



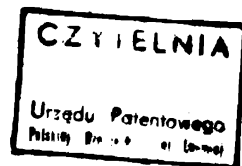
Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 12.09.78 (P. 227877)

Pierwszeństwo: 13.09.77 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 04.06.79

Opis patentowy opublikowano: 5.07.1984



Int. Cl.³ C07C 39/17
C07C 39/23
C07C 43/205
//A61K 31/05
A61K 31/075

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc., Nowy Jork (Stany Zjednoczone
Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych cykloalkanoli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych cykloalkanoli i ich nienasyconych analogów o 5—8 atomach węgla w pierścieniu cykloalkilowym, zawierających w pozycji 3 4-Z-W-podstawioną grupę 2-hydroksyfenylową. Związki powyższe są użyteczne jako środki działające na ośrodkowy układ nerwowy, zwłaszcza jako trankwilizery, środki uspokajające i przeciwłękowe oraz przeciwbólowe dla ssaków, w tym i ludzi i/lub jako środki przeciwdrgawkowe, moczopędne i przeciw biegunkom dla ssaków, w tym ludzi.

Niezależnie od aktualnej dostępności szeregu środków przeciwbólowych trwają poszukiwania nowych i lepszych środków, z uwagi na brak środków przydatnych do zwalczania szerokiego zakresu bólów, wykazujących zarazem minimalne działanie uboczne. Najczęściej stosowany środek, jakim jest aspiryna, nie ma praktycznej wartości w zwalczaniu bólów ciężkich i jak wiadomo wykazuje różne niepożądane działania uboczne. Inne środki przeciwbólowe, takie jak d-propoksyfen, kodeina i morfina, powodują uzależnienie lekowe. Tym samym oczywista jest potrzeba szukania lepszych i silnych środków przeciwbólowych.

W opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3576887 opisano serie 1-(1'-hydroksy)-alkilo-2-0-hydroksyfenylocykloheksanów lub -heksenów służących jako związki przejściowe do wytwarzania 6,6-dwualkiloczworowodoro- (lub sześci-

2

wodoro)-dwubenzo[b, d]piranów, środków osłabiających czynność ośrodkowego układu nerwowego.

Obecnie stwierdzono, że pewne cykloalkanole i ich nienasycone analogi, zawierające w pozycji 3 4-podstawioną grupę 2-hydroksyfenylową są bardzo cennymi środkami.

Sposobem według wynalazku wytwarza się cykloalkanole zawierające nienasyconą lub nasyconą grupę cykloalkilową o 5—8 atomach węgla, o wzorze ogólnym 1, w którym przerywana linia oznacza ewentualnie wiązanie podwójne w jednej z dwu wskazanych pozycji, przy czym obecność podwójnego wiązania wyklucza obecność podstawnika R₃, R₁ oznacza atom wodoru, grupę benzyłową, R₂ oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, alkenylową o 3—6 atomach węgla, R₃ o ile występuje oznacza atom wodoru, R₄ oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, Z oznacza grupę alkilenową o 1—13 atomach węgla lub grupę alkilenoksyłową o wzorze -(alk)-0-, w którym (alk) oznacza grupę alkilenową o 1—13 atomach węgla, W oznacza atom wodoru, grupę fenyłową, x oznacza liczbę 0—3, przy czym gdy x oznacza zero, R₄ oznacza atom wodoru.

Związki o wzorze 1 posiadają centra asymetrii w pozycjach 1, 3 i 4, a także w pozycji 5 grupy cykloalkilowej jeśli grupa cykloalkilowa zawiera 6—8 atomów węgla. Związki te mogą posiadać dodatkowe centra asymetrii w podstawnikach wystę-

pujących w pozycjach 4 i 5 i w podstawniku -Z-W pierścienia fenyloвого.

Korzystna jest konfiguracja cis pomiędzy podstawnikiem W w pozycji 1 reszty cykloalkilowej i resztą fenolową lub podstawioną fenolową w pozycji 3 oraz również korzystna jest konfiguracja trans pomiędzy podstawnikami w pozycjach 3 i 4 oraz 4 i 5 reszty cykloalkilowej, ze względu na wyższą ilościową aktywność biologiczną.

Dla uproszczenia wzór ogólny 1 podany jest w postaci racemicznej, należy go jednak traktować jako macierzysty i obejmujący modyfikacje racemiczne związków według wynalazku, mieszaniny diastereomeryczne, czyste enancjomery i diastereoizomery. Użyteczność mieszaniny racemicznej, mieszaniny diastereoizomerycznej jak również czystych enancjomerów i diastereoizomerów oznacza się drogą badań biologicznych, opisanych w dolnej części.

Korzystnymi ze względu na ich większą niż innych aktywność biologiczną są związki o wzorze 1, w którym R_2 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową; R_1 oznacza atom wodoru, R_3 oznacza atom wodoru, R_4 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową; oraz Z i W mają znaczenie podane poniżej:

Z	W
grupa alkilenowa o 8—11 atomach węgla	H
grupa alkilenowa o 4—7 atomach węgla	grupa fenyłowa
-(alk)-0-	grupa fenyłowa
-(alk)-0-	H

Korzystnymi związkami o wzorze ogólnym 1, a zwłaszcza nasyconymi związkami cykloalkilowymi o wzorze 1, są takie, w których R_1 i R_3 oznaczają atom wodoru; Z oznacza grupę o wzorze $-O(CH_2)_2(CH_2)_6$, a W oznacza atom wodoru; Z oznacza grupę alkilenową o 4—7 atomach węgla, a W oznacza grupę fenyłową; Z oznacza grupę -0-alkilenową o 7—9 atomach węgla i W oznacza atom wodoru; Z oznacza grupę -0-alkilenową o 4—3 atomach węgla i W oznacza grupę fenyłową (odmiany cis i trans).

W odniesieniu do aktywności przeciwbólowej szczególnie korzystną grupą związków są te ze wspomnianych uprzednio korzystnych związków, w których R_2 oznacza grupę metylową, propylową lub propenylową zaś R_3 i R_4 oznaczają atom wodoru.

Sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, w którym wszystkie podstawniki i symbole mają wyżej podane znaczenie według wynalazku polega na tym, że cykloalkanon o wzorze 2, w którym wszystkie podstawniki i symbole mają wyżej podane znaczenie poddaje się redukcji za pomocą wodoru metalu.

Związki o wzorze 2, stosowane jako związki wyjściowe w sposobie według wynalazku są związkami nowymi i mogą być wytwarzane znanymi sposobami.

Cykloalkanole o wzorze 1 wytwarza się sposobem według wynalazku przez redukcję cykloalkanonów z zabezpieczonymi grupami hydroksylowymi. Korzystnym środkiem redukującym jest boro-

wodorek sodowy, gdyż nie tylko uzyskuje się wtedy dobrą wydajność pożądanego produktu ale zachowuje się grupa chroniąca grupę hydroksylową, a poza tym odczynnik ten reaguje wystarczająco powoli z rozpuszczalnikami hydroksylowymi (metanol, etanol, woda), co pozwala na ich stosowanie w reakcji. Proces prowadzi się na ogół w temperaturze od około -40°C do około 30°C .

Dla zwiększenia selektywności redukcji można stosować temperaturę niższą, dochodzącą nawet do około -70°C . W wyższej temperaturze zachodzi reakcja borowodoru sodowego z hydroksylowym rozpuszczalnikiem.

Jeśli dla przeprowadzenia określonej redukcji pożądana lub niezbędna jest wyższa temperatura, jako rozpuszczalnik stosuje się alkohol izopropylowy lub eter dwumetylowy glikolu etylenowego. Niekiedy korzystnym środkiem jest trój-II-rz.-butyloborowodorek potasowy, z tego względu, że faworyzuje on stereoselektywne powstawanie trans-1,3-fenilocykloalkanolu. Redukcję prowadzi się w bezwodnym czterowodorofuranie, w temperaturze poniżej około -50°C , stosując równomiarne ilości ketonu i środka redukującego.

Inne stosowane środki redukujące, takie jak borowodorek litowy, wodorek dwuizobutyloglinu lub wodorek litowo-glinowy, wymagają warunków bezwodnych i rozpuszczalników niehydroksylowych, takich jak 1,2-dwumetoksyetan, czterowodorofuran, eter etylowy, eter dwumetylowy glikolu etylenowego.

Cykloalkanole o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru otrzymuje się bezpośrednio na drodze katalitycznej redukcji chronionego cykloalkanonu o wzorze 2 stosując pallad na węglu bądź na drodze redukcji katalitycznej lub chemicznej niechronionego cykloalkanonu stosując wyżej opisane środki redukujące.

W praktyce korzystnie wytwarza się nieochronione cykloalkanole o wzorze 1, w którym $-OR_1$ oznacza grupę hydroksylową, drogą redukcji cykloalkanonów ochronionych grupą benzylową o wzorze 2, w których $-OR_1$ oznacza grupę benzylowską, ponieważ zapewnia to kontrolę stereochemiczną redukcji i wytwarzanie epimeru cis-hydroksy jako głównego produktu. Ułatwia to wyodrębnianie i oczyszczanie epimericznych alkoholi.

Alternatywnie, odpowiedni cykloalkanon redukuje się chemicznie, np. stosując borowodorek sodowy do lub chroniony cykloalkanon, z którego jeśli zachodzi potrzeba fenolową grupę hydroksylową.

Właściwości przeciwbólowe związków otrzymanych sposobem według wynalazku badano stosując testy z bodźcami bólowymi.

Testy z zastosowaniem cieplnych bodźców bólowych

a) Test przeciwbólowy na myszach z zastosowaniem gorącej płytki. Zastosowano metodę będącą modyfikacją metody Woolfe'a i McDonalda, opisaną w J. Pharmac. Exp. Ther., 80, 300—307 (1944). Stosowano kontrolowany bodziec cieplny do nóg myszy umieszczonych na płytce aluminiowej o grubości około 3,1 mm. Pod płytką umieszczano 250-watowy promiennik podczerwieni, a regulator

cieplny podłączony do termistora na powierzchni płytki sterował promiennikiem tak, aby utrzymać stałą temperaturę 57°C.

Każdą myszę umieszczano w cylindrze szklanym o średnicy 16,25 mm podstawionym na gorącej płytce. Odliczanie czasu rozpoczynało się od momentu gdy stopy zwierząt zetknęły się z płytką. Myszy obserwowano po upływie 0,5 i 2 godzin po podaniu badanego związku, notując czas pierwszego „tupnięcia” jedną lub dwiema tylnymi łapami, albo 10 sekundowe okresy braku ruchów. Dla morfiny przy podaniu podskórnym $MPE_{50} = 4-5,6$ mg/kg.

b) Test przeciwbólowy na „machnięcie ogonem” przez myszy. Stosowano modyfikację sposobu podanego przez D'Amour'a i Smitha w J. Pharmacol. Exp. Ther., 72, 74-79, (1941), doprowadzając do ogona myszy kontrolowany silny bodziec cieplny. Każdą myszę umieszczano w metalowym cylindrze, tak, by ogon wystawał z jednego końca. Cylinder ustawiano tak, by ogon leżał na ukrytej lampie cieplnej. Rozpoczynając testowanie usuwano przesłoniętą aluminiową lampę i promień świetlny przechodził przez szczelinę, ogniskując się na końcu ogona. Równolegle włączano zegar i badano opóźnienia w gwałtownym machnięciu ogonem. Myszy, którym nie podawano związku zwykle reagowały po upływie 3-4 sekund po potraktowaniu ciepłem. Myszy chronione reagowały najpóźniej po upływie 10 sekund. Każde zwierzę testowano po upływie 0,5 i 2 godzin po podaniu morfiny i badanego związku. Dla morfiny przy podawaniu podskórnym $MPE_{50} = 3,2-5,6$ mg/kg.

c) Test z zanurzeniem ogona. Stosowano zmodyfikowaną metodę zanurzeniową wynalezioną przez Benbassota i wsp. i opisaną w Arch. int. Pharmacodyn. 122, 434 (1959). Białe myszy płci męskiej o ciężarze 19-21 g, szczepu Charles River CD-1, ważono i znakowano w celu umożliwienia ich identyfikacji. Dla każdej dawki leku stosowano pięć zwierząt, z których jedno służyło do próby kontrolnej.

W badaniach nowe związki podawano dootrzewnowo lub podskórnym w dawce 56 mg/kg dostarczanych w objętości 10 ml/kg. Przed podaniem leku oraz po upływie 0,5 i 2 godzin po podaniu, zwierzęta umieszczano w cylindrze. Każdy cylinder posiadał otwory dla zapewnienia odpowiedniej wentylacji i był zamykany zatyczką nylonową, przez którą wystawał ogon. Cylinder ustawiano prosto i ogon zanurzano w łaźni wodnej o stałej temperaturze 56°C. Każdą próbę kończono w chwili energicznego szarpnięcia lub skurczu ogona, na zadziałanie sprężonego silnika. W niektórych przypadkach szarpnięcia po podaniu leku było mniej silne.

Dla uniknięcia niepotrzebnego uszkodzenia tkanek próbę kończono i ogon wyjmowano z łaźni wodnej po 10 sekundach. Opóźnienia reakcji notowano z dokładnością 0,5 sekundy. Równolegle przeprowadzano próby kontrolne z nośnikiem i standardem o znanej mocy.

Jeżeli aktywność badanego związku nie spadała do linii podstawowej po upływie 2 godzin, rejestrowano opóźnienia reakcji po upływie 4 i 6 godzin. Jeśli po upływie czasu testowania obserwowano

jeszcze aktywność, ostatnie oznaczenia wykonywano po upływie 24 godzin.

Test z zastosowaniem chemicznych bodźców bólowych.

5 Znaczenie skurczów wywoływanych drażniącym działaniem fenylobenzochinonu. Grupom składającym się z 5 myszy szczepu Carboth Farms OP-1 podawano podskórnym lub doustnie roztwór soli fizjologicznej, morfiny, kodeiny lub związek testowany. Po upływie 20 minut po podaniu podskórnym lub 50 minut po podaniu doustnym każdej grupie podawano dootrzewnowo fenylobenzochinon, środek drażniący, o którym wiadomo, że wywołuje skurcze żołądka. Myszy obserwowano w ciągu pięciu minut po upływie 3 minut od podania środka drażniącego, rejestrując obecność lub brak skurczów. Oznaczono MPE_{50} podawanych leków w znoszeniu skurczów. Testy z zastosowaniem ciśnieniowym bodźców bólowych. Stosowano modyfikację opisaną przez Haffnera postępowania, w *Experimentelle Prüfung Schmerzstillende. Deutsch Med. Wachr.*, 55 731-732 (1929), badając działanie testowanych związków w stosunku do reakcji agresji wywoływanej ścisaniem ogona. Stosowano szczury białe płci męskiej o ciężarze 50-60 g szczepu Charles River (Sprague-Dawley) GD.

Przed podaniem leku i po upływie 0,5, 1, 2 i 3 godzin po podaniu, zaciskano kleszcze „Johna Hopkins” o wielkości 62,5 mm u podstawy ogona szczura. Każde doświadczenie kończono z chwilą rozpoczęcia atakowania i gryzienia czynnika wywołującego bodziec i rejestrowano opóźnienia ataku w sekundach. Jeśli atak nie nastąpił w ciągu 30 sekund szczypce usuwano i czas opóźnienia reakcji przyjmowano za 30 sekund. Morfina wykazywała aktywność przy podaniu dootrzewnowym w dawce 17,8 mg/kg.

Testy z zastosowaniem elektrycznych bodźców bólowych.

40 Test „wstrząsowo-skokowy”. Do oznaczenia wartości progowych bólu stosowano modyfikację metody „wstrząsowo-skokowej” opisaną przez Tonena w *Psychopharmacologia*, 12, 278-285 (1968). W teście stosowano białe szczury płci męskiej o ciężarze 172-200 g, szczepu Charles Rive (Sprague-Dawley) CD. Przed podaniem leku stopy każdego szczura zanurzano w 20% roztworze gliceryny w solance. Zwierzęta umieszczano w komorze i poddawano serii 1-sekundowych impulsów prądem o wzrastającym natężeniu, w odstępach 30-sekundowych. Natężenia prądu wynosiły kolejno 0,26, 0,39, 0,52, 0,78, 1,05, 1,31, 1,58, 1,86, 2,13, 2,42, 2,72 i 3,04 mA.

Zachowanie zwierząt klasyfikowano jako a) wstrząs- b) pisk i c) skok lub gwałtowny ruch do przodu w chwili dotarcia impulsu prądowego. Stosowano dla każdego szczura serię impulsów o wzrastającym natężeniu, bezpośrednio przed podaniem leku oraz po upływie 0,5, 2, 4 i 24 godzin po podaniu.

Wyniki przedstawionych powyżej testów rejestrowano jako procent maksymalnie możliwego efektu (% MPE). Wartości % MPE dla każdej grupy porównywano statystycznie z wartościami % MPE dla standardu i próby kontrolnej. Wartość % MPE oblicza się następująco.

$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{czas w próbie testowej}}{\text{czas trwania próby}} \times \frac{\text{czas w próbie kontrolnej}}{\text{czas w próbie kontrolnej}} \times 100$$

Związki otrzymane sposobem według wynalazku stosowano jako środki przeciwbólowe doustnie lub pozajelitowo podaje się korzystnie w postaci preparatów. Preparaty takie zawierają nośniki farmaceutyczne dobierane w zależności od drogi podawania i na podstawie rutynowej praktyki farmaceutycznej. Mogą one być np. podawane w postaci tabletek, pigulek, proszków lub granulek zawierających takie nośniki, jak skrobia, cukier mleczny, różne typy gliniek itp. Mogą być one stosowane w postaci kapsułek w mieszaninie z powyższymi lub równoważnymi nośnikami.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można także podawać w postaci zawiesin doustnych, roztworów, emulsji, syropów i eliksirów, zawierających ewentualnie środki smakowe lub barwiące. Do większości zastosowań środki terapeutyczne według wynalazku, w postaci tabletek lub kapsułek, zawierają od około 0,01 do około 100 mg substancji czynnej,

Wielkość dawki najbardziej odpowiednia dla indywidualnego pacjenta zależy od wieku, ciężaru ciała i reakcji organizmu oraz drogi podawania i powinna być ustalana przez lekarza. Na ogół jednak, początkowa dawka przeciwbólowa dla dorosłych może wynosić od około 0,1 do około 750 mg dziennie, w pojedynczej lub dzielonej dawce. W wielu przypadkach nie ma potrzeby przekraczania ilości 100 mg dziennie.

