



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 66584
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patenti myöntetty 12 11 1984
 Patent meddelat
 (51) Kv.kk./Int.Cl. C 07 C 39/17, 39/23, 43/23

SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
 Patent- och registerstyrelsen

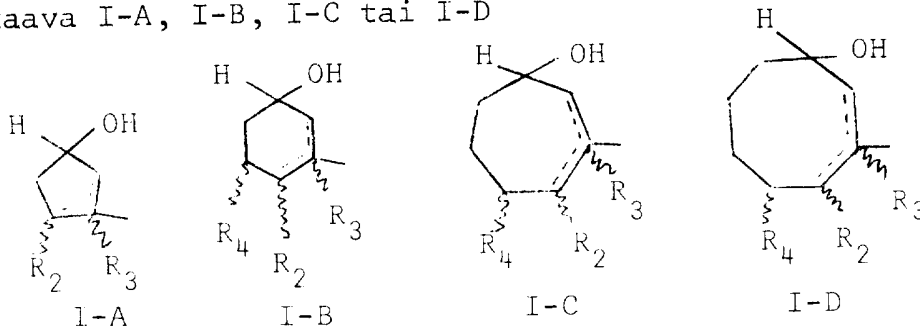
(21) Patentihakemus — Patensökningsdag 782794
 (22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 12.09.78
 (23) Alkuperäinen — Giltighetsdag 12.09.78
 (41) Tulleet julkisiksi — Blivit offentlig 14.03.79
 (44) Nähtävääkseen ja kuulutuksen pvm. —
 Ansökan utlagd och utskriften publicerad 31.07.84
 (32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 13.09.77
 25.07.78 USA(US) 833102, 926687

- (71) Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, New York, USA(US)
 (72) Charles Armon Harbert, Waterford, Connecticut,
 Michael Ross Johnson, Gales Ferry, Connecticut,
 Lawrence Sherman Melvin Jr., Gales Ferry, Connecticut, USA(US)
 (74) Oy Kolster Ab
 (54) Analogiamenetelmä terapeuttisesti aktiivisten 3-fenyylisykloalkan- tai -sykloalken-1-olien valmistamiseksi - Analogiförfarande för framställning av terapeutiskt aktiva 3-fenylcykloalkan- eller -cykloalken-1-oler

Tämän keksinnön kohteena on analogiamenetelmä terapeuttisesti aktiivisten 3-fenyylisykloalkan- tai -sykloalken-1-olien valmistamiseksi, joilla on kaava I



jossa R on tyydytetty tai tyydyttämätön sykloalkyyliosa, jolla on kaava I-A, I-B, I-C tai I-D



joissa toinen pilkkuviivoista kussakin renkaassa voi merkitä kaksoissidosta;

R_1 on vety tai bentsyyli;

R_2 on vety, alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai alkenyyli, jossa on 3-6 hiiliatomia;

R_3 on vety tai metyyli;

R_4 on vety tai alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia;

Z on alkyleeni, jossa on 1-13 hiiliatomia tai

-O-alk₂-, jossa alk₂ on alkyleeni, jossa on 1-13 hiiliatomia; ja

W on vety tai fenyylili; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia keskushermostosysteemiin vaikuttavina aineina, erityisesti kipua turruttavina, tynnyttävänä, rauhoittavina ja ahdistuneisuutta ehkäisevinä aineina nisäkkäillä, ihminen mukaan luettuna, ja/tai kouristuslääkkeinä, virtsaneritystä edistävinä ja ripulia ehkäisevinä aineina nisäkkäillä, ihminen mukaan luettuna.

Yleisesti saatavilla olevien analgeettisten aineiden lukuisuudesta huolimatta uusien ja parempien aineiden etsintä jatkuu korostaen täten, että on puutetta aineesta, joka on käyttökelpoinen hyvin laajalla kipualueella ja johon liittyvät sivuvaikutukset ovat mahdollisimman vähäiset. Yleisimmin käytetyllä aineella, aspiriinilla, ei ole käytännön arvoa pyrittäessä hillitsemään kovaa kipua ja sillä tiedetään olevan erilaisia ei-toivottuja sivuvaikutuksia. Toisilla analgeettisilla aineilla kuten d-propoksifeenilla, kodeiinilla ja morfiinilla on taipumus aiheuttaa riippuvuutta. Parempien ja tehokkaampien analgeettisten aineiden tarve on tämän vuoksi ilmeinen.

US-patenttijulkaisussa 3 576 887 selostetaan 1-(1'-hydroksi)alkyyli-2-o-hydroksifenyyli-sykloheksaaneja ja -hekseenejä, joita käytetään välituotteina valmistettaessa 6,6-dialkyylitetrahydro- ja heksahydro-dibentso(b,d)pyraaneja, joita voidaan käyttää keskushermoston depressantteina.

Nyt on todettu, että kaavan I mukaiset 3-fenyyli-sykloalkan- tai -sykloalkan-1-olit ovat tehokkaita keskushermoston toimintaan vaikuttavina aineina, erityisesti kipua turruttavina, tynnyttävänä, rauhoittavina ja ahdistuneisuutta ehkäisevinä aineina ni-

säkkäillä, ihmiset mukaan luettuina, ja/tai kouristuslääkkeinä, virtsaneritystä edistävinä ja ripulia ehkäisevinä aineina nisäk-
käillä, ihminen mukaan luettuna. Esimerkkejä farmaseuttisesti hy-
väksyttävistä happoadditiosuoloista ovat mineraalihapposuolat ku-
ten hydrokloridi, hydrobromidi, sulfaatti, fosfaatti, nitraatti;
orgaanisten happojen suolat kuten sitraatti, asetaatti, sulfosa-
lisyylaatti, tartraatti, glykolaatti, malaatti, malonaatti, male-
aatti, pamoatti, salisyylaatti, stearaatti, ftalaatti, sukkinaat-
ti, glukonaatti, 2-hydroksi-3-naftoaatti, laktaatti, mandelaatti
ja metaanisulfonaatti.

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä on asymmetriakeskukset
sykloalkyyliosian 1-, 3- ja 4-asemissa ja milloin sykloalkyyli-ryhmä
on 6-8 - jäseninen, 5-asemassa, ja niissä voi, tietenkin olla li-
säksi asymmetriakeskuksia 4- ja 5-aseman substituentaissa ja fe-
nyylirenkaan osassa (-Z-W). On edullista, että sykloalkyyliosian
1-aseman substituentti on cis-asennossa 3-asemassa olevaan fenoli-
tai substituoituun fenoliosaan nähden ja että sykloalkyyliosian 3-
ja 4-substituentit ja 4- ja 5-substituentit ovat toisiinsa nähden
trans-asennossa koska yhdisteiden biologinen aktiivisuus on tällöin
suurempi (kvantitatiivisesti).

Mukavuussyistä edellä olevat kaavat esittävät raseemisia
yhdisteitä. Edellä olevia kaavoja pidetään kuitenkin yleiskaavoina
ja niiden puitteisiin sisällytetään tämän keksinnön yhdisteiden
raseemiset modifikaatiot, niiden diastereomeeriseokset, puhtaat
entantiomeerit ja diastereomeerit. Raseemisen seoksen, diastereo-
meeriseoksen samoin kuin puhtaiden enantiomeerien ja diastereomee-
rien käyttökelpoisuus määritetään alla selostettavin biologisin
arviointimenetelmin.

Muiden tässä selostettujen yhdisteiden aktiivisuuteen ver-
rattuna suuremmasta biologisesta aktiivisuudesta johtuen edulli-
sia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_2 on vety tai alkyy-
li; R_1 on vety ja Z:lla ja W:llä on alla esitetyt merkitykset:

Z	W
alkyleeni, jossa on 8-11 hiiliatomia	vety
alkyleeni, jossa on 4-7 hiiliatomia	fenyylim-
-O-alk ₂ -	fenyylim-
-O-alk ₂ -	vety

Ensisijaisia kaavan I mukaisia yhdisteitä, ja erityisesti tyydytettyjä kaavan I mukaisia sykloalkyyli-yhdisteitä, ovat suositeltavat yhdisteet, joissa:

kukin R_1 ja R_3 on vety;

Z on $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_6$ ja W on vety;

Z on C_{4-7} -alkyleeni ja W on fenyyli;

Z on -O-alkyleeni, jossa on 7-9 hiiliatomia ja W on vety;

Z on -O-alkyleeni, jossa on 4-5 hiiliatomia ja W on fenyyli;

R_2 = vety, metyyli, propyyli tai propenyyli;

R_3 = vety; ja

R_4 = vety tai metyyli.

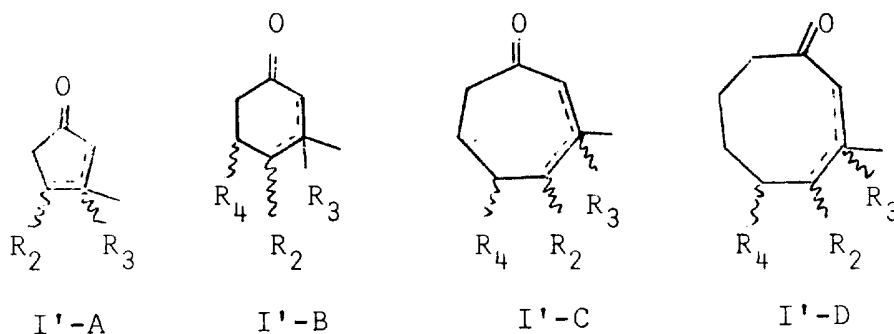
Erityisen ensisijaisia ovat kaavan I mukaiset tyydytetyt sykloalkyyliyhdisteet, joissa R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Z ja W ovat edellä ensisijaisten yhdisteiden yhteydessä määriteltyjä ja R:llä on kaava I-B tai I-C.

Analgeettisen aktiivisuuden huomioiden erityisen ensisijaisen yhdisteryhmän muodostavat myös edellä mainitut ensisijaiset yhdisteet, joissa R_2 on metyyli, propyyli tai propenyyli ja R_3 ja R_4 on kumpikin vety.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on tunnusomaista, että pelkistetään substituoitu sykloalkanoni tai sykloalkenoni, jolla on kaava I'



jossa R' on tyydytetty tai tyydyttämätön sykloalkanoyyliosa, jolla on kaava I'-A, I'-B, I'-C tai I'-D



joissa pilkkuviivat, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Z ja W merkitsevät samaa kuin edellä, ja haluttaessa poistetaan bentsyyli-ryhmä R_1 , edullisesti hydrogenolyttisesti, ja haluttaessa saatu yhdiste muutetaan happoadditiosuolaksi.

Tämän keksinnön kaavan I mukaisia tyydytettyjä sykloalkyyliyhdisteitä, joissa R_3 on vety, valmistetaan sopivasta 2-bromi-5-(Z-W-substituoitu)-fenolista reaktiosarjan avulla, johon sisältyy ensimmäisenä vaiheena fenoliryhmän suojaus. Sopivia suojaryhmiä ovat ryhmät, jota eivät ole haitallisia seuraavissa reaktioissa ja jotka ovat poistettavissa olosuhteissa, jotka eivät aiheuta ei-toivottuja reaktioita mainittujen yhdisteiden tai niistä valmistettujen tuotteiden muissa asemissa. Kuvaavia tällaisia suojaryhmiä ovat metyyli, etyyli, bentsyyli tai substituoitu bentsyyli, jossa substituenttina on, esimerkiksi, alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia, halogeeni (Cl, Br, F, I) ja alkoksi, jossa on 1-4 hiilitomia. Eetteri-suojaryhmät, tai salpaavat ryhmät, voidaan poistaa käyttämällä bromivedyn etikkahappoliuosta tai bromivedyn 48 %:sta vesiliuosta. Reaktio suoritetaan normaalia korkeammassa lämpötiloissa, edullisimmin kiehumislämpötilassa. Kuitenkin Z:n ollessa -O-alk₂-, on käytettävä esim. polyfosforihappoa tai trifluorietikkahappoa, jotta voidaan estää eetterisidoksen katkeaminen. Metyyli- tai etyyli-ryhmien tapaisten eetteri-suojaryhmien poistamiseen voidaan käyttää muita reagensseja kuten jodivetyhappoa, pyridiinihydrokloridia tai -hydrobromidia. Suojaryhmien ollessa bentsyyli- tai substituoituja bentsyyli-ryhmiä, ne voidaan poistaa hydraamalla katalyyttisesti. Sopivia katalyyttejä ovat palladium tai platina, erityisesti hiili-kantajalla. Vaihtoehtoisesti ne voidaan poistaa solvolyyisin avulla käyttämällä trifluorietikkahappoa. Erääseen muuhun menetelmään sisältyy käsittely n-butyylilitiumilla reaktion suhteen neutraalissa liuotuksessa huoneen lämpötilassa.

Tämän keksinnön kannalta suojaryhmän täsmällisellä kemiallisella rakenteella ei ole ratkaisevaa merkitystä, koska sen tähdellisyys riippuu sen kyvystä täyttää tehtävänsä edellä selostetulla tavalla. Alan asiantuntija voi helposti ja nopeasti valita ja identifioida sopivat suojaryhmät. Ryhmän soveltuvuus ja tehokkuus hydroksi-suojaryhmäksi määritetään käyttämällä sellaista ryh-

mää tässä kuvatuissa reaktiosarjoissa. Sen vuoksi on oltava ryhmä, joka on helposti poistettavissa hydroksiryhmien vapauttamiseksi. Metyyli ja bentsyyli ovat suositeltavia suojaryhmiä, koska ne ovat helposti poistettavissa.

Suojatun 2-bromi-5-(Z-W-substituoitu)fenolin annetaan sitten reagoida magnesiumin kanssa reaktion suhteen neutraalissa liuottimessa ja yleensä katalyytin aktivaattorin, esim. kuparisuolojen kuten kloridin, bromidin ja jodidin läsnäollessa (1,4-addition edistämiseksi) sopivan 4-R₂-2-sykloalken-1-onin (esim. 4-R₂-2-sykloheksen-1-onin) kanssa. Sopivia reaktion suhteen neutraaleja liuottimia ovat sykliset ja asykliset eetterit kuten, esimerkiksi, tetrahydrofuraani, dioksaani ja etyleeniglykolin dimetyylieetteri (diglyme). Grignard-reagenssi muodostetaan tunnetulla tavalla, kuten esimerkiksi, kiehuttamalla seosta, jossa on yksi mooliosa bromireagenssia ja kaksi mooliosaa magnesiumia reaktion suhteen neutraalissa liuottimessa, esim. tetrahydrofuraanissa. Saatu seos jäädytetään sitten noin 0°C...20°C:seen, ja lisätään kuprojodidia ja sen jälkeen sopivaa 2-sykloalken-1-onia lämpötilan ollessa noin 0°C...20°C. Käytettävällä kuprojodidin määrällä ei ole ratkaisevaa merkitystä vaan se voi vaihdella avarissa rajoissa. Moolisuhteiden ollessa alueella noin 0,2-noin 0,02 moolia moolia kohden bromi-reagenssia, saadaan tyydyttävän saannon sykloalkanonia, jossa fenolinen hydroksiryhmä on suojattu (kaava I', R₁ = suojaryhmä; R₃ = H).

Suojattua sykloalkanonia käsitellään sitten sopivan reagenssin kanssa suojaryhmän poistamiseksi. Bentsyyli-ryhmä poistetaan mukavasti edellä selostetulla menetelmällä.

R₂:n ollessa alkenyyli-ryhmä, näin valmistetut sykloalkenonit toimivat väliyhdisteinä valmistettaessa vastaavia sykloalkenoneja (IA-ID), joissa R₂ on alkyyli.

Kaavan I mukaisia sykloalkanoli-yhdisteitä valmistetaan pelkistämällä suojatuista sykloalkanoneista. Natriumboorihydridi on edullinen pelkistysaineena tässä vaiheessa, koska sen avulla saadaan paitsi haluttua tuotetta tyydyttävän saannon myös fenolisen hydroksiryhmän suojaryhmä säilymään ja se reagoi riittävän hitaasti hydroksyyli-riippoisten liuottimien (metanoli, etanoli, vesi) kanssa mahdollistaakseen niiden käytön liuottimina. Käytettä-

vät lämpötilat ovat yleensä välillä noin -40°C - noin 30°C . Pelkistuksen selektiivisyyden parantamiseksi voidaan käyttää alhaisempia lämpötiloja, jopa noin -70°C :n lämpötiloja. Korkeammat lämpötilat aiheuttavat natriumboorihydridin ja hydroksyyli-pitoisten liuottimien välisen reaktion. Mikäli korkeammat lämpötilat ovat toivottavia, tai välttämättömiä halutun pelkistymisen toteuttamiseksi, liuottimina käytetään isopropyylialkoholia tai dietyleeniglykolin dimetyylieetteriä. Kalium-tri-sek.-butyyli-boorihydridi on joskus edullinen pelkistysaineena, koska se edistää trans-1,3-fenyylisykloalkanolin muodostumista stereoelektiivisesti. Pelkistys suoritetaan kuivassa tetrahydrofuraanissa lämpötilan ollessa alle noin -50°C käyttämällä ekvimoolimäärin ketoniyhdistettä ja pelkistysainetta.

Sellaiset pelkistysaineet kuten litiumboorihydridi, diisobutyylialuminiumhydridi tai litiumaluminiumhydridi, joita myöskin voidaan käyttää, edellyttävät kuivia olosuhteita ja hydroksyyli-ryhmiä sisältämättömien liuottimien, kuten esim. 1,2-dimetoksietaanin, tetrahydrofuraanin, dietyylieetterin, etyleeniglykolin dimetyylieetterin käyttämistä.

Kaavan I mukaisia sykloalkanoleja, joissa OR_1 on hydroksi, voidaan, tietenkin, saada suoraan pelkistämällä katalyyttisesti suojattua sykloalkanonia palladiumhiilellä tai pelkistämällä katalyyttisesti tai kemiallisesti suojaamatonta sykloalkanonia (kaava I', $\text{OR}_1 = \text{OH}$) käyttämällä edellä selostettuja pelkistysaineita.

Käytännössä kaavan I mukaisia suojaamattomia sykloalkanoleja ($\text{OR}_1 = \text{OH}$) suositellaan valmistettavaksi pelkistämällä edellä selostetulla tavalla bentsyyllillä suojattuja sykloalkanoneja (kaava I', $\text{OR}_1 = \text{bentsyylioksi}$), koska tämä mahdollistaa pelkistuksen stereokemiallisen kontrolloinnin ja cis-hydroksi-epimeerin muodostumisen päätuotteena ja helpottaa täten epimeeristen alkoholien erottamista ja puhdistamista.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa on kaksoissidos 2,3-asemassa, valmistetaan Grignard-reaktion mukaisesti sopivasti suojatusta 2-bromi-5-(Z-W-substituoitu)-fenolista antamalla sen reagoida 3-alkoksi-2-sykloalken-1-onin (jonka alkoksiryhmässä on

1-4 hiiliatomia) kanssa reaktion suhteen neutraalissa liuottimessa lämpötilan ollessa noin $-30^{\circ}\text{C} \dots +10^{\circ}\text{C}$. Näin valmistetusta suojatusta sykloalkenoni-yhdisteestä poistetaan sitten suojaryhmä edellä selostetulla tavalla ja saatu yhdiste pelkistetään vastaavaksi sykloalkenoliksi. Vaihtoehtoisesti suojattu sykloalkenoni pelkistetään kemiallisesti, esim. käyttämällä natriumboorihydridiä, suojatuksi sykloalkenoliksi, josta poistetaan sitten suojaryhmä fenolisen hydroksiryhmä vapauttamiseksi.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa on kaksoissidos 3,4-asemassa, valmistetaan kaavan I' mukaisista yhdisteistä, joissa on kaksoissidos 2,3-asemassa. Menetelmään sisältyy sopivien 2,3-tyydyttämättömien kaavan I' mukaisten yhdisteiden ketalointi alkyleeniglykolin kanssa, jossa on 2-4 hiiliatomia, dehydratoivan aineen kuten p-tolueenisulfonihapon läsnäollessa liuottimessa kuten bentseenissä, mikä mahdollistaa sivutuotteena muodostuvan veden poistamisen aseotrooppisena seoksena. Tapahtuu kaksoissidoksen isomeroituminen 3,4-tyydyttämättömäksi ketaali-johdannaiseksi. Deketaloitaessa käsittelemällä laimealla hapolla saadaan kaavan I' mukaisia 3,4-tyydyttämättömiä yhdisteitä. Pelkistettäessä oksoryhmä edellä selostetulla tavalla saadaan vastaavaa alkoholia.

Suojatut sykloalk-2-enonit (kaava I', R_1 = suojaryhmä) soveltuvat myös väliyhdisteiksi valmistettaessa kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_3 on metyyli. R_3 -substituentti saadaan sijoitetuksi suorittamalla dimetyylikupari-litiumin konjugoitu additio sopivaan sykloalk-2-enoniin. Menetelmään sisältyy sopivasti suojatun sykloalkenonin reaktio dimetyylikupari-litiumin kanssa reaktion suhteen neutraalissa liuottimessa kuten sykklisissä ja asyklisissä eettereissä ja erityisesti tetrahydrofuraanissa noin $0^{\circ}\text{C} \dots -20^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa. Metallo-orgaaninen reagenssi saa aikaan 1,4-addition suojattuun sykloalkenoniin, jolloin muodostuu tertiäärinen hiili. R_3 -substituoidusta suojatusta sykloalkanonista poistetaan sitten suojaryhmä ja pelkistetään, tai ensin suoritetaan pelkistäminen ja sen jälkeen poistetaan suojaryhmä edellä selostettujen menetelmien mukaisesti. Tällöin muodostuu myös 1,2-additiotuotetta.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R on tyydytetty sykloalkyyliosaa, jolla on kaava I-B, ja joissa R_4 on muu kuin vety, valmistetaan antamalla sopivan 2-bromi-5-(Z-W-substituoitu)fenolin, jossa fenolinen ryhmä on edellä selostetulla tavalla sopivasti suojattu, reagoida magnesiumin kanssa Grignard-reagenssin muodostamiseksi edellä selostetulla tavalla. Saatua Grignard-reagenssia käsitellään sitten, eristämättä, alennetussa lämpötilassa, esim. noin $+10^{\circ}\text{C}$... noin -20°C :ssa N,N-dimetyyliformamidin kanssa. Reaktioseoksen annetaan sitten lämmitä huoneen lämpötilaan ja tuote, suojattu 2-hydroksi-4-(Z-W-substituoitu)bentsaldehydi, otetaan talteen tunnetuin menetelmin. Bentsaldehydi-johdannainen muutetaan sitten ω - $\bar{2}$ -hydroksi-4-(Z-W-substituoitu)fenyyli-3-alkenoniksi Witting-reaktion välityksellä sopivan 1-trifenyyli-3-alkenonin kanssa reaktion suhteen neutraalissa liuottimessa lämpötilan ollessa noin huoneen lämpötilan ja liuottimen kiehumislämpötilan välillä. Edellä mainittu 2-propanoni-johdannainen mahdollistaa sykloheksyyliosaa muodostamisen. Näin valmistetun aryylialkenonin annetaan sitten reagoida alkenonin sykloisoimiseksi dialkyyylimalonaatin kanssa, lähinnä sellaisen kanssa, jonka alkyyliryhmissä on 1-4 hiiliatomia. Reaktio suoritetaan reaktion suhteen neutraalissa liuottimessa kuten alkoholissa, jossa on 1-4 hiiliatomia lämpötilan ollessa noin 25°C :n ja noin liuottimen kiehumislämpötilan välillä.

Sen jälkeen muodostettu karbalkoksi-substituoitu sykloalkaanidioniyhdiste dekarboksyloidaan käsittelemällä natrium- tai kaliumhydroksidin vesiliuoksella normaalia korkeammassa lämpötilassa, so. noin 50°C - 100°C :ssa, ja sykloalkaanidioni-johdannainen eristetään tavallisoin, tunnetuin menetelmin. Sen jälkeen se ketaloidaan antamalla reagoida metanolin, tai muun alkoholin kanssa, jossa on enintään 4 hiiliatomia, tai alkyleeniglykolin kanssa, jossa on 2-4 hiiliatomia dehydratoivan hapon kuten p-tolueenisulfonihapon läsnäollessa.

Kun kyseessä on sykloheksyylijohdannainen, 3-metoksi-2-sykloheksen-1-oni-johdannaisen annetaan sitten reagoida litiumaluminiumhydridin kanssa reaktion suhteen neutraalissa liuottimessa kuten dietyylieetterissä, dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa tai diglymessä lämpötilan ollessa noin -10°C - 10°C ja sen jälkeen

käsitellään edelleen laimealla epäorgaanisella hapolla. Muodostuneita aryyli-substituoitu-2-syklohekseeni-1-oneja käsitellään sitten sopivan dialkyylikuparilitiumin kanssa sopivassa reaktion suhteen neutraalissa liuottimessa kuten heksaanissa, dietyyli-eetterissä, tai näiden liuottimien seoksissa tai syklisissä eettereissä kuten tetrahydrofuraanissa lämpötilan ollessa noin 0°C –noin -20°C . Suojatusta 3- $\overline{4}$ -(Z-W)-substituoitu-2-hydroksifenyyli $\overline{7}$ -5- R_4 -sykloalkanonista poistetaan sitten suojaryhmä ja pelkistetään, tai ensin suoritetaan pelkistäminen ja sen jälkeen poistetaan suojaryhmä, aikaisemmin selostettujen menetelmien mukaisesti.

