 0 až 10, m je celé číslo 0 až 3 a k je celé číslo 0 až 5, za předpokladu však, že v případě, kdy m je 2 nebo 3, může se Z měnit libovolně v rozsahu v hranaté závorce se opakující jednotky, nebo jejich hydrochinonová forma.

2. Sloučenina podle nároku 1, v níž součet m a n není menší než jedna.

3. Sloučenina podle nároku 1, v níž R^4 je aromatická nebo heterocyklická skupina, která může být substituovaná.

4. Sloučenina podle nároku 1, v níž n je celé číslo 1 až 10.

5. Sloučenina podle nároku 1, v níž R^1 a R^2 jsou stejné a znamenají jednotlivě methyl, R^3 je methyl, R^4 je fenylová skupina, která může být substituovaná methylem, methoxyskupi-

nou nebo fluorem, R^5 je karboxyl, m je nula a n je 4 nebo 5, a její hydrochinonová forma.

6. Sloučenina podle nároku 1, kteroužto sloučeninou je kyselina 7-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)-7-fenylheptanová.

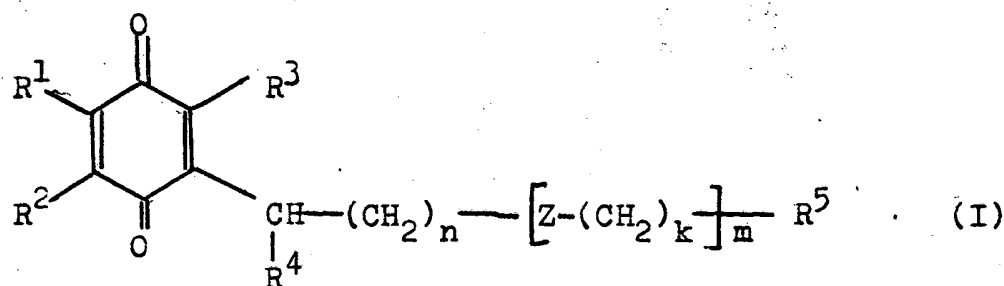
7. Sloučenina podle nároku 1, kteroužto sloučeninou je kyselina 6-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)-6-(4-methoxyfenyl)hexanová.

8. Sloučenina podle nároku 1, kteroužto sloučeninou je kyselina 7-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)-7-(4-methoxyfenyl)heptanová.

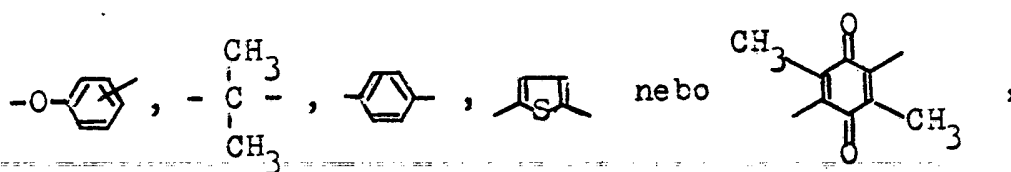
9. Sloučenina podle nároku 1, kteroužto sloučeninou je kyselina 7-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)-7-(4-fluorfenyl)heptanová.

10. Sloučenina podle nároku 1, kteroužto sloučeninou je kyselina 7-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)-7-(4-methylfenyl)heptanová.

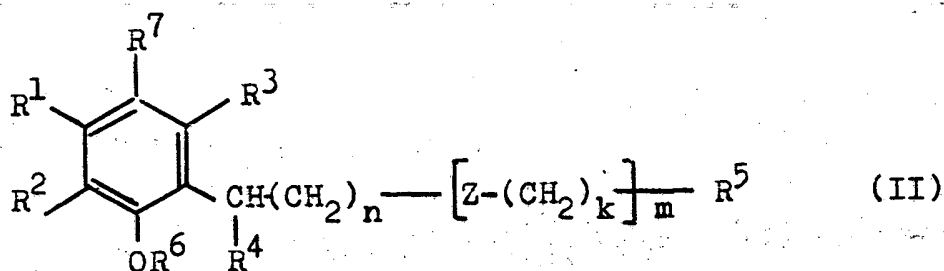
11. Způsob výroby chinonových derivátů obecného vzorce I



ve kterém R^1 a R^2 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo methylovou nebo methoxylovou skupinu, nebo R^1 a R^2 společně spojené znamenají $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, R^3 je atom vodíku nebo methylová skupina, R^4 je alifatická, aromatická nebo heterocyklická skupina, která může být substituovaná, R^5 je methylová nebo methoxylová skupina, hydroxymethylová skupina, která může být substituovaná, nebo karboxylová skupina, která může být esterifikovaná nebo amidovaná, Z je skupina představovaná $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$,