Korzystna dzienna dawka przy podawaniu doustnym wynosi od około 1,0 do 300 mg, bardziej korzystna od około 1,0 do około 50 mg dziennie. Przy podawaniu pozajelitowym dzienna dawka wynosi od około 0,1 do około 100 mg, korzystnie od około 0,1 do około 20 mg.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku stosuje się w postaci preparatów farmaceutycznych,

w tym również preparatów jednostkowych z cennych związków jako środków przeciwbólowych i do innych opisanych zastosowań. Preparaty mogą występować w postaci dawek jednostkowych lub wielokrotnych, co pozwala na uzyskiwanie skutecznego dziennego dawkowania w poszczególnych zastosowaniach.

Opisywane związki (Leki) mogą być formowane w preparaty stałe lub ciekłe do podawania doustnego i pozajelitowego. Kapsułki zawierające leki sporządza się mieszając jedną część wagową leku z 9 częściami nośnika, takiego jak skrobia lub cukier mleczny, po czym mieszaninę pakuje się w teleskopowe kapsułki żelatynowe, tak by każda kapsułka zawierała 100 części mieszaniny. Tabletki zawierające omawiane związki wykonuje się sporządzając odpowiednie mieszaniny leków i standardowych składników, stosowanych do tabletek, takich jak skrobia, środki wiążące, w takich proporcjach by każda tabletkę zawierała od 0,10 do 100 mg związku.

Zawiesiny i roztwory związków, zwłaszcza tych, w których R_1 oznacza atom wodoru, sporządza się często bezpośrednio przed użyciem. Ma to na celu unikanie problemów związanych ze stabilnością zawiesin lub roztworów (wytrącania) podczas ich przechowywania. Do tych celów odpowiednie są preparaty stałe, które rozpuszcza się do podawania iniekcyjnego.

Stosując opisane uprzednio postępowanie, oznaczono aktywność przeciwbólową wielu związków według wynalazku. Były to związki o wzorze 1, w których R_1 oznacza atom wodoru. Wyniki podaje tablica 1 w której zastosowano następujące skróty: PBQ oznacza skurcze wywoływane fenylobenzochinonem, TF oznacza test na machanie ogonem, HP test z zastosowaniem gorącej płytki, RTC test na ściskanie ogona szczura, oraz PJ test wstrząsowo-skokowy. Pojedyncze liczby w tablicy oznaczają wartości ED_{50} . Podwójne liczby oznaczają % ochrony przy danej dawce. Np. 31(56) oznacza 31% ochrony przy dawce 56 mg/kg ciężaru ciała.

Tablica 1

Aktywność przeciwbólowa ED_{50} /mg/kg lub % ochrony /mg/kg przy podawaniu podskórnym

x	OH w grupie cykloalkilowej	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	3,3				
1	cis-OH	H	trans- CH_3	$C(CH_3)_2(CH_2)_6$	H	53				
1	trans-OH	H	H	$OCH/CH_3(CH_2)_3$	C_6H_5	2(56)				
1	cis-OH	H	H	$OCH/CH_3(CH_2)_3$	C_6H_5	8				
2	trans-OH	H	H	$C(CH_3)_2(CH_2)_6$	H	1,53	1A(10)	5(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	35(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_6H_5	≤ 56				
1	cis-OH	H	H	$O(CH_2)_4$	C_6H_5	≤ 56				
1	cis-OH	trans- CH_3	H	$C(CH_3)_2(CH_2)_6$	H	≤ 1				

1A — brak aktywności

Aktywność związków według wynalazku jako środków moczopędnych oznaczano w sposób opisany przez Gripschitz i wsp. w *J. Pharmacol.*, 197, 97 (1943), wykorzystując szczury jako zwierzęta testowe. Wielkość stosowanych dawek była taka sama jak podczas badania właściwości przeciwbólowych związków.

Przydatność do leczenia biegunek sprawdzano stosując modyfikację metody Neimegeersa i wsp., opisaną w *Modern Pharmacology-Toxicology*, Willem van Bever and Harbans Lal. Eds., 7, 68—73 (1976). Na 18 godzin przed rozpoczęciem testu szczury szczepu Charles River CD-1 o ciężarze 170—200 g umieszczono w grupowych klatkach. Zwierzęta głodzone w ciągu nocy dając im bez ograniczeń wodę, a następnie podawano olej rycynowy. Badane leki podawano podskórnie lub doustnie w stałej objętości 5 ml/kg ciężaru ciała, w mieszaninie zawierającej 5% etanolu, 5% preparatu Emzphor FL-620 (polioksyetylowany roślinny olej, środek emulgujący produkowany przez firmę Antara Chemicals, New York) i 90% roztworu chlorku sodowego. Po upływie jednej godziny podawano doustnie 1 ml oleju rycynowego.

Zwierzęta umieszczono w małych indywidualnych klatkach o wymiarach 20,5×16×21 cm, zaopatrzonych w zawieszoną podłogę z drutu. Pod siatką podłogą umieszczano ruchomy arkusz papieru, który sprawdzano po 1 godzinie po podaniu oleju rycynowego na występowanie lub brak biegunki. Myszy, którym podawano nośnik i olej rycynowy służyły jako grupa kontrolna podczas każdego dnia testowania. Wyniki rejestrowano jako ilość zwierząt chronionych w ciągu 1 godziny po podaniu oleju rycynowego. Na ogół, poziom dawkowania związków jako środków przeciw biegunkom odpowiadał poziomowi stosowanemu podczas ich stosowania jako środków przeciwbólowych.

Aktywność trankwilizująca związków otrzymanych sposobem według wynalazku była badana przez podawanie doustne szczurom w dawkach od około 0,01 do około 50 mg/kg ciężaru ciała. Obserwowano spadek aktywności motorycznej. Dzienna dawka dla ssaków wynosi od około 0,01 do około 100 mg.

Aktywność przeciwdrgawkową oznaczano podając podskórnie testowany związek myszom płci męskiej szczepu Swiss/Charles River, o ciężarze 14—23 g, w nośniku typu stosowanego w środkach przeciw biegunce. W testach stosowano grupy składające się z 5 myszy. Dzień przed testem myszy głodzone w ciągu nocy, dając im bez ograniczeń wodę. Leki podawano w objętości 10 ml/kg za pomocą igły podskórnej nr 25.

Po upływie godziny po podaniu leku wywoływało poprzez rogówkę wstrząs elektrodrzawkowy, stosując prąd o natężeniu 50 mA i częstotliwości 60 Hz. Równocześnie prowadzono próby kontrolne, w których myszom podawano tylko nośnik. Wstrząs elektryczny wywoływał toniczne drgawki mięśni prostujących, z opóźnieniem wynoszącym u myszy kontrolnych 1,5—3 sekund. Uważa się, że występuje działanie ochronne jeśli nie obserwuje się u myszy tonicznych drgawek mięśni prostujących w ciągu 10 sekund po wywołaniu elektrowstrząsu.

Aktywność przeciwlękową oznaczono w sposób podobny do badania aktywności przeciwdrgawkowej, z tym, że środkiem wywołującym drgawki był pentylenotetrazol, podawany dootrzewnowo w dawce 120 mg/kg i powodujący występowanie drgawek klonicznych w ciągu mniej niż 1 minuty u 95% kontrolnych myszy. Notowano działanie ochronne jeżeli opóźnienie występowania drgawek było co najmniej dwukrotnie większe po podaniu leku.

Aktywność uspokajającą i depresyjną oznaczano podając grupie sześciu myszy podskórnie różne dawki testowanych związków. Po upływie 30 i 60 minut po podaniu myszy umieszczono na 1 minutę na obracającym się precie i badano ich zdolność do utrzymywania się na nim. Brak zdolności przyjmowano jako dowód aktywności uspokajającej i depresyjnej.

Przykład I. cis-3-[2-benzyllooksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)fenylo]cykloheksanol i jego trans-izomer.

Do roztworu 43,0 g (0,106 mola) 3-[2-benzyllooksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)fenylo]cykloheksanolu w 500 ml metanolu i 15 ml czterowodorofuranu, ochłodzonego do temperatury -40°C , dodano w trzech porcjach 8,05 g (0,212 mola) borowodoru sodowego. Całość mieszano w ciągu 1 godziny w temperaturze -40°C , po czym doprowadzono temperaturę do -10°C i przerwano reakcję dodając 100 ml nasyconego roztworu chlorku sodowego.

Mieszaninę dodano do 1500 ml wody i ekstrahowano 3×450 ml eteru etylowego. Połączone ekstrakty eterowe przemyto 3×100 ml wody i 2×200 ml nasyconego roztworu chlorku sodowego, po czym suszono nad siarczanem magnezowym i odparowano rozpuszczalnik. Pozostałość o konsystencji oleju oczyszczono na kolumnie chromatograficznej z 400 g żelu krzemionkowego, stosując do elucji 20% roztwór eteru etylowego w cykloheksanie. Otrzymano 5,0 g (12%) trans-3-[2-benzyllooksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)fenylo]cykloheksanolu i 22,2 g (51%) jego izomeru cis.

Izomer trans. Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 0,08(m, terminalny metyl), 1,26(s, geminalny dwumetyl), 3,51(m, benzyłowa grupa metynowa), 4,24(m, karbinolowa grupa metynowa), 5,15(s, benzyłowa grupa metylenowa), 6,85—7,26(m, ArH) i 7,47(m, fenyl).

Widmo IR (CHCl_3): 3636, 3497, 1629 i 1587 cm^{-1} .

Widmo masowe: m/e 408(M^+), 393, 390, 323, 91.

Analiza elementarna dla $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_2$:

obliczono: C 82,30, H 9,87%,

znaleziono: C 81,98, H 9,82%.

Izomer cis. Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 0,85(m, terminalny metyl), 1,28(s, geminalny dwumetyl), 3,1(m, benzyłowa grupa metynowa), 3,79(m, karbinolowa grupa metynowa), 5,12(s, benzyłowa grupa metylenowa), 6,87—7,22(m, ArH) i 7,42(s, fenyl).

Temperatura topnienia: $75,5\text{--}76,5^{\circ}\text{C}$.

Widmo IR (CHCl_3): 3636, 3497, 1629 i 1587 cm^{-1} .

Widmo masowe: m/e 408(M^+), 393, 390, 323 i 91.

Analiza elementarna dla $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_2$:

obliczono: C 82,30, H 9,87%,

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

W podobny sposób stosując odpowiednie ketony wytworzono następujące związki:

Z-3-[2-benzyllooksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)fenylo]-3-metylocykloheksanol. Z 200 mg (0,476 milimola) 3-[2-benzyllooksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)fenylo]-3-metylocykloheksanonu otrzymano z ilościową wydajnością oleisty produkt.

Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 0,81(m, terminalny metyl z łańcucha bocznego) 1,23(s, geminalny dwumetyl), 1,30(s, C-3 metyl), 3,65(m, karbinolowa grupa metynowa), 5,00(s, grupa metylenowa z eteru benzylowego), 6,6—7,3(m, ArH) i 7,25(m, fenyl).

Widmo IR (CHCl_3): 3546, 3378, 1603, i 1555 cm^{-1} .

Widmo masowe: m/e 422(M^+), 337, 314, 299, 271 i 229.

trans, trans-3-[2-benzyllooksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)fenylo]-4-metylocykloheksanol. Otrzymano 0,225 g (14%) izomeru trans, trans oraz 1,19 g (74%) izomeru cis, trans,

Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 3,41(m, benzylowa grupa metynowa), 4,10(m, karbinolowa grupa metynowa), 5,17(s, benzylowa grupa metylenowa), 6,8—7,2(m, ArH), 7,18(d, J-8Hz, ArH) i 7,45(szeroki s, fenyl).

Widmo IR (CHCl_3): 3534, 3390, 1613 i 1572 cm^{-1} .

Widmo masowe: m/e 422(M^+), 337, 331, 314, 246, 229 i 91.

cis-3-[2-benzyllooksy-4-(2,5-fenylopentylooksy)fenylo]-cykloheksanol. Z 2,0 g (4,52 milimola) 3-[2-benzyllooksy-4-(2,5-fenylopentylooksy)fenylo]cykloheksanonu otrzymano w postaci olejów 1,51 g (76%) izomeru cis oraz 0,379 g (19%) izomeru trans.

Izomer trans. Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 1,28(d, J-6Hz, metyl), 2,69(m, benzylowa grupa metylenowa) 3,45(m, benzylowa grupa metynowa), 4,22(m, karbinolowa grupa metynowa), 4,30(m, grupa metynowa w łańcuchu bocznym), 5,09(s, grupa metylenowa z eteru benzylowego), 6,45(dd, J-8 i 2Hz, ArH), 6,55(szeroki s, ArH), 7,10(d, J-8Hz, 7,25(s, fenyl) i 7,45(szeroki s, fenyl).

Widmo IR (CHCl_3): 3571, 3448, 1613, 1590 cm^{-1} .

Widmo masowe: m/e 444(M^+), 298, 280, 190 i 91.

Izomer cis. Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 1,25(d, J-6Hz, metyl), 3,0(m, benzylowa grupa metynowa), 3,77(m, karbinolowa grupa metynowa), 4,38(m, grupa metynowa w łańcuchu bocznym), 5,10(s, grupa metynowa z eteru benzylowego), 6,50(dd, J-8 i 2Hz, ArH), 6,58(szeroki s, ArH), 7,12(d, J-8Hz, ArH), 7,32(s, fenyl) i 7,43(s, fenyl).

Widmo IR (CHCl_3): 3571, 3390, 1613 i 1587 cm^{-1} .

Widmo masowe: m/e, 444(M^+), 298, 190 i 91.

cis-3-[2-benzyllooksy-4-(1,1-dwumetylooksy)fenylo]cykloheksanol. Z 3,00 g (7,14 milimola) 3-[2-benzyllooksy-4-(1,1-dwumetylooksy)cykloheksanonu otrzymano 1,35 g (45%) i izomeru cis, 0,34 g (11%) izomeru trans oraz 0,90 g (30%) mieszaniny cis-trans.

Izomer trans. Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 0,87(m, terminalny metyl w łańcuchu bocznym), 1,25(s, geminalny dwumetyl, 3,50(m, benzylowa grupa metynowa), 4,22(m, karbinolowa grupa metynowa), 5,15(s, grupa metylenowa z eteru benzylowego) i 6,8—7,6(m, ArH i fenyl).

Widmo IR (CHCl_3): 3497, 1623 i 1582 cm^{-1} .

Widmo masowe: m/e 422(M^+) i 323.

Izomer cis. Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 0,85(m, terminalny metyl w łańcuchu bocznym) 1,25(s, geminalny dwumetyl), 3,10(m, benzylowa grupa metynowa), 3,75(m, karbinolowa grupa metynowa), 5,12(s, grupa metylenowa z eteru benzylowego), 6,91(dd, J-8 i 2Hz, ArH), 6,91(d, J-2Hz, ArH), 7,17(d, J-8Hz, ArH) i 7,42(szeroki s, fenyl).

Widmo IR (CHCl_3): 3571, 3425, 1618 i 1577 cm^{-1} .

Widmo masowe: m/e 422(M^+) i 323.

cis-3-(2-benzyllooksy-4-III-rz.butylfenylo)cykloheksanol. Z 12,0 g (0,0357 mola) 3-(2-benzyllooksy-4-III-rz.butylfenylo)cykloheksanonu otrzymano 7,18 g (59%) izomeru cis, 1,33 g (11%) izomeru trans oraz 1,5 g (12%) mieszaniny cis i trans.

Izomer cis. Temperatura topnienia po rekrytalizacji z heksanu 78—79°C.

Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 1,30(s, III-rz.-butyl), 3,10(m, benzylowa grupa metynowa), 3,72(m, karbinolowa grupa metynowa), 5,12(s, grupa metylenowa z eteru benzylowego), 6,97(d, J-2Hz, ArH), 6,97(dd, J-8 i 2Hz, ArH), 7,17(d, J-8Hz, ArH) i 7,40(szeroki s, fenyl).

Widmo IR (CHCl_3): 3636, 3472, 1621 i 1582 cm^{-1} .

Widmo masowe: m/e 338(M^+), 323, 320, 230, 215 i 91.

Analiza elementarna dla $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_2$

obliczono: C 81,61, H 8,93%,

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

Izomer trans. Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 1,23(s, III-rz.-butyl), 3,50(m, benzylowa grupa metynowa), 4,20(m, karbinolowa grupa metynowa), 5,02(s, grupa metylenowa eteru benzylowego) i 6,8—7,4(m, ArH i fenyl).

Widmo IR (CHCl_3): 3650, 3472, 1626 i 1587 cm^{-1} .

Widmo masowe: m/e 338 (M^+), 323, 320, 230 i 91. cis-3-[2-benzyllooksy-4-(1,1-dwumetylopropylo)fenylo]cykloheksanol. Z 8,0 g (0,0229 mola) 3-[2-benzyllooksy-4-(1,1-dwumetylopropylo)fenylo]cykloheksanonu otrzymano w postaci oleistej 6,3 g (78%) izomeru cis i 1,0 g (12%) izomeru trans.

Izomer cis. Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 0,67(t, J-7Hz, terminalny metyl), 1,26(s, geminalny dwumetyl), 3,05(m, benzylowa grupa metynowa), 3,75(m, karbinolowa grupa metynowa) 5,15(s, grupa metylenowa z eteru benzylowego), 6,92(d, J-2, ArH), 6,92(dd, J-8, 2Hz, ArH), 7,17(d, J-8Hz, ArH) i 7,42(szeroki s, fenyl).

Widmo IR (CHCl_3): 3636, 3344, 1626 i 1587 cm^{-1} .

Widmo masowe: m/e 352(M^+), 337, 334, 323, 244, 215 i 91.

Izomer trans. Widmo IR (CHCl_3): 3636, 1626 i 1587 cm^{-1} .

Widmo masowe: m/e 352(M^+), 337, 334, 323, 244, 215 i 91.

cis-3-[2-benzyllooksy-4-(1,1-dwumetylobutylo)fenylo]cykloheksanol. Z 8,0 g (0,022 mola) 3-[2-benzyllooksy-4-(1,1-dwumetylobutylo)fenylo]cykloheksanonu otrzymano w postaci oleistej 4,16 g (52%) izomeru cis, 0,88 g (11%) izomeru trans oraz 0,49 g (6,1%) mieszaniny cis i trans.

Izomer cis. Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 0,80(m, terminalny metyl), 1,23(s, geminalny dwumetyl), 3,05(m, benzylowa grupa metynowa), 3,70(m, karbinolowa grupa metynowa), 5,08(s, grupa metylenowa

z eteru benzyłowego), 6,86(d, J-8Hz, ArH) i 7,35(sze-
roki s, fenyl).

Widmo IR (CHCl₃): 3623, 3448, 1621 i 1582 cm⁻¹.

Widmo masowe: m/e 386(M⁺), 351, 348, 323, 258,
215 i 91.

Izomer trans. Widmo PMR (δ, TMS, CDCl₃):
0,83(m, terminalny metal), 1,22(s, geminalny dwu-
metyl), 3,40(m, benzyłowa grupa metynowa), 4,28(m,
karbinolowa grupa metynowa), 5,09(s, grupa mety-
lenowa z eteru benzyłowego), 6,86(d, J-2Hz, ArH),
6,86(dd, J-8 i 2Hz, ArH), 7,11(d, J-8Hz) i 7,39(m,
fenyl).

Widmo IR (CHCl₃): 3623, 3472, 1623 i 1585 cm⁻¹.

Widmo masowe: m/e 366(M⁺), 351, 348, 322, 258
215 i 91.

Trans-3-[2-benzylooksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)-
fenylo]cis-4-(2-propanylo)cykloheksanol (1,9 g, 13%)
oraz izomer cis-3-trans-4 (7,3 g 51%) otrzymano
z trans-3-[2-benzylooksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)-
fenylo]-4-(2-propenylo)cykloheksanonu (14,3 g,
32,1 milimola). Jako pierwszy z kolumny z żelam
krzemionkowym eluował się oleisty izomer trans-3,
cis-4, a następnie izomer cis-3, trans-4. Do elucji
stosowano mieszaninę 2,1 pentanu i eteru etylo-
wego.

Izomer trans-3, cis-4. Widmo IR (CHCl₃): 3559,
3401, 1639, 1608 i 1567 cm⁻¹.

Widmo masowe: m/e 448(M⁺), 433, 430, 363, 406
i 91.

Widmo PMR (δ, TMR, CDCl₃): 0,82(m, terminalny
metyl), 1,25(s, geminalny dwumetyl), 3,30(m, benzy-
łowa grupa metynowa), 4,12(m, karbinolowa grupa
metynowa), 4,6—5,0(m, winyl), 5,06(s, benzyłowa
grupa metylenowa), 5,2—6,1(m, winyl), 6,82(d,
J-2Hz, ArH), 6,82(dd, J-8 i 2Hz, ArH); 7,07(d, J-8Hz,
ArH), i 7,38 (szeroki s, fenyl).

Izomer cis-3, trans-4. Widmo IR (CHCl₃): 3571,
3401, 1639, 1610 i 1572 cm⁻¹.

Widmo masowe: m/e 448(M⁺), 406, 363 i 91.

Widmo PMR (δ, TMS, CDCl₃): 0,82(m, terminalny
metyl), 1,22(s geminalny dwumetyl), 2,90(m, benzy-
łowa grupa metynowa), 3,73(m, karbinolowa grupa
metynowa), 4,6—5,1(m, winyl), 5,02(s, benzyłowa
grupa metylenowa) 5,3—6,3(m, winyl), 6,75(d, J-2Hz,
ArH), 6,75(dd, J-8 i 2Hz, ArH), 6,99(d, J-8Hz, ArH)
i 7,25 (szeroki s, fenyl).

cis-3-[2-benzylooksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)-fe-
nylo]-trans-4-(2-butenylo)cykloheksanol (495 mg,
82% i 105 mg (18%) izomeru trans-3 cis-4, otrzy-
mano z 600 mg (1,30 milimola) trans-3-[2-benzylo-
oksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)-fenylo]-2-butenylo-
cykloheksanonu. Jako pierwszy eluowano izomer
trans-3, cis-4.

Izomer trans-3, cis-4. Widmo masowe: m/e
462(M⁺), 477, 444, 377 i 91.

Izomer cis-3, trans-4. Widmo masowe: m/e
462(M⁺), 447, 444, 377 i 91.

cis-3-[2-benzylooksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)-fe-
nylo]trans-4-(2-pentenylo)cykloheksanol i jego izo-
mer trans-3, cis-4 otrzymano z 497 mg (1,04 mili-
mola) trans-3-[2-benzylooksy-4-(1,1-dwumetylohep-
tylo)fenylo]-4-(2-pentenylo)cykloheksanonu. W ko-
lejności eluowania otrzymano: 84 mg (17%) izo-
meru trans-3, cis-4 (R_f -0,26; żel krzemionkowy,
33% eteru w pentanie) oraz 363 mg (73%) izomeru

cis-3, trans-4/R_f — 0,13, żel krzemionkowy, 33%
eteru w pentanie.

cis-3-[2-benzylooksy-4-1,1 - dwumetylopentanylo)-
fenylo]cykloheksanol (5,0 g, 83%) i jego izomer
trans (0,60 g, 10%), otrzymano z 6,0 g (58 milimoli)
3-[2-benzylooksy-4-(1,1 - dwumetylopentylo)fenylo]-
cykloheksanonu.

Izomer trans (olej). Widmo IR (CHCl₃): 3636,
3497, 1623 i 1583 cm⁻¹.

Widmo masowe: m/e 380(M⁺).

Widmo PMR (δ, TMS, CDCl₃): 0,83(m, terminalny
metyl), 1,24(s, karbinolowa grupa metynowa),
5,09(s, benzyłowa grupa metylenowa) i 6,8—7,6(m
ArH).

Izomer cis(olej). Widmo IR (CHCl₃): 3636, 1621
i 1580 cm⁻¹.

Widmo masowe: m/e 380 (M⁺).

Widmo PMR (δ, TMS, CDCl₃): 0,75(m, terminalny
metyl), 1,14(s, geminalny dwumetyl), 2,90(m, benzy-
łowa grupa metynowa), 3,52(m, karbinolowa grupa
metynowa), 4,80(s, benzyłowa grupa metylenowa),
6,49(dd, J-8 i 2Hz, ArH), 6,49(d, J-2Hz, ArH), 6,72(d,
J-8Hz, ArH) i 6,96 (szeroki s, fenyl).

cis-3-[2-benzylooksy-4-(1,1 - dwumetyloheksylo)fe-
nylo]cykloheksanol (3,0 g 43%) i jego trans izomer
(660 mg, 9%), otrzymano w postaci oleistej z 7,0 g
(17,9 milimola) 3-[2-benzylooksy-4-(1,1-dwumetylo-
heksylo)fenylo]cykloheksanonu.

Izomer cis. Widmo IR (CHCl₃): 3623, 3448, 1618
i 1575 cm⁻¹.

Widmo masowe: m/e 394(M⁺).

Widmo PMR (δ, TMS, CDCl₃): 0,82(m, terminalny
metyl), 1,22(s, geminalny dwumetyl), 3,07(m, benzy-
łowa grupa metynowa), 3,70(m, karbinolowa grupa
metynowa), 5,08(s, benzyłowa grupa metylenowa),
6,88(dd, J-8 i 2Hz, ArH), 6,88(d, J-2Hz, ArH), 7,12(d,
J-8Hz, ArH) i 7,37 (szeroki s, fenyl).

Izomer trans. Widmo IR (CHCl₃): 3623, 3448, 1618
i 1577 cm⁻¹.

Widmo masowe: m/e 394(M⁺).

Widmo PMR (δ, TMS, CDCl₃): 0,80(m, terminalny
metyl), 1,27(s, geminalny dwumetyl), 3,42(m, benzy-
łowa grupa metynowa), 4,12(m, karbinolowa grupa
metynowa), 5,02(s, benzyłowa grupa metylenowa),
6,83(m, ArH), 7,04(d, J-8Hz, ArH), i 7,34 (szeroki s,
ArH).

cis-3-[2-benzylooksy-4-(1,1-dwumetylononylo)-fe-
nylo]cykloheksanol (5,0 g, 59%) i jego trans izo-
mer) 1,0 g, 12%), otrzymano w postaci oleistej
z 8,5 g (19,6 milimola) 3-[2-benzylooksy-4-(1,1-dwu-
metylononylo)fenylo]cykloheksanonu.

Izomer cis. Widmo IR (CHCl₃): 3623, 3448, 1618
i 1577 cm⁻¹.

Widmo masowe: m/e 436(M⁺).

Widmo PMR (δ, TMS, CDCl₃): 0,83(m, terminal-
ny metyl) 1,22(s, geminalny dwumetyl), 3,84(m, benzy-
łowa grupa metynowa), 3,67(m, karbinolowa grupa
metynowa), 5,08(s, benzyłowa grupa metyleno-
wa) 6,87(dd, J-8 i 2Hz, ArH), 6,87(d, J-2Hz, ArH)
i 7,05—7,45(m, ArH i fenyl).

Izomer trans. Widmo IR (CHCl₃): 3610, 3448, 1618
i 1575 cm⁻¹.

Widmo masowe: m/e 436(M⁺).

Widmo PMR (δ, TMS, CDCl₃): 0,82(m, terminalny
metyl), 1,22(s, geminalny dwumetyl), 3,42(m, benzy-

lowa grupa metylowa), 4,16(s, karbinolowa grupa metynowa), 5,02(s, benzyłowa grupa metylenowa) i 6,7—7,5(m, ArH i fenyl).

cis-3-[2-benzyllooksy-4-(1,1-dwumetyloundecylo)-fenylo]-cykloheksanol (3,5 g, 50%) oraz jego trans-izomer (1,0 g, 14%), otrzymano w postaci oleistej z 7,00 g (15,0 milimoli) 3-[2-benzyllooksy-4-(1,1-dwumetyloundecylo)fenylo]cykloheksanonu.

Widmo IR (CHCl_3): 3636, 3448, 1621 i 7582 cm^{-1} .

Widmo masowe: m/e 464(M^+).

Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 0,95(m, terminalny metyl), 1,33(s, geminalny dwumetyl), 3,09(m, benzyłowa grupa metynowa), 3,70(m, karbinolowa grupa metynowa), 5,20(s, benzyłowa grupa metylenowa), 6,99(dd, J-8 i 2Hz, ArH), 6,99(dd, J-8 i 2Hz, ArH), 7,22(d, J-8Hz, ArH), 7,50(szeroki s, fenyl).

Izomer trans. Widmo IR (CHCl_3): 3534 (szerokie pasmo), 1618 i 1577 cm^{-1} .

Widmo masowe: m/e 464(M^+).

Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 0,85(m, terminalny metyl), 1,22(s, geminalny dwumetyl), 3,48(m, benzyłowa grupa metynowa), 4,17 (benzyłowa grupa metynowa), 5,08(benzyłowa grupa metylenowa), 6,75—7,55(s, ArH i fenyl).

cis-3-[2-benzyllooksy-4-(1,1-dwumetylodecylo)-fenylo]-cykloheksanol 2,66 g, 59%) i jego trans-izomer (0,36 g, 8%) otrzymano w postaci oleistej z 4,5 g (10,0 milimoli) 3-[2-benzyllooksy-4-(1,1-dwumetylodecylo)fenylo]cykloheksanonu.

Izomer cis. Widmo IR (CHCl_3): 3704, 3571, 1639 i 1597 cm^{-1} .

Widmo masowe: m/e 450(M^+).

Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 0,86(m, terminalna grupa metylowa), 3,74(m, karbinolowa grupa metynowa), 5,08(s, benzyłowa grupa metylenowa), 6,88(dd, J-8 i 2Hz, ArH), 6,88(d, J-2Hz, ArH), 7,12(d, J-8Hz, ArH) i 7,37(szeroki s, fenyl).

Izomer cis. Widmo IR (CHCl_3): 3623, 3448, 1616 i 1577 cm^{-1} .

Widmo masowe: m/e 450(M^+).

Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 0,82(m, terminalny metyl), 1,22(s, geminalny dwumetyl), 3,53(m, benzyłowa grupa metynowa), 4,22(m, karbinolowa grupa metynowa), 5,02(s, benzyłowa grupa metylenowa) i 6,8—7,8(m i ArH i fenyl).

cis-3-[2-benzyllooksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)fenylo]cykloheksanol (13,6 g, 19%) i jego trans-izomer (4,12 g, 59%) otrzymano w postaci oleistej z 7,0 g, 16,1 milimola) 3-[2-benzyllooksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)fenylo]cykloheksanonu.

Widmo IR (CHCl_3).

Widmo masowe: m/e 436(M^+), 421, 418, 351, 328, 300, 234 i 91.

Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 0,83(m, terminalny metyl), 1,28(s, geminalny dwumetyl), 3,19(szeroki m, benzyłowa grupa metynowa), 3,89(szeroki s, karbinolowa grupa metynowa), 5,10(s, benzyłowa grupa metylenowa), 6,83(m, ArH), 7,08(d, J-8Hz, ArH) i 7,38(m, fenyl).

Izomer trans. IR: (CHCl_3).

Widmo masowe: m/e 436(M^+), 421, 418, 351, 328, 243 i 91.

Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 0,83(m, terminalny metyl), 1,28(s, geminalny dwumetyl); 3,4(szeroki m, benzyłowa grupa metynowa), 3,9(m, karbinolowa

grupa metynowa), 5,10(s, benzyłowa grupa metylenowa), 6,85(m, ArH), 7,0(d, J-8Hz, ArH) i 7,36(m, fenyl).

Przykład II. cis- i trans-izomery 3-[2-hydroksy-4-(4-fenyllobutylooksy)fenylo]cykloheksanol.

Do ochłodzonego do temperatury -18°C roztworu 4,8 g (14,2 milimola) 3-[2-hydroksy-4-(4-fenyllobutylooksy)fenylo]cykloheksanonu w 25 ml metanolu dodano 0,539 g (14,2 milimola) borowodorku sodowego. Całość mieszano w ciągu 40 minut, po czym dodano do mieszaniny 250 ml nasyconego roztworu chlorku sodowego i 250 ml eteru. Ekstrakt eterowy przemyto jednorazowo 150 ml nasyconego roztworu chlorku sodowego, wysuszono nad siarczanem magnezowym i odparowano. Oleistą pozostałość oczyszczano chromatograficznie na 400 g żelu krzemionkowego, eluując mieszaniną 2,5 : 1 chlorku metylenu i eteru etylowego. Po rekrystalizacji z cykloheksanu otrzymano 3,37 g (70%) izomeru cis, 0,68 g (14%) izomeru trans oraz 0,69 g (14%) mieszaniny.

Izomer cis. Temperatura topnienia $79-80^\circ\text{C}$.

Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 2,70(m, benzyłowa grupa metylenowa), 3,26(m, benzyłowa grupa metynowa), 4,28(m, OH, karbinolowa grupa metynowa), w D_2O 4,25(m, karbinolowa grupa metynowa), 6,42(1d, J-8 i 2Hz, ArH), 6,45(d, J-2Hz, ArH), 7,03(d, J-8Hz, ArH) i 7,22(s, fenyl).

Widmo IR (CHCl_3): 3610, 3333, 1631 i 1603 cm^{-1} .

Widmo masowe: m/e 340(M^+), 322, 190 i 91.

Analiza elementarna dla $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3$

obliczono: C 77,61, H 8,29%,

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

Izomer trans. Temperatura topnienia $112-114^\circ\text{C}$.

Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 2,68(m, benzyłowa grupa metylenowa), 3,80(m, CH, $-\text{OCH}_2-$, karbinolowa grupa metynowa, z D_2O 3,63(m, karbinolowa grupa metynowa i δ 3,90(szeroki t, J-6Hz, $-\text{OCH}_2-$), 6,32(szeroki s, zachodzący na δ 6,40), 6,40(dd, J-8 i 2Hz, ArH); 7,00(d, J-8Hz, ArH) i 7,20(s, fenyl).

Widmo IR (CHCl_3): 3610, 3390, 1631 i 1595 cm^{-1} .

Widmo masowe: m/e 340(M^+), 322, 190 i 91.

Analiza elementarna dla $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3$

obliczono: C 77,61, H 8,29%,

znaleziono: C 77,40, H 8,31.

W podobny sposób otrzymano następujące związki.

cis- i trans-izomery 3-[4-(2-heptylooksy)-2-hydroksyfenylo]cykloheksanolu w postaci oleistej, z 5,2 g heksanonu. W kolejności elucji z żelu krzemionko-otrzymano 854 mg (36%) i izomeru cis-3 i 107 mg (5%) i izomeru trans-3.

Izomer cis. Widmo IR (CHCl_3): 3597, 3333, 1629 i 1600 cm^{-1} .

Widmo masowe: m/e (306(M^+), 208, 190, 173 i 162.

Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 0,82(m, metyl), 2,8(m, benzyłowa grupa metynowa), 3,7(m, karbinolowa grupa metynowa i OH), 4,1(m, metyn), 6,38(m, ArH), 6,93(d, J-8Hz, ArH).

Izomer trans. Widmo masowe: m/e 306(M^+), 208 i 190.

Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 0,82(m, metyl), 3,25(m, benzyłowa grupa metynowa) 4,3(m, karbinolowa grupa metynowa i OH), 6,33(m, ArH) i 6,94(d, J-8Hz, ArH).

cis- i trans-izomery 3-[4-(2-oktylooksy)-2-hydro-

ksy-fenylcykloheksanolu, z 2,92 g (9,18 milimola) 3-[4-(2-oktylooksy)-2-hydroksyfenyl]cykloheksanolu. W kolejności elucji z żelu krzemionkowego otrzymano 1,58 g (54%) izomeru cis-3 i 0,57 g (19%) izomeru trans-3.

Izomer cis. Widmo IR (CHCl_3): 3663, 3390, 1637 i 1608 cm^{-1} .

Widmo masowe: m/e 320(M^+), 319, 208 i 190.

Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 0,83(m, metyl), 2,81(m, benzyłowa grupa metynowa), 3,8(m, karbinolowa grupa metynowa), 4,1(m, grupa metynowa w łańcuchu bocznym i OH), 6,35(m, ArH) i 6,96(d, J-8Hz, ArH).

Izomer trans. Widmo IR (CHCl_3): 3636, 3390, 1634 i 1595 cm^{-1} .

Widmo masowe: m/e 320(M^+), 235, 208, 190 i 173.

Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 0,82(m, metyl), 3,25(m, benzyłowa grupa metynowa), 4,1—4,9(m, karbinolowa i z łańcucha bocznego grupy metynowej i OH), 6,35(m, 9AH) i 6,96(d, J-8Hz, ArH).

cis- i trans-izomery 3-[4-(2-nonylooksy)-2-hydroksyfenyl]cykloheksanolu z 31,5 g (18,48 milimola) 3-[4-(2-nonylooksy)-2-hydroksyfenyl]cykloheksanolu. W kolejności elucji z żelu krzemionkowego otrzymano 2,11 g (67%) izomeru cis-3 i 0,32 g (10%) izomeru trans-3 (oleje).

Izomer cis. Widmo IR (CHCl_3): 3663, 3390, 1639 i 1610 cm^{-1} .

Widmo masowe: m/e 3334(M^+), 316, 208 i 190.

Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 0,88(m, metyl), 2,85(m, benzyłowa grupa metynowa), 3,5—4,2(m, karbinolowa grupa metynowa i OH), 4,22(m, grupa metynowa w łańcuchu bocznym), 6,38(m, ArH), 6,97(d, J-8Hz, ArH).

Izomer trans. Widmo IR (CHCl_3): 3636, 3413, 1637 i 1592 cm^{-1} .

Widmo masowe: m/e 334(M^+), 316, 208, 206 i 190.

Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 0,88(m, metyl), 3,23(m, benzyłowa grupa metynowa), 3,9—4,6(m, grupy metynowe karbinolowa i z łańcucha bocznego), 6,36(m, ArH) i 6,96(d, J-8Hz, ArH), cis- i trans-izomery 3-[4-(2-4-fenyl)butoksy]-2-hydroksyfenylcykloheksanolu, z 2,9 g (8,23 milimola) 3-[4-(2-(4-fenyl)butyloksy)-2-hydroksyfenyl]cykloheksanolu. W kolejności elucji z żelu krzemionkowego otrzymano 1,29 g (44%) izomeru cis-3 i 241 mg (8%) izomeru trans-3.

Izomer cis. Temperatura topnienia 96—105°C (z pentanu).

Widmo IR (CHCl_3): 3636, 3390, 1634 i 1608 cm^{-1} .

Widmo masowe: m/e 340(M^+), 322, 208, 190, 162, 147, 136 i 91.

Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 1,30(d, J-6Hz, metyl), 3,75(m, karbinolowa grupa metynowa), 4,23(m, grupa metynowa w łańcuchu bocznym), 6,21(d, J-2Hz, ArH), 6,38(dd, J-8 i 2Hz, ArH), 6,93(d, J-8Hz, ArH) i 7,20(s, fenyl).

Analiza elementarna dla $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3$

obliczono: C 77,61, H 8,29%,

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

Izomer trans. Widmo w podczerwieni (CHCl_3): 3623, 3390, 1637 i 1595 cm^{-1} .

Widmo masowe: m/e (340(M^+), 342, 208, 190, 162, 147, 136 i 91.

Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 1,30(d, J-6Hz, metyl),

3(3)M, benzyłowa grupa metynowa), 4,23(m, grupy metynowe karbinolowa i z łańcucha bocznego), 6,38(m, ArH), 6,94(d, J-8Hz, ArH) i 7,18(s, fenyl).

cis- i trans-izomery 3-[4-/2-/6-fenyl(heksyloksy)-2-hydroksyfenyl]cykloheksanolu z 3,3 g (9,01 milimola) 3-[4-/2-/6-fenyl(heksyloksy)-2-hydroksyfenyl]cykloheksanolu. W kolejności elucji z żelu krzemionkowego otrzymano 1,54 g (46%) izomeru cis-3 i 274 mg (8%) izomeru trans-3.

Izomer cis. Temperatura topnienia 99—113°C (z pentanu).

Widmo IR (CHCl_3): 3636, 3367, 1631 i 1592 cm^{-1} .

Widmo masowe: m/e 368(M^+), 350, 208, 190, 162, 147, 136 i 91.

Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 1,30(d, J-6Hz, metyl), 3,6(m, karbinolowa grupa metynowa), 4,2(m, grupa metynowa z łańcucha bocznego), 6,37(m, ArH), 6,98(d, J-8Hz, ArH) i 7,18(s, fenyl).

Analiza elementarna dla $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_3$

obliczono: C 78,22, H 8,75%,

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

Izomer trans. Widmo IR (CHCl_3): 3636, 3413, 1634 i 1597 cm^{-1} .

Widmo masowe: m/e 368(M^+), 350, 208, 190, 162, 147, 136 i 91.

Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 1,25(d, J-6Hz, grupa metylowa), 4,21(m, grupy metylenowe karbinolowa z łańcucha bocznego), 6,37(m, ArH), 6,95(d, J-8Hz, ArH) i 7,15(s, fenyl).

Przykład III. 3-[4-(1,1-dwumetyloheptylo)-2-hydroksyfenyl]-2-cykloheksanol.

Do roztworu 1,00 g (3,18 milimola) 3-[4-(1,1-dwumetyloheptylo)-2-hydroksyfenyl]-2-cykloheksanolu w 60 ml eteru w temperaturze —30°C wkroplono 6,3 ml 1 molowego roztworu dwuizobutyloglinowego wodorku w toluenie. Całość mieszało w ciągu 30 minut w temperaturze —30°C, po czym dodano do 1,5 litra wody. Oziebiony roztwór ekstrahowano, trzykrotnie, 400 ml porcjami eteru, połączone ekstrakty dwukrotnie przemyto 125 ml porcjami nasyconego roztworu chlorku sodowego i suszono nad siarczanem magnezowym. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika, uzyskany surowy produkt

nad siarczanem magnezowym i oddestylowano rozpuszczalnik. Pozostałość oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na 400 g żelu krzemionkowego, eluując 50% roztworem eteru w pentanie i uzyskano związek tytułowy.

Przeprowadzona sposobem podobnym redukcja 3-[4-(1,1-dwumetyloheptylo)-2-hydroksyfenylo]-4-metylocykloheksen-3-on dała odpowiadający cykloalken-3-ol-1.

Przykład V. -[4-(1,1-dwumetyloheptylo)-2-hydroksyfenylo]cykloheksen-2-ol-1.

Do roztworu 70,0 g (0,20 mola) 3-[4-(1,1-dwumetyloheptylo)-2-hydroksyfenylo]cykloheksen-2-onu w 200 ml metanolu w temperaturze -18°C dodano 7,6 g (0,20 mola) borowodorku sodowego. Całość mieszano w ciągu 20 minut i następnie dodano do jednego litra nasyconego roztworu chlorku sodowego i jednego litra eteru. Ekstrakt eterowy prze-myto 500 ml nasyconego roztworu chlorku sodowego, suszono nad siarczanem magnezowym i oddestylowano rozpuszczalnik. Pozostałość oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na 500 g żelu krzemionkowego eluując 50% eterowym roztworem pentanu i uzyskano związek tytułowy.

Przykład VI. cis-3-[2-benzylksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)fenylo]trans-5-metyloacycloheksanol i jego izomer trans-cis.

Do roztworu 300 mg (10,714 milimoli) trans-3-[2-benzylksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)fenylo]-5-metylocykloheksanonu w 15 ml metanolu i 5 ml tetrahydrofuranu w temperaturze -78°C w czasie jednej godziny dodano 216 mg (5,68 milimoli) borowodorku sodowego. Całość mieszano w ciągu dalszych 2 godzin w temperaturze -78°C , po czym ogrzewano do temperatury pokojowej i oddestylowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zakwaszono roztworem kwasu solnego i ekstrahowano eterem. Ekstrakt osuszono nad siarczanem magnezowym oddestylowano rozpuszczalnik a pozostałość oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na 50 g żelu krzemionkowego, eluując 30% roztworem eteru w pentanie. Otrzymano 232 mg (77%) izomeru trans-cis oraz 45,9 mg (15%) izomeru cis-trans.

Izomer trans-cis. Widmo masowe: m/e 422(M^{+}), 337, 314, 229 i 91.

Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 0,86(n, terminalny metyl), 1,05(d, J-7Hz, grupa metylowa C-5), 1,26(s, geminalny dwumetyl), 3,70(n, benzyłowa grupa metynowa), 4,05(n, karbinolowa grupa metynowa), 4,05(n, karbinolowa grupa metynowa), 5,13(s, benzyłowa grupa metylenowa), 6,8—7,0(n, ArH) oraz 7,1—7,6(n, ArH) i fenyl).

Izomer cis-trans. Widmo masowe (m/e): 422(M^{+}), 337, 314, 229, 206 i 91.

Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 0,9(n, terminalny metyl), 1,05 (d, J-7Hz, grupa C-5 metylowa), 3,1—4,3(n, benzyłowa grupa metynowa i karbinolowa), 5,13(s, benzyłowa grupa metylenowa), 5,40(s, OH), oraz 6,8—7,7(n, fenyl i ArH).

Przykład VII. cis-3-[2-benzylksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)fenylo]-cis-5-metylocykloheksanol i jego izomer trans-trans.

Do roztworu 228 mg (0,543 milimola) cis-3-[2-benzylksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)-fenylo]-5-me-

tylocykloheksanonu w 10 ml metanolu dodano w ciągu 2 godzin w temperaturze -78°C 160 mg (4,21 milimoli) borowodorku sodowego. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono do ogrzania do temperatury pokojowej i następnie dodano ją do mieszaniny eteru z nasyconym roztworem chlorku sodowego. Ekstrakt eterowy osuszono nad siarczanem magnezowym i pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowano z niego rozpuszczalnik.

Pozostałość oczyszczono za pomocą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej na pięciu płytkach o wymiarach 20 cm $\times$ 0,5 mm pokrytych żelem krzemionkowym, rozwijanych w 50% roztworze eteru w pentenie. Otrzymano 36 mg (16%) izomeru trans-trans (R_f -0,25, żel krzemionkowy, 33% eter-eter naftowy), oraz 168 mg (R_f -0,17, żel krzemionkowy, 33% eter-eter naftowy) izomeru cis-cis.

Przykład VIII. cis-3-[4-(1,1-dwumetyloheptylo)-2-hydroksyfenylo]-cis-5-metylocykloheksanol.

Do roztworu 896 mg (2,13 milimola) cis-3-[4-(1,1-dwumetyloheptylo)-2-hydroksyfenylo]-5-metylocykloheksanonu w 30 ml metanolu w temperaturze -78°C dodano borowodorku sodowego, 805 mg (21,8 milimola). Mieszaninę reakcyjną mieszano w ciągu jednej godziny w temperaturze -78°C , ogrzewano do temperatury pokojowej i następnie dodano do mieszaniny eteru z nasyconym roztworem chlorku sodowego. Ekstrakt eterowy osuszono nad siarczanem magnezowym i po oddestylowaniu rozpuszczalnika uzyskano produkt w postaci oleju. Po krystalizacji z pentanu otrzymano 589 mg (65%) związku tytułowego. Temperatura topnienia: 113—114°C.

Widmo IR (CHCl_3): 3636, 3390, 1641 i 1592 cm^{-1} .
Widmo masowe (m/e): 332 (M^{+}), 314, 247, 229 i 95.

Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): m, grupy metylowe C-5 i terminalna, 1,21(s, geminalny dwumetyl), 2,95(n, benzyłowa grupa metynowa), 3,82(n, karboksylowa grupa metynowa), 5,62(s, OH) 6,82(n, ArH) oraz 7,12(d, J-8Hz, ArH).

Analiza elementarna dla wzoru $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_2$:

obliczono C 79,46, H 10,91%,
znaleziono: C 79,79, H 10,62%.

Sposobem podobnym, z odpowiednich reagentów uzyskano następujące związki:

cis-3-[4-(1,1-dwumetyloheptylo)-2-hydroksyfenylo]-cis-5-etylocykloheksanol (0,70 g, 74%), z 1,00 g (2,30 milimola) cis-3-[4-(1,1-dwumetyloheptylo)-2-hydroksyfenylo]-5-etylocykloheksanonu. Temperatura topnienia: 110—114°C.

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

Widmo PMR (δ , TMS, CDCl_3): 0,90 (n-atomy wodoru z terminalnych grup metylowych), 1,22(s, geminalne dwumetyly), 2,95(n, benzyłowe grupy metynowe), 3,85(n, karbinolowa grupa metynowa), 5,59(s, OH); 6,85(n, ArH), 8—7,10(d, J-8Hz, ArH).

Analiza elementarna dla wzoru $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_2$:

obliczono: C 79,71, H 11,05%,
znaleziono: C 79,41, H 10,71%.

cis-3-[4-(1,1-dwumetyloheptylo)-2-hydroksyfenylo]-cis-5-n-propylocykloheksanol (0,054 g 71%) z 1,34 g (3,73 milimola).

cis-3-[1,1-dwumetyloheptylo]-2-hydroksyfenylo]-5-n-propylocykloheksanonu.

Temperatura topnienia: 103–104°C po krystalizacji z pentanu.

Widmo IR (CHCl₃): 3636, 3378, 1626 i 1587 cm⁻¹

Widmo masowe (m/e): 360(M⁺), 342, 275, 257 i 161.

Widmo PMR (δ, TMS, CDCl₃): 0,90(n, terminalne grupy metynowe), 1,22(s, germinalny dwumetyl), 2,95(n, benzyłowa grupa metynowa), 3,82(n, karbinolowa grupa metynowa), 5,42 (s, OH), 6,85(n, ArH) i 7,08(d, J-8Hz, ArH).

Analiza elementarna: dla wzoru C₂₄H₄₀O₂

obliczono: C 79,94, H 11,18,

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

Z cis-3-[4-(1,1-dwumetyloheptylo)-2-hydroksyfenylo]-cis-5-n-heksylocykloheksanolu, po oczyszczeniu na 120 g żelu krzemionkowego eluując 50% roztworem eteru w pentanie z ilościową wydajnością otrzymano produkt w postaci oleju zawierającego śladowe ilości izomeru trans-trans, cis-3-[4-(1,1-dwumetyloheptylo)-2-hydroksyfenylo]-5-n-heksylocykloheksanonu (1,20 g, 3,00 milimola).

Widmo IR (CHCl₃): 3623, 3355, 1626 oraz 1585 cm⁻¹.

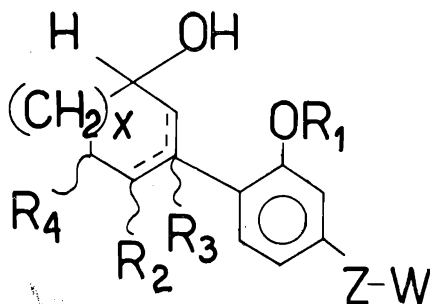
Widmo masowe (m/e): 402 (M⁺), 384, 317 i 299.

Widmo PMR (δ, TMS, CDCl₃): 0,90(n, terminalne grupy metylowe), 1,22(s, geminalny dwumetyl),

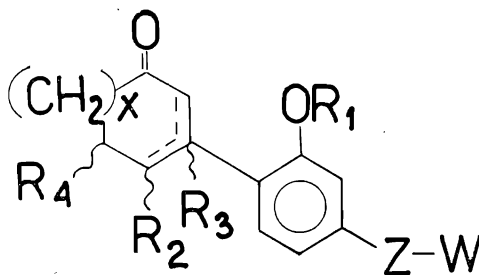
2,97(n, benzyłowa grupa metylowa), 3,85(n, karbinolowa grupa metynowa), 4,32(n, karbinolowa grupa metynowa(izomeru trans-trans), 5,58 (bs, OH), 6,85 (n, ArH) oraz 7,09 (d, J-8Hz, ArH).

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych cykloalkanoli o wzorze ogólnym 1, w którym linia przerywana oznacza ewentualnie podwójne wiązanie w jednej lub drugiej zaznaczonej pozycji, którego obecność wyklucza obecność R₃, R₁ oznacza atom wodoru, grupę benzyłową, R₂ oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, grupę alkenylową o 3–6 atomach węgla, R₃ o ile występuje oznacza atom wodoru, R₄ oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, Z oznacza grupę alkilenową o 1–13 atomach węgla lub grupę alkenoksyłową o wzorze -(alk)-O-, w którym (alk) oznacza grupę alkilenową o 1–13 atomach węgla. W oznacza atom wodoru lub grupę fenyłową, x oznacza liczbę, 0–3, przy czym gdy x oznacza zero R₄ oznacza atom wodoru, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym wszystkie symbole mają wyżej określone znaczenie poddaje się reakcji z wodorkiem metalu.



Wzór 1



Wzór 2