Vaihtoehtoisesti, annettaessa 5- $\overline{2}$ -bentsyylioksi-4-(Z-W)-fenyyli $\overline{7}$ -3-alkoksi-2-sykloheksen-1-onien reagoida sopivan Grignard-reagenssin R_4MgBr kanssa ja hydrolysoitaessa sen jälkeen hapolla, muodostuu vastaavia 5- $\overline{2}$ -bentsyylioksi-4-(Z-W)fenyyli $\overline{7}$ -3- R_4 -2-sykloheksen-1-oneja, jotka pelkistetään sitten katalyyttisesti vastaaviksi sykloheksanoneiksi. Lohkaistaessa bentsyyli, edellä selostetulla tavalla, saadaan 5- $\overline{2}$ -hydroksi-4-(Z-W)fenyyli $\overline{7}$ -3- R_4 -sykloheksanoneja, jotka pelkistetään sitten edellä selostetulla tavalla vastaaviksi sykloheksanoleiksi.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R on tyydytetty sykloalkyyliosaa, jolla on kaava I-C, ja joissa R_4 on muu kuin vety, valmistetaan laajentamalla sykloheksyylijohdannaisen rengasta. Sopivan 5- $\overline{2}$ -bentsyylioksi-4-(Z-W)-fenyyli $\overline{7}$ -3- R_4 -sykloheksanonin reagoidessa litiumdibromimetaanin kanssa reaktion suhteen neutraalissa liuottimessa kuten dietyylieetterissä saadaan 1-dibromimetyyli-5- $\overline{2}$ -bentsyylioksi-4-(Z-W)-fenyyli $\overline{7}$ -3- R_4 -sykloheksanolia. 1-dibromimetyyli-sykloheksanolin reagoidessa edelleen reaktion suhteen neutraalissa liuottimessa kuten tetrahydrofuraanissa n-butyylilitiumin kanssa saadaan 3- $\overline{2}$ -hydroksi-4-(Z-W)-fenyyli $\overline{7}$ -5- R_4 -sykloheptanoneja, joista poistetaan sitten suojaryhmä ja pelkistetään, tai jotka ensin pelkistetään ja sen jälkeen poistetaan suojaryhmä aikaisemmin selostetuilla menetelmillä.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R on tyydytetty sykloalkyyliosaa, jolla on kaava I-D, ja joissa R_4 on muu kuin vety, valmistetaan laajentamalla sykloheptyylijohtannaisen rengasta aikaisemmin selostettujen menetelmien mukaisesti.

Kun R_4 on rakenteissa IA-IC vety, aikaisemmin selostettujen menetelmien mukaisesti näiden rakenteiden rengasta voidaan laajentaa renkaaksi, joka on metyleenin verran suurempi; so. vastaavasti rakenteiksi IB-ID. 2-bromi-5-(Z-W substituoitu)fenoli-reagensseja valmistetaan bromaamalla sopivaa 3-(Z-W substituoitu)fenolia tavanomaisin menetelmin, esimerkiksi, käsittelemällä bromin kanssa hiilitetrakloridissa lämpötilan ollessa noin 20°C - 30°C . Tarvittavia 3-(Z-W substituoitu)fenoleja, elleivät ole tunnettuja yhdisteitä, valmistetaan tässä kuvatuin menetelmin. Tarkoituksenmukaiseen menetelmään sellaisten reagenssien valmistamiseksi, joissa Z-osa on alkyleeni tai -O-alk₂-, sisältyy Witting'in reaktion käyttäminen sopivan aldehydin yhteydessä kuten 2-(3-hydroksifenyyl)-2-metyyli-propionaldehydin yhteydessä, jonka hydroksiryhmä on suojattu muodostamalla bentsyylietteri. Mainittua aldehydiä käsitellään sitten sopivan alkyylitrifenyylifosfoniumbromidin kanssa, jonka alkyyliryhmä laajentaa propionaldehydiryhmän halutun pituiseksi. Tyypillisessä menetelmässä aldehydi-reagenssi lisätään lietteeseen, jossa on natriumdimeyliä ja alkyylitrifenyylifosfoniumbromidia dimetyylisulfoksidissa lämpötilan ollessa 30°C :n alapuolella, esim. noin 10° - 30°C . Reaktion päätyttyä alkeeni-substituoitu suojattu fenoli otetaan talteen tunnetuin menetelmin. Hydraamalla alkeeni palladiumhiilellä saadaan sitten haluttua 3-(Z-W substituoitu) fenoli-bentsyylietteriä. Valitsemalla järkevällä tavalla lähtöaineina käytettävät (3-hydroksifenyyl)-substituoitu-aldehydi- ja alkyylitrifenyylifosfonium-bromidireagenssit, saadaan haluttuja 3-(Z-W substituoitu)fenoli-reagensseja.

Sopivan 4- R_2 -2-sykloalken-1-onin valmistaminen antaa mahdollisuuden syntesoida kaavojen IA-D mukaisia rakenteita, joissa R_4 on vety, aikaisemmin selostetuin menetelmin. Antamalla sopivan 1,3-sykloalkaanidionin reagoida alkoholin, jossa on 1-4 hiiliatomia ja happo - katalyytin kuten p-tolueenisulfonihapon kanssa reaktion suhteen neutraalissa liuotuksessa kuten bentseenissä tai toluenissa, ja käyttämällä laitetta, jolla vesi voidaan erottaa lämpötiloissa, joissa reaktioliuotin kiehuu, saadaan 3-alkoksi-2-sykloalken-1-oneja. Antamalla sopivan 3-alkoksi-2-sykloalken-

1-onin reagoita litiumdi-isopropyylimidin kanssa reaktion suhteen neutraalissa liuotuksessa kuten tetrahydrofuraanissa heksametyylifosforiamidin ja sopivan $R_2X:n$, jossa X on bromi tai jodi tai joku muu sopiva poistuva ryhmä, läsnäollessa, saadaan $4-R_2-3$ -alkoksi-2-sykloalken-1-oneja, $4-R_2-3$ -alkoksi-2-sykloalken-1-onin annetaan sitten reagoita litiumaluminiumhydridin kanssa reaktion suhteen neutraalissa liuotuksessa kuten dietyylieetterissä lämpötilojen ollessa noin $-10^{\circ}C - 10^{\circ}C$ ja sen jälkeen käsitellään edelleen laimella epäorgaanisella hapolla. Muodostunutta $4-R_2-2$ -sykloalken-1-onia muunnellaan sitten edelleen jo selostetuilla menetelmin.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R on tyydytetty sykloalkyyliosa, jolla on kaava I-B-I-D, ja jossa R_2 ja R_4 on kumpikin muu kuin vety, valmistetaan antamalla sopivan 5- $\bar{2}$ -bentsyylioksi-4-(Z-W)fenyyli $\bar{7}$ -3-metoksi-2-sykloheksen-1-onin reagoita litiumdi-isopropyylimidin kanssa reaktion suhteen neutraalissa liuotuksessa alhaisessa lämpötilassa, esim. $-50^{\circ}C \dots -78^{\circ}C:ssa$. Sitten lisätään heksametyylifosforiamidia ja sopivaa R_2 -jodidia (jossa R_2 on muu kuin vety), jolloin saadaan 5- $\bar{2}$ -bentsyylioksi-4-(Z-W)-fenyyli $\bar{7}$ -3-metoksi-6- R_2-2 -sykloheksen-1-onia. Mainitun yhdisteen reagoitessa edelleen sopivan Grignard-reagenssin $R_4'MgX$ (jossa R_4' on alkyyli) kanssa tavanomaisissa Grignard-reaktioolosuhteissa, saadaan 3- $\bar{2}$ -bentsyylioksi-4-(Z-W)fenyyli $\bar{7}$ -4- $R_2-5-R_4'-5$ -sykloheksen-1-onia. Poistamalla bentsyyli-ryhmä ja pelkistämällä mainittu yhdiste edellä selostetuilla menetelmin saadaan haluttua 3- $\bar{2}$ -hydroksi-4-(Z-W)-fenyyli $\bar{7}$ -4- $R_2-5-R_4'-5$ -sykloheksanonia. Pelkistämällä 3- $\bar{2}$ -bentsyylioksi-4-(Z-W)fenyyli $\bar{7}$ -4- $R_2-5-R_4'-5$ -sykloheksen-1-onin kaksoissidos Pd/C:llä saadaan vastaavaa tyydytettyä sykloheksanoni-johdannaisista. Nämä viimeksi mainitut johdannaiset soveltuvat väliyhdisteiksi valmistettaessa edellä selostetulla renkaanlaajennusmenetelmällä vastaavia sykloheptanoni- ja syklo-oktanoni-johdannaisia.

Tarkoituksenmukaiseen menetelmään, joka mahdollistaa 3-(2,4-dihydroksifenyyli)sykloalkanonien selektiivisen alkyloinnin 4-hydroksi-ryhmän kohdalla, sisältyy, ensimmäisenä vaiheena, 3-(2,4-dihydroksifenyyli)sykloalkanonin muuttaminen ketaaliksi. Konversio suoritetaan hyvin tunnettujen ketalointimenetelmien mu-

kaisesti, kuten antamalla 3-(2,4-dihydroksifenyylisykloalkanonin reagoita alkoholin kanssa, erityisesti alkoholin kanssa, jossa on yksi - neljä hiiliatomia, hapon kuten rikkihapon, p-tolueenisulfonihapon, kloorivedyn läsnäollessa olosuhteissa, joissa sivutuotteena muodostuva vesi saadaan poistetuksi. Sopivaan menetelmään sisältyy 3-(2,4-dihydroksifenyylisykloalkanonin reaktio ortomuuraishaishappoesterin kanssa liuotettuna alkoholiin, joka vastaa ortomuuraishaishappoesterin alkoholiosaa. Sopivia reagensseja ovat trimetyyliortoformiaatti ja metanoli väkevän rikkihapon, vedettömän kloorivedyn tai ammoniumkloridin ollessa katalyyttinä.

Näin valmistettu ketaali alkyloidaan sen jälkeen antamalla sen reagoita sopivan alkylointiaineen kuten yhdisteen W-Z-X kanssa jossa W ja Z ovat edellä määritellyjä, ja X on valittu ryhmästä, jonka muodostavat kloori, bromi, mesyylioksi ($\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-O}$) ja tosyyliseksi ($\text{p-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-O-}$) happoa sitovan aineen, esim. natrium- tai kaliumkarbonaatin läsnäollessa. Sen jälkeen alkyloitu ketaali deketaloidaan tunnettujen menetelmien mukaisesti käsittelemällä hapon vesiliuoksella.

Edelleen erääseen 3-(Z-W-substituoitu)-fenolien, joissa Z on alkyleeni tai $\text{-O-alk}_2\text{-}$, valmistusmenetelmään sisältyy Witting'in reaktion soveltaminen sopivan fenolisen aldehydin tai ketonin, esim. 3-hydroksibentsaldehydin tai 3-(hydroksifenyylialkyylike-tonin yhteydessä, jonka fenolinen hydroksiryhmä on suojattu esimerkiksi muuttamalla bentsyyli-, metyyli- tai etyylietteriksi. Valitsemalla sopivat reagenssit voidaan valmistaa yhdisteitä, joissa on suora- tai sivuketjuisia alkyleeniryhmiä (Z). Kun reagenssina käytetään ketonia, esim. 3-hydroksiasetofenonia, saadaan yhdisteitä, joissa Z:ssä oleva metyyli- tai etyyli-ryhmä on fenyyli-ryhmän vie-reisessä hiiliatomissa.

Metyyli- tai etyyli-ryhmän substituotuminen toisiin kohtiin, esim. alkyleeniryhmän β -hiiliatomiin, saadaan aikaan valitsemalla sopiva karboalkoksi-alkylideeni-trifenyylifosforaani, esim. $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{C}(\text{R}')\text{-COOC}_2\text{H}_5$. Näin valmistettu tyydyttämätön esteri pelkistetään vastaavaksi alkoholiksi antamalla sen reagoita litiumaluminiumhydridin kanssa. Vaihtoehtoisesti, fenolisen suo-jaryhmän ollessa muu kuin bentsyyli (esim. metyyli), alkoholia valmistetaan pelkistämällä katalyyttisesti tyydyttämätöntä esteriä

käyttämällä palladiumhiiltä, minkä jälkeen seuraa näin valmistetun tyydytetyn esterin käsittely litiumaluminiumhydridin kanssa. Muuttamalla näin valmistettu alkoholi vastaavaksi tosylaatiksi tai mesylaatiksi ja alkyloimalla tosylaatti tai mesylaatti sen jälkeen sopivan HO-(alk₂)-W-reagenssin alkalimetallisuusola ja poistamalla lopuksi suojaryhmä, saadaan haluttua 3-(Z-W substituoitu)-fenolia.

Edellä esitetyn reaktiosarjan muunnelmaan sisältyy mieluummin alkoholin bromaus kuin sen muuttaminen tosylaatiksi tai mesylaatiksi. Tarkoituksenmukainen bromausaine on fosforitribromidi. Bromijohdannaisen annetaan sitten reagoida sopivan HO(alk₂)-W:n kanssa sopivan emäksen läsnäollessa (Williamso'in eetterisynteesi).

Myöskin bromiyhdisteet ovat arvokkaita väliyhdisteitä liittäessä edellä esitetystä reaktiosarjassa alkyleeniosan ketjun pituutta, jolloin saadaan yhdisteitä, joissa Z on -alkyleeni-W. Menetelmään sisältyy bromijohdannaisen käsittely trifenyylifosfiinin kanssa, jolloin saadaan vastaavaa trifenyylifosfoniumbromidia. Annettaessa trifenyylifosfoniumbromidin reagoida sopivan aldehydin tai ketonin kanssa emäksen kuten natriumhydridin tai n-butyylilitiumin läsnäollessa, saadaan tyydyttämätöntä johdannaista, joka hydrataan sitten katalyyttisesti vastaavaksi tyydytetyksi yhdisteeksi.

Vaihtoehtoiseen menetelmään, jolla alkyylitai aralkyyli-ryhmä liitetään aromaattiseen renkaaseen, ja spesifisesti sellainen ryhmä, jossa aromaattisen renkaan viereinen hiiliatomi on tertiäärinen hiiliatomi, sisältyy guajakolin happokatalysoitu elektrofiilinen aromaattimen substituoitu tertiäärisellä alkoholilla hapon, esim. metaanisulfonihapon läsnäollessa. Yleisen menetelmän mukaisesti meneteltäessä seoksen, jossa on metaanisulfonihappoa ja ekvimoolimäärin guajakolia ja tertiääristä alkoholia, annetaan reagoida noin 30 - noin 80°C:n lämpötiloissa kunnes reaktio on pääasiallisesti tapahtunut loppuun. Tuote eristetään kaatamalla reaktioseos jäihin, minkä jälkeen seuraa uuttaminen sopivalla liuottimella kuten metyleenikloridilla. 2-metoksi-4-alkyylifenoli muutetaan sitten halutuksi 3-alkyylifenoliksi poistamalla fenolinen hydroksiryhmä. Menetelmään sisältyy hydroksiryh-

män muuttaminen dialkyylifosfaattiryhmäksi antamalla sen reagoida dialkyylidikloorifosfonaatin, esim. dietyylidikloorifosfonaatin kanssa, tai dietyylifosfonaatin ja trietyyliamiinin kanssa. Käsiteltäessä dialkyylifosfaattia litium/ammoniakilla ja lohkaisemmalla sen jälkeen metyyli saadusta alkyloidusta metyylietteristä booritribromidilla tai pyridiinihydrokloridilla tai muilla tunnetuilla metyylin lohkaisevilla aineilla, saadaan haluttua 3-alkyylifenolia.

Tarkoituksenmukaiseen menetelmään valmistettaessa tämän keksinnön yhdisteitä, joissa -Z-W on -O-alk₂-W, sisältyy 4-bromiresorsinolin käyttäminen lähtöaineena. Menetelmään sisältyy resorsinolin molempien hydroksiryhmien suojaaminen bentsyloimalla normaalein menetelmin. Bentsyyli-ryhmä on edullinen suojaryhmänä tässä menetelmässä koska se on helppo poistaa katalyyttisesti hydraamalla lohkaisemmatta eetteriryhmään -O-alk₂-W. Tietenkin voidaan käyttää myös muita suojaryhmiä kuten alkyyliä (esim. metyyliä tai etyyliä). Bentsyyli-suojaryhmä on kuitenkin edullinen koska se aiheuttaa harvalukuisempia sivureaktioita. Suojattua 4-bromiresorsinolia käsitellään sitten Grignard-reaktion mukaisesti ja annetaan reagoida sopivan sykloalkanonin kanssa reaktion suhteen neutraalissa liuottimessa edellä selostetulla tavalla. Näin valmistettu 3-(2,4-dibentsyylioksifenyyl)-sykloalkanoni hydrataan sitten katalyyttisesti palladiumhiilellä, jolloin saadaan valmistetuksi vastaavaa 3-(2,4-dihydroksifenyyl)-sykloalkanonia, joka on tasapainossa hemiketaalinsa kanssa. Hemiketaali muutetaan sitten vastaavaksi C₁₋₄-alkyyli-, esim. metyyliketaaliksi antamalla sen reagoida, esimerkiksi, trialkyylortoformiaatin kuten trimetyyliortoformiaatin kanssa sopivassa liuottimessa kuten C₁₋₄-alkoholissa, esim. metanolissa väkevän rikkihapon läsnäollessa. Näin valmistettu alkyyliketaali alkyloidaan sitten sopivalla alkyyli- tai aralkyylimetaanisulfonaatilla tai -tosylaatilla kuivan natrium- tai kaliumkarbonaatin läsnäollessa sopivassa reaktion suhteen neutraalissa liuottimessa kuten N,N-dimetyyliformamidissa lämpötilan ollessa noin 75°C - 100°C. Tämän menetelmän etuna on se, että koko reaktiosarjan ajan voidaan käyttää yksinkertaisempia yhdisteitä. O-alkyloitu tai aralkyloitu ketaali deketaloidaan sen jälkeen antamalla sen reagoida, esimerkiksi, suolahapon kanssa, jolloin saadaan valmistetuksi vastaavaa

3-(2-hydroksi-4-0-(alk₂)-fenyyli)sykloalkanonia, joka on tasapainossa hemiketaalinsa kanssa, joka pelkistetään vastaavaksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi.

Tämän keksinnön yhdisteiden analgeettiset ominaisuudet määritetään kokein, joissa käytetään kipuärsyksiä.

Kokeet, joissa käytetään lämmöllä aiheutettuja kipuärsyksiä

a) Analgeettisen vaikutuksen testaus kuumalla levyllä hiiriä käyttäen

Käytettyä menetelmää on modifioitu Woolfe'n ja MacDonald'in mukaisesti, J. Pharmacol. Exp. Ther, 80 (1944) 300-307. Kontrolloitu lämpöärsyke kohdistetaan hiiren jalkapohjiin 3,2 mm:n (1/8 tuuman) paksuisella alumiinilevyllä. 250 watin infrapuna-lämpö-lamppuheijastin sijoitetaan alumiinilevypohjan alapuolelle. Lämmönsäädin, joka on yhdistetty levyn pinnan termistoreihin, ohjelmoin lämpölampun säilyttämään lämpötilan vakiona 57°C:ssa. Kukin hiiri pudotetaan kuumalla levyllä olevaan lasisylinteriin (hal- kaisija 16,5 cm) ja ajan laskeminen aloitetaan eläinten tassujen koskettaessa levyä. Kun kokeiltavan yhdisteen annosta on kulunut 0,5 ja 2 tuntia havainnoidaan merkkejä hiiren toisen tai molempien takajalkojen ensimmäisistä "värähtämis"-liikkeistä tai kunnes on kulunut 10 sekuntia sellaisten liikkeiden ilmaantumatta. Morfiinin MPE₅₀ = 4-5,6 mg/kg (s.c.).

b) Analgeettisen vaikutuksen testaus hiiren hännän värähtämisen perusteella todettuna

Hiiren hännän värähtämisestä on modifioitu D'Amour'in ja Smith'in mukaisesti, J. Pharmacol. Exp. Ther. 72 (1941) 74-79 käyttämällä kontrolloitua häntään kohdistettua suuri-intesiteetistä lämmitystä. Kukin hiiri sijoitetaan tiiviisti-istuvaan metallisylinteriin hännän tullessa esiin toisen pään läpi. Tämä sylinteri asetetaan sellaiseen asentoon, että häntä lepää tasaisesti piilossa olevan lämpölampun yläpuolella. Koetta aloitettaessa lampun päällä oleva alumiinilamppu vedetään taakse päästäten valosäteen kulkemaan raon läpi ja kohdistamaan hännän päähän. Samanaikaisesti käynnistetään ajastin. Todetaan hännän äkillinen värähtäminen. Käsittelemätön hiiri reagoi tavallisesti 3-4 sekunnin kuluessa lampunvalolle altistamisen jälkeen. Suojatestin kesto-aika on 10 sekuntia. Kukin hiiri testataan 0,5 ja 2 tuntia sen

jälkeen kun niille on annettu morfiinia ja kokeiltavaa yhdistettä. Morfiinin MPE_{50} -arvo on 3,2-5,6 mg/kg (s.c.).

c) Hännän upotusmenetelmä

Menetelmä on muunnelma astiamenetelmästä, jonka ovat kehittäneet Benbasset ym., Arch. int. Pharmacodyn. 122 (1959) 122. Charles River CD-1 -rotuiset albiino-uroshiiret (19-21 g) punnitaan ja merkitään identifiointia varten. Kussakin lääkekäsittelyryhmässä käytetään tavallisesti viittä eläintä kunkin eläimen toimiessa omana kontrollinaan. Yleissuojausta varten uusia kokeiltavia aineita annetaan ensin 56 mg/kg:n annoksena vatsaontelonsisäisesti tai ihonalaisesti 10 ml/kg. Ennen lääkekäsittelyä ja 0,5 ja 2 tuntia lääkkeen antamisen jälkeen kukin eläin sijoitetaan sylinteriin. Kukin sylinteri on varustettu rei'in riittävän tuuletuksen mahdollistamiseksi ja suljettu pyöreällä nailontulpalla, jonka läpi eläinten häntä työntyy esiin. Sylinteriä pidetään pystyasennossa ja häntä on upotettuna kokonaan vakio-lämpöiseen vesihauteeseen (56°C). Kunkin kokeen päätekohtana on hännän ponnekas nykäisy tai värähdys liittyneenä motoriseen reaktioon. Eräissä tapauksissa päätekohta voi olla ponneettomampi lääkkeen annon jälkeen. Kudoksen tarpeettoman vaurioitumisen estämiseksi koe lopetetaan ja häntä poistetaan vesihauteesta 10 sekunnin kuluessa. Reaktioaika tallennetaan sekunteina lähimmän 0,5 sekunnin tarkkuudella. Väliaineen kontrollointi ja tunnetun tehon omaava standardiaine testataan rinnakkain seulottavien aineiden kanssa. Ellei testattavan aineen aktiivisuus ole palautunut perusarvoihin 2 tunnin testauskohdalla, reaktioajat määritetään 4 ja 6 tunnin kohdalla. Viimeinen mittaus suoritetaan 24 tunnin kohdalla, mikäli aktiivisuutta on yhtä havaittavissa koepäivän päättyessä.

Koe, jossa käytetään kemiallisia kipuärsykeitä
Fenyylibentsokinoni-ärsykkeellä indusoidun
vääntelyn ehkäiseminen

Viiden Carworth Farms CF-1 -hiiren ryhmiä esikäsitellään antamalla ihonalaisesti tai suun kautta suolaliuosta, morfiinia, kodeiinia tai kokeiltavaa yhdistettä. Kahdenkymmenen minuutin kuluttua (mikäli käsittely on tapahtunut ihonalaisesti) tai viidentoista minuutin kuluttua (mikäli käsittely on tapahtunut suun

kautta) kutakin ryhmää käsitellään injektoimalla vatsaontelon sisäisesti fenyylibentsokinonia, ärsykettä, jonka tiedetään aiheuttavan vatsansupistuksia. Hiiriä tarkkaillaan 5 minuutin ajan toteamalla tapahtuuko vääntelehtimistä vai ei alkaen 5 minuutin kuluttua ärsykeen injektoinnista. Todetaan lääke-esikäsitteilyiden vääntelehtimisten ehkäisyä osoittavat MPE_{50} -arvot.

Kokeita, joissa käytetään paineella aiheutettuja kipuärsykeitä

Vaikutus Haffner'in hännänpistys menetelmässä

Jotta voitaisiin todeta kokeiltavan yhdisteen vaikutukset aggressiiviseen reaktioon, joka on saatu aikaan hännänpistys-ärsykettä käyttäen, käytetään Haffner'in menetelmän muunnelmaa, Experimentelle Prüfung Schemerzstillender. Deutsch Med. Wschr. 55 (1929) 731-732. Kokeessa käytetään Charles River (Sprague-Dawley) CD-rodun albiino-urosrottia (50-60 g). Ennen lääkekäsittelyä ja jälleen 0,5, 1, 2 ja 3 tuntia käsittelyn jälkeen rottien hännän juureen kiinnitetään Johns Hopkins'in 2,5 tuuman "bulldog"-puristin. Kunkin kokeen loppukohtana on selvä hyökkäävä ja puremiseen pyrkivä suhtautuminen vastenmieliseen ärsykkeeseen, jolloin hyökkäykseen kulunut aika merkitään muistiin sekunteina. Puristin poistetaan 30 minuutin kuluessa ellei hyökkästä vielä ole tapahtunut, ja vastareaktion viipymisajaksi merkitään 30 sekuntia. Morfiini on aktiivinen annoksen ollessa 17,8 mg/kg (i.p.).

Kokeet, joissa käytetään sähköisesti aiheutettuja kipuärsykeitä "Flinch-Jump"-testi

Kipukynnysten määrittämiseen käytetään Tenen'in sävähdys-hypähdys-menetelmän muunnelmaa. Psychopharmacologia 12 (1968) 278-285. Kokeessa käytetään Charles River (Sprague-Dawley) CD-rodun albiino-urosrottia (175-200 g). Ennen lääkkeen antoa kunkin rotan jalat upotetaan 20 %:seen glyseroli/suola-liuokseen. Eläimet sijoitetaan sitten lokeroon ja niille annetaan jalkoihin sarjana 1 sekunnin kestäviä sähköiskuja virran voimakkuuden kasvassa 30 sekunnin välein. Nämä virran voimakkuudet ovat 0,26, 0,39, 0,52, 0,78, 1,05, 1,31, 1,58, 1,86, 2,13, 2,42, 2,72 ja 3,04 mA. Kunkin eläimen käyttäytymisestä merkitään muistiin havaitut (a) säpsähdys, (b) vikinä ja (c) hypähdys tai nopea liike eteenpäin iskua annettaessa. Kullekin rotalle annetaan sähköisku-

ja erillisenä voimakkuudeltaan kasvavana sarjana juuri ennen lääkekäsittelyä ja 0,5, 2, 4 ja 24 tuntia lääkekäsittelyn jälkeen.

Edellä esitettyjen kokeiden tulokset ilmoitetaan prosenttina suurimmasta mahdollisesta vaikutuksesta (MPE-%). Kunkin ryhmän MPE-%:a verrataan tilastollisesti standardikokeen ja ennen lääkkeen antoa saatujen kontrolliarvojen MPE-%:iin. MPE-% lasketaan seuraavasti:

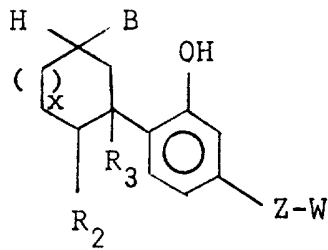
$$\text{MPE-\%} = \frac{\text{koeaika} - \text{kontrolliaika}}{\text{keskeytysaika} - \text{kontrolliaika}} \times 100.$$

Suun kautta tai parenteraalisesti analgeettisina aineina käytettäessä tämän keksinnön yhdisteitä annetaan tarkoituksenmukaisimmin seoksen muodossa. Tällaiset seokset sisältävät farmaseuttista kantajaa, joka on valittu valitun antotien ja normaalin farmaseuttisen käytännön perusteella. Niitä voidaan antaa esimerkiksi tabletteina, pillereinä, jauheina tai rakeina, jotka sisältävät sellaisia täyteaineita kuten tärkkelystä, maitosokeria, tietyn tyyppisiä savimaaleja, jne. Niitä voidaan antaa kapselina, seoksina samanalaisten tai vastaavien lisäaineiden kanssa. Niitä voidaan antaa myös suun kautta annettavina suspensioina, liuoksina, emulsioina, siirappeina ja eliksiireinä, jotka voivat sisältää aromi- ja väriaineita. Tämän keksinnön terapeuttisten aineiden suun kautta tapahtuvaan antoon soveltuvat useimmissa tapauksissa tabletit tai kapselit, jotka sisältävät niitä noin 0,01 - noin 100 mg.

Lääkäri määrittelee annoksen, joka on soveliaain kullekin potilaalle ja se vaihtelee kunkin potilaan iästä, painosta ja reagointitavasta ja antotiestä riippuen. Tavallisesti kuitenkin täysikasvuisille aluksi annettava analgeettisen aineen annos voi olla noin 0,1 - noin 750 mg päivässä yhtenä annoksena tai useammaksi annokseksi jaettuna. Useissa tapauksissa 100 mg:n päivittäistä annosta ei ole tarpeen ylittää. Suositeltava suun kautta annettava annos on noin 1,0 - 300 mg päivä; ensisijainen annos on noin 1,0 - noin 50 mg/päivä. Suositeltava parenteraalinen annos on noin 0,1 - noin 100 mg/päivä; ensisijainen määrä on noin 0,1 - noin 20 mg/päivä.

Useiden tämän keksinnön yhdisteiden analgeettinen aktiivisuus määritetään edellä esitetyin menetelmin. Yhdisteet ovat alla

esitetyn kaavan mukaisia:



Taulukossa I käytetään seuraavia lyhenteitä: PBQ = fenyylibentsokinonin indusoima vääntely; TF = hännän nykäisy; HP = kuuma levy; RTC = rotan hännän nipistys; ja FJ = sävähdyshypähdys.

Taulukon yksittäiset arvot ovat ED₅₀-arvoja. Luku, jota seuraa toinen sulkeissa oleva luku, ilmoittaa annetulla annoksella havaitun suojaus-%:n. Täten 31 (56) ilmaisee suojauksen olevan 31 % annoksen ollessa 56 mg kehon painon kiloa kohden.

Taulukko I: Analgeettinen aktiivisuus ED₅₀ (mg/kg) tai suojaus-% (mg/kg), anto ihonalaisesti

x	B	R ₂	R ₃	Z	W	PBQ	HP	TF	FJ	RTC
1	cis-OH	H	H	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	1,1		6,8	4,0	4,7
1	trans-OH	H	H	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	3,8				
1	cis-OH	H	trans-CH ₃	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	>56				
1	trans-OH	H	H	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃	C ₆ H ₅	28(56)				
1	cis-OH	H	H	OCH(CH ₃)(CH ₃) ₃	C ₆ H ₅	38				
2	trans-OH	H	H	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	1,53	IAE10*	65(10)	5,4	5,6
2	cis-OH	H	H	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	1,5	27(10)	32(10)	3,5	7,7
0	cis-OH	H	H	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	57(56)				
0	trans-OH	H	H	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	36(56)				
1	trans-OH	trans-CH ₃	H	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	0,5				
1	trans-OH	H	H	O(CH ₂) ₄	C ₆ H ₅	>56				
1	cis-OH	H	H	O(CH ₂) ₄	C ₆ H ₅	<56				
1	cis-OH	trans-CH ₃	H	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	<1				

* IAE10 = inaktiivinen annoksella 10 mg/kg

Niiden aktiivisuus diureettisina aineina määritetään Lipschitz'in ym. menetelmällä, J. Pharmacol. 197 (1943) 97, jossa käytetään koe-eläiminä rottia. Tähän tarkoitukseen käytettävä annosalue on sama kuin edellä on mainittu tässä selostettuja yhdisteitä analgeettisina aineina käytettäessä.

Käyttökelpoisuus ripulilääkkeenä määritetään modifioidulla Neimegeers'in ym:n menetelmällä, Modern Pharmacology-Toxicology, Willem van Bever ja Harbans Lal, Eds. 7 (1976) 68-73. Charles River CD-1-rottia (170-200 g) pidetään ryhmäkopeissa 18 tuntia ennen koetta. Eläimiä pidetään ravinnotta yön ajan, saaden vapaasti vettä, ennen risiiniöljyn antamista. Kokeiltavaa lääkettä annetaan ihonalaisesti tai suun kautta vakiotilavuuksina 5 ml kehon painon kiloa kohden väliaineessa, jossa on 5 % etanolia, 5 % Emulphor EL-620-valmistetta (polyoksietyloitua kasvisöljy-emulgointiainetta, jota toimittaa Antara Chemicals, New York, N.Y.), ja 90 % suolaliuosta, minkä jälkeen tuntia myöhemmin annetaan risiiniöljyä (yksi ml, suun kautta). Eläimet sijoitetaan pieniin erillisiin koppeihin (20,5 x 16 x 21 cm), joissa on riippuvat lankaristikkolattiat. Lankalattioiden alapuolelle on sijoitettu siirrettävä pahvilevy ja siitä tutkitaan tunnin kuluttua risiiniöljyn antamisesta ripulin olemassaolo tai puuttuminen. Kunkin päivän kokeessa käytetään kontrolliryhmänä väliaine/risiiniöljyseoksella käsiteltyä eläinryhmää. Tulokset ilmoitetaan eläinten lukumääränä, jotka ovat saaneet suojan tunnin kuluttua lääkkeen annosta. Yleisesti sanoen annosmäärät, joihin näitä yhdisteitä käytetään ripulilääkkeinä, ovat rinnastettavissa niiden käyttöön analgeettisina aineina.

Tämän keksinnön yhdisteiden rauhoittava vaikutus määritetään antamalla niitä rotille suun kautta annosten ollessa noin 0,1 - noin 50 mg kehon painon kiloa kohden ja havaitsemalla siitä johtuva spontaanisen liikunta-aktiivisuuden vähentyminen. Päivittäinen annosalue on nisäkkäillä välillä noin 0,01 - noin 100 mg.

Kouristusta ehkäisevä vaikutus määritetään antamalla kokeiltavaa yhdistettä ihonalaisesti Swiss-uroshiirille (Charles River), joiden paino on 14-23 g, samantyyppisessä väliaineessa, jota käytettiin tutkittaessa käyttökelpoisuutta ripulilääkkeenä. Kokeessa käytetään viiden hiiren ryhmiä. Päivää ennen koetta hiiriä pidetään ravinnotta yön ajan, mutta ne saavat vapaasti vettä. Käsitellyt suoritetaan antamalla lääkettä 10 ml/kg 25-kaliiperisellä ihonalais-

neulalla. Koe-eläimiä käsitellään kokeiltavalla yhdisteellä ja tunnin kuluttua lääkkeen annosta niille annetaan sähköärsykeisku, 50 mA/60 Hz, transkorneaalisesti. Samanaikaisesti suoritetaan kontrollikokeet, joissa hiirille annetaan kontrollikäsittelynä ainoastaan väliainetta. Sähköärsykeiskukäsittely aiheuttaa voimistuneita koukistuslihaksen kouristuksia kaikissa kontrollihiirissä väiipymisajan ollessa 1,5-3 sekuntia. Suojavaikutus ilmoitetaan kun hiiressä ei esiinny voimistuneita koukistajalihaksen kouristuksia 10 sekunnin kuluessa sähköärsykeiskun annosta.

Tuskaisuutta ehkäisevä vaikutus määritetään muuten samalla tavalla kuin arvioitaessa kouristusta ehkäisevä vaikutus, mutta annettu ärsykeaine on pentyleenitetratsoli, jota annetaan 120 mg/kg vatsaontelon sisäisesti. Tämä käsittely aiheuttaa nykiviä kouristuksia viimeistään minuutin kuluttua useammalla kuin 95 %:lla käsitellyistä kontrollihiiristä. Suojavaikutus ilmoitetaan kun kouristuksen toteamiseen kulunut aika on kasvanut ainakin kaksinkertaiseksi lääkkeellä suoritettun esikäsittelyn ansiosta.

Rauhoittava/lamaantumista osoittava vaikutus määritetään käsittelemällä kuuden hiiren ryhmiä antamalla niille ihonalaisena ruiskeena erilaisin annoksin kokeiltavia aineita. 30 ja 60 minuutin kuluttua käsittelystä hiiret sijoitetaan pyörivälle tangolle minuutin ajaksi ja arvioidaan niiden suorituskyky pyörivällä tangolla. Hiiren kykenemättömyys pysytellä pyörivällä tangolla katsotaan todisteeksi rauhoittavasta/lamaantumista osoittavasta vaikutuksesta.

Esimerkki 1

3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-fenyyl)-sykloheksanoni (lähtöaine)

A. Liuos, jossa oli 75,0 g (0,193 moolia) 2-(3-bentsyylioksi-4-bromifenyyl)-2-metyylioktaania 200 ml:ssa tetrahydrofuraania lisättiin hitaasti 9,25 grammaan (0,386 moolia) 70-80 mesh'in magnesiummetallia. Saatua seosta kiehutettiin 20 minuuttia ja sitten jäädytettiin -18°C :seen. Lisättiin kuprojodidia (1,84 g, 9,7 mmoolia) ja sekoittamista jatkettiin 10 minuuttia. Saatuun seokseen lisättiin hitaasti liuos, jossa oli 18,5 g (0,193 moolia) 2-sykloheksen-1-onia 40 ml:ssa tetrahydrofuraania sellaisella nopeudella, että reaktiolämpötila saatiin pysymään -3°C :n alapuolella suolajää seoksella jäädyttäen. Reaktioseosta sekoitettiin vielä 30 mi-

nuutin ajan ($t < 0^{\circ}\text{C}$) ja sitten se lisättiin 500 ml:aan 2n suolahappoa ja 2 litraan jäävettä. Reaktioseos uutettiin kolme kertaa 500 ml:n eetterierillä. Yhdistetyt uutteet pestiin kahdesti 100 ml:n vesierillä, kahdesti 100 ml:n erillä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin öljyksi. Öljy puhdistettiin kromatograafisesti kolonnissa, jossa oli 1,6 kg silikageeliä, eluoimalla 20 %:lla eetteri-sykloheksaaniseoksella, jolloin saatiin 62,5 g (79,7 %) tuotetta öljynä.

IR: (CHCl_3) 1709, 1613 ja 1575 cm^{-1} .

MS: m/e 406 (M^+), 362, 321, 315 ja 91.

B. Sopivista 2-bentsyylioksi-4-Z-W-bromibentseenistä ja sopivista sykloalkenoneista valmistettiin edellä esitetyn menetelmän mukaisesti alla lueteltuja yhdisteitä (lähtöaineita):

3-{2-bentsyylioksi-4- Λ -(5-fenyylipentyylioksi)7-fenyylisykloheksanonia öljynä (3,6 g, 87 %) 2-bentsyylioksi-4- Λ -(5-fenyylipentyylioksi)7-bromibentseenistä (4,0 g, 9,4 mmoolia),

IR: (CHCl_3) 1712, 1616 ja 1592 cm^{-1} ,

MS: m/e 422 (M^+), 315, 323, 296, 278, 253, 205 ja 91;

trans-3- Λ -bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-fenyyli7-4-metyylisykloheksanonia öljynä (5,11 g, 61 %) 2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)bromibentseenistä (7,83 g, 0,0201 moolia) ja 4-metyylisykloheks-2-enonista (2,21 g, 0,0201 moolia),

IR: (CHCl_3) 1712, 1613 ja 1575 cm^{-1} ,

MS: m/e 420 (M^+), 363, 335, 329, 273, 271 ja 91;

3- Λ -bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli7-syklopentanonia öljynä (3,5 g, 58 %) 2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)bromibentseenistä (6,00 g, 15,4 mmoolia); $R_f = 0,43$ (0,25 mm silikageeliä, eluoitu eetteri/heksaaniseoksella 1:1);

3- Λ -bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli7-sykloheptanonia öljynä (2,94 g; 46 %) 2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)bromibentseenistä (6,00 g, 15,4 mmoolia) ja sykloheptenonista (1,69 g, 15,4 mmoolia);

3-(2,4-dibentsyylioksifenyyli)sykloheksanonia kiinteänä aineena (17,9 g, 40 %), sp. $108-109^{\circ}\text{C}$; 1-bromi-2,4-dibentsyylioksibentseenistä (43 g, 0,116 moolia) ja sykloheks-2-enonista (11,1 g, 0,116 moolia), tuote kiteytettiin uudelleen eetteri/pentaaniseoksesta,

IR: (CHCl₃) 1709, 1618 ja 1595 cm⁻¹,

MS:m/e 295, 181 ja 91,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₆H₂₆O₃: C, 80,80; H, 6,78 %,

saatu: C, 80,88; H, 6,80 %;

3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylioktyyli)fenyyli)-sykloheksanonia öljynä (5,0 g, 46 %) 2-(3-bentsyylioksi-4-bromifenyyli)-2-metyylinonaanista (10,4 g, 0,0258 moolia) ja 2-sykloheksen-1-onista (2,48 g, 0,0258 moolia),

IR: (CHCl₃) 1715, 1618 ja 1577 cm⁻¹,

MS: m/e 420 (M⁺), 377, 329 ja 321;

3-(2-bentsyylioksi-4-t-butyylifenyli)-sykloheksanonia öljynä (27,6 g, 58 %) 2-(3-bentsyylioksi-4-bromifenyyli)-2-metyylipropanista (45,4 g, 0,142 moolia) ja 2-sykloheksen-1-onista (13,9 g, 0,145 moolia),

IR: (CHCl₃) 1724, 1623, ja 1582 cm⁻¹,

MS: 336 (M⁺), 321, 293, 245 ja 91;

3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylipropyli)fenyyli)-sykloheksanonia öljynä (15,8 g, 63 %) 2-(3-bentsyylioksi-4-bromifenyyli)-2-metyylibutaanista (24,0 g, 0,0721 moolia) ja 2-sykloheksen-1-onista (7,06 g, 0,0735 moolia),

IR: (CHCl₃) 1718, 1618 ja 1575 cm⁻¹,

MS: m/e 350 (M⁺), 335, 321, 307, 259 ja 91;

3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylibutyli)fenyyli)-sykloheksanonia öljynä (15,1 g, 42 %) 2-(3-bentsyylioksi-4-bromifenyyli)-2-metyylipentaanista (34,8 g, 0,100 moolia) ja 2-sykloheksen-1-onista (10,5 g, 0,110 moolia),

IR: (CHCl₃) 1736, 1631 ja 1592 cm⁻¹,

MS: m/e 364 (M⁺), 321, 273, ja 91;

trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyli)fenyyli)-4-propenyli)-sykloheksanonia öljynä (58,3 g, 70 %) 1-bromi-2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyli)bromibentseenistä (73,0 g, 0,188 moolia) ja 4-(2-propenyli)-2-sykloheksen-1-onista (25,5 g, 0,188 moolia),

IR: (CHCl₃) 1712, 1645, 1613 ja 1575 cm⁻¹,

MS: m/e 446 (M⁺), 360, 354 ja 91;

3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylipentyli)fenyyli)-sykloheksanonia öljynä (11,5 g, 37 %) 2-(3-bentsyylioksi-4-bromifenyyli)-2-metyyliheksaanista (29,6 g, 0,0818 moolia) ja 2-sykloheksen-1-onista (8,63 g, 0,09 moolia),

IR: (CHCl₃) 1730, 1629 ja 1592 cm⁻¹,
MS: m/e 378 (M⁺), 335, 321, 287 ja 91;

3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheksyyli)fenyyli)-sykloheksanonia öljynä (11,0 g, 35 %) 2-(3-bentsyylioksi-4-bromifenyyli)-2-metyyliheptaanista (30,2 g, 0,0806 moolia) ja 2-sykloheksen-1-onista (8,5 g, 0,0886 moolia),

IR: (CHCl₃) 1715, 1623 ja 1585 cm⁻¹,
MS: m/e 392 (M⁺), 348, 321, 301, 259 ja 91;

3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylinonyyli)fenyyli)-sykloheksanonia öljynä (13,5 g, 43 %) 2-(3-bentsyylioksi-4-bromifenyyli)-2-metyylidekaanista (30,5 g, 0,073 moolia) ja 2-sykloheksen-1-onista (7,71 g, 0,0803 moolia),

IR: (CHCl₃) 1715, 1623, ja 1582 cm⁻¹,
MS: m/e 434 (M⁺), 342, 321 ja 91;

3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylidekyyli)fenyyli)-sykloheksanonia öljynä (7,0 g, 17 %) 2-(3-bentsyylioksi-4-bromifenyyli)-2-metyyliundekaanista (40,0 g, 0,0928 moolia) ja 2-sykloheksen-1-onista (9,8 g, 0,102 moolia),

IR: (CHCl₃) 1715, 1623 ja 1585 cm⁻¹,
MS: m/e 448 (M⁺), 321 ja 91;

3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliundekyyli)fenyyli)-sykloheksanonia öljynä (11,5 g, 40 %) 2-(3-bentsyylioksi-4-bromifenyyli)-2-metyylidodekaanista (27,5 g, 0,062 moolia) ja 2-sykloheksen-1-onista (6,68 g, 0,0682 moolia),

IR: (CHCl₃) 1718, 1623 ja 1585 cm⁻¹,
MS: m/e 462 (M⁺), 417, 371, 321 ja 91;

3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-syklooktanonia öljynä (10,6 g, 63 %) 2-(3-bentsyylioksi-4-bromifenyyli)-2-metyylioktaanista (15,0 g, 38,6 mmoolia) ja 2-syklo-okten-1-onista (4,78 g, 38,6 mmoolia),

IR: (CHCl₃) 1715, 1629 ja 1587 cm⁻¹,
MS: m/e 434 (M⁺), 477, 363, 349, 343, 326 ja 91.

Esimerkki 2 (lähtöaine)

3-[4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli]sykloheksanoni

A. Seosta, jossa oli 19,5 g (0,0468 moolia) 3-[2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli]sykloheksanonia, 12,3 g natriumvetykarbonaattia, 3,00 g 10 %:sta palladium-hiiltä ja 250 ml etanolia, sekoitettiin yhden ilmakehän vetypaineen alaisena 1,5 tuntia. Sitten reaktioseos suodatettiin piimaan läpi etyyliasetatin avulla ja suodos haihdutettiin kiinteäksi aineeksi. Raaka kiinteä aine puhdistettiin kromatograafisesti kolonnissa, jossa oli 280 g silikageeliä eluimalla 20 %:lla eetteri/sykloheksaaniseoksella, jolloin saatiin kiinteätä ainetta. Kiteyttämällä tämä kiinteä aine uudelleen vesipitoisesta metanolista saatiin 9,1 g (62 %) otsikon tuotetta, sp. 87°C, pääasiallisesti hemiketaali-muodossa.

IR: (KBr) 3226, 1629 ja 1580 cm^{-1} ,

(CHCl_3) 3571, 3289, 1704, 1623 ja 1575 cm^{-1} ,

MS: m/e 316 (M^+), 298, 273 ja 231,

analyysi: laskettu yhdisteelle $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2$: C, 79,70; H, 10,19,

saatu:

C, 79,69; H, 9,89.

B. Edellä esitetty menetelmä toistettiin käyttämällä kuitenkin sopivia esimerkin 1 reagensseja, jolloin saatiin valmistetuksi seuraavia lähtöaineita:

3-[4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli]-3-metyyli-
sykloheksanonia öljynä (54 mg, 86 %) 80 mg:sta (0,19 moolia)

3-[2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli]-3-metyyli-
sykloheksanonia,

IR: (CHCl_3) 3597, 3390, 1623 ja 1572 cm^{-1} ,

MS: m/e 330 (M^+), 315, 287 ja 245;

trans-3-[4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli]-4-
metyylisykloheksanonia (825 mg, 99 %), sp. 62-64°C, (kiteytetty
uudelleen pentaanista) trans-3-[2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyli-
heptyyli)fenyyli]-4-metyylisykloheksanonista (1,05 g, 2,50 moolia),

IR: (CHCl_3) 3571, 3333, 1721 (heikko), 1626 ja 1577 cm^{-1} ,

MS: m/e 330 (M^+), 312, 288, 273, 245, 203 ja 161,

analyysi: laskettu yhdisteelle $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_2$: C, 79,97; H, 10,37,

saatu:

C, 80,33; H, 10,30;

3- $\overline{4}$ -(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyylisykloheptanonia (0,54 g, 47 %), sp. 61-62°C (pentaanista) 3- $\overline{2}$ -bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyylisyklopentanonista (1,50 g, 3,83 mmoolia),

IR: (KBr) 3279, 1739, 1621 ja 1577 cm⁻¹,

MS: m/e 302 (M⁺), 283, 217, 189, 175 ja 161,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₀H₃₀O₂: C, 79,42; H, 10,00,

saatu: C, 79,65; H, 10,03;

3- $\overline{4}$ -(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyylisykloheptanonia (795 mg, 63 %), sp. 78-79°C (pentaanista) 3- $\overline{2}$ -bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyylisykloheptanonista (1,60 g, 3,80 mmoolia),

IR: (CHCl₃) 3571, 3289, 1701, 1621, 1605 ja 1577 cm⁻¹,

MS: m/e 330 (M⁺) ja 245,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₂H₃₄O₂: C, 79,95; H, 10,37,

saatu: C, 79,60; H, 10,33;

kvantitatiivisin saannoin 3- $\overline{2}$ -hydroksi-4-(2-(5-fenyylipentyylioksi-fenyylisykloheksanonia öljynä 3- $\overline{2}$ -bentsyylioksi-4-(2-(5-fenyylipentyylioksi))fenyylisykloheksanonista (1,0 g, 2,26 mmoolia),

IR: (CHCl₃) 3571, 3333, 1709, 1623 ja 1587 cm⁻¹,

MS: m/e 352 (M⁺), 206, 188 ja 91;

3- $\overline{4}$ -(1,1-dimetyylioktyyli)-2-hydroksifenyylisykloheksanonia (0,75 g, 48 %) 2,00 grammasta (4,76 mmoolia) 3- $\overline{2}$ -bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylioktyyli)fenyylisykloheksanonia, sp.: 78-80°C (pentaanista),

IR: (CHCl₃) 3571, 3333, 1709 (heikko), 1620 ja 1577 cm⁻¹,

MS: m/e 330 (M⁺), 314, 312, 287 ja 231,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₂H₃₄O₂: C, 79,95; H, 10,37 %,

saatu: C, 79,97; H, 9,99 %;

3-(4-t-butyyli-2-hydroksifenyylisykloheksanonia (4,22 g, 58 %) 3-(2-bentsyylioksi-4-t-butyylifenyylisykloheksanonista (10,0 g, 0,0298 moolia),

sp.: 177-178°C (isopropyylieetteristä),

IR: (KBr) 3279, 1639 ja 1592 cm^{-1} ,

MS: m/e 246 (M^+), 231, 228, 215, 213, 203, 189, 176 ja 161;

3-(4-(1,1-dimetyylipropyli)-2-hydroksifenyyli)sykloheksanonia (2,52 g, 45 %) 3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylipropyli)-fenyyli)sykloheksanonista (7,50 g, 0,0214 moolia),

sp.: 165-166°C (isopropyylieetteristä),

IR: (CHCl_3) 3636, 3401, 1724 (heikko), 1634 ja 1587 cm^{-1} ,

MS: m/e 260 (M^+), 242, 231, 217, 213 ja 161,

analyysi: laskettu yhdisteelle $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2$: C, 78,42; H, 9,29 %,

saatu: C, 78,17; H, 9,22 %;

3-(4-(1,1-dimetyylibutyli)-2-hydroksifenyyli)sykloheksanonia (0,6 g, 11 %) 3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylibutyli)fenyyli)sykloheksanonista (7,00 g, 0,0192 moolia),

sp.: 101-102°C (isopropyylieetteristä),

IR: (CHCl_3) 3636, 3401, 1724 (heikko), 1634 ja 1585 cm^{-1} ,

MS: m/e 274 (M^+), 256, 231 ja 213,

analyysi: laskettu yhdisteelle $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2$: C, 78,79; H, 9,55 %,

saatu: C, 78,78; H, 9,21 %;

trans-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyli)-2-hydroksifenyyli)-4-propyyli-
sykloheksanonia (1,0 g, 76 %) öljynä trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyli)fenyyli)-4-(2-propenyli)sykloheksanonista (1,65 g, 3,69 mmoolia),

IR: (CHCl_3) 3610, 3390, 1718 (heikko), 1629 ja 1577 cm^{-1} ,

MS: m/e 358 (M^+), 340, 288, 273, 255, 203 ja 161;

3-(4-(1,1-dimetyylipentyli)-2-hydroksifenyyli)sykloheksanonia
(4,0 g, 95 %) 3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylipentyli)fenyyli)sykloheksanonista (5,5 g, 0,0146 moolia),

sp.: 124,5 - 125,5°C (pentaanista),

IR: (CHCl_3) 3623, 3378, 1718 (heikko), 1634 ja 1587 cm^{-1} ,

MS: m/e 288 (M^+), 245 ja 231,

analyysi: laskettu yhdisteelle $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2$: C, 79,12; H, 9,79 %,

saatu: C, 79,32; H, 9,53 %;

3-(4-(1,1-dimetyyliheksyyli)-2-hydroksifenyyli)sykloheksanonia
(kvantitatiivisesti) 3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheksyyli)-fenyyli)sykloheksanonista (2,0 g, 5,1 mmoolia),

sp.: 82-83°C,

IR: (CHCl₃) 3636, 1734, 1616 ja 1585 cm⁻¹,

MS: m/3 302 (M⁺), 284, 259 ja 231,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₀H₃₀O₂: C, 79,42; H, 10,00 %;

saatu: C, 79,16; H, 9,75 %;

3-(4-(1,1-dimetyyli-nonyyli)-2-hydroksifenyyli)sykloheksanonia

(2,4 g, 61 %) 3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyli-nonyyli)fenyyli)sykloheksanonista (5,0 g, 11,5 mmoolia),

sp.: 72-73°C,

IR: (CHCl₃) 3650, 3413, 1721 (heikko), 1639 ja 1595 cm⁻¹,

HRMS: m/e 344,2691, (M⁺, C₂₃H₃₆O₂), 326,2570 ja 301,2168;

3-(4-(1,1-dimetyylidekyyli)-2-hydroksifenyyli)sykloheksanonia (880 mg,

55 %) 3-(2-bentsyylioksi-3-(1,1-dimetyylidekyyli)fenyyli)sykloheksanonista (2,0 g, 4,46 mmoolia),

sp.: 78-79°C,

IR: (CHCl₃) 3623, 1629, 1616 ja 1587 cm⁻¹,

HRMS: m/e 358,2836 (M⁺, C₂₄H₃₈O₂);

3-(4-(1,1-dimetyyliundekyyli)-2-hydroksifenyyli)sykloheksanonia

(1,49 g, 46 %) 3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliundekyyli)fenyyli)sykloheksanonista (4,00 g, 8,66 mmoolia),

sp.: 72-73°C,

IR: (KBr) 3268, 1629 ja 1580 cm⁻¹,

MS: m/e 372 (M⁺), 354, 329 ja 231,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₅H₄₀O₂: C, 80,59; H, 10,82 %;

saatu: C, 80,70; H, 10,84 %;

3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli)syklo-oktanonia

(1,92 g, 81 %) 3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)syklo-oktanonista (3,02 g, 6,95 mmoolia),

sp.: 118°C,

IR: (CHCl₃) 3623, 3356, 1709, 1629 ja 1587 cm⁻¹,

MS: m/e 344 (M⁺), 329, 326, 283, 273, 259 ja 241,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₃H₃₆O₂: C, 80,18; H, 10,53 %;

saatu: C, 79,92; H, 10,37 %;

3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli)-4-metyyli-2-syklo-

heksen-1-onia (1,15 g, 70 %) 3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-4-metyyli-2-sykloheksen-1-onista (2,10 g, 5,02 mmoolia),

sp.: 111°C. (di-isopropylietteri-petrolieetteri-seoksesta),

IR: (CHCl₃) 3534, 3279, 1667, 1623 ja 1567 cm⁻¹,

MS: m/e 328 (M⁺), 313 ja 243,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₂H₃₂O₂: C, 80,44; H, 9,83 %,
saatu: C, 80,35; H, 9,67 %.

Esimerkki 3

cis-3-[2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-fenyyl]-
sykloheksanoli ja trans-isomeeri (lopputuote)

A. -40°C:ssa olevaan liuokseen, jossa oli 43,0 g (0,106 moolia) 3-[2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyl]sykloheksanonia 500 ml:ssa metanolia ja 15 ml tetrahydrofuraania lisättiin, kolmena eränä, 8,05 g (0,212 moolia) natriumboorihydridiä. Reaktioseosta sekoitettiin tunnin ajan -40°C:ssa, annettiin lämmettä -10°C:seen ja reaktio keskeytettiin lisäämällä 100 ml kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Reaktioseos lisättiin 1500 ml:aan vettä ja uutettiin kolme kertaa 450 ml:n eetterierillä. Yhdistetyt eetteriuutteet pestiin kolmella 100 ml:n vesierällä ja kahdella 200 ml:n erillä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin öljyksi. Öljy puhdistettiin kromatograafisesti kolonnissa, jossa oli 400 g silikageeliä eluoimalla 20 %:sella eetteri/sykloheksaani-seoksella, jolloin saatiin, eluoitusjärjestyksessä, 5,0 g (12 %) trans-3-[2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-fenyyl]sykloheksanolia,

IR: (CHCl₃) 3636, 3497, 1629 ja 1587 cm⁻¹,

MS: m/e 408 (M⁺), 393, 390, 323 ja 91,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₈H₄₀O₂: C, 82,30; H, 9,87 %,
saatu: C, 81,98; H, 9,82,

ja 22,2 g (51 %) cis-3-[2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-fenyyl]sykloheksanolia,

sp.: 75,5 - 76,5°C.

IR: (CHCl₃) 3636, 3497, 1629 ja 1587 cm⁻¹,

MS: m/e 408 (M⁺), 393, 390, 323 ja 91,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₈H₄₀O₂: C, 82,30; H, 9,87 %,
saatu: C, 81,95; H, 9,74 %.

B. Seuraavia lopputuoteyhdisteitä valmistettiin samalla tavalla sopivista esimerkin 1 ketoneista:

kvantitatiivisin saannoin Z-3-[2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyl]-3-metyylisykloheksanolia öljynä 3-[2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyl]-3-metyylisykloheksanonista (200 mg, 0,476 mmoolia),

IR: (CHCl₃) 3546, 3378, 1603 ja 1555 cm⁻¹,

MS: m/e 422 (M⁺), 337, 314, 299, 271 ja 229;

trans,trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-fenyyli)-4-metyylisykloheksanolia (0,225 g, 14 %) öljynä ja 1,19 g (74 %)

cis,trans-isomeeria trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyli-heptyyli)-fenyyli)-4-metyylisykloheksanonista (1,6 g, 3,8 mmoolia);

trans,trans:

PMR: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 0,80 (m, päässä oleva sivuketju-metyyli ja C-4-metyyli), 1,27 (s, gem dimetyyli), 3,12 (m, bentsyyli-metiini), 4,20 (m, karbinoli-metiini), 5,13 (s, bentsyylietteri-metyleeni), 6,95 (m, aryyli-H) 7,15 (d, J=8Hz, aryyli-H) ja 7,48 (bs, fenyyli-H),

IR: (CHCl₃) 3413, 1616 ja 1575 cm⁻¹,

MS: m/e 422 (M⁺), 407, 337, 314, 272, 229 ja 91;

cis,trans:

PMR: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 0,70 (d, J=6Hz, C-4-metyyli), 0,85 (m, päässä oleva sivuketju-metyyli), 1,29 (s, gem dimetyyli), 2,81 (m, bentsyyli-metiini), 3,75 (m, karbinoli-metiini), 5,13 (s, bentsyylietteri-metyleeni), 6,93 (m, aryyli-H), 7,15 (d, J=8 Hz, aryyli-H) ja 7,43 (bs, fenyyli-H),

IR: (CHCl₃) 3571, 3390, 1618 ja 1577 cm⁻¹,

MS: m/e 422, 337, 314, 272, 229 ja 91;

cis- ja trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-syklopentanoliseosta (1,1 g, 85 %) öljynä 3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-syklopentanonista (1,32 g, 3,37 mmoolia),

MS: m/e 394 (M⁺), 379, 376, 309 ja 91;

trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-sykloheptanolia (695 mg, 49 %) ja 380 mg (27 %) cis-isomeeria öljyinä 3-(2-bentsyylioksi-4-(1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)sykloheptanonista (1,40 g, 3,33 mmoolia);

Cis:

PMR: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 0,85 (m, sivuketjun päässä oleva metyyli), 1,30 (s, gem dimetyyli), 3,15 (m, bentsyyli-metiini), 3,90 (m, karbinoli-metiini), 5,15 (s, bentsyylietteri-metyleeni), 6,8-7,4 (m, aryyli-H) ja 7,45 (bs, fenyyli-H),

IR: (CHCl₃) 3571, 3448, 1613 ja 1572 cm⁻¹,

MS: m/e 422 (M⁺), 337, 314, 229 ja 91;

trans:

PMR: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 0,86 (m, päässä oleva metyyli), 1,26 (s, gem dimetyyli), 3,41 (m, bentsyyli-metiini), 4,10 (m, karbinoli-metiini), 5,17 (s, bentsyyli-metyleeni), 6,7-7,2 (m, aryyli-H), 7,18 (d, J=8Hz, aryyli-H), ja 7,45 (bs, fenyyli-H),

IR: (CHCl₃) 3534, 3390, 1613 ja 1572 cm⁻¹,

MS: m/e 422 (M⁺), 337, 331, 314, 246, 229 ja 91;

cis-3-(2-bentsyylioksi-4-(2(5-fenyylipentyylioksi))fenyyli)sykloheksanolia (1,51 g, 76 %) ja trans-isomeeria (0,379 g, 19 %) öljyinnä 3-(2-bentsyylioksi-4-(2-(5-fenyylipentyylioksi))-fenyyli)sykloheksanonista (2,0 g, 4,52 mmoolia));

trans:

PMR: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 1,28 (d, J= 6Hz, metyyli), 2,68 (m, bentsyyli-metyleeni), 3,45 (m, bentsyyli-metiini), 4,22 (m, karbinoli-metiini), 4,30 (m, sivuketju-metiini), 5,09 (s, bentsyylieetteri-metyleeni), 6,45 (dd, J=8 ja 2Hz, aryyli-H), 6,55 (bs, aryyli-H), 7,10 (d, J=8Hz, aryyli-H), 7,25 (s, fenyyli-H) ja 7,45 (bs, fenyyli-H),

IR: (CHCl₃) 3571, 3448, 1613 ja 1590 cm⁻¹,

MS: m/e 444 (M⁺), 298, 280, 190 ja 91;

cis:

PMR: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 1,25 (d, J=6Hz, metyyli), 3,0 (m, bentsyyli-metiini), 3,77 (m, karbinoli-metiini), 4,38 (m, sivuketjun metiini), 5,10 (s, bentsyylieetteri-metiini), 6,50 (dd, J=8 ja 2Hz, aryyli-H), 6,58 (bs, aryyli-H), 7,12 (d, J=8Hz, aryyli-H), 7,32 (s, fenyyli-H) ja 7,43 (s, fenyyli-H),

IR: (CHCl₃) 3571, 3390, 1613 ja 1587 cm⁻¹,

MS: m/e 444 (M⁺), 298, 190 ja 91;

cis-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylioktyyli)fenyyli)sykloheksanolia (1,35 g, 45 %) ja trans-isomeeria (0,34 g, 11 %) 3,00 g:sta (7,14 mmoolia) 3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylioktyyli)fenyyli)sykloheksanonista ja 0,90 grammasta (30 %) cis-trans-seosta;

trans:

PMR: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 0,87 (m, päässä olevan sivuketjun metyyli), 1,25 (s, gem dimetyyli), 3,50 (m, bentsyyli-metiini), 4,22 (m, karbinoli-metiini), 5,15 (s, bentsyylieetteri-metyleeni) ja 6,8 - 7,6 (m, aryyli-H ja fenyyli-H),

IR: (CHCl₃) 3497, 1623 ja 1582 cm⁻¹,

MS: m/e 422 (M⁺) ja 323;

cis:

PMR: $\int_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 0,85 (m, päässä oleva sivuketjun metyyli), 1,25 (s, gem dimetyyli), 3,10 (m, bentsyyli-metiini), 3,75 (m, karbinoli-metiini), 5,12 (s, bentsyylieetteri-metyleenä), 6,91 (dd, J=8 ja 2 Hz, aryyli-H), 6,91 (d, J=2Hz, aryyli-H), 7,17 (d, J=8Hz, aryyli-H) ja 7,42 (bs, fenyyli-H),
 IR: (CHCl₃) 3571, 3425, 1618 ja 1577 cm⁻¹,
 MS: m/e 422 (M⁺) ja 323;

cis-3-(2-bentsyylioksi-4-t-butyylifenyylisykloheksanolia (7,18 g, 59 %) ja trans-isomeeria (1,33 g, 11 %), ja 1,5 g (12 %) cis- ja trans-isomeerien seosta 12,0 grammasta (0,0357 moolia) 3-(2-bentsyylioksi-4-t-butyylifenyylisykloheksanonia;

cis:

sp.: 78-79°C (heksaanista)

PMR: $\int_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 1,30 (s, t-butyyli), 3,10 (m, bentsyyli-metiini), 3,72 (m, karbinoli-metiini), 5,12 (s, bentsyylieetteri-metyleenä), 6,97 (d, J=2Hz, aryyli-H), 6,97 (dd, J=8 ja 2 Hz, aryyli-H), 7,17 (d, J=8Hz, aryyli-H) ja 7,40 (bs, fenyyli-H),
 IR: (CHCl₃) 3636, 3472, 1621 ja 1582 cm⁻¹,
 MS: m/e 338 (M⁺), 323, 320, 230, 215 ja 91,
 analyysi: laskettu yhdisteellä C₂₃H₃₀O₂: C, 81,61; H, 8,93 %,
 saatu: C, 81,79; H, 7,77%;

trans:

PMR: $\int_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 1,23 (s, t-butyyli), 3,50 (m, bentsyyli-metiini), 4,20 (m, karbinoli-metiini), 5,02 (s, bentsyylieetteri-metyleenä) ja 6,8-7,4 (m, aryyli-H ja fenyyli-H),
 IR: (CHCl₃) 3650, 3472, 1626 ja 1587 cm⁻¹,
 MS: m/e 338 (M⁺), 323, 320, 230 ja 91;

cis-3-{2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylipropyli)fenyyli}-sykloheksanolia (6,3 g, 78 %) ja trans-isomeeria (1,0 g, 12 %) öljyinä 8,0 grammasta (0,0229 moolia) 3-{2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylipropyli)fenyyli}-sykloheksanonia;

cis:

PMR: $\int_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 0,67 (t, J=7Hz, päätemetyyli), 1,26 (s, gem dimetyyli), 3,05 (m, bentsyyli-metiini), 3,75 (m, karbinoli-metiini), 5,15 (s, bentsyylieetteri-metyleenä), 6,92 (d, J=2, aryyli-H), 6,92 (dd, J=8 ja 2H, aryyli-H), aryyli-H) ja 7,42 (bs, fenyyli-H),
 IR: (CHCl₃) 3636, 3344, 1626 ja 1587 cm⁻¹,
 MS: m/e 352 (M⁺), 337, 334, 323, 244, 215 ja 91;

trans:

IR: (CHCl₃) 3636, 1626 ja 1587 cm⁻¹,

MS: m/e 352 (M⁺), 337, 334, 323, 244, 215 ja 91;

cis-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyllibutyli)fenyyli)-sykloheksanolia (4,16 g, 52%) ja trans-isomeeria (0,88 g, 11 %), ja 0,49 g (6,1 %) cis- ja trans-isomeerien seosta öljyinä 8,0 grammasta (0,022 moolia) 3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyllibutyli)fenyyli)-sykloheksanonia;

cis:

PMR: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 0,80 (m, päätemetyyli), 1,23 (s, gem dimetyyli), 3,05 (m, bentsyyli-metiini), 3,70 (m, karbinoli-metiini), 5,08 (s, bentsyylietteri-metyleeni), 6,86 (d, J=2Hz, aryyli-H), 6,86 (dd, J=8 ja 2 Hz, aryyli-H), 7,11 (d, J=8Hz, aryyli-H) ja 7,35 (bs, fenyyli-H),

IR: (CHCl₃) 3623, 3448, 1621 ja 1582 cm⁻¹,

MS: m/e 366 (M⁺), 351, 348, 323, 258, 215 ja 91;

trans:

PMR: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 0,83 (m, päätemetyyli), 1,22 (s, gem dimetyyli), 3,40 (m, bentsyyli-metiini), 4,18 (m, karbinoli-metiini), 5,09 (s, bentsyylietteri-metyleeni), 6,86 (d, J=2Hz, aryyli-H), 6,86 (dd, J=8 ja 2Hz, aryyli-H), 7,11 (d, J=8Hz, aryyli-H) ja 7,39 (m, fenyyli-H),

IR: (CHCl₃) 3623, 3472, 1623 ja 1585 cm⁻¹,

MS: m/e 366 (M⁺), 351, 348, 323, 258, 215 ja 91;

trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylliheptyyli)fenyyli)-cis-4-(2-propenyli)sykloheksanolia (1,9 g, 13 %) ja cis-3,trans-4-isomeeria (7,3 g, 51 %) öljyinä trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylliheptyyli)fenyyli)-4-(2-propenyli)sykloheksanonista (14,3 g, 32,1 mmoolia); silikageeliltä pentaani)etteri-seoksella 2:1 eluoitaessa saatiin ensin öljynä otsikon yhdistettä ja sen jälkeen cis-3, trans-4-isomeeria;

trans-3,cis-4-isomeeri:

IR: (CHCl₃) 3559, 3401, 1639, 1608 ja 1567 cm⁻¹,

MS: m/e 448 (M⁺), 433, 430, 363, 406 ja 91,

PMR: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 0,82 (m, päätemetyyli), 1,25 (s, gem dimetyyli), 3,30 (m, bentsyyli-metiini), 4,12 (m, karbinoli-metiini), 4,6-5,0 (m, vinyyli-H), 5,06 (s, bentsyyli-metyleeni), 5,2-6,1 (m, vinyyli-H), 6,82 (d, J=2Hz, aryyli-H), 6,82 (dd, J=8 ja 2Hz, aryyli-H), 7,07 (d, J=8Hz, aryyli-H) ja 7,38 (bs, fenyyli);

cis-3,trans-4-isomeeri:

IR: (CHCl₃) 3571, 3401, 1639, 1610 ja 1572 cm⁻¹,

MS: m/e 448 (M⁺), 406, 363 ja 91,

PMR: $\int_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 0,82 (m, päätemetyyli), 1,22 (s, gem dimetyyli), 2,90 (m, bentsyyli-metiini), 3,73 (m, karbinoli-metiini), 4,6-5,1 (m, vinyyli-H), 5,02 (s, bentsyyli-metyleenä), 5,3-6,3 (m, vinyyli-H), 6,75 (d, J=2Hz, aryyli-H), 6,75 (dd, J=8 ja 2Hz, aryyli-H), 6,99 (d, J=8Hz, aryyli-H) ja 7,25 (bs, fenyyli);

cis-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-trans-4-(2-butenyyli)sykloheksanolia (495 mg, 82 %) ja trans-3,cis-4-isomeeria (105 mg, 18 %) trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-(2-butenyyli)-sykloheksanonista (600 mg, 1,30 mmoolia), trans-3,cis-4-isomeeri eluoitui ensin;

trans-3,cis-4-isomeeri:

MS: m/e 462 (M⁺), 447, 444, 377 ja 91;

cis-3,trans-4-isomeeri:

IR: (CHCl₃) 3610, 3448, 1618 ja 1577 cm⁻¹,

MS: m/e 462 (M⁺), 447, 444, 377 ja 91;

cis-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-trans-4-(2-pentenyyli)sykloheksanolia ja trans-3,cis-4-isomeeria trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-4-(2-pentenyyli)-sykloheksanonista (497 mg, 1,04 mmoolia); eluoitaessa saatiin ensin 84 mg (17 %) trans-3,cis-4-isomeeria (Rf = 0,26, silikageeli, 33 % eetteri/pentaani-seos) ja sitten 363 mg (73 %) cis-3,trans-4-isomeeria (Rf = 0,13, silikageeli 33 % eetteri/pentaani-seos); cis-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylipentyyli)fenyyli)-sykloheksanolia (5,0 g, 83 %) ja trans-isomeeria (0,60 g, 10 %) öljyinä 3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylipentyyli)fenyyli)sykloheksanonista (6,0 g, 58 mmoolia);

trans:

IR: (CHCl₃) 3636, 3497, 1623 ja 1582 cm⁻¹,

MS: m/e 380 (M⁺),

PMR: $\int_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 0,83 (m, päätemetyyli), 1,24 (s, gem dimetyyli), 3,5 (m, bentsyyli-metiini), 4,20 (m, karbinoli-metiini), 5,09 (s, bentsyyli-metyleenä) ja 6,8-7,6 (m, aryyli-H);

cis:

IR: (CHCl₃) 3636, 1621 ja 1580 cm⁻¹,

MS: m/e 380 (M⁺),

PMR: $\int_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 0,75 (m, päätemetyyli), 1,14 (s, gem dimetyyli), 2,90

(m, bentsyyli-metiini), 3,52 (m, karbinoli-metiini), 4,80 (s, bentsyylimetyleeni), 6,49 (dd, J=8 ja 2Hz, aryyli-H), 6,49 (d, J=2Hz, aryyli-H), 6,72 (d, J=8Hz, aryyli-H) ja 6,96 (bs, fenyyl);

cis-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheksyyli)fenyyli)sykloheksanolia (3,0 g, 43 %) ja trans-isomeeria (660 mg, 9 %) öljyinä 3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheksyyli)fenyyli)sykloheksanosta (7,0 g, 17,9 mmoolia);

cis:

IR: (CHCl₃) 3623, 3448, 1618 ja 1575 cm⁻¹,

MS: m/e 394 (M⁺),

PMR: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 0,82 (m, päätetyyli), 1,22 (s, gem dimetyyli), 3,07 (m, bentsyyli-metiini), 3,70 (m, karbinoli-metiini), 5,08 (s, bentsyylimetyleeni), 6,88 (d, J=2Hz, aryyli-H), 7,12 (d, J=8Hz, aryyli-H) ja 7,37 (bs, fenyyl);

trans:

IR: (CHCl₃) 3623, 3448, 1618 ja 1577 cm⁻¹,

MS: m/e 394 (M⁺),

PMR: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 0,80 (m, päätetyyli), 1,27 (s, gem dimetyyli), 3,42 (m, bentsyyli-metiini), 4,12 (m, karbinoli-metiini), 5,02 (s, bentsyylimetyleeni), 6,83 (m, aryyli-H), 7,04 (d, J=8Hz, aryyli-H) ja 7,34 (bs, aryyli-H);

cis-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylinonyyli)fenyyli)-sykloheksanolia (5,0 g, 59 %) ja trans-isomeeria (1,0 g, 12 %) öljyinä 3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylinonyyli)-fenyyli)sykloheksanosta (8,5 g, 19,6 mmoolia);

cis:

IR: (CHCl₃) 3623, 3448, 1618 ja 1577 cm⁻¹,

MS: m/e 436 (M⁺),

PMR: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 0,83 (m, päätetyyli), 1,22 (s, gem dimetyyli), 3,04 (m, bentsyyli-metiini), 3,67 (m, karbinoli-metiini), 5,08 (s, bentsyylimetyleeni), 6,87 (dd, J=8 ja 2Hz, aryyli-H), 6,87 (d, J=2Hz, aryyli-H) ja 7,05-7,45 (m, aryyli-H ja fenyyl);

trans:

IR: (CHCl₃) 3610, 3448, 1618 ja 1575 cm⁻¹,

MS: m/e 436 (M⁺),

PMR: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 0,82 (m, päätetyyli), 1,22 (s, gem dimetyyli), 3,43 (m, bentsyyli-metiini), 4,16 (m, karbinoli-metiini), 5,02 (2, bentsyylimetyleeni) ja 6,7-7,5 (m, aryyli-H ja fenyyl);

cis-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliundekyyli)fenyyli)sykloheksa-
nolia (3,5 g, 50 %) ja trans-isomeeria (1,0 g, 14 %) öljyinä
 3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliundekyyli)fenyyli)sykloheksa-
 nonista (7,00 g, 15,0 mmoolia);

cis:

IR: (CHCl₃) 3636, 3448, 1621 ja 1582 cm⁻¹,

MS: m/e 464 (M⁺),

PMR: $\int_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 0,95 (m, päätemetyyli), 1,33 (s, gem dimetyyli),
 3,09 (m, bentsyyli-metiini), 3,70 (m, karbinoli-metiini), 5,20
 (s, bentsyyli-metyyleeni), 6,99 (dd, J=8 ja 2Hz, aryyli-H), 7,22
 (d, J=8Hz, aryyli-H) ja 7,50 (bs, fenyyli-H);

trans:

IR: (CHCl₃) 3534 (leveä), 1618 ja 1577 cm⁻¹,

MS: m/e 464 (M⁺),

PMR: $\int_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 0,85 (m, päätemetyyli), 1,22 (s, gem dimetyyli), 3,48
 (m, bentsyyli-metiini), 4,17 (m, bentsyyli-metiini), 5,08 (s,
 bentsyyli-metyyleeni) ja 6,75-7,55 (m, aryyli-H ja fenyyli);

cis-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylidekyyli)fenyyli)-sykloheksa-
nolia (2,66 g, 59 %) ja trans-isomeeria (0,36 g, 8 %) öljyinä
 3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylidekyyli)fenyyli)sykloheksano-
 nista (4,5 g, 10,0 mmoolia);

cis:

IR: (CHCl₃) 3704, 3571, 1639 ja 1597 cm⁻¹,

MS: m/e 450 (M⁺),

PMR: $\int_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 0,86 (m, päätemetyyli), 1,25 (s, gem dimetyyli), 3,08
 (m, bentsyyli-metiini), 3,74 (m, karbinoli-metiini), 5,08 (s,
 bentsyyli-metyyleeni), 6,88 (dd, J=8 ja 2Hz, aryyli-H), 6,88
 (d, J=2Hz, aryyli-H), 7,12 (d, J=8Hz, aryyli-H) ja 7,37 (bs, fe-
 nyyli);

trans:

IR: (CHCl₃) 3623, 3448, 1616 ja 1577 cm⁻¹,

MS: m/e 450 (M⁺),

PMR: $\int_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 0,82 (m, päätemetyyli), 1,22 (s, gem dimetyyli), 3,53
 (m, bentsyyli-metiini), 4,22 (m, karbinoli-metiini), 5,02 (s, bent-
 syyli-metyyleeni) ja 6,8-7,6 (m, aryyli-H ja fenyyli);

cis-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)syklo-
oktanolia (13,6 g, 19 %) ja trans-isomeeria (4,12 g, 59 %) öljyinä
 3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)syklo-oktano-
 nista (7,0 g, 16,1 mmoolia),

IR: (CHCl₃),

MS: m/e 436 (M⁺), 421, 418, 351, 328, 300, 243 ja 91,

PMR: δ ^{TMS} _{CDCl₃} 0,83 (m, päätemetyyli), 1,28 (s, gem dimetyyli), 3,19 (bm, bentsyyli-metiini), 3,89 (bm, karbinoli-metiini), 5,10 (s, bentsyyli-metyleeni), 6,83 (m, aryyli-H), 7,08 (d, J=8Hz, aryyli-H) ja 7,38 (m, fenyyli);

trans:

IR: (CHCl₃),

MS: m/e 436 (M⁺), 421, 418, 351, 328, 243 ja 91,

PMR: δ ^{TMS} _{CDCl₃} 0,83 (m, päätemetyyli), 1,28 (s, gem dimetyyli), 3,4 (bm, bentsyyli-metiini), 3,9 (m, karbinoli-metiini), 5,10 (s, bentsyyli-metyleeni), 6,85 (m, aryyli-H), 7,08 (d, J=8Hz, aryyli-H) ja 7,36 (m, fenyyli).

Esimerkki 4

cis-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli)sykloheksanoli (lopputuote)

A. Seosta, jossa oli 22,0 g (0,0539 moolia) cis-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)sykloheksanolia, 12,0 g natriumvetykarbonaattia ja 2,0 g 10 %:sta palladium-hiiltä, sekoitettiin yhden ilmakehän vetypaineen alaisena 2 tuntia. Reaktioseos suodatettiin piimaan läpi etyyliasetaatin avulla ja suodos haihdutettiin kiinteäksi aineeksi. Kiinteä aine kiteytettiin uudelleen heksaanista, jolloin saatiin 13,2 g (77 %) otsikon tuotetta, sp. 109-110°C,

IR: (CHCl₃), 3610, 3356, 1626 ja 1582 cm⁻¹,

MS: m/e 318 (M⁺), 300, 233 ja 215,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₁H₃₄O₂: C, 79,19; H, 10,76;
saatu: C, 78,96; H, 10,59.

B. Noudattamalla edellä selostettua menetelmää sopivista esimerkin 3 reagensseista valmistettiin alla lueteltuja lopputuotteita: trans-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli)sykloheksanolia (2,47 g, 71 %), sp. 124-125°C (pentaanista) trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)sykloheksanolista (4,50 g, 0,011 moolia),

IR: (CHCl₃) 3610, 3390, 1626 ja 1575 cm⁻¹,

MS: m/e 318 (M⁺), 300, 233 ja 215,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₁H₃₄O₂: C, 79,19; H, 10,76;
saatu: C, 78,82; H, 10,43;

kvantitatiivisin saannoin Z-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyl)-3-metyylisykloheksanolia, sp. 90-91°C (kiteytetty uudelleen petrolieetteristä) Z-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-fenyyli)-3-metyylisykloheksanolista (180 mg, 0,246 mmoolia),

IR: (CHCl₃) 3597, 3333, 1605 ja 1570 cm⁻¹,

MS: m/e 332 (M⁺), 314, 299, 286, 271, 247 ja 229,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₂H₃₆O: C, 79,45; H, 10,92;

saatu: C, 79,24; H, 10,64;

kvantitatiivisin saannoin trans,trans-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyl)-4-metyylisykloheksanolia, sp. 134-135°C (pentaanista) trans,trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-fenyyli)-4-metyylisykloheksanolista (190 mg, 0,450 mmoolia),

IR: (CHCl₃) 3571, 3333, 1626 ja 1575 cm⁻¹,

MS: m/e 332 (M⁺), 317, 314, 247, 233 ja 229,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₂H₃₆O₂: C, 79,46; H, 10,92 %;

saatu: C, 79,13; H, 10,68 %;

kvantitatiivisin saannoin cis,trans-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyl)-4-metyylisykloheksanolia, sp. 150-151°C (pentaanista), cis,trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-fenyyli)-4-metyylisykloheksanolista (1,15 g, 2,72 mmoolia),

IR: (CHCl₃) 3571, 3333, 1621, 1605 ja 1580 cm⁻¹,

MS: m/e 332 (M⁺), 314, 272, 247, 233 ja 229,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₂H₃₆O₂: C, 79,46; H, 10,92,

saatu: C, 79,15; H, 10,72;

cis-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyl)syklopentanolia (464 mg, 55 %) ja 227 mg (27 %) trans-isomeeria öljyinä cis- ja trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)syklopentanolien seoksesta (1,10 g, 2,79 mmoolia);

cis:

PMR: $\int_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 0,83 (m, sivuketjun päätemetyyli), 1,24 (s, gem dimetyyli), 3,2³ (m, bentsyyli-metiini), 4,52 (m, karbinoli-metiini), 6,75 (dd, J=8 ja 2Hz, aryyli-H), 6,81 (bs, peittää \int 6,75:n aryyli-H) ja 6,97 (d, J=8Hz, aryyli-H),

IR: (CHCl₃) 3571, 3300, 1623 ja 1567 cm⁻¹,

MS: m/e 304 (M⁺), 286, 219, 201 ja 159;

trans:

PMR: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 0,83 (m, sivuketjun päätemetyyli), 1,27 (s, gem dimetyyli), 3,60 (m, bentsyyli-metiini), 4,55 (m, karbinoli-metiini), 6,78 (bs, peittää δ 6,88:n, aryyli-H), 6,88 (dd, J=8 ja 2Hz, aryyli-H) ja 7,10 (d, J=8Hz, aryyli-H),

IR: (CHCl₃) 3571, 3333, 1621 ja 1575 cm⁻¹,

MS: m/e 304 (M⁺), 286, 219 ja 201;

kvantitatiivisin saannoin trans-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyylisykloheptanolia, sp. 55-57°C, trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyylisykloheptanolista (695 mg, 1,64 mmoolia),

IR: (CHCl₃) 3333, 1621 ja 1570 cm⁻¹,

MS: m/e 332 (M⁺), 314, 247 ja 229,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₂H₃₆O₂: C, 79,46; H, 10,92,

saatu: C, 79,68; H, 10,62;

kvantitatiivisin saannoin cis-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyylisykloheptanolia, sp. 103-104°C (kiteytetty uudelleen pentaanista) cis-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyylisykloheptanolista (380 mg, 0,900 mmoolia),

IR: (CHCl₃) 3571, 3311, 1621, 1605 ja 1580 cm⁻¹,

MS: m/e 332 (M⁺), 314, 247 ja 229,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₂H₃₅O₂: C, 79,46; H, 10,92;

saatu: C, 79,39; H, 10,72;

kvantitatiivisin saannoin cis-3-(2-hydroksi-4-(2-(5-fenyylipentyylioksi))fenyylisykloheksanolia, sp. 80-84°C (pentaanista) cis-3-(2-bentsyylioksi-4-(2-(5-fenyylipentyylioksi))fenyylisykloheksanolista (1,45 g, 3,27 mmoolia).

IR: (CHCl₃) 3597, 3333, 1623 ja 1597 cm⁻¹,

MS: m/e 354 (M⁺), 336, 208, 190 ja 91,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₃H₃₀O₃: C, 77,93; H, 8,53 %,

saatu: C, 77,95; H, 8,31 %;

trans-3-(2-hydroksi-4-(2-(5-fenyylipentyylioksi))fenyylisykloheksanolia (241 mg, 90 %), sp. 65-70°C (pentaanista) trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(2-(5-fenyylipentyylioksi))fenyylisykloheksanolista (0,355 g, 0,754 mmoolia),

IR: (CHCl₃) 3597, 3378, 1629 ja 1587 cm⁻¹,

MS: m/e 354 (M⁺), 336, 208, 190 ja 91;

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₃H₃₀O₃: C, 77,93; H, 8,53 %,

saatu: C, 77,53; H, 8,40 %;

cis-3-(4-(1,1-dimetyylioktyyli)-2-hydroksifenyyl)-sykloheksanolia
(0,725 g, 68 %) 1,36 grammasta (3,32 mmoolia) cis-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylioktyyli)fenyyli)sykloheksanolia,

sp.: 100-101°C (kiteytetty uudelleen heksaanista),

IR: (CHCl₃) 3571, 3333, 1626 ja 1582 cm⁻¹,

MS: m/e 332 (M⁺), 314, 233 ja 215,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₂H₃₆O₂: C, 79,46; H, 10,92%,

saatu: C, 79,85; H, 11,03%;

trans-3-(4-(1,1-dimetyylioktyyli)-2-hydroksifenyyl)sykloheksanolia
(0,195 g, 100 %) öljynä 246 mg:sta (0,582 mmoolia) trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylioktyyli)fenyyli)sykloheksanolia,

sp.: 94-95°C (petrolieetteristä),

IR: (CHCl₃) 3650, 34,36, 1639 ja 1582 cm⁻¹,

MS: m/e 332 (M⁺), 314, 233 ja 215,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₂H₃₆O₂: C, 79,46; H, 10,92 %,

saatu: C, 79,34; H, 10,55 %;

cis-3-(4-t-butyyl-2-hydroksifenyyl)sykloheksanolia (3,99 g, 77 %)

cis-3-(2-bentsyylioksi-4-t-butyylifenyyli)sykloheksanolista (7,1 g, 0,021 moolia),

sp.: 177-178°C (isopropyylieetteristä),

IR: (KBr) 3484, 3268, 1634 ja 1592 cm⁻¹,

MS: m/e 248 (M⁺), 233, 230, 215, 187, 176, 173 ja 161.

analyysi: laskettu yhdisteelle C₁₆H₂₅O₂: C, 77,37; H, 9,74 %,

saatu: C, 77,00; H, 9,54 %;

trans-3-(4-t-butyyl-2-hydroksifenyyl)sykloheksanolia (0,725 g, 99 %)

trans-3-(2-bentsyylioksi-4-t-butyylifenyyli)sykloheksanolista (1,25 g, 2,96 mmoolia),

sp.: 136-137°C (isopropyylieetteristä),

IR: (CHCl₃) 3623, 3401, 1626 ja 1575 cm⁻¹,

MS: m/e 248 (M⁺), 233, 230, 215, 187 ja 173,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₁₆H₂₄O₂: C, 77,37; H, 9,74 %,

saatu: C, 77,34; H, 9,49 %;

cis-3-(4-(1,1-dimetyylipropyyl)-2-hydroksifenyyl)sykloheksanolia
(1,45 g, 32 %) cis-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylipropyyl)-fenyyli)sykloheksanolista (6,1 g, 0,0173 moolia),

sp.: 166-167°C (isopropyylieetteristä),

IR: (KBr) 3509, 3279, 1629 ja 1592 cm⁻¹,

MS: m/e 262 (M⁺), 247, 244, 233 ja 215;

trans-3- $\{$ 4-(1,1-dimetyylipropyli)-2-hydroksifenyli $\}$ -sykloheksanolia

(0,50 g, 68 %) trans-3- $\{$ 2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylipropyli)-fenyli $\}$ sykloheksanolista (1,00 g, 2,84 mmoolia),

sp.: 124-125°C (isopropyylieetteristä),

IR: (CHCl₃) 3636, 3413, 1639 ja 1585 cm⁻¹,

MS: m/e 262 (M⁺), 247, 244, 233 ja 215,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₁₇H₂₆O₂: C, 77,82; H, 9,99 %,

saatu:

C, 77,51; H, 9,87 %;

cis-3- $\{$ 4-(1,1-dimetyylibutyli)-2-hydroksifenyli $\}$ -sykloheksanolia

(1,9 g, 74 %) cis-3- $\{$ 2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylibutyli)-fenyli $\}$ sykloheksanolista (3,39 g, 9,26 mmoolia),

sp.: 138-139°C (pentaanista),

IR: (KBr) 3509, 3279, 1629 ja 1592 cm⁻¹,

MS: m/e 276 (M⁺), 261, 258, 233 ja 215;

trans-3- $\{$ 4-(1,1-dimetyylibutyli)-2-hydroksifenyli $\}$ -sykloheksa-

nolia (0,45 g, 87 %) öljynä trans-3- $\{$ 2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylibutyli)fenyli $\}$ sykloheksanolista (0,700 g, 1,91 mmoolia),

IR: (CHCl₃) 3636, 3390, 1629 ja 1575 cm⁻¹,

MS: m/e 276 (M⁺), 261, 258, 233 ja 215;

trans-3- $\{$ 4-(1,1-dimetyyliheptyli)-2-hydroksifenyli $\}$ -cis-4-pro-

pyylisykloheksanolia (620 mg, 78 %) trans-3- $\{$ 2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyli)fenyli $\}$ -cis-4-(2-propenyli)sykloheksanolista (1,0 g, 2,23 mmoolia),

sp.: 92-94°C,

IR: (CHCl₃) 3623, 3390, 1629 ja 1578 cm⁻¹,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₄H₄₀O₂: C, 79,94; H, 11,18 %,

saatu:

C, 80,10; H, 10,89 %;

cis-3- $\{$ 4-(1,1-dimetyyliheptyli)-2-hydroksifenyli $\}$ -trans-4-propyy-

lisykloheksanolia (550 mg, 74 %) cis-3- $\{$ 2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyli)fenyli $\}$ -trans-4-(2-propenyli)sykloheksanolista (930 mg, 2,07 mmoolia),

sp.: 126°C (pentaanista),

IR: (CHCl₃) 3597, 3390, 1629 ja 1575 cm⁻¹,

MS: m/e 360 (M⁺), 345, 342, 275 ja 257,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₄H₄₀O₂: C, 79,94; H, 11,18 %,

saatu:

C, 79,85; H, 10,95 %;

trans-4-butyyli-cis-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyl)-sykloheksanolia (322 mg, 80 %) cis-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-trans-4-(2-butenyyli)sykloheksanolista (500 mg, 1,08 mmoolia),

sp.: 131°C (pentaanista),

IR: (CHCl₃) 3636, 3356, 1629 ja 1587 cm⁻¹,

MS: m/e 374 (M⁺), 356, 302, 289, 272, 271, 257, 247, 233, 217, 187 ja 161;

trans-4-pentyyli-cis-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyl)-sykloheksanolia (225 mg, 76 %) cis-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-trans-4-(2-pentenyyl)sykloheksanolista (363 mg, 0,762 mmoolia),

sp.: 135-136°C;

cis-3-(4-(1,1-dimetyylipentyyli)-2-hydroksifenyyl)sykloheksanolia (2,5 g, 60 %) cis-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylipentyyli)fenyyli)sykloheksanolista (5,5 g, 0,0144 moolia),

sp.: 112-113°C. (pentaanista, isopropyylieetteristä),

IR: (CHCl₃) 3636, 3390, 1631 ja 1592 cm⁻¹,

MS: m/e 290 (M⁺), 272, 233 ja 215,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₁₉H₃₀O₂: C, 78,57; H, 10,41 %,
saatu: C, 78,76; H, 10,11 %;

trans-3-(4-(1,1-dimetyylipentyyli)-2-hydroksifenyyl)sykloheksanolia (385 mg, 78 %) trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylipentyyli)fenyyli)sykloheksanolista (640 mg, 1,68 mmoolia),

sp.: 114-115°C (pentaanista),

IR: (CHCl₃) 3636, 3390, 1631 ja 1577 cm⁻¹,

MS: m/e 290 (M⁺), 272, 233 ja 215,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₁₉H₃₀O₂: C, 78,57; H, 10,41 %,
saatu: C, 78,38; H, 10,10 %;

cis-3-(4-(1,1-dimetyyliheksyyli)-2-hydroksifenyyl)sykloheksanolia (2,3 g, 99 %) cis-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheksyyli)fenyyli)sykloheksanolista (3,00 g, 7,61 mmoolia),

sp.: 98-100°C (pentaanista),

IR: (CHCl₃) 3636, 3367, 1626 ja 1587 cm⁻¹,

MS: m/e 304 (M⁺), 286, 233 ja 215,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₀H₃₂O₂: C, 78,89; H, 10,59 %,
saatu: C, 78,57; H, 10,46 %;

trans-3-(4-(1,1-dimetyyliheksyyli)-2-hydroksifenyli)sykloheksanolia

(440 mg, 86 %) trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheksyyli)-fenyli)sykloheksanolista (660 mg, 1,68 mmoolia),

sp.: 113-114°C (pentaanista),

IR: (CHCl₃) 365, 3390, 1631, 1616 ja 1580 cm⁻¹,

MS: m/e 304 (M⁺), 286, 233 ja 215,

HRMS: 304.2419 (C₂₀H₃₂O₂);

cis-3-(4-(1,1-dimetyylinonyyli)-2-hydroksifenyli)sykloheksanolia

(4,0 g, 100 %) cis-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylinonyyli)-fenyli)sykloheksanolista (5,0 g, 1,15 mmoolia),

sp.: 82-83°C (pentaanista),

IR: (CHCl₃) 3650, 3390, 1637 ja 1597 cm⁻¹,

MS: m/e 346 (M⁺), 328, 233 ja 215,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₃H₃₈O₂: C, 79,71; H, 11,05 %,

saatu: C, 79,71; H, 11,14 %;

trans-3-(4-(1,1-dimetyylinonyyli)-2-hydroksifenyli)sykloheksanolia

(709 mg, 89 %) trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylinonyyli)-fenyli)sykloheksanolista (1,00 g, 2,29 mmoolia),

sp.: 69-70°C (pentaanista),

IR: (CHCl₃) 3636, 3413, 1631, 1618 ja 1582 cm⁻¹,

MS: m/e 346 (M⁺), 328, 233 ja 215,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₃H₃₈O₂: C, 79,71; H, 11,05 %,

saatu: C, 79,11; H, 10,86 %;

cis-3-(4-(1,1-dimetyylidekyyli)-2-hydroksifenyli)sykloheksanolia

(2,02 g 98 %) cis-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylidekyyli)fenyyli)sykloheksanolista (2,6 g, 5,78 mmoolia),

sp.: 93-94°C (pentaanista),

IR: (CHCl₃) 3636, 3390, 1629 ja 1587 cm⁻¹,

MS: m/e 360 (M⁺), 342, 288, 233 ja 215,

analyysi: laskettu: C, 79,94; H, 11,18 %,

saatu: C, 80,12; H, 11,39 %;

trans-3-(4-(1,1-dimetyylidekyyli)-2-hydroksifenyli)sykloheksanolia

(130 mg, 45 %) trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyylidekyyli)-fenyli)sykloheksanolista (360 mg, 0,80 mmoolia),

sp.: 76-77°C,

IR: (CHCl₃) 3636, 3425, 1631, 1616 ja 1580 cm⁻¹,

MS: m/e 360 (M⁺), 342, 233 ja 215,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₄H₄₀O₂: C, 79,94; H, 11,18 %,

saatu: C, 80,20; H, 11,27 %;

cis-3-(4-(1,1-dimetyyliundekyyli)-2-hydroksifenylyli)sykloheksanolia

(2,39 g, 85 %) cis-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliundekyyli)-fenylyli)sykloheksanolista (3,5 g, 7,54 mmoolia),

sp.: 85-86°C,

IR: (CHCl₃) 3636, 3390, 1634 ja 1592 cm⁻¹,

MS: m/e 374 (M⁺), 356, 233 ja 215,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₅H₄₂O₂: C, 80,15; H, 11,30 %,

saatu: C, 80,00; H, 11,48 %;

trans-3-(4-(1,1-dimetyyliundekyyli)-2-hydroksifenylyli)sykloheksanolia

(487 mg, 60 %) trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliundekyyli)-fenylyli)sykloheksanolista (1,00 g, 2,16 mmoolia),

sp.: 73-74°C,

IR: (CHCl₃) 3636, 3413, 1637 ja 1585 cm⁻¹,

MS: m/e 374 (M⁺), 356, 233 ja 215,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₅H₄₂O₂: C, 80,15; H, 11,30 %,

saatu: C, 80,11; H, 11,16 %;

cis-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenylyli)syklo-oktanolia

(0,793 g, 73 %) cis-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-fenylyli)syklo-oktanolista (1,36 g, 3,11 mmoolia),

sp.: 89-90°C (pentaanista),

MS: m/e 346 (M⁺), 328, 261 ja 243,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₃H₃₈O₂: C, 79,71; H, 11,05 %,

saatu: C, 79,90; H, 10,89 %;

trans-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenylyli)syklo-oktanolia

(2,62 g, 83 %) trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-fenylyli)syklo-oktanolista (4,0 g, 9,17 mmoolia),

sp.: 76-77°C,

MS: m/e 346 (M⁺), 328, 261 ja 243,

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₃H₃₈O₂: C, 79,71; H, 11,05 %,

saatu: C, 79,81; H, 10,86 %.

Esimerkki 53-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-fenyyli)sykloheks-2-enoni (lähtöaine)

A. Liuos, jossa oli 3,89 g (10 mmoolia) 2-(3-bentsyylioksi-4-bromifenyyli)-2-metyylioktaania 10 ml:ssa (tetrahydrofuraania lisättiin hitaasti 360 milligrammaan (14,4 mmoolia) 70-80 mesh'in magnesium-metallia. Saatua seosta kiehutettiin 30 minuuttia ja sen jälkeen jäädytettiin 0°C:seen. Tähän liuokseen lisättiin hitaasti liuos, jossa oli 1,40 g (10 mmoolia) 3-etoksi-2-sykloheksen-1-onia 3 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia 0°C:ssa ja sen jälkeen lisättiin 20 ml ln rikkihappoa ja lämmitettiin vesihauteella 30 minuuttia. Sen jälkeen seos jäädytettiin ja lisättiin seokseen, jossa oli 200 ml eetteriä ja 200 ml vettä. Orgaaninen uute pestiin peräkkäin 200 ml:lla kyllästettyä natriumvetykarbonaattiliuosta ja 200 ml:lla kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin öljyksi. Raakatuote puhdistettiin kromatograafisesti kolonnissa, jossa oli 170 g silikageeliä eluoimalla eetteri/pentaani-seoksella 1:1, jolloin saatiin 2,5 g (54 %) otsikon yhdistettä öljynä. IR: (CHCl₃) 1667, 1610 ja 1558 cm⁻¹, MS: m/e 404 (M⁺), 319, 313 ja 91.

B. Samalla tavalla valmistettiin 3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-fenyyli)-4-metyylisykloheks-2-enonia öljynä (4,12 g, 77 %) käyttämällä 3-etoksi-6-metyyli-2-sykloheksen-1-onia (1,98 g, 12,9 mmoolia), magnesiumia (0,61 g, 25,7 mmoolia) ja 12,9 mmoolia (5,0 g) 2-(3-bentsyylioksi-4-bromifenyyli)-2-metyylioktaania. IR: (CHCl₃) 1667, 1613 ja 1565 cm⁻¹, MS: m/e 418 (M⁺), 400, 385, 333, 299, 291 ja 91.

Esimerkki 63-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-3-metyylisykloheksanoni (lähtöaine)

Liuokseen, jonka lämpötila oli -10°C...-5°C ja jossa oli 4,17 mmoolia dimetyylikuparilitiumia 10 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin hitaasti 5,60 mg (1,39 mmoolia) 3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)sykloheks-2-enonia 5 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitettiin vielä 30 minuutin ajan ja lisättiin sitten 100 ml:aan kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta

ja 100 ml:aan eetteriä. Kun seosta oli sekoitettu 10 minuuttia reaktioseos uutettiin 200 ml:lla eetteriä. Eetteriuute pestiin 100 ml:lla kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin öljyksi. Öljy puhdistettiin preparatiivisesti kromatografioimalla kolmella silikageelilevyllä 20 cm x 20 cm x 2 mm ja eluoimalla sykloheksaani/eetteri-seoksella 2:1, jolloin saatiin 282 mg (48 %) (suurempi Rf-arvo) otsikon yhdistettä öljynä, ja 211 mg (36 %) (pienempi Rf-arvo) 3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyylisykloheks-2-en-1-olia öljynä.

Otsikon yhdiste:

IR: (CHCl₃) 1704, 1610, 1565 cm⁻¹.

MS: m/e 420 (M⁺), 405, 377, 337 ja 329.

3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyylisykloheks-2-en-1-oli:

IR: (CHCl₃) 3571, 3401, 1661, 1608 ja 1585 cm⁻¹.

MS: m/e 420 (M⁺), 402, 335 ja 317.

Esimerkki 7

3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyylisykloheks-2-enoni (lähtöaine)

Seosta, jossa oli 400 mg (0,988 mmoolia) 3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyylisykloheks-2-enonia ja 20 mg 5 %:sta palladium-hiiltä, sekoitettiin yhden ilmakehän vetypaineen alaisena 30 minuuttia.

Sen jälkeen reaktioseos suodatettiin piimaan läpi eetterin kanssa ja suodos haihdutettiin kiinteäksi aineeksi. Raaka kiinteä aine kiteytettiin uudelleen petrolieetteristä, jolloin saatiin 110 mg (35 %) otsikon yhdistettä, sp. 122-123°C.

IR: (KBr) 3448, 1634, 1608 ja 1565 cm⁻¹.

MS: m/e 314 (M⁺), 299 ja 229.

Analyysi: laskettu yhdisteellä C₂₁H₃₀O₂: C, 80,21; H, 9,62 %,
saatu C, 80,23; H, 9,46 %.

Esimerkki 8 (lähtöaine)

3-(2,4-dihydroksifenyylisykloheksanonimetyyli)ketaali

0°C:ssa olevaan liuokseen, jossa oli 7,0 g (33,0 mmoolia) 3-(2,4-dihydroksifenyylisykloheksanonia 100 ml:ssa metanolia ja 15 ml trimetyyliortoformiaattia, lisättiin 10 tippaa väkevää

rikkihappoa. Reaktioseosta sekoitettiin sitten 3 tuntia jäädyttämättä antamalla lämpötilan kohota huoneen lämpötilaan, minkä jälkeen reaktio pysäytettiin lisäämällä ylimäärin kiinteätä natriumvetykarbonaattia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin vakuumissa ja jäännös liuotettiin seokseen, jossa oli 200 ml vettä ja 250 ml eetteriä. Eetteriuute pestiin kerran 150 ml:lla kyllästettyä natriumvetykarbonaattiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Öljymäinen jäännös kiteytettiin eetteri/pentaani-seoksesta, jolloin saatiin 5,74 g (77 %) otsikon yhdistettä, sp. 129-130°C.

IR: (KBr) 3289, 1629, 1613 ja 1597 cm^{-1} .

MS: 220 (M^+), 205, 203, 188, 177, 161 ja 136.

Analyysi: laskettu yhdisteelle $C_{13}H_{16}O_3$: C, 70,89; H, 7,32 %, saatu: C, 70,79; H, 7,34 %.

Esimerkki 9

3-(2-hydroksi-4-(4-fenylibutylioksi)fenyyli)sykloheksanoni-metyyliketaali (lähtöaine)

A. Seosta, jossa oli 5,03 g (22,8 mmoolia) 3-(2,4-dihydroksifenyyli)sykloheksanoni-metyyliketaalia, 10,1 g (73,2 mmoolia) kuivaa kaliumkarbonaattia ja 6,12 g (26,8 mmoolia) 4-fenylibutyylimetaanisulfonaattia 25 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, lämmitettiin 85-100°C:ssa 4 tuntia. Reaktioseos jäädytettiin ja lisättiin seokseen, jossa oli 200 ml vettä ja 200 ml eetteriä. Eetteriuute pestiin kahdesti 200 ml:lla vettä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin öljyksi. Öljy puhdistettiin kromatograafisesti kolonnissa, jossa oli 400 g silikageeliä eluoimalla pentaani/eetteri-seoksella 2:1, jolloin saatiin 7,4 g (92 %) otsikon yhdistettä öljynä.

IR: (CHCl_3) 1623 ja 1590 cm^{-1} .

MS: m/e 352 (M^+) ja 91.

Analyysi: laskettu yhdisteelle $C_{23}H_{28}O_3$: C, 78,37; H, 8,01 %, saatu: C, 78,34; H, 8,07 %.

B. Seuraavia yhdisteitä valmistettiin samalla tavalla mutta käyttämällä 4-fenylibutyylimetaanisulfonaatin asemesta sopivaa mesylaatti-johdannaista:

3-(2-hydroksi-4-(2-heptyylioksi)fenyyli)sykloheksanoni-metyyliketaalia (6,13 g, 75 %) öljynä 5,7 grammasta (25,9 mmoolia) 3-(2,4-dihydroksifenyyli)sykloheksanoni-metyyliketaalia ja (2-heptyyli)metaanisulfonaattia (6,2 g, 32,3 mmoolia),

IR: (CHCl₃) 1637 ja 1600 cm⁻¹,

MS: m/e 318 (M⁺), 286, 274, 220, 204 ja 178;

3-(2-hydroksi-4-(2-oktyylioksi)fenyyli)sykloheksanoni-metyyliketaalia öljynä (5,03 g, 58 %) 3-(2,4-dihydroksifenyyli)sykloheksanoni-metyyliketaalista (5,7 g, 25,9 mmoolia) ja (2-oktyyli)metaanisulfoonaatista (7,3 g, 35,1 mmoolia),

IR: (CHCl₃) 1639 ja 1600 cm⁻¹,

MS: m/e 332 (M⁺), 300, 289, 272 ja 220;

3-(2-hydroksi-4-(2-nonyylioksi)fenyyli)sykloheksanoni-metyyliketaalia (5,23 g, 59 %) öljynä 3-(2,4-dihydroksifenyyli)sykloheksanoni-metyyliketaalista (5,7 g, 25,9 mmoolia) ja (2-nonyyli)metaanisulfoonaatista (7,9 g, 35,5 mmoolia),

IR: (CHCl₃) 1634 ja 1590 cm⁻¹,

MS: m/e 346 (M⁺), 314, 220, 188 ja 161;

3-(2-hydroksi-4-(2-(4-fenyyli)butoksi)fenyyli)sykloheksanoni-metyyliketaalia öljynä (5,1 g, 56 %) 3-(2,4-dihydroksifenyyli)sykloheksanoni-metyyliketaalista (5,7 g, 25,9 mmoolia) ja 2-(4-fenyylibutyli)metaanisulfonaatista (8,0 g, 35,0 mmoolia),

IR: (CHCl₃) 1639 ja 1603 cm⁻¹,

MS: m/e 352 (M⁺), 320, 220 ja 188;

3-(2-hydroksi-4-(2-(6-fenyyli)heksyylioksi)fenyyli)sykloheksanoni-metyyliketaalia (5,3 g, 54 %) öljynä 3-(2,4-dihydroksifenyyli)sykloheksanonimetyyliketaalista (5,7 g, 25,9 mmoolia) ja 2-(6-fenyyliheksyyli)metaanisulfonaatista (9,0 g, 35,5 mmoolia),

IR: (CHCl₃) 1634 ja 1597 cm⁻¹,

MS: m/e 380.2342 (M⁺, C₂₅H₃₂O₃), 220.1088, 188,0986 ja 177.0550.

Esimerkki 10 (lähtöaine)

3-(2-hydroksi-4-(4-fenyylibutylioksi)fenyyli)sykloheksanoni

A. Seosta, jossa oli 6,8 g (19,3 mmoolia) 3-(2-hydroksi-4-(4-fenyylibutylioksi)fenyyli)sykloheksanoni-metyyliketaalia, 100 ml 2n suolahappoa ja 60 ml dioksaania lämmitettiin kiehattaen tunnin ajan. Reaktioseos jäädytettiin ja lisättiin seokseen, jossa oli 300 ml eetteriä ja 500 ml kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Eetteriuute pestiin kerran 500 ml:lla kyllästettyä natriumkloridiliuosta ja 500 ml:lla kyllästettyä natriumvetykarbonaattiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin öljyksi. Öljy puhdistettiin kromatograafisesti kolonnissa, jossa oli 400 g

silikageeliä eluoimalla eetteri/sykloheksaani-seoksella, jolloin saatiin 6,4 g (98 %) otsikon yhdistettä öljynä.

IR: (CHCl₃) 3571, 3333, 1718 (heikko), 1626 ja 1595 cm⁻¹.

MS: m/e 388 (M⁺), 320, 310, 295, 268 ja 91.

Samalla tavalla valmistettiin sopivista esimerkin 9 ketaa-leista seuraavia lähtöaineita.

3-(4-(2-heptyylioksi)-2-hydroksifenylyli)sykloheksanonia (4,7 g, 82 %)

öljynä 6,0 grammasta (18,8 mmoolia) vastaavaa metyyliketaalia,

IR: (CHCl₃) 3636, 3390, 1724 (heikko), 1639 ja 1600 cm⁻¹,

MS: m/e 304 (M⁺), 206, 188, 171, 1063 ja 137;

3-(4-(2-oktyylioksi)-2-hydroksifenylyli)sykloheksanonia (4,1 g,

85 %) öljynä 5,0 grammasta (15,0 mmoolia) vastaavaa metyyliketaalia,

IR: (CHCl₃) 3636, 3378, 1721 (heikko), 1631 ja 1595 cm⁻¹,

MS: m/e 318 (M⁺), 206, 188, 178 ja 163;

3-(4-(2-nonyylioksi)-2-hydroksifenylyli)sykloheksanonia (4,35 g,

89 %) öljynä 5,1 grammasta (14,7 mmoolia) vastaavaa metyyliketaalia,

IR: (CHCl₃) 3584, 3367, 1709 (heikko), 1626 ja 1587 cm⁻¹,

MS: m/e 332 (M⁺), 206, 187 ja 171;

3-(4-(2-(4-fenylyli)butyylioksi)-2-hydroksifenylyli)sykloheksano-

nia (3,8 g, 79 %) 5,0 grammasta (14,2 mmoolia) vastaavaa metyyli-

ketaalia, öljynä,

IR: (CHCl₃) 3636, 3425, 1724 (heikko), 1637 ja 1600 cm⁻¹,

MS: m/e 338 (M⁺), 206, 188, 132, 117 ja 91;

3-(4-(2-(6-fenylyli)heksyylioksi)-2-hydroksifenylyli)sykloheksanonia

(4,45 g, 89 %) öljynä 5,2 grammasta (13,6 mmoolia) vastaavaa me-

tyyliketaalia,

IR: (CHCl₃) 3636, 3390, 1718, 1637 ja 1600 cm⁻¹,

MS: m/e 366 (M⁺), 206, 188 ja 91.

Esimerkki 11

cis-3-(2-hydroksi-4-(4-fenylibutylioksi)fenylyli)sykloheksa-
noli ja trans-isomeeri (lopputuote)

A. -18°C:ssa olevaan liuokseen, jossa oli 4,8 g (14,2 mmoolia)

3-(2-hydroksi-4-(4-fenylibutylioksi)fenylyli)sykloheksanonia 25 ml:ssa metanolia lisättiin 0,539 g (14,2 mmoolia) natriumboorihydridiä.

Reaktioseosta sekoitettiin 40 minuuttia ja sitten se lisättiin

seokseen, jossa oli 250 ml kyllästettyä natriumkloridiliuosta

ja 250 ml eetteriä. Eetteriuute pestiin kerran 150 ml:lla kylläs-

tettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja

haihdutettiin öljyksi. Öljy puhdistettiin kromatograafisesti kolonnissa, jossa oli 400 g silikageeliä eluomalla dikloorimetaani/eetteriseoksella 2,5:1, jolloin saatiin 3,37 g (70 %) cis-isomeeria, kiteytettynä sykloheksaanista, ja 0,68 g (14 %) trans-isomeeria, kiteytettynä sykloheksaanista ja 0,69 g (14 %) aineiden seosta.

cis-isomeeri:

Sp.: 79-80°C.

PMR: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 2,70 (m, bentsyyli-metyyleeni), 3,26 (m, bentsyyli-metiini), 3,93 (bt, J=6Hz, -OCH₂-), 4,28 (m, OH, karbinoli-metiini D₂O:n kanssa 4,25, M, karbinoli-metiini), 6,42 (dd, J=8 ja 2Hz, aryyli-H), 6,45 (d, J=2Hz, aryyli-H), 7,03 (d, J=8Hz, aryyli-H) ja 7,22 (s, fenyyli-H).

IR: (CHCl₃) 3610, 3333, 1631 ja 1603 cm⁻¹.

MS: m/e 340 (M⁺), 322, 190 ja 91.

Analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₂H₂₈O₃: C, 77,61; H, 8,29 %,
saatu: C, 77,46; H, 8,25 %.

trans-isomeeri:

SP.: 112-114°C.

PMR: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 2,68 (m, bentsyyli-metyyleeni), 3,80 (m, OH, -OCH₂-), karbinoli-metiini D₂O:n kanssa δ 3,63, m, karbinoli-metiini ja δ 3,90, bt, J=6Hz, -OCH₂-), 6,32 (bs, peittää δ 6,40:n), 6,40 (dd, J=8 ja 2Hz, aryyli-H), 7,00 (d, J=8Hz, aryyli-H) ja 7,20 (s, fenyyli-H).

IR: (CHCl₃) 3610, 3390, 1631 ja 1595 cm⁻¹.

MS: m/e 340 (M⁺), 322, 190 ja 91.

Analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₂H₂₈O₃: C, 77,61; H, 8,29 %,
saatu: C, 77,40; H, 8,31.

B. Samalla tavalla valmistettiin seuraavia lopputuotteita: cis-3-(4-(2-heptyylioksi)-2-hydroksifenyyli)sykloheksanolia ja trans-isomeeria öljyinä 3-(4-(2-heptyylioksi)-2-hydroksifenyyli)sykloheksanonista (5,2 g, 13,6 mmoolia); eluotumisjärjestyksessä silikageeliltä saadaan ensin 854 mg (36 %) cis-3- ja sitten 107 mg (3 %) trans-3-isomeereja;

cis:

IR: (CHCl₃) 3597, 3333, 1629 ja 1600 cm⁻¹,

MS: m/e 306 (M⁺), 208, 190, 173 ja 162,

PMR: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 0,82 (m, metyyli), 2,8 (m, bentsyyli-metiini), 3,7 (m, karbinoli-metiini ja OH), 4,1 (m, metiini), 6,38 (m, aryyli-H) ja 6,93 (d, J=8Hz, aryyli-H);

trans:

MS: m/e 306 (M^+), 208 ja 190,

PMR: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 0,82 (m, metyyli), 3,25 (m, bentsyyli-metiini), 4,3 (m, karbinoli-metiini ja OH), 6,33 (m, aryyli-H) ja 6,94 (d, $J=8\text{Hz}$, aryyli-H);

cis-3-(4-(2-oktyylioksi)-2-hydroksifenyyli)sykloheksanolia ja trans-isomeeria 3-(4-(2-oktyylioksi)-2-hydroksifenyyli)sykloheksanonista (2,92 g, 9,18 mmoolia); eluotumisjärjestyksessä silikageeliltä saadaan ensin 1,58 g (54 %) cis-3- ja sitten 0,57 g (19 %) trans-3-isomeereja;

cis:

IR: (CHCl_3) 3663, 3390, 1637 ja 1608 cm^{-1} ,

MS: m/e 320 (M^+), 319, 208 ja 190,

PMR $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 0,83 (m, metyyli), 2,81 (m, bentsyyli-metiini), 3,8 (m, karbinoli-metiini), 4,1 (m, sivuketju-metiini ja OH), 6,35 (m, aryyli-H) ja 6,96 (d, $J=8\text{Hz}$, aryyli-H);

trans:

IR: (CHCl_3) 3636, 3390, 1634 ja 1595 cm^{-1} ,

MS: m/e 320 (M^+), 235, 208, 190 ja 173,

PMR: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 0,82 (m, metyyli), 3,25 (m, bentsyyli-metiini), 4,1-4,9 (m, karbinoli- ja sivuketju-metiinit ja OH), 6,35 (m, aryyli-H) ja 6,96 (d, $J=8\text{Hz}$, aryyli-H);

cis-3-(4-(2-nonyylioksi)-2-hydroksifenyyli)sykloheksanolia ja trans-isomeeria 3-(4-(2-nonyylioksi)-2-hydroksifenyyli)sykloheksanonista (31,5 g, 19,48 mmoolia);

eluotumisjärjestyksessä silikageeliltä saadaan öljyinä ensin 2,11 g (67 %) cis-3- ja sitten 0,32 g (10 %) trans-3-isomeereja;

cis:

IR: (CHCl_3) 3663, 3390, 1639 ja 1610 cm^{-1} ,

MS: m/e 334 (M^+), 316, 208 ja 190,

PMR: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 0,88 (m, metyyli), 2,85 (m, bentsyyli-metiini), 3,5-4,1 (m, karbinoli-metiini ja OH), 4,22 (m, sivuketju-metiini), 6,38 (m, aryyli-H) ja 6,97 (d, $J=8\text{Hz}$, aryyli-H);

trans:

IR: (CHCl_3) 3636, 3413, 1637 ja 1592 cm^{-1} ,

MS: m/e 334 (M^+), 316, 208, 206 ja 190,

PMR: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 0,88 (m, metyyli), 3,23 (m, bentsyyli-metiini), 3,9-4,6 (m, karbinoli- ja sivuketju-metiinit ja OH), 6,36 (m, aryyli-H) ja 6,96 (d, $J=8\text{Hz}$, aryyli-H);

cis-3-(4-(2-(4-fenyyli)butyylioksi)-2-hydroksifenyyli)sykloheksanolia

66584

ja trans-isomeeria 3-(4-(2-(4-fenyyli)butyylioksi)-2-hydroksi-fenyyli)sykloheksanonista (2,9 g, 8,23 mmoolia); eluotumisjärjestyksessä silikageeliltä saadaan ensin 1,29 g (44 %) cis-3- ja sitten 241 mg (8 %) trans-3-isomeereja;

cis:

sp.: 96-105°C (pentaanista),

IR: (CHCl₃) 3636, 3390, 1634 ja 1608 cm⁻¹,

MS: m/e 340 (M⁺), 322, 208, 190, 162, 147, 136 ja 91,

PMR: $\int_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 1,30 (d, J=6Hz, metyyli), 3,75 (m, karbinoli-metiini), 4,23 (m, sivuketju-metiini), 6,21 (d, J=2Hz, aryyli-H), 6,38 (dd, J=8 ja 2Hz, aryyli-H), 6,98 (d, J=8Hz, aryyli-H) ja 7,20 (s, fenyyli),

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₂H₂₈O₃: C, 77,61; H, 8,29 %,
saatu: C, 77,59; H, 8,18 %;

trans:

IR: (CHCl₃) 3623, 3390, 1637 ja 1595 cm⁻¹,

MS: m/e 340 (M⁺), 342, 208, 190, 162, 147, 136 ja 91,

PMR: $\int_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 1,30 (d, J=6Hz, metyyli), 3,3 (m, bentsyyli-metiini), 4,23 (m, karbinoli- ja sivuketju-metiinit), 6,38 (m, aryyli-H), 6,94 (d, J=8Hz, aryyli-H) ja 7,18 (s, fenyyli);

cis-3-(4-(2-(6-fenyyli)heksyylioksi)-2-hydroksifenyyli)-sykloheksanolia ja trans-isomeeria 3-(4-(2-(6-fenyyli)heksyylioksi)-2-hydroksifenyyli)sykloheksanolista (3,3 g, 9,01 mmoolia); eluotumisjärjestyksessä silikageeliltä saadaan ensin 1,54 g (46 %) cis-3- ja sitten 274 mg (8 %) trans-3-isomeereja;

cis:

sp.: 99-113°C (pentaanista),

IR: (CHCl₃) 3636, 3367, 1631 ja 1592 cm⁻¹,

MS: m/e 368 (M⁺), 350, 208, 190, 162, 147, 136 ja 91,

PMR: $\int_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 1,30 (d, J=6Hz, metyyli), 3,6 (m, karbinoli-metiini), 4,2 (m, sivuketju-metiini), 6,37 (m, aryyli-H), 6,98 (d, J=8Hz, aryyli-H) ja 7,18 (s, fenyyli-H),

analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₄H₃₂O₃: C, 78,22; H, 8,75 %,
saatu: C, 78,05; H, 8,56 %;

trans:

IR: (CHCl₃) 3636, 3413, 1634 ja 1597 cm⁻¹,

MS: m/e 368 (M⁺), 350, 208, 190, 162, 147, 136 ja 91,

PMR: $\int_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 1,25 (d, J=6Hz, metyyli), 4,21 (m, karbinoli- ja sivuketju-metiinit), 6,37 (m, aryyli-H), 6,95 (d, J=8Hz, aryyli-H)

ja 7,15 (s, fenyyli-H).

Esimerkki 12

3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli)-2-sykloheksenoli (lopputuote)

-30°C:ssa olevaan liuokseen, jossa oli 1,00 g (3,18 mmoolia) 3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli)-2-sykloheksenonia 60 ml:ssa eetteriä lisättiin tiputtamalla 6,3 ml 1-moolia (tolueenissa) di-isobutyylialuminiumhydridi-liuosta. Reaktioseosta sekoitettiin vielä 30 minuutin ajan -30°C:ssa ja se lisättiin sitten 1,5 litraan vettä. Liuos uutettiin kolme kertaa 400 ml:n eetterierillä ja yhdistetyt uutteen pestiin kaksi kertaa 125 ml:lla kyllästettyä natriumkloridiliuosta ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Kuiviin haihduttamisen jälkeen raaka tuote puhdistettiin kromatograafisesti kolonnissa, jossa oli 50 g Florial'ia, eluoimalla eetterillä, jolloin saatiin öljyä. Kiteyttämällä öljy pentaanista saatiin 256 mg (25 %) otsikon tuotetta. Sp.: 87-88°C.

MS: m/e 316 (M⁺), 298, 231 ja 213.

Analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₁H₃₂O₂: C, 79,70; H, 10,19 %,
saatu: C, 79,68; H, 9,96 %.

Esimerkki 13

3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli)-3-sykloheksenoni-etyleeniketaali (lähtöaine)

Liuosta, jossa oli 500 mg (1,59 mmoolia) 3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli)-2-sykloheksenonia, 7,8 g (127 mmoolia) etyleeniglykolia, 375 mg (3,18 mmoolia) hydrokinonia ja 50 mg (0,263 mmoolia) p-tolueenisulfonihappo-monohydraattia 50 ml:ssa bentseeniä, lämmitettiin kiehua 12 tuntia käyttämällä Dean-Stark-jäähdytintä, joka oli täytetty 3A-molekyyliseulalla. Reaktioseos jäähdytettiin ja lisättiin 500 ml:aan kyllästettyä natriumvetykarbonaattiliuosta. Seos uutettiin kolme kertaa 150 ml:n eetterierillä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kiinteäksi aineeksi. Tämä kiinteä aine puhdistettiin kromatograafisesti kolonnissa 50 grammalla silikageeliä eluoimalla 50 %:sella eetteri/petrolietteri-seoksella, jolloin saatiin (pentaanista suoritettuna uusin-takiteytyksen jälkeen) 393 mg (69 %) otsikon tuotetta.

Sp.: 97-98°C.

MS: m/e 358 (M⁺), 297, 273, 245 ja 229.

analyysi: laskettu yhdisteelle $C_{23}H_{34}O_3$: C, 77,05; H, 9,56 %,
saatu: C, 76,98; H, 9,42 %.

Esimerkki 14

3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyl)-4-metyyli-sykloheks-3-enoni (lähtöaine)

Seosta, jossa oli 4,08 g (0,1 moolia) 3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyl)-4-metyyli-sykloheks-3-enoni-etyleeniketaalia, 50 ml 2n oksaalihappoa ja 50 ml metanolia sekoitettiin 25°C:ssa 6 tuntia. Reaktioseos lisättiin seokseen, jossa oli 500 ml vettä ja 250 ml eetteriä. Eetteriuute pestiin kerran 250 ml:lla kyllästettyä natriumvetykarbonaattiliuosta, kerran 250 ml:lla kylästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatograafisesti kolonnissa, jossa oli 400 g silikageeliä eluoimalla 50 %:sella eetteri/pentaani-seoksella, jolloin saatiin otsikon yhdistettä.

Esimerkki 15

3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyl)-sykloheks-3-en-1-oli (lopputuote)

-18°C:ssa olevaan liuokseen, jossa on 17,5 g (50 mmoolia) 3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyl)-sykloheks-3-enonia 50 ml:ssa metanolia, lisättiin 1,9 g (50 mmoolia) natriumboorihydridiä. Reaktioseosta sekoitetaan 30 minuuttia ja sitten se lisätään seokseen, jossa on 250 ml kyllästettyä natriumkloridiliuosta ja 250 ml eetteriä. Eetteriuute pestään kerran 250 ml:lla kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös puhdistetaan kromatograafisesti kolonnissa, jossa on 400 g silikageeliä eluoimalla 50 %:sella eetteri/pentaani-seoksella, jolloin saadaan otsikon yhdistettä.

Esimerkki 16

3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyl)-sykloheks-2-en-1-oli (lopputuote)

-18°C:ssa olevaan liuokseen, jossa on 70,0 g (0,20 moolia) 3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyl)-sykloheks-2-enonia 200 ml:ssa metanolia lisätään 7,6 g (0,20 moolia) natriumboorihydridiä. Reaktioseosta sekoitetaan 30 minuuttia ja sitten se lisätään seokseen, jossa on litra kyllästettyä natriumkloridiliuosta ja litra eetteriä. Eetteriuute pestään kerran 500 ml:lla

kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivataan magnesiumsulfaattila ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös puhdistetaan kromatograafisesti kolonnissa, jossa on 500 g silikageeliä eluoimalla 50 %:sella eetteri/pentaani-seoksella, jolloin saadaan otsikon yhdistettä.

Esimerkki 17

trans-4-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-fenyyl)-3-buten-2-oni (lähtöaine)

Liuosta, jossa oli 2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-bentsaldehydiä (65,2 g, 0,193 moolia) ja 1-trifenyylifosforaanylideeni-2-propanonia (62,0 g, 0,195 moolia) dikloorimetaanissa (195 ml) lämmitettiin kiehattaen 20 tuntia. Lisättiin toinen 15,5 g:n ylidi-erä (15,5 g, 0,047 moolia) ja lämmittämistä kiehattaen jatkettiin 24 tuntia. Reaktioseos jäädytettiin, haihdutettiin kuiviin ja laimennettiin eetterillä. Muodostunut trifenyylifosfiinioksidisakka poistettiin suodattamalla. Raaka öljy puhdistettiin kromatograafisesti kolonnissa, jossa oli 1,5 kg silikageeliä eluoimalla 20 %:sella eetteri/heksaani-seoksella, jolloin saatiin 53,9 g (74 %) itsikon yhdistettä öljynä.

IR: (CHCl₃) 1681, 1621 ja 1575 cm⁻¹.

MS: (m/e) 378 (M⁺), 364, 337, 293, 271, 251 ja 91.

Esimerkki 18

5-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyl)-4-karbometoksi-1,3-sykloheksaanidioni (lähtöaine)

Liuokseen, jossa oli natriummetylaattia (0,67 g, 12,4 mmoolia) ja dimetyylimalonaattia (1,86 g, 14,1 mmoolia) metanolissa (4,75 ml) lisättiin hitaasti liuos, jossa oli trans-4-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyl)-3-buteeni-2-onia (3,75 g, 9,92 mmoolia) metanolissa (4 ml). Reaktioseosta lämmitettiin kiehattaen 3 tuntia, sitten jäädytettiin ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Jäännös laimennettiin eetterillä ja kylälästetyllä natriumkloridiliuoksella ja tehtiin happameksi ln suolahapolla. Eetteriuute pestiin kahdesti 500 ml:lla kyllästettyä natriumkloridiliuosta (500 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 4,71 g (99 %) otsikon yhdistettä. Sp.: 108-109°C (petrolieetteri/eetteri-seoksesta).

IR: (CHCl₃) 1742, 1709, 1612 ja 1577 cm⁻¹.

MS: (m/e) 478 (M⁺), 446, 419, 393, 387 ja 91.

Analyysi: laskettu yhdisteelle C₃₀H₃₈O₅: C, 75,28; H, 8,00 %,
saatu: C, 75,05; H, 7,97 %.

Esimerkki 19

5-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-1,3-sykloheksaanidioni (lähtöaine)

Seosta, jossa oli 5-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-4-karbometoksi-1,3-sykloheksaanidionia (20,8 g, 43,5 mmoolia), dioksaania (40 ml) ja 20 %:sta natriumhydroksidia (40 ml) lämmitettiin 100°C:ssa 2,5 tuntia. Seos jäähdytettiin jäähauteessa ja tehtiin happameksi väkevällä suolahapolla. Tätä seosta lämmitettiin tunnin ajan 100°C:ssa, jäähdytettiin 10°C:seen ja sen jälkeen neutraloitiin natriumvetykarbonaatilla. Muodostunut seos lisättiin liuokseen, jossa oli kyllästettyä natriumvetykarbonaattiliuosta ja eetteriä. Eetteriuute kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin öljyksi. Puhdistamalla tämä öljy kromatograafisesti kolonnissa, jossa oli kilo silikageeliä eluoimalla 10 %:lla asetoni/eetteri-seoksella saatiin 10,9 g (60 %) otsikon yhdistettä.

Sp.: 102-103°C (pentaani/eetteri-seoksesta).

IR: (CHCl₃) 3636-2222 (leveä), 1739, 1712, 1613 (leveä) ja 1577 (olka).

MS: m/e 420 (M⁺), 335, 329 ja 91.

Analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₈H₃₆O₃: C, 79,96; H, 8,63 %,
saatu: C, 79,87; H, 8,54 %.

Esimerkki 20

5-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-3-metoksi-2-syklohekseeni-1-oni (lähtöaine)

Liuosta, jossa oli (5,0 g, 11,9 mmoolia) 5-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-1,3-sykloheksaanidionia ja p-tolueenisulfonihappoa (200 mg) metanolissa (250 ml) pullossa, joka oli yhdistetty Soxhlet-jäähdyttimeen, jossa oli 3A-molekyyliseuloja, lämmitettiin kiehua 30 minuuttia. Reaktioseos jäähdytettiin, konsentroidiin vakuumissa ja jäännös laimennettiin seoksella, jossa oli kyllästettyä natriumvetykarbonaattiliuosta ja eetteriä. Eetteriuute pestiin peräkkäin kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella, kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 5,15 g (99 %) otsikon yhdistettä öljynä.

IR: (CHCl₃) 1644, 1612, 1503, 1460 ja 1379 cm⁻¹.
 MS: (m/e) 434 (M⁺), 349, 343 ja 91.

Esimerkki 21

5-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-2-sykloheksen-1-oni (lähtöaine)

0°C:ssa olevaan liuokseen, jossa oli esimerkin 20 otsikon yhdistettä, 5-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-3-metoksi-2-sykloheksen-1-onia (500 mg, 1,15 mmoolia), eetterissä (20 ml) lisättiin litiumaluminiumhydridiä (20 mg, 0,53 mmoolia). Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia 0°C:ssa, tehtiin happameksi ln suolanapolla ja sekoitettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Eetterifaasi poistettiin, pestiin peräkkäin kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella, kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Raaka öljy puhdistettiin kromatograafisesti kolonnissa, jossa oli 100 g silikageeliä eluoimalla 50 %:sella eetteri/pentaani-seoksella, jolloin saatiin 353 mg (76 %) otsikon yhdistettä öljynä.

IR: (CHCl₃) 1681, 1672, 1613, 1575 ja 1479 cm⁻¹.
 MS: (m/e) 404 (M⁺), 319, 313 ja 91.

Esimerkki 22

5-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-3-metyyli-2-sykloheksen-1-oni (lähtöaine)

A. 0°C:ssa olleeseen liuokseen, jossa oli metyyylimagnesiumjodidia (11 ml 2,9-moolia eetterissä) ja tetrahydrofuraania (10 ml) lisättiin tiputtamalla liuos, jossa oli 5-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-3-metoksi-2-sykloheksen-1-onia (3,45 g, 7,95 mmoolia) tetrahydrofuraanissa (10 ml). Sen jälkeen reaktioseosta lämmitettiin ja sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia, minkä jälkeen se lisättiin jääkylmään ln suolahappoon. 20 minuutin sekoittamisen jälkeen hydrolyysiseos uutettiin eetterillä. Eetteriuute pestiin kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella, kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Raakatuote puhdistettiin kromatograafisesti kolonnissa, jossa oli 100 g silikageeliä eluoimalla 25 %:sella eetteri/pentaani-seoksella, jolloin saatiin 3,08 g (93 %) otsikon yhdistettä.

Sp.: 60-61°C (pentaanista)
 MS: (m/e) 418 (M⁺), 333, 327 ja 91.

B. Samalla tavalla sopivista reagensseista valmistettiin seuraavia yhdisteitä:

5-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-3-etyyli-2-sykloheksen-1-onia (2,83 g, 82 %) öljynä 5-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-3-metoksi-2-sykloheksen-1-onista (3,46 g, 7,97 mmoolia) ja 10,8 ml:sta 2,94-molaarista etyyylimagnesiumbromidia (eetterissä),

IR: (CHCl₃) 1698, 1666, 1623 ja 1582 cm⁻¹,

MS: (m/e) 432 (M⁺), 341 ja 91;

5-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-3-n-propyyli-2-sykloheksen-1-onia (3,48 g, 85 %) öljynä 5-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-3-metoksi-2-sykloheksen-1-onista (4,00 g, 9,21 mmoolia) ja n-propyylimagnesiumbromidista (36,8 mmoolia),

IR: (CHCl₃) 1661, 1631, 1612 ja 1575 cm⁻¹,

MS: (m/e) 446 (M⁺), 355 ja 91;

5-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-3-n-heksyyli-2-syklohekseeni-1-onia (4,11 g, 92 %) öljynä 5-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-3-metoksi-2-syklohekseeni-1-onista (4,00 g, 9,21 mmoolia) ja 7,37 ml:ssa 2,5-moolia n-heksyylimagnesiumbromidia (eetterissä),

IR: (CHCl₃) 1678, 1661, 1633, 1618 ja 1582 cm⁻¹,

MS: (m/e) 488 (M⁺), 403, 397 ja 91.

Esimerkki 23

cis-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-5-metyyli-sykloheksanoni (lähtöaine)

Seosta, jossa oli 5-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-3-metyyli-2-sykloheksen-1-onia (1,00 g, 2,39 mmoolia) ja 500 mg 5 %:sta palladiumhiiltä - 50 % vettä, sekoitettiin yhden ilmakehän vetypaineen alaisena tunnin ajan. Lisättiin toinen 500 mg:n erä katalyyttiä ja sekoittamista jatkettiin 30 minuuttia. Lisättiin kolmas 500 mg:n erä katalyyttiä ja sekoittamista jatkettiin 13 minuuttia. Sitten reaktioseos suodatettiin natriumvetykarbonaatin ja magnesiumsulfaatin läpi ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatograafisesti kolonnissa, jossa oli 140 g silikageeliä eluoimalla 10 %:sella eetteri/petroli-eetteri-seoksella, jolloin saatiin 323 mg (32 %) otsikon yhdistettä öljynä.

MS: (m/e) 420 (M^+), 402, 363, 335, 329 ja 91.

Esimerkki 24

cis-3-[4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli]-5-metyyli-sykloheksanoni (lähtöaine)

A. Seosta, jossa oli 5-[2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli]-3-metyyli-2-sykloheksen-1-onia (2,83 g, 6,77 mmoolia), 1,5 g 5 %:sta palladiumhiiltä -50 % vettä, ja natriumvetykarbonaattia (2,8 g) metanolissa (30 ml), sekoitettiin yhden ilmakehän vetypaineen alaisena 45 minuuttia. Reaktioseos suodatettiin piimaan läpi ja suodos haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Jäännös liuotettiin eetteriin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Kiteytettäessä jäännös pentaanista saatiin 1,15 g (52 %) otsikon yhdistettä. Sp.: 95-98°C.

Analyysi: laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{34}O_2$: C, 79,95; H, 10,37,
saatu: C, 80,22; H, 10,28 %.

B. Noudattamalla edellä esitettyä menetelmää sopivista esimerkkien 21 ja 22 reagensseista valmistettiin alla lueteltuja yhdistettä.

cis-3-[4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli]-5-etyyli-sykloheksanonia (1,34 g, 60 %) 5-[2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli]-3-etyyli-2-sykloheksen-1-onista (2,83 g, 6,55 mmoolia), sp.: 106-107°C.

IR: ($CHCl_3$) 3597, 3333, 1709, 1626 ja 1585 cm^{-1} ,

MS: (m/e) 344 (M^+), 326, 315, 297, 273 ja 259,

analyysi: laskettu yhdisteelle: $C_{23}H_{36}O_2$: C, 80,18; H, 10,53 %,
saatu: C, 80,27; H, 10,39 %;

cis-3-[4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli]-5-propyyli-sykloheksanonia (1,66 g, 61 %) 5-[2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli]-3-propyyli-2-sykloheksen-1-onista (3,40 g, 7,62 mmoolia), sp.: 86,5-90,5°C,

IR: ($CHCl_3$) 3533, 3289, 1700, 1618 ja 1577 cm^{-1} ,

MS: (m/e) 358 (M^+), 340, 315, 297 ja 273,

analyysi: laskettu yhdisteelle $C_{24}H_{38}O_2$: C, 80,39; H, 10,68 %,
saatu: C, 80,16; H, 10,57 %;

cis-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli)-5-heksyyli-sykloheksanonia (3,06 g, 93 %) 5-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-3-heksyyli-2-sykloheksen-1-onista (4,00 g, 8,2 mmoolia), sp. : 84-85°C (pentaanista),
 IR: (CHCl₃) 3571, 3333, 1703, 1623 ja 1582 cm⁻¹,
 MS: (m/e) 400 (M⁺), 382 ja 315,
 analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₇H₄₄O₂: C, 80,94; H, 11,07 %,
 saatu: C, 80,97; H, 10,94 %.

Esimerkki 25

trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-5-metyyli-sykloheksanoni (lähtöaine)

0°C:ssa olleeseen liuokseen, jossa oli dimetyylikupari-litiumia (2,47 mmoolia) eetterissä (3 ml) ja heksaania (2 ml), lisättiin tiputtamalla liuos, jossa oli 5-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-2-sykloheksen-1-onia (500 mg, 1,24 mmoolia) eetterissä (1,5 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 15 minuuttia ja se kaadettiin sitten kyllästettyyn ammoniumkloridin vesiliuokseen (300 ml). Reaktioseos uutettiin kolmella 50 ml:n erällä eetteriä, yhdistetyt eetteriuutteet pestiin vedellä, kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja naihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 475 mg (92 %) otsikon yhdistettä öljynä.

IR: (CHCl₃) 1704, 1613 ja 1577 cm⁻¹.
 MS: (m/e) 420 (M⁺), 402, 363, 335 ja 329.

Esimerkki 26

trans-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli)-5-metyyli-sykloheksanoni (lähtöaine)

Seosta, jossa oli trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-5-metyylisykloheksanonia (175 mg, 0,417 mmoolia) ja 175 mg 5 %:sta palladium-hiiltä 50 % vettä metanolissa (8 ml), sekoitettiin yhden ilmakehän vetypaineen alaisena kunnes vedyn imeytyminen oli päättynyt. Reaktioseos suodatettiin piimaan läpi ja suodos naihdutettiin kuiviin vakuuissa. Kiteyttämällä jäännös pentaanista saatiin 89 mg (64 %) otsikon yhdistettä.

Sp.: 99-102°C.
 MS: m/e 330 (M⁺), 312, 273 ja 245.

Esimerkki 27 (lopputuote)

cis-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyl)-
trans-5-metyylisykloheksanoli ja trans, cis-isomeeri

-78°C:ssa olleeseen liuokseen, jossa oli trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyl)-5-metyylisykloheksanonia (300 mg, 10,714 mmoolia) metanolissa (15 ml) ja tetrahydrofuraanissa (5 ml), lisättiin tunnin kuluessa natriumboorihydriidiä (216 mg, 5,68 mmoolia). Reaktioseosta sekoitettiin vielä 2 tuntia -78°C:ssa, lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Jäännös tehtiin happameksi laimealla suolahapolla ja uutettiin eetterillä. Uute kuivattiin magnesiumsulfaatilla, haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin kromatograafisesti kolonnissa, jossa oli 50 g silikageeliä eluoimalla 30 %:sella eetteri/pentaani-seoksella, jolloin saatiin eluotumisjärjestyksessä 232 mg (77 %) trans,cis-isomeeria ja 45,9 mg (15 %) cis,trans-isomeeria.

trans,cis:

MS: (m/e) 422 (M⁺), 337, 314, 229 ja 91.

PMR: ^{TMS} 0,86 (n, päätemetyyli), 1,05 (d, J = 7 Hz, C-5-metyyli),
^{CDCl₃} 1,26³ (s, gem dimetyyli), 3,70 (n, bentsyyli-metiini), 4,05 (n, karbinoli-metiini), 5,13 (s, bentsyyli-metyleenin), 6,8-8,0 (n, aryyli-H) ja 7,1-7,6 (n, aryyli-H ja fenyyli).

cis,trans:

MS: (m/e) 422 (M⁺), 337, 314, 229, 206 ja 91.

PMR: ^{TMS} 0,9 (n, päätemetyyli), 1,05 (d, J = 7 Hz, C-5 -metyyli),
^{CDCl₃} 3,1-4,3 (n, bentsyyli- ja karbinoli-metiinit), 5,13 (s, bentsyyli-metyleenin), 5,40 (s, OH) ja 6,8-7,7 (n, fenyyli ja aryyli-H).

Esimerkki 28 (lopputuote)

cis-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyl)-
cis-5-metyylisykloheksanoli ja trans,trans-isomeeri

-78°C:ssa olleeseen liuokseen, jossa oli cis-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyl)-5-metyylisykloheksanonia (228 mg, 0,543 mmoolia) metanolissa (10 ml), lisättiin natriumboorihydriidiä (160 mg, 4,21 mmoolia) 2 tunnin kuluessa. Reaktioseoksen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan ja sen jälkeen se lisättiin eetterin ja kyllästetyn natriumkloridiliuoksen seokseen.

Eetteriuute kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Jäännös puhdistettiin preparatiivisesti kromato-

graafisesti viidellä silikageelilevyllä, 20 cm x 20 sm x 0,5 mm, eluoimalla 50 %:sella eetteri/pentaani-seoksella, jolloin saatiin 36 mg (16 %) trans,trans-isomeeria (R_f 0,25, silikageeli, 33 %:n eetteri/petrolieetteri-seos) ja 168 mg (R_f 0,17, silikageeli, 33 %:n eetteri/petrolieetteri-seos) cis,cis-isomeeria.

Esimerkki 29

cis-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli)-cis-5-metyylisykloheksanoli (lopputuote)

A. -78°C :ssa olevaan liuokseen, jossa on cis-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli)-5-metyylisykloheksanonia (898 mg, 2,13 mmoolia) metanolissa (30 ml), lisätään natriumboorihydridiä (805 mg, 21,8 mmoolia). Reaktioseosta sekoitettiin tunnin ajan -78°C :ssa, lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja lisättiin eetterin ja kyllästetyn natriumkloridiliuoksen seokseen. Eetteriuute kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin öljyä. Kiteyttämällä pentaanista saadaan 589 mg (65 %) otsikon yhdistettä. Sp.: $113-114^{\circ}\text{C}$.

IR: (CHCl_3) 3636, 3390, 1631 ja 1592 cm^{-1} .

MS: (m/e) 332 (M^+), 314, 247, 229 ja 95.

Analyysi: laskettu yhdisteelle $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_2$: C, 79,46; H, 10,91 %.

saatu:

C, 79,79; H, 10,62 %.

B. Sopivista reagensseista valmistettiin samalla tavalla seuraavia lopputuotteita:

cis-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli)-cis-5-etyylisykloheksanolia (0,74 g, 74 %) cis-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli)-5-etyylisykloheksanonista (1,00 g, 2,30 mmoolia), sp.: $110-111^{\circ}\text{C}$,

IR: (CHCl_3) 3636, 3367, 1631 ja 1587 cm^{-1} ,

analyysi: laskettu yhdisteelle $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_2$: C, 79,71; H, 11,05 %,

saatu:

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

cis-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli)-cis-5-n-propyyylisykloheksanolia (0,954 g, 71 %) cis-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli)-5-n-propyyylisykloheksanonista (1,34 g, 3,74 mmoolia),

sp.: $103-104^{\circ}\text{C}$ (pentaanista),

IR: (CHCl_3) 3636, 3378, 1626 ja 1587 cm^{-1} ,

MS: (m/e) 360 (M^+), 342, 275, 275 ja 161,

analyysi: laskettu yhdisteelle $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_2$: C, 79,94; H, 11,18 %,

saatu:

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

cis-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenylyli)-cis-5-n-heksyylisykloheksanolia, 120 grammalla silikageeliä 50 %:sella eetteri/pentaani-seoksella eluoimalla suoritettun puhdistuksen jälkeen, saatiin kvantitatiivisin saannoin öljynä, jossa oli jälkiä trans-trans-isomeeria, cis-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenylyli)-5-n-heksyylisykloheksanonista (1,20 g, 3,00 mmoolia),
 IR: (CHCl₃) 3623, 3355, 1626 ja 1585 cm⁻¹,
 MS: (m/e) 402 (M⁺), 384, 317 ja 299.

Esimerkki 30

trans-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenylyli)-cis-5-metyylisykloheksanoli (lopputuote)

A. Seosta, jossa oli trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenylyli)-cis-5-metyylisykloheksanolia (220 mg, 0,521 mmoolia) ja 220 mg 5-prosenttista palladiumhiiltä 50 % vettä metanolissa (8 ml), sekoitettiin yhden ilmakehän vetypaineen alaisena 3 tuntia. Reaktioseos suodatettiin piimaan läpi ja suodos haihdutettiin kuiviin. Kiteyttämällä jäännös petrolieetteristä saatiin 91 mg (53 %) otsikon yhdistettä.

Sp.: 111-112°C.

IR: (CHCl₃) 3571, 3333, 1629 ja 1572 cm⁻¹.

MS: (m/e) 332 (M⁺), 314, 246 ja 229.

B. Sopivista reagensseista valmistettiin samalla tavalla seuraavia lopputuoteyhdisteitä:

cis-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenylyli)-trans-5-metyylisykloheksanolia (20,0 mg, 56 %) öljynä cis-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenylyli)-trans-5-metyylisykloheksanolista (45 mg, 0,107 mmoolia),

hyvin eroittuva MS: (m/e) 332,2698 (M⁺, C₂₂H₃₆O₂), 314,2635, 247,1657 ja 229,1600;

trans-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenylyli)-trans-5-metyylisykloheksanolia (28 mg, kvantitatiivinen saanto) trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenylyli)-trans-5-metyylisykloheksanolista (36 mg, 0,0853 mmoolia), jolloin tuote saadaan öljynä, R_f = 0,35 (silikageeli, 50 %:nen eetteri/pentaani-seos);
cis-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenylyli)-cis-5-metyylisykloheksanolia kvantitatiivisin saannoin cis-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenylyli)-cis-5-metyylisykloheksanolista

(168 mg, 0,398 mmoolia). Se oli identtistä esimerkin 29 tuotteen kanssa.

Esimerkki 31

trans-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli)-cis-4-(2-propenyli)sykloheksanoli (lopputuote)

A. Liuosta, jossa oli trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-fenyyli)-cis-4-(2-propenyli)sykloheksanolia (900 mg, 2,01 mmoolia) ja 2,74 ml 2,2-moolia n-butyylilitiumia (heksaanissa) eetterissä (3 ml), sekoitettiin 2 päivää huoneen lämpötilassa. Lisättiin toinen 2,0 mmoolin erä n-butyylilitiumia ja reaktioseosta sekoitettiin vielä toiset 2 päivää. Reaktioseos lisättiin kylästettyyn ammoniumkloridi-liuokseen (250 ml) ja seos uutettiin eetterillä. Eetteriuute kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatograafisesti kolonnissa, jossa oli 20 g silikageeliä eluoimalla 50 %:sella eetteri/pentaaniseoksella, jolloin saatiin 631 mg (8 %) otsikon yhdistettä. Sp.: 85-91°C.

IR: (CHCl₃) 3311, 1639, 1618 ja 1567 cm⁻¹.

MS: (m/e) 358 (M⁺), 343, 340, 316, 299, 273 ja 255.

B. Tätä menetelmää käyttäen valmistetaan lopputuoteyhdistettä: cis-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli)-trans-4-(2-propenyli)sykloheksanolia (241 mg, 60 %) cis-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-trans-4-(2-propenyli)sykloheksanolia (500 mg, 1,12 mmoolia).

Sp.: 124-125°C (pentaanista).

IR: (CHCl₃) 3571, 3333, 1642, 1618 ja 1580.

MS: (m/e) 358 (M⁺), 340, 298, 286, 273 ja 255.

Analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₄H₃₈O₂: C, 80,39; H, 10,68 %.
saatu: C, 80,52; H, 10,57 %.

Esimerkki 32

trans-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli)-4-(2-propenyli)sykloheksanoni (lähtöaine)

Liuokseen, jossa oli 3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli)-4-(2-propenyli)sykloheksanolia (2,15 g, 6,03 mmoolia) (isomeeriseosta) dikloorimetaanissa (15 ml) lisättiin pyridiini-kloorikromaattia (2,59 g, 12,1 mmoolia). Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa, laimennettiin eetterillä, lisättiin

piimaata ja seos suodatettiin magnesiumsulfaatin läpi. Kuiviin haihdutettu suodos puhdistettiin kromatograafisesti kolonnissa, jossa oli 200 g silikageeliä eluimalla 20 %:sella eetteri/pentaani-seoksella, jolloin saatiin 250 mg raakaa otsikon yhdistettä. Tätä puhdistettiin edelleen kromatografioimalla preparatiivisesti kahdella silikageelilevyllä, 20 cm x 20 cm x 2 mm, eluimalla kahdesti 20 %:sella eetteri/pentaani-seoksella, jolloin saatiin 200 mg (9,3 %) otsikon yhdistettä öljynä.

IR: (CHCl₃) 3571, 3390, 1718, 1650, 1626 ja 1577 cm⁻¹.

MS: (m/e) 356 (M⁺), 341, 338, 314, 288, 271, 257, 253 ja 229.

Analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₄H₃₆O₂: C, 80,85; H, 10,18 %.

saatu: C, 80,92; H, 9,86 %.

Esimerkki 33

trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-4-(2-(propenyli)-sykloheksanoni-etyleeniketaali (lähtöaine)

Seosta, jossa oli trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-fenyyli)-4-(2-propenyli)sykloheksanonia (17,0 g, 38,1 mmoolia), etyleeniglykolia (47,2 g, 0,762 moolia) ja p-tolueenisulfonihappo-monohydraattia (250 mg) bentseenissä (200 ml), lämmitettiin kiehattaen 3 tuntia Dean-Stark-erotinta käyttäen. Reaktioseos jäädytettiin ja lisättiin seokseen, jossa oli 1n natriumhydroksidia (200 ml), eetteriä (100 ml) ja pentaania (100 ml). Orgaaninen uute pestiin kahdesti 200 ml:n vesierillä, kahdesti 200 ml:n erillä kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin kvantitatiivisin saannoin otsikon yhdistettä.

IR: (CHCl₃) 1656, 1626 ja 1587 cm⁻¹.

MS: (m/e) 490 (M⁺), 475, 450, 449, 448, 446, 407, 405, 399, 383 ja 91.

Esimerkki 34

trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-fenyyli)-4-(2-butenyyli)sykloheksanoni (lähtöaine)

A. Seosta, jossa oli trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-fenyyli)-4-(2-butenyyli)sykloheksanoni-etyleeniketaalia (700 mg, 1,38 mmoolia), dioksaania (20 ml) ja 2n suolahappoa (20 ml), lämmitettiin kiehattaen 1,5 tuntia. Reaktioseos jäädytettiin, kaadettiin jääveteen (500 ml) ja uutettiin eetterillä (300 ml).

Eetteriuute pestiin kahdella 200 ml:n erällä kyllästettyä natriumvetykarbonaattiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdu-tettiin kuiviin, jolloin saatiin kvantitatiivisin saannoin otsikon yhdistettä öljynä.

IR: (CHCl₃) 1715, 1616 ja 1575 cm⁻¹.

MS: (m/e) 460 (M⁺), 403, 375, 369, 363, 313, 273, 271 ja 91.

R_f: 0,43 (silikageeli, 25 %:nen eetteri/pentaani-seos).

B. Samalla tavalla valmistettiin:

trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-4-(2-pentenyylisykloheksanonia kvantitatiivisin saannoin öljynä trans-3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-4-(2-pentenyylisykloheksanoni-etyleeniketaalista (540 mg, 1,04 mmoolia).
R_f: 0,57 (silikageeli, 33 %:nen eetteri/pentaani-seos).

Esimerkki 35

cis-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli)-cis-4-metyyli-sykloheksanoli ja cis-3-(4-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli)-4-metyylisykloheksanoni

Seosta, jossa oli 3-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-4-metyylisykloheks-2-enonia ja 391 mg 5 %:sta Pd/hiiltä-50 % vettä metanolissa (15 ml) sekoitettiin yhden ilmakehän vety-paineen alaisena kunnes kaasun imeytyminen oli lakannut. Reaktio-seos suodatettiin piimaan läpi etyyliasetaattia käyttäen ja haihdu-tettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatograafisesti kolonnis-sa, jossa oli silikageeliä (200 g) eluoimalla 50 %:sella eetteri/hek-saaniseoksella, jolloin saatiin eluoitusjärjestyksessä 758 mg ketonien seosta ja 820 mg (53 %) otsikon alkoholia, joka kiteytet-tiin sykloheksaanista. Ketoniseos puhdistettiin edelleen prepara-tiivisesti kromatograafioimalla viidellä silikageelilevyllä, 20 cm x 20 cm x 2 mm, eluoimalla neljä kertaa dikloorimetaanilla, jolloin saatiin 112 mg (7,2 %) otsikon ketonia öljynä.

Otsikon alkoholi

Sp.: 134-135°C.

IR: (CHCl₃) 3623, 3333, 1626 ja 1585 cm⁻¹.

MS: (m/e) 332 (M⁺), 314, 247 ja 229.

Analyysi: laskettu yhdisteelle C₂₂H₃₆O₂: C, 79,46; H, 10,92 %.
saatu: C, 79,40; H, 10,72 %.

Otsikon ketoni

IR: (CHCl₃) 3623, 3390, 1634 ja 1582 cm⁻¹.

MS: (m/e) 330 (M⁺), 315, 312, 288, 273, 271 ja 245.

Esimerkki 36

5-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli-3-metoksi-6-metyyli-2-sykloheksen-1-oni (lähtöaine)

-78°C:ssa olevaan liuokseen, jossa on 0,5 moolia litiumdiisopropyyliamidia 500 ml:ssa tetrahydrofuraania (50,5 g:sta, 0,5 moolista diisopropyyliamiinia ja 417 ml:sta 1,2-moolia n-butyylilitiumin heksaaniliuosta) lisätään tiputtamalla (30 mm) liuos, jossa on 217 g (0,5 moolia) 5-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-3-metoksi-2-sykloheksen-1-onia 250 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitetaan vielä 30 minuuttia -78°C:ssa, minkä jälkeen lisätään 179 g (1,0 moolia) heksametyylifosforiamidia ja 78,1 g (0,55 moolia) metyylijodidia. Reaktioseoksen annetaan lämmitä hitaasti huoneen lämpötilaan, sekoitetaan tunnin ajan ja lisätään 10 ml vettä. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin vakuuissa tetrahydrofuraanin poistamiseksi ja lisätään seokseen, jossa on litra jäävettä ja litra eetteriä. Eetteriuute pestään kolme kertaa litran vesierillä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan otsikon yhdistettä lähes puhtaassa muodossa. Otsikon yhdiste puhdistetaan kromatograafisesti kolonnissa, jossa on 2 kg silikageeliä eluimalla eetteri/pentaaniseoksella.

Esimerkki 37

5-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-3,4-dimetyyli-2-sykloheksen-1-oni (lähtöaine)

Noudattamalla esimerkin 1 menetelmää 5-(2-bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-3-metoksi-6-metyyli-2-sykloheksen-1-onin annetaan reagoida Grignard-reaktion mukaisesti metyylimagnesiumjodidin kanssa, jolloin saadaan otsikon yhdistettä. Lohkaimalla tuotteesta bentsyyli esimerkin 2 menetelmän mukaisesti saadaan vastaavaa fenolia.

Esimerkki 38

3-(2-hydroksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli)-4,5-dimetyylisykloheksanoli (lopputuote)

Esimerkin 37 debentsyloitu yhdiste pelkistetään natriumboorihydridillä esimerkin 11 menetelmän mukaisesti, jolloin saadaan otsikon yhdistettä.

Esimerkki 39

3- $\bar{2}$ -bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli $\bar{7}$ -4,5-dimetyylisykloheptanoni (lähtöaine)

-78°C:ssa olevaan liuokseen, jossa on 17,4 g (0,10 moolia) dibromimetaania ja 21,7 g (0,050 moolia) 3- $\bar{2}$ -bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli $\bar{7}$ -4,5-dimetyylisykloheksanonia 100 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään tiputtamalla 2 tunnin aikana liuos, jossa on litiumdisykloheksyyliamidia (0,10 moolia) 100 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitetaan vielä tunnin ajan -78°C:ssa ja lisätään 2 ml (0,11 moolia) vettä. Reaktioseos lisätään seokseen, jossa on 300 ml eetteriä ja 200 ml vettä. Eetteriuute kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Raakatuote puhdistetaan kromatograafisesti kolonnissa, jossa on 500 g silikageeliä eluoimalla eetteri/pentaani-seoksella, jolloin saadaan puhdasta 3- $\bar{2}$ -bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli $\bar{7}$ -1-dibromimetyyli-4,5-dimetyylisykloheksanolia.

-78°C:ssa olevaan liuokseen, jossa on 30,4 g (0,050 moolia) 3- $\bar{2}$ -bentsyylioksi-4-(1,1-dimetyyliheptyyli)fenyyli $\bar{7}$ -1-dibromimetyyli-4,5-dimetyylisykloheksanolia 150 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään hitaasti 2 tunnin kuluessa 47,7 ml (0,105 moolia) n-butyylilitiumia (2,2-moolia heksaanissa). Reaktioliuosta sekoitetaan vielä 2 tuntia -78°C:ssa ja 10 minuuttia 0°C:ssa ja sen jälkeen reaktio keskeytetään kaatamalla 300 ml:aan jääkylmää 1-norm. suolahappoa. Reaktioseos uutetaan kahdella 250 ml:n eetterierällä, yhdistetyt eetteriuutteet pestään 250 ml:lla kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös puhdistetaan kromatograafisesti kolonnissa, jossa on 500 g silikageeliä eluoimalla eetteri/pentaani-seoksella, jolloin saadaan otsikon yhdistettä.

Esimerkki 40

cis-3- $\bar{4}$ -(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli $\bar{7}$ -sykloheksanoli-2'-0-hemisukkinaattiesteri-natriumsuola

0°C:ssa olevaan liuokseen, jossa on 1,00 g (3,14 mmoolia) cis-3- $\bar{4}$ -(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli $\bar{7}$ -sykloheksanolia 3 ml:ssa dikloorimetaania lisätään 0,383 g (3,14 mmoolia) 4-N,N-dimetyyliaminopyridiiniä. Muodostuneeseen liuokseen lisätään hitaasti 0,314 g, (3,14 mmoolia) meripihkahappoanhydridiä ml:ssa

dikloorimetaania. Reaktioseosta sekoitetaan 4 tuntia 0°C:ssa ja sitten lisätään hitaasti 3,14 ml 1-norm. suolahappoa. Reaktioseosta sekoitetaan vielä 5 minuuttia ja sitten se lisätään seokseen, jossa on 100 ml vettä ja 100 ml dikloorimetaania. Dikloorimetaaniuute kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan 5 ml:aan etanolia ja lisätään 3,14 ml 1-norm. natriumhydroksidin etanoliliuosta. Eetterin lisääminen aiheuttaa kiteytymisen. Kiteyttämällä uudelleen etanoli/eetteriseoksesta saadaan otsikon yhdistettä.

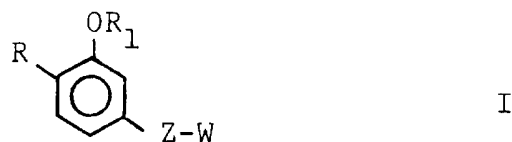
Esimerkki 41

cis-3- $\bar{4}$ -(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli $\bar{7}$ -sykloheksanoli-2'-0-fosfaattiesteri-mononatriumsuola

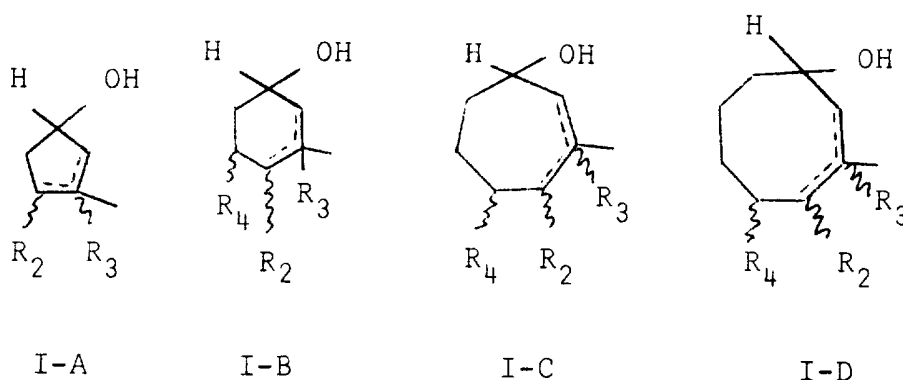
0°C:ssa olevaan lietteeseen, jossa on 0,126 g (3,14 mmoolia) kaliumhydridiä 3 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään liuos, jossa on 1,00 g (3,14 mmoolia) cis-3- $\bar{4}$ -(1,1-dimetyyliheptyyli)-2-hydroksifenyyli $\bar{7}$ -sykloheksanolia 3 ml:ssa dimetyyliformamidia. Kaasun kehittymisen päätyttyä (~10 minuuttia) lisätään hitaasti 0,932 g (3,14 mmoolia) dibentsyylifosforikloridaattia. Reaktioseosta sekoitetaan tunnin ajan ja sitten se lisätään seokseen, jossa on 200 ml eetteriä ja 100 ml vettä. Eetteriuute pestään kahdella 100 ml:n vesierällä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan jäännökseksi. Jäännös sekoitetaan 1,0 g:n kanssa 5-prosenttista platinahiiltä ja 25 ml:n kanssa etanolia ja seosta sekoitetaan yhden ilmakehän vetypaineen alaisena 3 tuntia. Reaktioseos suodatetaan piimaan läpi ja suodokseen lisätään hitaasti 3,14 ml 1-norm. natriumhydroksidin etanoliliuosta. Eetterin lisääminen aiheuttaa tuotteen kiteytymisen. Kiteyttämällä uudelleen etanolista saadaan sitten otsikon yhdistettä.

Patenttivaatimus

Analogiamenetelmä terapeuttisesti aktiivisten 3-fenyylisykloalkan- tai -sykloalken-olien valmistamiseksi, joilla on kaava I



jossa R on tyydytetty tai tyydyttämätön sykloalkyyliosa, jolla on kaava I-A, I-B, I-C tai I-D



joissa toinen pilkkuviivoista kussakin renkaassa voi merkitä kaksoissidosta;

R_1 on vety tai bentsyyli;

R_2 on vety, alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai alkenyyli, jossa on 3-6 hiiliatomia;

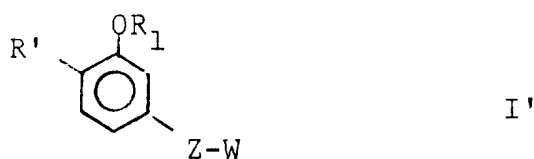
R_3 on vety tai metyyli;

R_4 on vety tai alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia;

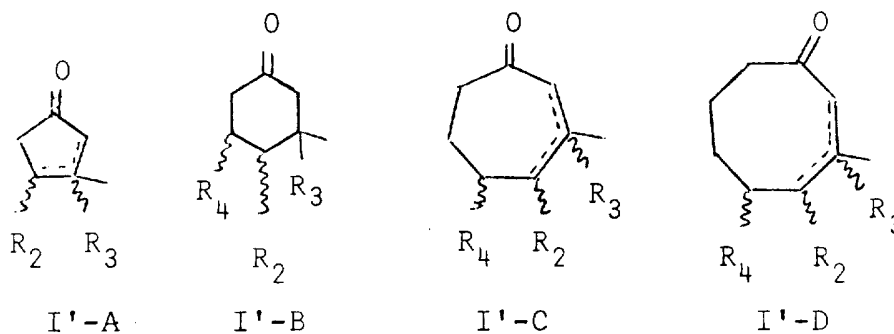
Z on alkyleeni, jossa on 1-13 hiiliatomia tai $-O-alk_2-$, jossa alk_2 on alkyleeni, jossa on 1-13 hiiliatomia; ja

W on vety tai fenyyli;

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että pelkistetään substituoitu sykloalkanoni tai sykloalkenoni, jolla on kaava I'



jossa R' on tyydytetty tai tyydyttämätön sykloalkanoyyliosa,
jolla on kaava I'-A, I'-B, I'-C tai I'-D



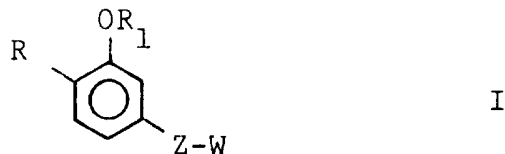
jossa pilkkuviivat, R₁, R₂, R₃, R₄, Z ja W merkitsevät samaa kuin edellä, ja

haluttaessa poistetaan bentsyyliryhmä R₁, edullisesti hydrogenolyttisesti, ja

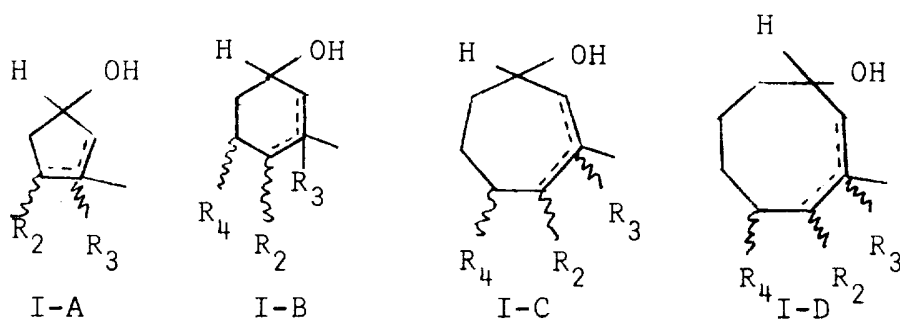
haluttaessa saatu yhdiste muutetaan happoadditiosuolaksi.

Patentkrav

Analogiförfarande för framställning av terapeutiskt aktiva 3-fenylcykloalkan- eller -cykloalken-1-oler med formeln I



vari R är en mättad eller omättad cykloalkylidel med formeln I-A, I-B, I-C eller I-D



där en av pricklinjerna i varje ring kan beteckna en dubbelbindning;

R_1 är väte eller bensyl;

R_2 är väte, alkyl, med 1-6 kolatomer eller alkenyl med 3-6 kolatomer;

R_3 är väte eller metyl;

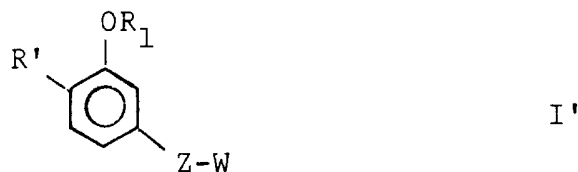
R_4 är väte eller alkyl med 1-6 kolatomer;

Z är alkylen med 1-13 kolatomer eller -O-alk₂, vari alk₂ är alkylen med 1-13 kolatomer; och

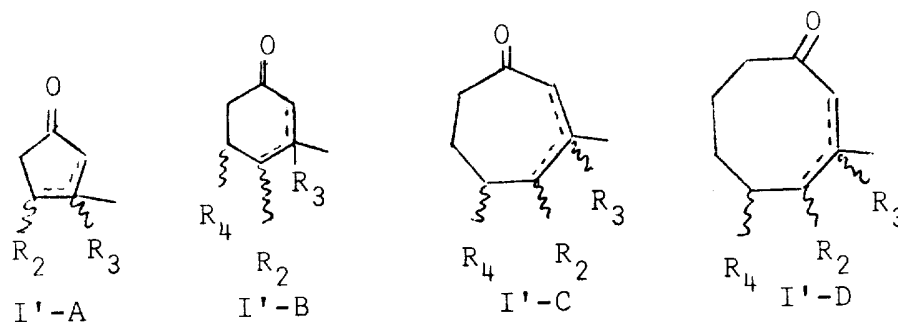
W är väte eller fenyl;

och farmaceutiskt dogtagbara syraadditionssalter därav,

k ä n n e t e c k n a t därav, att man reducerar en substituerad cykloalkanon eller cykloalkenon med formeln I'



där R' är en mättad eller omättad cykloalkanoyldel med formeln I'-A, I'-B, I'-C eller I'-D



där pricklinjerna, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Z och W betecnar detsamma som ovan, och
 ifall önskvärt, avlägsnar bensylgruppen R_1 , företrädesvis hydro-
 genolytiskt, och
 ifall önskvärt omvandlar den erhållna föreningen till ett syra-
 additionssalt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

-