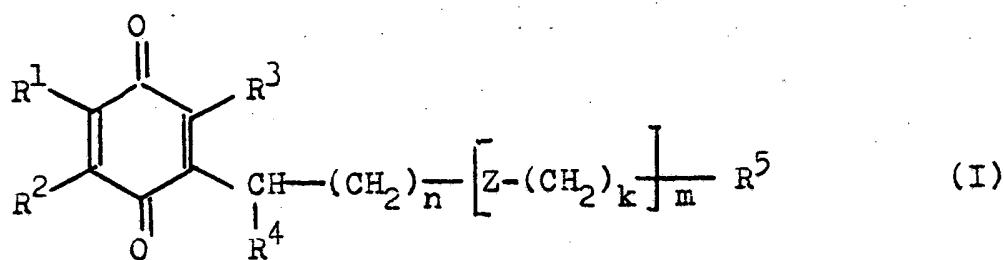


n je celé číslo 0 až 10, m je celé číslo 0 až 3 a k je celé číslo 0 až 5, za předpokladu však, že v případě, kdy m je 2 nebo 3, může se Z a k měnit libovolně v rozsahu v hranatých závorkách se opakující jednotky, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučenina obecného vzorce II



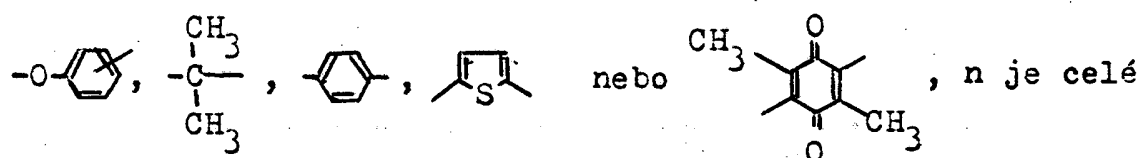
ve kterém R^6 znamená atom vodíku nebo methylovou, methoxy-methylovou, benzylovou nebo 2-tetrahydropyranylovou skupinu, R^7 je atom vodíku nebo hydroxylová, methoxylová, methoxymethoxylová, benzyloxylová nebo 2-tetrahydropyranyloxylová skupina a všechny ostatní symboly mají shora uvedené významy, uveďte v reakci s oxidačním činidlem.

12. Farmaceutická směs, která obsahuje jako aktivní složku sloučeninu obecného vzorce I



ve kterém R^1 a R^2 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo methylovou či methoxylovou skupinu, nebo R^1 a R^2 společně spojené znamenají $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, R^3 je atom vodíku nebo methylová skupina, R^4 je alifatická, aromatická nebo heterocyklická skupina, která může být substituovaná, R^5 je methylová nebo methoxylová skupina, hydro-

xymethylová skupina, která může být substituovaná, nebo karboxylová skupina, která může být esterifikovaná nebo amidovaná, Z je skupina představovaná $-C\equiv C-$, $-CH=CH-$,



číslo 0 až 10, m je celé číslo 0 až 3 a k je celé číslo 0 až 5, za předpokladu však, že v případě, kdy m je 2 nebo 3, mohou se Z a k měnit libovolně v rozsahu v hranatých závorkách se opakující jednotky, nebo její hydrochinonovou formu.

13. Sloučeniny podle nároku 1, jiné než jsou sloučeniny podle nároků 6 až 10, v podstatě, jak jsou před tím jednotlivě popsány.

14. Způsob podle nároku 11 v podstatě jak je popsán vpředu s odvoláním na kterýkoliv z příkladů 1 až 36.

15. Farmaceutická směs podle nároku 12 v podstatě jak je popsána vpředu s odvoláním na příklad 37.

Zastupuje: