



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1378780** **A3**

(51) 4 C 07 C 33/38, A 61 K 31/045

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

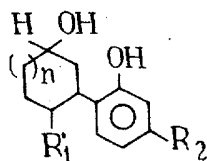
## К ПАТЕНТУ

- (21) 3343300/23-04  
(22) 13.09.81  
(31) 188795  
(32) 19.09.80  
(33) US  
(46) 29.02.88. Бюл. № 8  
(71) Пфайзер ИНК (US)  
(72) Майкл Росс Джонсон и Лоренс Шерман Мелвин младший (US)  
(53) 547.593.211.07(088.8)  
(56) Патент СССР № 991944, кл. C 07 C 33/38, 28.01.80.  
  
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 3-(2-ГИДРОКСИ-4-ЗАМЕЩЕННЫХ ФЕНИЛ) ЦИКЛОАЛКАНОЛА  
(57) Изобретение касается замещенных циклоалифатических спиртов, в частности получения производных 3-[2-

-гидрокси-4-(замещенных 1,1-диметил-гептил или 1-метилгептилокси)-фенил- $-C_6-C_7$ -циклоалканол], имеющего 3-гидроксипропил или 4-гидроксипропил, или 3-метоксипропил, которые проявляют анальгетическое действие и могут быть использованы в медицине. Цель изобретения - создание активных и малотоксичных веществ указанного класса. Их синтез ведут восстановлением соответствующего циклоалкана, замещенного фенилбензильной группой, с последующим дебензилированием полученного продукта. Испытания новых веществ показывают противорвотное действие без побочных токсичных действий, а также анальгетическое действие против болевых и химических раздражителей. 8 табл.

(19) **SU** (11) **1378780** **A3**

Изобретение относится к способу получения новых химических соединений, а именно к способу получения новых производных 3-(2-гидрокси-4-замещенных фенил)циклоалканолол общей формулы



где  $R_1$  - 3-гидроксипропил, 4-гидроксибутил, 3-метоксипропил;  
 $R_2$  - 1,1-диметилгептил, 1-метилгептилокси;

$n = 1, 2$ ,

которые проявляют анальгетическое действие.

Целью изобретения является разработка способа получения новых соединений, обладающих ценными фармакологическими свойствами при низкой токсичности.

Пример 1. транс-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-4-(2-пропенил)-циклогексанол.

Раствор 73,0 г (0,188 моль) 1-бром-2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-бензола ( $BrZ'$ ) и 350 мл тетрагидрофурана постепенно добавляют к 9,0 г (0,375 моль) металлического магния в виде частиц размером 70 - 80 меш. По истечении 5 мин скорость добавления регулируют таким образом, чтобы поддержать кипение. Реакционную смесь перемешивают в течение 1,5 ч после завершения добавления, охладив смесь до  $25^\circ\text{C}$ . Затем реакционную смесь охлаждают до  $-20^\circ\text{C}$  и добавляют 1,78 г (9,38 ммоль) иодида одновалентной меди. Образовавшуюся смесь перемешивают в течение 5 мин, после чего в нее по каплям добавляют 25,5 г (0,188 моль) 4-(2-пропенил)-2-циклогексен-1-она (енона) в 30 мл тетрагидрофурана, поддерживая температуру реакционной смеси приблизи-

тельно  $-18^\circ\text{C}$ . После добавления 1/3 и 2/3 енонового реагента в реакционную смесь добавляют порциями по 1,78 г (9,38 ммоль) иодид одновалентной меди. Затем реакционную смесь перемешивают в течение еще 5 мин при  $-20^\circ\text{C}$  с последующим добавлением смеси в 1000 мл охлажденного льдом насыщенного раствора хлорида аммония. После прекращения реакции реакционную смесь подвергают экстракционной обработке 1000 мл диэтилового эфира и органический экстракт дважды промывают порциями по 500 мл насыщенным раствором хлорида аммония, насыщенным раствором хлористого натрия (500 мл), сушат над сульфатом магния и выпаривают (вытяжной вентилятор) до маслоподобного остатка. Сырой маслоподобный продукт очищают хроматографической обработкой в колонке на 1 кг силикагеля, элюируя смесью 20% диэтилового эфира с гексаном, в результате чего получают 58,3 г (70%-ный выход) целевого соединения в виде маслоподобной массы.

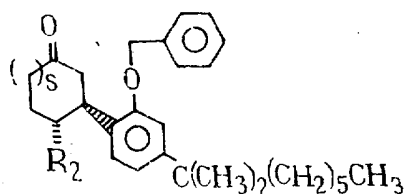
ИК-спектр (хлороформ),  $\text{cm}^{-1}$ : 1712, 1645, 1613 и 1575.

Масс-спектр ( $m/e$ ): 446 ( $M^+$ ), 360, 354 и 91.

ИМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан):  $\text{CDCl}_3$

0,82 (т, концевой метил); 1,23 (с, гем-диметил); 4,7-5,1 (т, виниловый водород); 5,02 (с, бензиловый метин); 5,3-6,1 (т, виниловый водород); 6,79 (д,  $J = 2$  Гц, арил-Н), 6,82 (dd,  $J = 8$  и 2 Гц, арил-Н) и 7,0 (д,  $J =$

8 Гц, арил-Н).  
 Подобным образом из соответствующих 4- $R_2$ -замещенных-2-циклоалкен-1-ионов (енонов) вместо енона, который использовали в примере 1, и соответствующих количеств металлического магния, иодида одновалентной меди и 1-бром-2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-бензола ( $BrR'$ ) получают соединения, представленные в табл. 1.



| R <sub>2</sub>                                                                       | S | Реагенты, г (ммоль) |                  |                        | Продукт                                          |                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---|---------------------|------------------|------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                      |   | Енон                | BrR <sup>o</sup> | Выход, г (%)           | ИК-спектр (CHCl <sub>3</sub> ), см <sup>-1</sup> | Масс-спектр, m/e                                                        | ПМР, δ Тетраметилсилан CDCl <sub>3</sub>                                                                                                                                                                                         |
| (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH=CH                                                | I | 5,98<br>(39,9)      | 15,4<br>(39,6)   | 11,0<br>(60),<br>масло | 1715,<br>1650,<br>1618,<br>1577                  | 460(M <sup>+</sup> )<br>375,369                                         | 0,81 (m, концевой метил, 1,21 (s, гем-диметил); 4,5-5,0 и 5,1-5,6 (m, виниловый H); 5,01 (s, бензиловый метилен); 6,79 (d, J = 2 Гц арил H); 6,79 (dd, J = 8 и 2 Гц, арил H); 7,00 (d, J = 8 Гц арил H) и 7,30 (s, фенол H)      |
| CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>                                                   | 2 | 12,7<br>(84,4)      | 50,4<br>(126)    | 25,3<br>(66),<br>масло | 1702,<br>1650,<br>1618,<br>1580                  | 454(M <sup>+</sup> )<br>91                                              | 0,80 (m, концевой метил); 1,21 (s, гем-диметил); 4,6-5,0 и 5,1-5,9 (m, виниловый H); 5,00 (s, бензиловый метилен); 6,85 (m, арил H); 7,00 (d, J = 6 Гц, арил H) и 7,36 (bs, фенол H)                                             |
| CH(OCCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                  | I | 10,0<br>(58,8)      | 22,9<br>(58,3)   | 14,1<br>(50),<br>масло | 1721,<br>1626,<br>1584                           | 480(M <sup>+</sup> ),<br>413,353,<br>329,323,<br>319,91                 | 0,85 (m, концевой метил); 1,30 (s, гем-диметил); 3,25 и 3,26 (s, methoxyn); 3,38 (m, метилен); 3,96 (d, J = 2 Гц, ketal methine); 5,10 (s, бензиловый метилен); 6,9 (m, арил H); 7,10 (d, J = 8 Гц, арил H) и 7,42 (bs, фенол H) |
| (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-<br>CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | I | 11,0<br>(45,5)      | 35,0<br>(90,0)   | 12,3<br>(50),<br>масло | 1709,<br>1600,<br>1568                           | 554,3730<br>(M <sup>+</sup> ),<br>463,445<br>373,355,<br>337,319,<br>91 | 0,88 (m, концевой метил); 1,26 (s, гем-диметил); 1,8-2,8 и 2,8-3,5 (m); 4,40 и 5,08 (бензиловые метилены); 6,9 (m, арил H); 7,07 (d, J = 8 Гц, арил H); 7,30 и 7,38 (s, фенол H)                                                 |

Пример 2. цис-3[2-Бензил-окси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-

транс-4-(2-пропенил)-циклолаксанол и транс, цис-изомер.

В охлажденный до 0°C раствор 14,3 г (32,1 ммоль) транс-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-4-(2-пропенил)-циклогексанола в 50 мл метанола добавляют 1,22 г (32,1 ммоль) боргидрида натрия. Затем реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при 0°C, добавляют ее в 500 мл насыщенного раствора хлористого натрия в смеси с 300 мл диэтилового эфира. Далее органический экстракт дважды промывают порциями по 500 мл насыщенным раствором хлористого натрия, высушивают над сульфатом магния и выпаривают (вытяжной вентилятор) с образованием маслянистого остатка, который очищают хроматографической обработкой в колонне с 200 г силикагеля, элюируя смесью пентана с диэтиловым эфиром в соотношении 2:1, в результате чего в следующем порядке получают 1,9 г (13%-ный выход) транс, цис-изомера целевого соединения в виде маслянистой массы, 2,7 г (10%-ный выход) смеси изомеров и 7,3 г (51%-ный выход) целевого соединения в виде маслянистой массы.

цис-3, транс-4-Изомер.

ИК-спектр (хлороформ),  $\text{см}^{-1}$ : 3571, 3401, 1639, 1610 и 1572.

Масс-спектр ( $m/e$ ): 448 ( $M^+$ ), 406, 363 и 91.

ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан,  $\text{CDCl}_3$ ): 0,82 (т, концевой метил); 1,22 (с,

гем-диметил); 2,90 (т, бензиловый метин); 3,73 (т, карбиноловый метин); 4,6-5,1 (т, виниловый водород); 5,02 (с, бензиловый метилен); 5,3-6,3 (т, виниловый водород); 6,75 (д,  $J = 2\text{H}$ , арил-Н); 6,75 (dd,  $J = 8$  и  $2\text{Гц}$ , арил-Н); 6,99 (д,  $J = 8\text{H}$ , арил-Н) и 7,25 (bs, фенил).

транс-3-цис-4-Изомер.

ИК-спектр (хлороформ),  $\text{см}^{-1}$ : 3559, 3401, 1639, 1608 и 1567.

Масс-спектр ( $m/e$ ): 448 ( $M^+$ ), 433, 363, 406 и 91.

ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан,  $\text{CDCl}_3$ ):

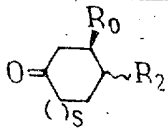
0,82 (т, концевой метил); 1,25 (с, гем-диметил); 3,30 (т, бензиловый метин); 4,12 (т, карбиноловый метин); 4,6-5,0 (т, виниловый водород); 5,06 (с, бензиловый метилен); 5,2-6,1 (т, виниловый водород); 6,82 (д,  $J = 2\text{Гц}$ , арил-Н); 6,82 (dd,  $J = 8$  и  $2\text{Гц}$ , арил-Н); 7,07 (д,  $J = 8\text{Гц}$ , арил-Н) и 7,38 (bs, фенил).

Аналогично примеру 2 из соответствующих 3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-4-[2- $R_2$ -замещенных] циклогексанов и стехиометрических количеств боргидрида натрия, т.е. таких количеств, которые обеспечивают наличие 1 г-атом оксогрупп, получают соединения, которые приведены в табл. 2.

Таблица 2

| Реагент |                                        |       |                       | Продукт |       |                    |                                                 |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------|----------------------------------------|-------|-----------------------|---------|-------|--------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| №       | $R_2$                                  | $R_0$ | Количество, г (ммоль) | $R_0$   | $R_2$ | Выход, %           | ИК-спектр ( $\text{CHCl}_3$ ), $\text{см}^{-1}$ | Масс-спектр                      | ПМР, $\delta$ Тетраметилсилан $\text{CDCl}_3$                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 1       | $(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}_2$ | транс | 5,5 (12)              | транс   | цис   | 0,9 (16),<br>масло | 3413,<br>1658,<br>1626,<br>1585                 | 462 ( $M^+$ ),<br>377,353,<br>91 | 0,8 (т, концевой метил); 1,20 (с, гем-диметил); 3,2 (т, бензиловый метин); 4,09 (т, карбиноловый метин); 4,6-5,0 и 5,1-6,0 (т, концевой олефин); 5,05 (с, бензиловый метилен); 6,82 (д, $J = 2$ , арил-Н); 6,82 (dd, $J = 8$ , и $2\text{H}$ , арил-Н); 7,07 (д, $J = 8\text{Гц}$ , арил-Н) и 7,38 (т, фенил-Н) |

| Реагент                                             |                                                                                  |                |                       | Продукт        |                                          |                   |                                                  |                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------|----------------|------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S                                                   | R <sub>2</sub>                                                                   | R <sub>0</sub> | Количество, г (ммоль) | R <sub>0</sub> | R <sub>2</sub>                           | Выход, г (%)      | ИК-спектр (CHCl <sub>3</sub> ), см <sup>-1</sup> | Масс-спектр                                              | ПМР, δ Тетраметилсилан CDCl <sub>3</sub>                                                                                                                                                                                                          |
|                                                     |                                                                                  |                |                       | цис            | транс                                    | 2,9 (52), масло   | 3367, 1656, 1623, 1582                           | 462(M <sup>+</sup> ), 377,91                             | 0,81 (m, концевой метил); 1,21 (s, гем-диметил); 2,85 (m, бензиловый метин); 3,60 (m, карбиноловый метил); 4,5-5,0 и 5,1-6,0 (m, концевой олефин); 5,00 (s, бензиловый метилен); 6,80 (m, арил-H); 6,99 (d, J = 8 Гц, арил-H и 7,30 (bs, фенил-H) |
| I                                                   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CHO                                              | транс          | 0,400 (0,816)         | цис            | транс (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OH | 0,335 (84), масло |                                                  |                                                          | 0,82 (m, концевой метил); 1,22 (s, гем-диметил); 2,85 (m, бензиловый метин); 3,50 (t, J = 7 Гц); 3,55 карбиноловый метин); 5,05 (m, бензиловый метин); 6,85 (m, арил-H); 7,02 (d, J = 8 Гц, арил-H) и 7,32 (bs, фенил-H)                          |
| I                                                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                               | транс          | 0,900 (2,01)          | транс          | цис                                      | 0,130 (14), масло | 3571, 3425, 1613, 1575                           | 452(M <sup>+</sup> ), 432,367, 359,344, 343,300, 259, 91 |                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                     |                                                                                  |                |                       | цис            | транс                                    | 0,770 (85), масло | 3636, 3472, 1623, 1580                           | 452 (M <sup>+</sup> ), 432,367, 359,349, 343,259, 91     |                                                                                                                                                                                                                                                   |
| I                                                   | CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>3</sub><br>OH                                        | транс          | 0,621 (1,33)          | транс          | цис                                      | 0,096 (15), масло |                                                  | 466(M <sup>+</sup> ), 451,448, 381,358, 91               |                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Диастереомер А                                      |                                                                                  |                |                       | цис            | транс                                    | 0,425 (69), масло | 3623, 1618, 1580                                 | 466 (M <sup>+</sup> ), 451,448, 381,358, 274,214, 91     |                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                     |                                                                                  | транс          | 0,895 (1,92)          | транс          | цис                                      | 0,079 (9), масло  |                                                  | 466(M <sup>+</sup> ), 451,448, 381,358, 273,213, 91      |                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Диастереомер В                                      |                                                                                  |                |                       | цис            | транс                                    | 0,555 (62), масло | 3636, 3484, 1626, 1582                           | 466(M <sup>+</sup> ), 451,448, 381, 91                   |                                                                                                                                                                                                                                                   |
| I                                                   | CH(OCCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                              | транс          | 35,6 (73,7)           | цис            | транс                                    | 14,4 (40), масло  | 3521, 3389, 1600, 1562                           | 482(M <sup>+</sup> ), 396,399, 341,327, 311, 91          | 0,86 (m, концевой метил); 1,28 (s, гем-диметил); 2,86 и 2,90 3,75 (m, карбиноловый метин); 3,65 (d, J = 2 Гц); 5,10 (s, бензиловый метин); 6,85 (m, арил-H); 7,09 (d, J = 8 Гц, арил-H) и 7,40 (bs, фенил-H)                                      |
| Плюс смесь цис-транс и транс-цис-изомеров 6,3 (18%) |                                                                                  |                |                       |                |                                          |                   |                                                  |                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                   |
| I                                                   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | транс          | 12,3 (50,4)           | транс          | цис                                      | 1,1 (9), масло    |                                                  | 556,3955 (M <sup>+</sup> ), 448,363, 358,273, 91         | 0,82 (m, концевой метил); 1,26 (s, гем-диметил); 3,50 (bt, J = 7 Гц, метин); 4,10 (m, карбиноловый метин); 4,40 и 5,05                                                                                                                            |

| Реагент                                                                           |                |                |                       | Продукт        |                |                  |                                                  |                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------------|----------------|----------------|------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                |                |                       |                |                |                  |                                                  |                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                           |
| S                                                                                 | R <sub>2</sub> | R <sub>0</sub> | Количество, г (ммоль) | R <sub>0</sub> | R <sub>2</sub> | Выход, %         | ИК-спектр (CHCl <sub>3</sub> ), см <sup>-1</sup> | Масс-спектр                                                                                                                                         | ПМР, δ Тетраметилсилан CDCl <sub>3</sub>                                                                                                                  |
|                                                                                   |                |                |                       |                |                |                  |                                                  | (a)                                                                                                                                                 | (s, бензиловый метилен); 6,84 (m, арил-Н); 7,05 (d, J = 8 Гц, арил-Н); 7,28 (s, фенил-Н) и 7,38 (m, фенил-Н)                                              |
|                                                                                   |                |                |                       | цис            | транс          | 10,4 (85), масло | 556,3910 (M <sup>+</sup> ), 505,448 357,278, 91  | 0,82 (m, концевой метил); 1,25 (s, гем-диметил); 2,8 (m, бензиловый метин); 3,25 (bt, J = 6 Гц, метилен); 3,65 (m, карбиноловый метин); 4,38 и 5,07 | (a) (s, бензиловый метилен); 6,82 (dd, J=2 Гц, арил-Н); 6,82 (dd, J=8 и 2 Гц, арил-Н); 7,02 (d, J = 8 Гц, арил-Н); 7,23 (s, фенил-Н) и 7,35 (bs, фенил Н) |

Примечание. (a) - ИР-масс-спектр, m/e: M<sup>+</sup> вычислено для C<sub>28</sub>H<sub>52</sub>O<sub>3</sub>, 556, 3903. R<sub>0</sub> обозначает 3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)фенил]-овый остаток

Пример 3. цис-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-оксиметилциклогексанола.

Аналогично примеру 2 1,0 г (2,29 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-оксиметилциклогексанола восстанавливают, получая целевое соединение в виде маслоподобного продукта.

ИК-спектр (CHCl<sub>3</sub>), см<sup>-1</sup>: 3400, 1605 и 1562.

Масс-спектр (m/e): 436 (M<sup>+</sup>), 420, 353, 330, 312, 299 и 91.

ПМР-спектр (δ тетраметилсилан CDCl<sub>3</sub>): 0,82 (m, концевой метил); 1,23 (s, гем-диметил); 3,25 (m, оксиметил); 3,64 (m, карбинолметин); 5,08 (s, бензиловый метилен); 6,90 (m, арил-Н); 7,12 (d, J = 8 Гц, арил-Н) и 7,39 (s, фенил).

Пример 4. транс-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-4-(2-оксиэтил)-циклогексанонэтиленкеталь.

Аналогично примеру 2 1,00 г (2,03 ммоль) транс-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-4-(2-оксиэтил)-циклогексанонэтиленкеталь восстанавливают, получая целевое соединение в виде маслоподобного продукта.

ПМР-спектр (δ тетраметилсилан CDCl<sub>3</sub>): 0,82 (m, концевой метил); 1,11 (s,

25 гем-диметил); 3,50 (bt, J = 6 Гц, спиртовой метилен); 3,91 (s, этилен); 5,02 (s, бензиловый метилен); 6,8 - 7,1 (m, арил-Н) и 7,33 (m, фенил-Н).

30 Пример 5. цис-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(3-оксипропил)-циклогексанола.

В подвергаемый механическому перемешиванию раствор 2,0 г (4,46 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(2-пропенил)-циклогексанола в 20 мл тетрагидрофурана при 0°C добавляют 9 мл

35 (8,92 ммоль) бортетрагидрофуранового комплекса (1M раствор в тетрагидрофуране). Затем реакционную смесь нагревают до 25°C, после чего ее перемешивают в течение 30 мин при

45 этой температуре. Далее реакционную смесь охлаждают до 0°C и подвергают окислению добавлением 1 мл воды, 2,66 мл (5,34 ммоль, 2 г) раствора гидрата окиси натрия и 0,92 мл

50 (10,7 ммоль) 30%-ной перекиси водорода. Реакционную смесь нагревают до 25°C, после чего ее перемешивают в течение 35 мин и добавляют в нее 200 мл насыщенного раствора хлористого натрия и 200 мл диэтилового эфира. Эфирный экстракт дважды про-

55 мывают 100 мл насыщенного раствора хлористого натрия, высушивают над сульфатом магния и выпаривают (вытяж-

ной вентилятор) до образования маслоподобного остатка. Сырой маслоподобный продукт подвергают очистке хроматографической обработкой в колонке с 40 г силикагеля, элюируя диэтиловым эфиром, получают 2,0 г (96%) целевого соединения в виде маслоподобного продукта.

ИК-спектр (хлороформ),  $\text{см}^{-1}$ : 3623, 3425, 1623 и 1580.

Масс-спектр ( $m/e$ ): 466 ( $M^+$ ), 448, 381, 363, 358, 357 и 91.

ИМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан):  $\text{CDCl}_3$

0,82 (m, концевой метил); 1,24 (s, гем-диметил); 2,90 (m, бензиловый метин); 3,2-3,9 (m, карбиноловые метин и метилен); 5,08 (s, бензиловый метилен); 6,86 (d,  $J = 2$  Гц, арил-Н); 6,86 (dd,  $J = 8$  и 2 Гц, арил-Н) и 7,05 (d,  $J = 8$  Гц, арил-Н).

Аналогично из соответствующих исходных реагентов получают соединения, приведенные в табл. 3.

Таблица 3

| Реагент |                |                                        |                      | Продукт                                      |                                       |                                                 |                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------|----------------|----------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S       | A B            | R <sub>2</sub>                         | Количество г (ммоль) | R <sub>2</sub>                               | Выход г (%)                           | ИК-спектр ( $\text{CHCl}_3$ ), $\text{см}^{-1}$ | Масс-спектр, $m/e$                                                                                                                                                                                                                           |
| 1       |                | $\text{CH}_2=\text{CH}=\text{CH}_2$    | 16,2 (33,1)          | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ | Количественный, маслоподобный продукт |                                                 | 0,86 (m, концевой метил); 1,26 (s, гем-диметил); 3,08 (m, бензиловый метин); 3,47 (t, $J = 7$ Гц, Аl-спиртовый метилен); 3,93 (s, этилен); 5,10 (s, бензиловый метилен); 6,90 (m, арил-Н); 7,08 (d, $J = 8$ Гц, арил-Н); и 7,42 (m, фенол-Н) |
| 2       |                | $\text{CH}_2=\text{CH}=\text{CH}_2$    | 4,70 (9,32)          | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ | То же                                 | 3509, 1616, 1577, 1502, 1466                    | 522( $M^+$ )<br>0,83 (m, концевой метил); 1,23 (s, гем-диметил); 2,9-3,7 (m, метилен и бензиловый метин); 3,82 (bs, этилен); 5,06 (бензиловый метилен); 6,85 (m, арил-Н); 7,02 (d, $J = 8$ Гц, арил-Н) и 7,38 (m, фенол-Н)                   |
| 1       |                | $(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}_2$ | 3,3 (7,14)           | $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$        | 2,3 (67), масло                       | 3448, 1623, 1580                                | 480( $M^+$ ), 462, 396, 91                                                                                                                                                                                                                   |
| 2       |                | $\text{CH}_2=\text{CH}=\text{CH}_2$    | 1,0 (2,16)           | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ | 1,0 (97), масло                       |                                                 | 0,9 (m, концевой метил); 1,28 (s, гем-диметил); 3,48 (m, метилен); 3,70 (m, карбиноловый метин); 5,02 (s, бензиловый метилен); 6,90 (m, арил-Н) и 7,39 (s, фенол-Н)                                                                          |
| 2       |                | $\text{CH}_2=\text{CH}=\text{CH}_2$    | 5,0 (10,8)           | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ | 4,2 (82), масло                       |                                                 | 0,80 (m, концевой метил); 1,20 (s, гем-диметил); 3,36 (m, метилен); 4,02 (m, карбиноловый метин); 5,07 (s, бензиловый метилен); 6,85 (m, арил-Н); 7,06 (d, $J = 8$ Гц, арил-Н) и 7,38 (s, фенол-Н)                                           |
| 2       |                | $\text{CH}_2=\text{CH}=\text{CH}_2$    | 0,874 (1,89)         | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ | 0,778 (86), масло                     |                                                 | 480, 3561 ( $M^+$ ), 395, 377,                                                                                                                                                                                                               |
|         | (Энантиомер А) |                                        |                      |                                              |                                       |                                                 |                                                                                                                                                                                                                                              |

Продолжение табл.3

| Реагент |                                                                                   |                                    | Продукт              |                                                    |                   |                                                  |                                                                                                                                                                               |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S       | A B                                                                               | R <sub>2</sub>                     | Количество г (ммоль) | R <sub>2</sub>                                     | Выход г (%)       | ИК-спектр (CHCl <sub>3</sub> ), см <sup>-1</sup> | Масс-спектр, m/e                                                                                                                                                              |
|         |                                                                                   |                                    |                      |                                                    |                   |                                                  | 372, 371, 287, 233, 91<br>(a), (b)                                                                                                                                            |
| 2       |  | CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> | 0,829 (1,79)         | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | 0,686 (80), масло |                                                  | 480, 3565 (M <sup>+</sup> ), 395, 377, 372, 371, 287, 233, 91<br>(a)                                                                                                          |
|         | (Энантиомер B)                                                                    |                                    |                      |                                                    |                   |                                                  |                                                                                                                                                                               |
| 1       |  | CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> |                      | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | 2,09 (97), масло  | 3571, 3389, 1600, 1562                           | 556, 3865, 1,22 (s, гем-диметил); 2,78 (M <sup>+</sup> ), (m, бензиловый метил); 3,2-4,0 (m), 4,61 и 5,12 (s, бензиловый метилен); 6,9 (m, арил-Н) и 7,35 (m, фенол-Н)<br>(c) |

Примечание. (a) - масс-спектромер с высокой разрешающей способностью (ИР-масс-спектр): вычислено для M<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> = 480, 3597. (b) - [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -20,57°. (c) - ИР-масс-спектр: вычислено для C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub> M<sup>+</sup> 556,3903.

Пример 6. цис-3-[4-(1,1-Диметилгептил)-2-оксифенил]-транс-4-(3-оксипропил)-циклогексанол.

Смесь 2,0 г (4,29 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(3-оксипропил)-циклогексанола с 300 мг 5%-ного палладия на угле с 50% воды в 10 мл этанола перемешивают в атмосфере газообразного водорода в течение 45 мин при комнатной температуре. Затем реакционную смесь профильтровывают через диатомовую землю и фильтрат выпаривают под пониженным давлением с получением твердого материала. Перекристаллизация сырого твердого продукта из диизопропилового эфира позволяет получить 1,41 г (94%-ный выход) це-

30 левого соединения. Т.пл. 132-133°C (в диизопропиловом эфире).

ИК-спектр (бромид калия), см<sup>-1</sup>: 3448, 3226, 1626 и 1592.

Масс-спектр (m/e): 376 (M<sup>+</sup>), 358, 304, 291 и 273.

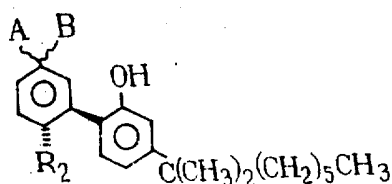
ИМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, D<sub>2</sub>O, D<sub>6</sub>-DMCO), δ: 0,83 (m, концевой метил); 1,23 (s, гем-диметил); 3,39 (t, J = 6 Гц, карбинолметилен); 3,64 (m, карбинолметин); 6,85 (m, арил-Н) и 6,91 (d, J = 8 Гц, арил-Н).

Вычислено, %: С 76,55; Н 10,71.

C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>

Найдено, %: С 76,55; Н 10,44.

45 Аналогично из соответствующих бензилэфирных исходных реагентов получают соединения, приведенные в табл. 4.



| Реагент |     |                                                    |                       | Продукт                                                     |                                                  |                                                           |                                                                                                                                                                                                   |
|---------|-----|----------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S       | A B | R <sub>2</sub>                                     | Количество, г (ммоль) | Выход, г (%)                                                | ИК-спектр (CHCl <sub>3</sub> ), см <sup>-1</sup> | Масс-спектр, (m/e)                                        | ИМР, δ Тетраметилсилан CDCl <sub>3</sub>                                                                                                                                                          |
| 1       |     | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | 16,8 (33,1)           | 11,0 (80),<br>масло                                         | 3509<br>3279<br>1613<br>1567                     | 418 (M <sup>+</sup> ),<br>356,333,<br>332,317,<br>291,271 | 0,82 (м, концевой метил); 1,27 (с, гем-диметил); 2,87 (м, бензиловый метин); 3,50 (т, J = 8 Гц, спиртовый метилен); 4,00 (я, этилен); 6,8 (м, арил-Н) и 7,02 (д, J = 8 Гц, арил-Н)                |
| 1       |     | CH <sub>2</sub> OH                                 | 0,890 (2,03)          | 0,370 (52), т.пл. 137-138°C (диэтиловый эфир/пентан)        | 3333, 3195, 1612, 1577 (KBr, таблетка)           | 348 (M <sup>+</sup> ), 330, 312, 263, 245                 | 0,80 (м, концевой метил); 1,21 (с, гем-диметил); 3,35 (м, оксиметилен); 3,82 (м, карбиноловый метин); 6,83 (м, арил-Н) и 7,08 (д, J = 8 Гц, арил-Н) (CDCl <sub>3</sub> + D <sub>2</sub> O - ДМСО) |
| 1       |     | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                 | 0,750 (1,66)          | 0,487 (81), т.пл., 50-55°C (полутвердый продукт из пентана) | 3636, 3356, 1631, 1587, 1577                     | 362 (M <sup>+</sup> ), 344,300, 290,277, 259              | 0,85 (м, концевой метил); 1,28 (с, гем-диметил); 2,80 (м, бензиловый метин); 3,60 (т, J = 6 Гц, спиртовый метилен); 3,8 (м, карбиноловый метин); 6,80 (м, арил-Н) и 7,08 (д, J = 8 Гц, арил-Н)    |
| 1       |     | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH | 2,3 (4,79)            | 1,4 (75), т.пл., 125-128°C (петролейный эфир)               | 3390, 3247, 1634, 1597 (KBr, таблетка)           |                                                           | 0,8 (м, концевой метил); 1,23 (с, гем-диметил); 2,80 (м, бензиловый метин); 3,2 (т, J = 6 Гц, спиртовый метилен); 3,8 (м, карбиноловый метин); 6,70 (м, арил-Н) и 6,92 (д, J = 8 Гц, арил-Н)      |
| 1       |     | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> OH | 0,335 (0,679)         | 0,164 (60), т.пл., 133-135°C (пентан)                       |                                                  | 404 (M <sup>+</sup> )                                     | 0,83 (м, концевой метил); 3,50 (т, J = 6 Гц, спиртовый метилен); 3,65 (м, карбиноловый метин); 6,85 (м, арил-Н) и 7,08 (д, J = 8 Гц, арил-Н) (CDCl <sub>3</sub> + D <sub>2</sub> О - ДМСО)        |
| 1       |     | CH <sub>2</sub> CHCH <sub>3</sub><br>OH            | 0,400 (0,858)         | 0,290 (88),<br>масло                                        | 3571, 3333, 1613, 1577                           | 376,2946 (M <sup>+</sup> ) (a)                            |                                                                                                                                                                                                   |

Диастереомер А

| Реагент         |                                                                                     |                                                    | Продукт               |                                                        |                                                       |                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S               | A B                                                                                 | R <sub>2</sub>                                     | Количество, г (ммоль) | Выход, г (%)                                           | ИК-спектр (CHCl <sub>3</sub> ), см <sup>-1</sup>      | Масс-спектр, (m/e)                                                                                                                                                                                    | ИМР, δ Тетраметилсилан CDCl <sub>3</sub>                                                                                                                                                                                                    |
| 1               |    | CH <sub>2</sub> CHCH <sub>3</sub><br>OH            | 0,552<br>(1,12)       | 0,291<br>(69),<br>т.пл. 139-140 °C<br>(метилентхлорид) | 3534,<br>3268,<br>1613,<br>1563                       | 376,2987<br>(M <sup>+</sup> )<br>(a)                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Диастереомер В. |                                                                                     |                                                    |                       |                                                        |                                                       |                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                             |
| 1               |    | CH <sub>2</sub> CHO                                | 0,432<br>(0,960)      | Количество, г (ммоль)<br>чистый, масс-подобный продукт | 3571,<br>3333,<br>1724,<br>1623,<br>1582              | 360 (M <sup>+</sup> ),<br>342,332,<br>316,314<br>298,275<br>273,257,<br>247,239,<br>231,213                                                                                                           | 0,82 (м, концевой метил); 1,22 (с, гем-диметил), 2,72 (м, бензиловый метин); 3,70 (м, карбиноловый метин); 5,60 (bs, OH); 6,65 (d, J = 2 Гц, арил-Н); 6,80 (dd, J = 8 и 2 Гц, арил-Н); 7,02 (d, J = 8 Гц, арил-Н) и 9,50 (t, J = 2 Гц, CHO) |
| 1               |    | CH <sub>2</sub> -C(=O)-CH <sub>2</sub> OH<br>O     | 0,400<br>(0,833)      | 0,313<br>(97),<br>пенноподобный продукт                | 3623,<br>3378,<br>1724,<br>1626,<br>1578              | 390 (M <sup>+</sup> ),<br>372,359,<br>316,305,<br>298,287,<br>272,231,<br>213                                                                                                                         | 0,87 (м, концевой метил); 1,25 (с, гем-диметил); 2,75 (м, бензиловый метин); 3,70 (м, карбиноловый метин); 4,00 (с, оксиметил); 6,80 (м, арил-Н) и 7,08 (d, J = 8 Гц, арил-Н)                                                               |
| 1               |  | CH <sub>2</sub> COOH                               | 0,120<br>(0,257)      | 0,093<br>(97),<br>т.пл. 85-87 °C<br>(диэтиловый эфир)  | 376,2608<br>(M <sup>+</sup> ),<br>358,291,<br>273,213 | 0,83 (м, концевой метил); 1,24 (с, гем-диметил); 2,88 (м, бензиловый метин); 3,70 (м, карбиноловый метин); 6,76 (м, арил-Н) и 7,04 (d, J = 8 Гц, арил-Н) (CDCl <sub>3</sub> + D <sub>2</sub> - DMSO). |                                                                                                                                                                                                                                             |
| 2               | n = 0                                                                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | 0,960<br>(2,01)       | 0,550<br>(71),<br>масло                                | 3571,<br>3333,<br>1701,<br>1626,<br>1577              | 388,3011<br>(M <sup>+</sup> )<br>370,329,<br>303,285,<br>273,233,<br>203,161,<br>148,147,<br>137,135<br>(c)                                                                                           | 0,82 (м, концевой метил); 1,20 (с, гем-диметил); 3,70 (м, спиртовый метин); 6,78 (м, арил-Н) и 6,98 (d, J = 8 Гц, арил-Н)                                                                                                                   |
| 2               |  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | 4,7<br>(9,79)         | 0,50<br>(13),<br>т.пл. 114-116 °C<br>(пентан)          | 3534,<br>3311,<br>1610,<br>1575                       | 390,3136<br>(M <sup>+</sup> ), 372<br>329,305,<br>287,257,<br>246,233,<br>161,147<br>(g)                                                                                                              | 0,82 (м, концевой метил); 2,65 (м, бензиловый метин); 3,40 (м, спиртовый метин); 3,85 (м, карбиноловый метин); 6,15 (bs, OH); 6,75 (м, арил-Н) и 6,98 (d, J = 8 Гц, арил-Н)                                                                 |
| 2               |  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | 4,2<br>(8,75)         | 1,49<br>(44),<br>т.пл. 60 °C<br>(пентан)               | 3333,<br>1626,<br>1603,<br>1572                       | 390,3132<br>(M <sup>+</sup> )<br>372,305,<br>287,257,<br>288,161,<br>147,135<br>(d)                                                                                                                   | 0,80 (м, концевой метил); 1,22 (с, гем-диметил); 3,20 (м, бензиловый метин); 3,50 (м, спиртовый метин); 4,22 (м, карбиноловый метин); 6,7-7,2 (м, арил-Н)                                                                                   |

| Реагент |     |                                                                                  |                       | Продукт                                              |                                                  |                                                                          |                                                                                                                                            |
|---------|-----|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S       | A B | R <sub>2</sub>                                                                   | Количество, г (ммоль) | Выход, г (%)                                         | ИК-спектр (CHCl <sub>3</sub> ), см <sup>-1</sup> | Масс-спектр, (m/e)                                                       | ПМР, δ Тетраметилсилан CDCl <sub>3</sub>                                                                                                   |
| 2       |     | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                               | 0,788 (1,62)          | 0,466 (74), т.пл. 90-92°C (пентан)                   |                                                  | 390, 3130, (M <sup>+</sup> ), 372, 305, 287, 257, 233, 161, 147 (d), (e) |                                                                                                                                            |
| 2       |     | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                               | 0,686 (1,43)          | 0,447 (80), масло                                    |                                                  | 390, 3095, (M <sup>+</sup> ), 372, 305, 287, 257, 233, 161, 147 (d), (f) |                                                                                                                                            |
| 1       |     | CHO                                                                              | 1,00 (2,29)           | 0,385 (49), т.пл. 100-102°C (диэтиловый эфир/пентан) | 3508, 3322, 1612, 1562, (i)                      | 346, 2540 (M <sup>+</sup> ), 328, 261, 243 (d)                           | 0,82 (м, концевой метил); 1,24 (s, гем-диметил); 3,8 (м, карбиноловый метин); 5,0-5,5 (два м, полукеталевый метин) и 6,8-7,2 (м, арил-Н)   |
| 1       |     | CH=CHOH                                                                          | 0,500 (1,11)          | 0,362 (91)                                           | 3533, 3279, 1612, 1562 (g)                       | 361 (M <sup>+</sup> ), 343, 328, 311, 361, 2612 (M <sup>+</sup> ) (h)    | 0,83 (м, концевой метил); 1,25 (s, гем-диметил); 6,85 (м, арил-Н и 7,06 (d, J = 8 Гц, арил-Н)                                              |
| 1       |     | CH=OH                                                                            | 1,80 (3,99)           | 1,28 (89)                                            | 3508, 3257, 1613, 1562 (i)                       | 361 (M <sup>+</sup> ), 345, 343, 328, 311, 258                           | 0,82 (м, концевой метил); 1,22 (s, гем-диметил); 4,23 (м, карбиноловый метин); 6,86 (м, арил-Н) и 7,08 (d, J = 8 Гц, арил-Н)               |
| 1       |     | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                               | 0,500 (0,847)         | 0,197 (58), т.пл. 72-74°C (пентан)                   |                                                  | 390, 3100 (M <sup>+</sup> ), 372, 286, 272, 147 (j)                      | 0,85 (м); 1,22 (s, гем-диметил); 3,20 (OCH <sub>3</sub> ); 2,4-4,2 (several m); 5,05 (bs, OH); 6,8 (м, арил-Н); 7,02 (a, J = 8 Гц, арил-Н) |
| 1       |     | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-CH <sub>2</sub> O <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 3,00 (5,00)           |                                                      | 3448, 3226, 1626, 1592                           | 376 (M <sup>+</sup> ), 358, 304, 291, 273                                |                                                                                                                                            |

Примечание. Значение символа R<sub>2</sub> одинаково для исходного реагента и для продукта.

В табл. 4 приняты следующие обозначения.

(а) HR-масс-спектр, (M<sup>+</sup>), вычислено для C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub> : 376, 2967.

(б) HR-масс-спектрограмма (M<sup>+</sup>), вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> : 376, 2613.

(с) HR-масс-спектр, (M<sup>+</sup>), вычислено для C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub> : 388, 2973.

(d) HR-масс-спектрограмма, (M<sup>+</sup>), вычислено для C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>O<sub>3</sub> : 399, 3129.

55 (е) [α]<sub>25°C</sub><sup>метанол</sup>, = -24,13°, вычислено для C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>O<sub>3</sub> M<sup>+</sup> = 390, 3129.

(f) [α]<sub>25°C</sub><sup>метанол</sup> = +23,83°.

(g) Данные спектральных анализов показывают, что продукт существует в значительном количестве в таутомерной форме, однако его химическое действие аналогично химическому действию продукта, указанного в таблице.

(h) HR-масс-спектр, ( $M^+$ ), вычислено до  $C_{22}H_{35}NO_3$  361, 2608.

(i) HR-масс-спектрограмма, ( $M^+$ ), вычислено для  $C_{22}H_{34}O_3$  346, 2499.

(y) HR-масс-спектрограмма, ( $M^+$ ), вычислено для  $C_{25}H_{42}O_3$  390, 3123.

Пример 7. транс-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-4-(2-пропенил)-циклогексанонэтиловый кеталь.

Смесь 17,0 г (38,1 ммоль) транс-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-4-(2-пропенил)-циклогексанона с 47,2 г (0,762 моль) этиленгликоля и 250 мг моногидрата п-толуолсульфокислоты в 200 мл бензола выдерживают при температуре кипения в течение 3 ч с применением ловушки Дина-Старка. Затем реакционную смесь охлаждают и добавляют ее в смесь 200 мл 1 н. раствора гидрата окиси натрия, 100 мл диэтилового эфира и 100 мл пентана. Органический экстракт дважды промывают порциями по 200 мл воды, дважды порциями по 200 мл насыщенным раствором хлористого натрия, высушивают над сульфатом магния и выпаривают (вытяжной вентилятор), получают целевое соединение.

ИК-спектр (хлороформ),  $cm^{-1}$ : 1656, 1626 и 1587.

Масс-спектр ( $m/e$ ): 490 ( $M^+$ ), 475, 450, 449, 448, 446, 407, 405, 399, 383 и 91.

PMR-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан): 0,82 (м, концевой метил); 1,22 (с, гем-диметил); 3,1 (м, бензиловый метин); 3,90 (с, этиленкеталь); 4,6 - 5,0 и 5,2-6,0 (м, виниловый водород); 5,07 (с, бензиловый метилен); 6,81 (д,  $J = 2$  Гц, арил-Н); 6,81 (dd,  $J = 8$  и 2 Гц, арил-Н) и 7,02 (д,  $J = 8$  Гц, арил-Н).

Проводят конверсию 4,5 г (9,8 ммоль) транс-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-4-(2-пропенил)-циклогексанона с достижением количественного выхода транс-3-(2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил)-4-(2-пропенил)-циклогексанон-

этиленкеталья в виде маслоподобного продукта.

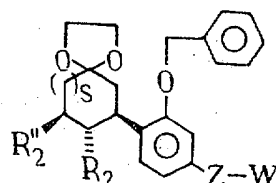
ИК-спектр (хлороформ),  $cm^{-1}$ : 1650, 1613, 1550, 1504, 1460.

Масс-спектр ( $m/e$ ): 504 ( $M^+$ ).

PMR-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан):  $CDCl_3$

0,80 (м, концевой метил); 1,22 (с, гем-диметил); 3,20 (м, бензиловый метин); 3,80 (bs, этилен); 4,6-6,0 (м, олефиновый); 5,07 (с, бензиловый метилен); 6,85 (м, арил-Н); 7,02 (д,  $J = 8$  Гц, арил-Н) и 7,38 (м, фенил-Н).

Таблица 5



| S | R <sub>2</sub>                                       | R <sub>2</sub>                                                                                   | Z-W |
|---|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1 | -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>                 |     |
| 2 | -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> H               | OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |     |
| 2 | -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> H               | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>                 |     |

Пример 8. транс-3-[4-(1,1-Диметилгептил)-2-оксифенил]-4-(3-оксипропил)-циклогексанон

Смесь 4,0 г (9,56 ммоль) транс-3-[4-(1,1-диметилгептил)-2-оксифенил]-4-(3-оксипропил)-циклогексанонэтиленового кеталья с 50 мл 2 н. соляной кислоты и 100 мл тетрагидрофурана выдерживают при температуре кипения в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждают и выливают в смесь 500 мл насыщенного раствора хлористого натрия с 250 мл диэтилового эфира. Эфирный экстракт отливают и промывают 500 мл насыщенного хлорного натрия, 500 мл насыщенного бикарбоната натрия, высушивают над сульфатом магния и выпаривают (вытяжной вентилятор) до маслоподобного остатка. Сырой маслоподобный продукт очищают хроматографической обработкой в колонке на 200 г силикагеля, элюируя смесью 80% диэтилового эфира с гексаном, в результате чего в виде маслоподобного продукта получают 2,93 г (82%-ный выход) целевого соединения.

ИК-спектр (хлороформ),  $\text{см}^{-1}$ : 3521, 3333, 1709, 1616 и 1567.

Масс-спектр ( $m/e$ ): 374 ( $M^+$ ), 356, 289, 273, 247, 203 и 161.

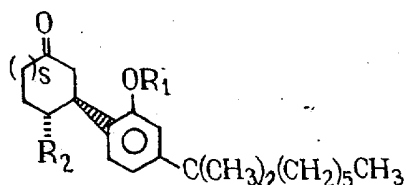
ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан  $\text{CDCl}_3$ ): 0,82 (s, концевой метил); 1,28 (s,

гем-диметил); 3,76 (m, спиртовый метилен); 6,8 (m, арил-H) и 6,99 (d,  $J = 8$  Гц, арил-H).

5

Аналогично из соответствующих кеталей получают соединения, приведенные в табл. 6.

Таблица 6



| Реагент |                        |                                              |                       | Продукт               |                                                 |                                       |                                                                                                                                                                              |
|---------|------------------------|----------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S       | R <sub>1</sub>         | R <sub>2</sub>                               | Количество, г (ммоль) | Выход                 | ИК-спектр ( $\text{CHCl}_3$ ), $\text{см}^{-1}$ | Масс-спектр, ( $m/e$ )                | ПМР, $\delta$ Тетраметилсилан $\text{CDCl}_3$                                                                                                                                |
| 1       | $\text{C}_7\text{H}_7$ | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$            | 1,00 (2,03)           | Количество, г (ммоль) | 3509, 1733, 1626, 1587                          | 450 ( $M^+$ ), 365, 363, 359, 273, 91 |                                                                                                                                                                              |
| 1       | $\text{C}_7\text{H}_7$ | $\text{CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_3$             | 0,680 (1,33)          | То же                 |                                                 |                                       | $R_f = 0,20$ (0,25 силикагель, 66% диэтиловый эфир/пентан)                                                                                                                   |
|         |                        | Диастереомер А                               |                       |                       |                                                 |                                       |                                                                                                                                                                              |
| 1       | $\text{C}_7\text{H}_7$ | $\text{CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_3$             | 0,980 (1,92)          | "                     |                                                 |                                       | $R_f = 0,20$ (0,25 силикагель, 66% диэтиловый эфир/пентан)                                                                                                                   |
|         |                        | Диастереомер В                               |                       |                       |                                                 |                                       |                                                                                                                                                                              |
| 1       | $\text{C}_7\text{H}_7$ | $(\text{CH}_2)_4\text{-CHO}^*$               | 0,400 (0,692)         | "                     |                                                 |                                       | 0,82 (m, концевой метил); 1,23 (s, гем-диметил); 5,06 (s, бензиловый метилен); 6,88 (m, арил-H); 7,03 (d, $J = 8$ Гц, арил-H); 7,36 (bs, арил-H) и 9,58 (t, $J = 2$ Гц, CHO) |
| 2       | $\text{C}_7\text{H}_7$ | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ | 3,4 (8,1)             | 0,967 г (31%), масло  | 3571, 3425, 1695, 1613, 1577                    | 478 ( $M^+$ )                         | 0,80 (m, концевой метил); 1,27 (s, гем-диметил); 2,7-3,6 (m, спиртовый метилен и бензиловый метилен); 5,02 (s, бензиловый метилен); 6,9 (m, арил-H) и 7,4 (m, арил-H)        |

\* Реагент, использованный как бис-этиленкеталь

Пример 9. транс-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-4-(2-оксоэтил)-циклогексанонэтиленовый кеталь.

Смесь 17,0 г (34,7 ммоль) транс-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-4-(2-пропенил)-циклогексанонэтиленового кетала, 44,5 г (0,208 ммоль) метаперодата натрия и 176 мг (0,69 ммоль) тетраоксида осмия в 340 мл тетрагидрофурана и

100 мл воды перемешивают при комнатной температуре в течение 3,5 ч. Затем реакционную смесь выливают в смесь 1000 мл 15%-ного раствора сульфата с 1000 мл диэтилового эфира. Органическую фазу отделяют, дважды промывают 500 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, высушивают над сульфатом магния и выпаривают (вытяжной вентилятор). Остаток очищают хроматографической обработкой в ко-

лонке с 400 г силикагеля, элюируя 33-75%-ным раствором диэтилового эфира в петролейном эфире, в результате чего получают 10,0 г (59%-ный выход) целевого соединения в виде маслоподобного продукта.

ИК-спектр (хлороформ),  $\text{см}^{-1}$ : 1730, 1621 и 1577.

Масс-спектр ( $m/e$ ): 492 ( $M^+$ ), 464: 448, 407, 401, 357, 339, 332, 319, 317, 271 и 91.

ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан):  $\text{CDCl}_3$

0,83 (s, концевой метил); 1,23 (s, гем-диметил); 3,2 (m, бензиловый метин); 3,94 (s, этиленовый кеталь); 5,10 (s, бензиловый метилен); 6,85 (dd,  $J = 8$  и 2 Гц, арил-Н); 6,85 (d,  $J = 2$  Гц, арил-Н); 7,07 (d,  $J = 8$  Гц, арил-Н) и 9,57 (t,  $J = 1,5$  Гц, СНО).

В результате дальнейшего элюирования получают 5,53 г смеси двух соединений. Эту смесь растворяют в 500 мл диэтилового эфира и промывают 1 н. раствором гидрата окиси натрия (4 x 250 мл). Эфирную фазу высушивают над сульфатом магния и выпаривают (вытяжной вентилятор) с получением 2,7 г маслоподобного продукта. Этот маслоподобный продукт подвергают дальнейшей очистке в хроматографической колонке со 100 г силикагеля, элюируя смесью 50% диэтилового эфира с пентаном, с получением 2,16 г (12%-ный выход) транс-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-4-(3-окси-2-оксопропил)-циклогексанонэтиленового кетала в виде маслоподобного продукта.

Полученный основной экстракт подкисляют добавлением охлажденной льдом 6 н. соляной кислоты, после чего подвергают экстракционной обработке 500 мл диэтилового эфира. Эфирный экстракт дважды промывают порциями по 300 мл воды, 100 мл насыщенного раствора хлористого натрия, высушивают над сульфатом магния и выпаривают с получением 2,4 г маслоподобного продукта, который подвергают очистке хроматографической обработкой в колонке со 100 г силикагеля, элюируя смесью 33% этилацетата с пентаном, с получением 1,51 г (9%-ный выход) транс-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-4-(2-карбоксиметил)-циклогексанонэтиленового кетала.

транс-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-4-(3-окси-2-оксопропил)-циклогексанонэтиленовый кеталь.

ИК-спектр (хлороформ),  $\text{см}^{-1}$ : 3484, 1724, 1613 и 1575.

Масс-спектр ( $m/e$ ): 522 ( $M^+$ ), 491, 448, 432, 407, 358, 99, 91 и 86.

ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан):  $\text{CDCl}_3$

0,82 (концевой метил); 1,22 (s, гем-диметил); 2,17 (m, метилен-альфа с кетоном); 2,88 (t,  $J = 5$  Гц, гидроксил); 3,82 (d, внахлест 3,90); 3,90 (s, этилен); 5,08 (s, бензиловый метилен); 6,88 (m, арил-Н); 7,02 (d,  $J = 8$  Гц, арил-Н) и 7,40 (m, фенил-Н).

транс-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-4-(2-карбоксиметил)-циклогексанонэтиленовый кеталь.

ИК-спектр (хлороформ),  $\text{см}^{-1}$ : 3636-2273 (широкая полоса), 1724, 1621 и 1582.

Масс-спектр ( $m/e$ ): 508 ( $M^+$ ), 449, 424, 418, 408, 402, 99, 91 и 86.

ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан):  $\text{CDCl}_3$

0,82 (m, концевой метил); 1,22 (s, гем-диметил); 3,2 (m, бензиловый метин); 3,93 (s, этилен); 5,10 (s, бензиловый метилен); 6,85 (m, арил-Н); 7,10 (d,  $J = 8$  Гц, арил-Н) и 7,41 (m, фенил-Н).

Аналогично путем окисления 2,60 г (5,80 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(2-пропенил)-циклогексанола получают 1,4 г (54%-ный выход) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(2-оксоэтил)-циклогексанола; 409 мг (15%-ный выход) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(3-окси-2-оксопропил)-циклогексанола и 120 мг (4,9%-ный выход) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(карбоксиметил)-циклогексанола.

2-Оксоэтиловое соединение.

ИК-спектр (хлороформ),  $\text{см}^{-1}$ : 3610, 3425, 1623 и 1582.

Масс-спектр ( $m/e$ ): 450 ( $M^+$ ), 422, 405, 365, 359, 342 и 91.

ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан):  $\text{CDCl}_3$

0,82 (m, концевой метил); 1,23 (s,

гем-диметил); 3,00 (м, бензиловый метин); 3,70 (м, карбиноловый метин); 5,09 (s, бензиловый метилен); 6,88 (d, J = 2 Гц, арил-Н); 6,88 (dd, J = 8 и 2 Гц, арил-Н); 7,10 (d, J = 8 Гц, арил-Н); 7,40 (s, фенил-Н) и 9,53 (t, J = 1,5 Гц, СНО).

α-Оксикетон.

ИК-спектр (хлороформ), см<sup>-1</sup>: 3448, 1721, 1618 и 1580.

Масс-спектр (m/e): 480 (M<sup>+</sup>), 466, 450, 449, 406 и 91.

ПМР-спектр (δ тетраметилсилан CDCl<sub>3</sub>):

0,82 (м, концевой метил); 1,22 (s, гем-диметил); 3,75 (м, карбиноловый метин); 3,86 (bs, оксиметилен); 5,08 (s, бензиловый метилен); 6,95 (м, арил-Н); 7,05 (d, J = 8 Гц, арил-Н) и 7,38 (s, фенил-Н).

Кислота.

Rf -0,32 (0,25-миллиметровый силикагель, диэтиловый эфир).

Аналогично 3,4-транс-5,5-транс-3-[бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-5-метил-4-(2-пропенил)-циклогексанонэтиленовый кеталь окисляют с получением соответствующего 4-(2-оксизтил)-циклогексанонэтиленового производного, а также получают соответствующие 4-(3-окси-2-оксо-пропил)- и 4-(2-карбоксиметил)-циклогексанонэтиленовые производные.

Пример 10. транс-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-4-(5-оксопент-2-енил)-циклогексанон-бис-этиленкеталь.

В раствор 4,05 ммоль димезилата натрия в 6 мл диметилсульфоксида при 150°C добавляют 1,61 г (4,05 ммоль) 2-(1,3-диоксолен-2-ил)-этилтрифенилфосфонийбромида. Затем реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин и добавляют в нее раствор 1,0 г (2,03 ммоль) транс-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-4-(2-оксозтил)-циклогексанонэтиленового кетала в 1 мл диметилсульфоксида. Далее реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин, после чего ее добавляют в смесь 200 мл насыщенного раствора хлористого натрия с 200 мл диэтилового эфира с перемешиванием. Эфирную фазу выпаривают и дважды промывают 200 мл насыщенного раствора хлористого натрия, высушивают над сульфатом магния и выпаривают с полу-

чением маслоподобного продукта, который очищают хроматографической обработкой в колонке с 60 г силикагеля, элюируя смесью 30% диэтилового эфира с пентаном, в результате чего получили 359 мг (31%-ный выход) целевого соединения в виде маслоподобного продукта.

ИК-спектр (хлороформ), см<sup>-1</sup>: 1600 и 1563.

Масс-спектр (m/e): 576 (M<sup>+</sup>).

ПМР-спектр (δ тетраметилсилан CDCl<sub>3</sub>):

0,82 (м, концевой метил); 1,24 (s, гем-диметил); 2,25 (м, метилен); 3,2 (м, бензиловый метин); 3,85 (м, этилен); 4,80 (t, J = 5 Гц, диоксолановый метин); 5,08 (s, бензиловый метилен); 5,42 (м, олефиновый водород); 6,85 (м, арил-Н); 7,09 (d, J = 8 Гц, арил-Н) и 7,4 (м, фенил-Н).

Аналогичным образом проводят конверсию 3,4-транс, 4,5-транс-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-5-метил-4-(2-оксозтил)-циклогексанонэтиленового кетала и цис-3-[2-бензилокси-4-(P)-(1-метил-4-фенилбутокси)-фенил]-4-транс-(2-оксизтил)-циклогептанонэтиленового кетала в соответствующие 4-(5-оксопент-2-енил)-бис-этиленкетали.

Пример 11. транс-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-4-(5-оксопентил)-циклогексанон-бис-этиленкеталь.

Смесь 520 мг (0,902 ммоль) транс-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-4-(5-оксопент-2-енил)-циклогексанон-бис-этиленкетала и 100 мг 5%-ного палладия на угле с 50% воды в 15 мл этанола перемешивают под атмосферой газообразного водорода до момента поглощения одного эквивалента водорода. Затем реакционную смесь фильтруют через диатомовую землю и выпаривают с достижением количественного выхода целевого соединения в виде маслоподобного продукта.

ПМР-спектр (δ тетраметилсилан CDCl<sub>3</sub>):

0,80 (м, концевой метил); 1,32 (s, гем-диметил); 3,9 (м, этилен); 4,78 (м, диоксолановый метин); 5,08 (s, бензиловый метилен); 6,85 (м, арил-Н); 7,08 (d, J = 8 Гц, арил-Н) и 7,42 (м, фенил-Н).

Декетализация в соответствии с примером 8 в виде маслоподобного продукта позволяет получить соответствующий (5-оксопентил)-циклоалканон.

ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан,  $\text{CDCl}_3$ ):

0,82 (м, концевой метил); 1,23 (с, гем-диметил); 5,06 (с, бензиловый метилен); 6,88 (м, арил-Н); 7,03 (d, J = 8 Гц, арил-Н); 7,36 (bs, фенил-Н) и 9,58 (t, J = 2 Гц, СНО).

Остальные продукты примера 10 восстанавливают и декетализируют аналогичным образом с получением соответствующих оксопентилкетон.

Пример 12. транс-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-4-(2-оксипропил)-циклогексанонэтиленкеталь.

Диастереомеры А и В.

В раствор 1,72 мл (5,00 ммоль) метилмагнийиодида (2,9 М в 5 мл диэтилового эфира) при 0°C добавляют раствор 2,0 г (4,06 ммоль) транс-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-4-(2-оксоэтил)-циклогексанонэтиленкетала в 5 мл диэтилового эфира. Затем реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин с последующим добавлением к 250 мл насыщенного раствора хлористого аммония и 250 мл диэтилового эфира. Органический экстракт промывают 250 мл насыщенного раствора хлористого натрия, высушивают над сульфатом магния и выпаривают до маслоподобного остатка. Сырой маслоподобный продукт очищают жидкостной хроматографической обработкой под давлением в четырех колонках размерами 60 см x 9,5 мм из материала "Порасил-В" (разновидность силикагеля, фирма "Уотерс ассошиэйтс", Милфорд, штат Массачусетс, США), элюируя смесью 60% диэтилового эфира с гексаном, в результате чего в следующем порядке получают: 746 мг (36%-ный выход) диастереомера А целевого соединения и 935 мг (45%-ный выход) диастереомера В целевого соединения.

Диастереомер А.

ИК-спектр (хлороформ),  $\text{cm}^{-1}$ : 3571, 3472, 1613 и 1575.

Масс-спектр (m/e): 508 ( $\text{M}^+$ ).

ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан,  $\text{CDCl}_3$ ):

0,85 (м, метил боковой цепи); 1,06 (d, J = 6 Гц, метил); 1,26 (с, гем-диметил); 3,0 (м, бензиловый метин);

3,7 (м, карбиноловый метин); 3,98 (с, этилен); 5,02 (с, бензиловый метилен); 6,81 (d, J = 2 Гц, арил-водород); 6,81 (dd, J = 8 и 2 Гц, арил-Н); 7,08 (d, J = 8 Гц, арил-Н) и 7,37 (м, фенил-Н).

Диастереомер В.

ИК-спектр (хлороформ),  $\text{cm}^{-1}$ : 3610, 3460, 1618 и 1575.

Масс-спектр (m/e): 508 ( $\text{M}^+$ ).

ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан,  $\text{CDCl}_3$ ):

0,85 (м, метил боковой цепи); 0,99 (d, J = 6 Гц, метил); 1,27 (с, гем-диметил); 3,1 (м, бензиловый метин); 3,55 (м, карбиноловый метин); 6,82 (м, арил-Н); 7,04 (d, J = 8 Гц, арил-Н) и 7,35 (м, фенил-Н).

Пример 13. транс-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-цис-4-(2-пропенил)-циклогептанол.

В раствор 3,0 г (0,0789 моль) натрийборгидрида в 50 мл изопропанола при температуре кипения (с применением обратного холодильника) в течение 1,5 ч добавляют раствор 5,0 г (0,011 моль) транс-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-4-(2-пропенил)-циклопентанона в 50 мл изопропанола. Затем реакционную смесь выдерживают при этой температуре в течение 1 ч, охлаждают с последующим быстрым добавлением в 500 мл насыщенного раствора хлористого натрия. После завершения реакции реакционную смесь подвергают двукратной экстракционной обработке порциями по 800 мл насыщенным диэтиловым эфиром, экстракты объединяют, высушивают над сульфатом магния и выпаривают (вытяжной вентилятор) до маслоподобного остатка. Сырой маслоподобный продукт очищают хроматографической обработкой в колонке с 500 г силикагеля, элюируя смесью 15% диэтилового эфира с гексаном, в результате чего в следующем порядке получают: 1,78 г (36%-ный выход) целевого соединения, 0,55 г (11%-ный выход) смесь и 1,84 г (36%-ный выход) цис-3, транс-4-изомера целевого соединения в виде маслоподобных продуктов.

цис, транс-Изомер.

ИК-спектр (хлороформ),  $\text{cm}^{-1}$ : 3333, 1626, 1600 и 1563.

Масс-спектр (m/e): ( $\text{M}^+$ ) и 91.

ИМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан  $\text{CDCl}_3$ ):

0,82 (м, концевой метил); 1,22 (с, гем-диметил); 2,70 (м, бензиловый метин); 3,70 (м, карбиноловый метин); 4,5-5,0 и 5,1-6,0 (м, олефиновый); 5,08 (с, бензиловый метилен); 6,75 (м, арил-Н); 7,02 (д,  $J = 8$  Гц) и 7,34 (с, фенил-Н).

Целевое соединение.

ИК-спектр (хлороформ),  $\text{cm}^{-1}$ : 3571, 1642, 1613 и 1575.

Масс-спектр ( $m/e$ ): 462 ( $M^+$ ) и 91.

ИМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан  $\text{CDCl}_3$ ):

0,80 (м, концевой метил); 1,22 (с, гем-диметил); 4,6-5,0 и 5,2-6,0 (м, олефиновый водород); 5,02 (с, бензиловый метилен); 6,88 (м, арил-Н); 7,03 (д,  $J = 8$  Гц, арил-Н) и 7,30 (bs, фенил-Н).

Пример 14. цис-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(2-пропенил)-циклогептил-d-манделат.

Диастереомеры А и В.

Смесь 2,2 г (4,76 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(2-пропенил)-циклогептанола с 869 мг (5,72 ммоль) d-миндальной кислоты и 110 мг (0,579 ммоль) моногидрата п-толуолсульфокислоты в 40 мл бензола выдерживают при температуре кипения в течение 7 ч. Воду удаляют экстрактором Сокслета, заполненным синтетическим кристаллическим алюмосиликатом (молекулярное сито, фирма "Линд компани" или "Дэвизон кемикал компани"). Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 9 ч, после чего ее выливают в смесь 300 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия с 300 мл диэтилового эфира. Эфирную фазу отделяют и промывают 300 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, высушивают над сульфатом магния и выпаривают (вытяжной вентилятор) до маслоподобного остатка. Сырой маслоподобный продукт очищают хроматографической обработкой в колонке с силикагелем, элюируя смесь 15% диэтилового эфира с гексаном, в результате чего получают 1,08 г (38%-ный выход) диастереомера А целевого соединения, 0,233 г (8%-ный выход) смеси и 1,12 г

диастереомера В целевого соединения в виде маслоподобного продукта.

Диастереомер А.

Т.пл. 86-90°C (метанол).

ИР-масс-спектр ( $m/e$ ): 596, 3883 ( $M^+$ , вычислено для  $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{O}_4$  : 596, 3852), 444, 359, 354, 313, 269 и 91.

ИМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан  $\text{CDCl}_3$ ):

0,82 (м, концевой метил); 1,22 (с, гем-диметил); 2,90 (м, бензиловый метин); 3,45 (м, метин сложного эфира); 4,5-6,0 (м, олефиновый и манделатный водород); 5,06 (с, метилен бензилового эфира); 6,90 (м, арил-Н) и 7,38 (м, фенил-Н).

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{метанол, 25}^\circ\text{C}} = +4,42^\circ$ .

Диастереомер В.

ИР-масс-спектр ( $m/e$ ): 596, 3855 ( $M^+$ , вычислено для  $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{O}_4$  : 596, 3852), 354, 269, 107 и 91.

ИМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан  $\text{CDCl}_3$ ):

0,82 (м, концевой метил); 1,21 (с, гем-диметил); 2,80 (м, бензиловый метин); 3,40 (м, метин сложного эфира); 4,5-6,0 (м, олефиновый и манделатный водород), 6,80 (м, арил-Н) и 7,25 (м, фенил-Н).

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{метанол, 25}^\circ\text{C}} = +53,34^\circ$ .

Пример 15. цис-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(2-пропенил)-циклогептанол, энантиомер А.

Смесь 1,25 г (2,09 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(2-пропенил)-циклогептил-4-манделата, диастереомера А, с 577 мг (4,18 ммоль) карбоната калия в 20 мл метанола, 5 мл тетрагидрофурана и 2 мл воды перемешивают при 25°C в течение 20 ч. Затем реакционную смесь выливают в смесь 300 мл воды с 250 мл диэтилового эфира. Эфирный экстракт промывают 300 мл насыщенного раствора хлористого натрия, высушивают над сульфатом магния и выпаривают. Сырой продукт очищают хроматографической обработкой в колонке с 75 г силикагеля, элюируя смесь 33% диэтилового эфира с гексаном, в результате чего получают 650 мг (67%-ный выход) целевого соединения в виде маслоподобного продукта.

HR-масс-спектр (m/e): 462, 3482 (M<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub>: 462, 3490), 377, 313, 269, 233, 227 и 91.

$[\alpha]_D^{\text{метанол, 25}^\circ\text{C}} = -20,18^\circ$ .

Аналогично проводят конверсию 1,255 г (2,09 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(2-пропенил)-циклогептил-д-манделата, диастереомера В, в 383 мг (40%) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(2-пропенил)-циклогептанола, энантиомера В, в виде маслоподобного продукта.

HR-масс-спектр (m/e): 462, 3543 (M<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub>: 462, 3490), 377, 313, 269, 238, 227 и 91.

$[\alpha]_D^{\text{метанол, 25}^\circ\text{C}} = +16,06^\circ$ .

Пример 16. цис-3-[2-Окси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(2-аминоэтил)-циклогексанолгидрохлорид.

Смесь 1,00 г (2,77 ммоль) цис-3-[2-окси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(2-оксиэтил)-циклогексанола с 2,31 г (30,0 ммоль) ацетата аммония и 177 мг (2,77 ммоль) натрийцианборгидрида в 10 мл метанола перемешивают в течение 16 ч при 25°C. Добавлением концентрированной соляной кислоты величину pH реакционной смеси доводят до уровня менее 2, после чего в роторном испарителе выпаривают метанол. Остаток растворяют в 200 мл воды и 20 мл метанола и раствор дважды промывают порциями по 200 мл диэтиловым эфиром. Водную фазу отделяют и подщелачивают до pH свыше 10 добавлением концентрированного раствора гидрата окиси натрия, насыщают хлористым натрием и подвергают экстракционной обработке 200 мл диэтилового эфира. Диэтиловый эфир удаляют, высушивают над сульфатом магния и выпаривают (вытяжной вентилятор) до маслоподобного остатка, который растворяют в дихлорметане и добавляют в него избыточное количество эфирного раствора хлористого водорода, в результате чего образуется маслоподобный остаток, последний кристаллизуют при охлаждении из смеси диэтилового эфира с этилацетатом и этанолом в соотношении 1:1:1 с получением 136 мг (12%-ный выход) целевого соединения. Т.пл. 218-220°C (диэтиловый эфир, этилацетат, этанол).

HR-масс-спектр (m/e): 361, 2993 (M<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>2</sub>: 361, 2971), 276, 259 и 241.

Пример 17. цис-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-оксометилциклогексанол.

Смесь 14,4 г (29,9 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-диметоксиметилциклогексанола со 150 мл 1,4-диоксана и 150 мл 2 н. соляной кислоты кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждают и добавлением в нее насыщенного раствора хлористого натрия доводят ее объем до 2 л. После прекращения реакции водный слой реакционной смеси подвергают экстракционной обработке двумя порциями по 300 мл диэтилового эфира и объединенный эфирный экстракт промывают один раз насыщенным раствором бикарбоната натрия, высушивают над сульфатом магния и выпаривают в роторном испарителе с достижением количественного выхода целевого соединения в виде маслоподобного продукта.

ИК-спектр (хлороформ), см<sup>-1</sup>: 3546, 3401, 1715, 1607 и 1572.

Масс-спектр (m/e): 436 (M<sup>+</sup>), 352, 345, 328, 310, 299, 259 и 91.

ПМР-спектр (δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub>, тетраметилсилан):

0,82 (т, концевой метил); 1,22 (s, гем-диметил); 2,75 (т, бензиловый метин); 3,64 (т, карбиноловый метин); 5,01 (s, бензиловый метилен); 6,83 (т, арил-Н); 7,06 (d, J = 8 Гц, арил-Н) и 7,36 (s, фенил-Н).

Аналогично проводят конверсию 6,3 г (13,07 ммоль) транс-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-цис-4-диметоксиметилциклогексанола (содержит некоторое количество цис-3-транс-4-изомера) в 2,05 г (36%-ный выход) транс-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-цис-4-оксометилциклогексанола и 2,2 г (39%-ный выход) цис-3, транс-4 изомера. Разделяют хроматографической обработкой в колонке на 120 г силикагеля с элюированием смесью 66% диэтилового эфира с гексаном.

транс, цис-Изомер.

ИК-спектр (хлороформ), см<sup>-1</sup>: 1715, 1607 и 1557.

Масс-спектр (m/e): 436 (M<sup>+</sup>), 418, 351, 328 и 91.

ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан  $\text{CDCl}_3$ ):

0,86 (м, концевой метил); 1,28 (с, гем-диметил); 2,7 (м, бензиловый метин); 4,22 (м, карбиноловый метин); 5,13 (м, бензиловый метилен); 6,9 (м, арил-Н); 7,15 (д,  $J = 8$  Гц, арил-Н); 7,42 (bs, фенил-Н) и 9,42 (д,  $J = 3$  Гц, CHO).

Пример 18. цис-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-оксометилциклогексанолюксим.

Смесь 1,5 г (3,44 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-оксометилциклогексанола с 358 мг (5,15 ммоль) гидроксиламиногидрохлорида в 10 мл пиридина перемешивают при 25°C в течение 24 ч. Эту реакционную смесь выливают в 1 л 10%-ной соляной кислоты и подвергают экстракционной обработке 250 мл диэтилового эфира. Эфирный экстракт промывают 200 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, 200 мл насыщенного раствора хлористого натрия, высушивают над сульфатом магния и выпаривают с получением 1,40 г (90%-ный выход) целевого соединения в виде маслоподобного продукта.

ИК-спектр (хлороформ),  $\text{см}^{-1}$ : 3533, 3300, 1612 и 1572.

Масс-спектр ( $m/e$ ): 451 ( $M^+$ ), 433 и 91.

ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан  $\text{CDCl}_3$ ):

0,86 (м, концевой метил); 1,28 (с, гем-диметил); 2,5-4,0 (м, 3H); 5,08 (с, бензиловый метилен); 6,39 (м, 1H); 6,7-7,2 (м, арил-Н) и 7,40 (с, фенил-Н).

Аналогично из 2,00 г (4,59 ммоль) транс-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-цис-4-оксометилциклогексанола с достижением 89%-ного выхода получают 1,84 г транс-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-цис-4-оксометилциклогексанолюксима.

ИК-спектр (хлороформ),  $\text{см}^{-1}$ : 3497, 3225, 1600 и 1562.

Масс-спектр ( $m/e$ ): 451 ( $M^+$ ), 433, 416, 362, 348 и 91.

ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан  $\text{CDCl}_3$ ):

0,82 (м, концевой метил); 1,22 (с, гем-диметил); 4,13 (м, карбиноловый метин); 5,08 (с, бензиловый метилен); 6,85 (м, арил-Н); 7,08 (д,  $J = 8$  Гц, арил-Н) и 7,40 (bs, фенил-Н).

Пример 19. цис-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(2-карбометоксиэтил)-циклогексанолюксим.

При 25°C в суспензию 242 мг (10,1 ммоль) гидрида натрия в 20 мл тетрагидрофурана и 10 мл диметилформамида по каплям добавляют раствор 1,88 г (10 ммоль) метилдиметилфосфон-ацетата в 5 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивают в течение 5 мин, а затем по каплям в нее добавляют раствор 2,0 г (4,58 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-оксометилциклогексанола в 5 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивают в течение еще 15 мин и затем ее выливают в 700 мл насыщенного раствора хлористого натрия. После прекращения реакции реакционную смесь подвергают экстракционной обработке 250 мл диэтилового эфира, экстракт высушивают над сульфатом магния и выпаривают до маслоподобного остатка. Сырой маслоподобный продукт очищают хроматографической обработкой в колонке с 50 г силикагеля, элюируя смесь 50% диэтилового эфира с пентаном, в результате чего получают 1,28 г (58%-ный выход) указанного в названии примера соединения в виде маслоподобного продукта.

ИК-спектрограмма (хлороформ),  $\text{см}^{-1}$ : 3389, 1709, 1750, 1610 и 1557.

Масс-спектр ( $m/e$ ): 492 ( $M^+$ ), 407, 383, 323 и 91.

ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан  $\text{CDCl}_3$ ):

0,83 (м, концевой метил); 1,25 (с, гем-диметил); 3,10 (м, бензиловый метин); 3,62 (с, метиловый сложный эфир); 3,62 (м, карбиноловый метин); 5,05 (с, бензиловый метилен); 5,57 (д,  $J = 16$  Гц, олефиновый водород); 6,85 (м, арил-Н); 7,05 (д,  $J = 8$  Гц, арил-Н) и 7,40 (с, фенил-Н).

Пример 20. цис-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(2-карбамоилэтил)-циклогексанолюксим.

Смесь 3,0 г (6,88 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-оксометилциклогексанола с 2,43 г (7,58 ммоль) карбамоилметилентрифенилфосфорана в 40 мл ди-хлорметана выдерживают при темпера-

туре кипения с обратным холодильником в течение 24 ч. Затем реакционную смесь концентрируют и добавляют в нее диэтиловый эфир с целью вызвать кристаллизацию трифенилфосфиноксида. Остаток очищают вначале хроматографической обработкой в колонке на 120 г силикагеля, элюируя диэтиловым эфиром, а затем на 111 г нейтральной окиси алюминия, элюируя смесью 0 - 100% этилацетата с диэтиловым эфиром, в результате чего получают 2,0 г (61%-ный выход) целевого соединения в виде маслоподобного продукта.

ИК-спектр (хлороформ),  $\text{см}^{-1}$ : 3533, 1678, 1612 и 1587.

Масс-спектр ( $m/e$ ): 477 ( $M^+$ ), 460, 386, 368 и 307.

ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан,  $\text{CDCl}_3$ ): 0,84 (м, концевой метил); 1,22 (с, гем-диметил); 3,05 (м, бензиловый метин); 3,70 (м, карбиноловый метин); 5,08 (с, бензиловый метилен); 5,50 (д,  $J = 16$  Гц, олефиновый); 6,95 (м, арил-Н); 7,07 (д,  $J = 8$  Гц, арил-Н) и 7,42 (bs, фенил-Н).

Пример 21. цис-3-[2-Окси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(2-карбометоксиэтил)-циклогексанол.

Смесь 1,28 г (2,60 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(2-карбометоксиэтил)-циклогексанола с 640 мг 5%-ного палладия на угле с 50% воды в 20 мл метанола перемешивают под избыточным давлением водорода 1 атм в течение 75 мин. Реакционную смесь фильтруют через диатомовую землю и фильтрат выпаривают. Остаток вновь смешивают с 640 мл свежего 5%-ного палладия на угле с 50% воды в 20 мл метанола и перемешивают под избыточным давлением водорода 1 атм в течение 30 мин, после чего смесь фильтруют и выпаривают аналогично описанному. Остаточный маслоподобный продукт перекристаллизовывают в смеси диэтилового эфира с пентаном с получением 540 мг (51%-ный выход) целевого продукта. Т.пл. 81-83°C (в смеси диэтилового эфира с пентаном).

ИК-спектр (хлороформ),  $\text{см}^{-1}$ : 3521, 3289, 1724, 1612 и 1574.

Масс-спектр ( $m/e$ ): 404 ( $M^+$ ); 386, 355, 332 и 319.

ЯМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан,  $\text{CDCl}_3$ ):

0,82 (м, концевой метил); 1,22 (с, гем-диметил); 2,65 (м, бензиловый метин); 3,46 (с, метиловый эфир); 3,6 (м, карбиноловый метин); 5,7 (широкая полоса гидроксил); 6,75 (м, арил-Н) и 7,03 (д,  $J = 8$  Гц, арил-Н).  
Вычислено, %: С 74,22; Н 9,97.

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_4$

Найдено, %: С 63,85; Н 9,64.

Аналогично из 2,00 г (4,19 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(2-карбамоил-этил)-циклогексанола с достижением 39%-ного выхода получают 630 мг цис-3-[2-окси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(2-карбамоилэтил)-циклогексанола. Т.пл. 152-153°C (этилацетат).

ИК-спектр (бромид калия),  $\text{см}^{-1}$ : 3267, 3095, 1661, 1618 и 1575.

Масс-спектр ( $m/e$ ): 389 ( $M^+$ ), 372, 371, 354, 353, 286, 287 и 269.

ПМР-спектр ( $\text{CDCl}_3 + \text{D}_6\text{-DMCO}$ ),

$\delta$  тетраметилсилан: 0,83 (м, концевой метил); 1,25 (с, гем-диметил); 8,0 (м, бензиловый метин); 3,70 (м, карбиноловый метин); 6,75 (м, арил-Н) и 7,03 (д,  $J = 8$  Гц, арил-Н).  
Вычислено, %: С 73,99; Н 10,09;  
N 3,60.

$\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NO}_3$

Найдено, %: С 74,10; Н 10,11;  
N 3,52.

Пример 22. цис-3-[2-Окси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(2-карбоксиэтил)-циклогексанол.

Смесь 1,01 г (2,50 ммоль) цис-3-[2-окси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(2-карбометоксиэтил)-циклогексанола с 25 мл 6 н. раствора гидрата окиси натрия и 25 мл диоксиана выдерживают при температуре кипения в течение 40 мин с обратным холодильником, а затем охлаждают до 0°C и подкисляют 6 н. соляной кислотой. После прекращения реакции реакционную смесь разбавляют насыщенным раствором хлористого натрия и подвергают экстрагированию несколькими порциями диэтилового эфира, а затем ди-хлорметаном. Объединенный органический экстракт выпаривают и остаток перекристаллизовывают из этилацетата с получением 314 мг (32%-ный выход)

целевого соединения. Т.пл. 194-195°C (в этилацетате).

ИК-спектр (бромид калия), см<sup>-1</sup>: 3367, 3125, 1694, 1612 и 1575.

HR-масс-спектр (m/e): 390, 2758 (M<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>: 390, 2760), 305, 287, 269.

ПМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, D<sub>6</sub>-DMCO), δ тетраметилсилан: 0,82 (m, концевой метил); 1,23 (s, гем-диметил); 3,50 (m, карбиноловый метин); 6,78 (m, арил-Н) и 7,04 (d, J = 8 Гц, арил-Н).

Пример 23. цис-3-[2-окси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(3-аминопропил)-циклогексанол.

В суспензию 500 мг (13,1 ммоль) литийалюминийгидрида в 15 мл тетрагидрофурана, охлажденную до 0°C, добавляют раствор 460 мг (1,18 ммоль) цис-3-[2-окси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(2-карбамоилэтил)-циклогексанола в 14 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч и выдерживают при температуре кипения в течение 20 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до 0°C, реакцию прекращают добавлением 30%-ного раствора натрий-калийтартрата. Далее реакционную смесь подвергают экстракционной обработке этилацетатом, экстракт высушивают над сульфатом магния и выпаривают до маслянистого остатка. В результате кристаллизации остатка из смеси диэтилового эфира с этилацетатом получают 390 мг (38%-ный выход) целевого соединения. Т.пл. 137-138°C.

Масс-спектр (m/e): 375 (M<sup>+</sup>), 358 и 340.

ПМР-спектр (CDCl<sub>3</sub> + D<sub>6</sub>-DMCO)

δ тетраметилсилан: 0,80 (m, концевой метил); 1,22 (s, гем-диметил); 3,34 (bs, обменный гидроксил); 3,75 (m, карбиноловый метин); 6,75 (m, арил-Н) и 7,00 (d, J = 8 Гц, арил-Н).

Аналогично получают следующие соединения.

цис-3-[2-Окси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-аминометилциклогексанол, 919 мг (43%-ный выход) из 1,99 г (5,51 ммоль) цис-3-[2-окси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-оксиметилциклогексанола. Т.пл. 104-106°C (в смеси этилацетата с пентаном).

ИК-спектр (бромид калия), см<sup>-1</sup>: 3205, 1602 и 1572.

HR-масс-спектр (m/e): 347, 2853 (M<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>2</sub>: 347, 2815), 245, 227.

транс-3-[2-Окси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-цис-4-аминометилциклогексанол, 427 мг (44%-ный выход) из 1,01 г (2,80 ммоль) транс-3-[2-окси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-цис-4-оксиметилциклогексанола. Т.пл. 121-124°C (смесь диэтилового эфира с гексаном).

Масс-спектр (m/e): 347 (M<sup>+</sup>), 330, 312, 245 и 227.

Пример 24. цис-3-[2-окси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(3-диметиламинопропил)-циклогексанолгидрохлорид.

Смесь 340 мг (0,906 ммоль) цис-3-[2-окси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(3-аминопропил)-циклогексанола с 268 мкл 37%-ного раствора формальдегида и 137 мкл муравьиной кислоты выдерживают при 100°C в течение 30 мин, затем охлаждают и выливают в смесь диэтилового эфира с насыщенным раствором бикарбоната натрия. Эфирный экстракт высушивают над сульфатом магния и выпаривают с получением маслянистого продукта, который очищают хроматографической обработкой в колонне с 8 г силикагеля, элюируя смесью 50% метанола с дихлорметаном, в результате чего получают 78 мг (21%-ный выход) свободного основания целевого соединения в виде стеклообразной массы.

ПМР-спектр (δ тетраметилсилан CDCl<sub>3</sub>):

0,82 (m, концевой метил); 1,22 (s, гем-диметил); 2,19 (s, N-метилы); 3,7 (m, карбиноловый метин); 5,55 (широкая полоса, гидроксил); 6,75 (m, арил-Н) и 6,98 (d, J = 8 Гц, арил-Н).

HR-масс-спектр (m/e): 403, 3447, (M<sup>+</sup>, 100% вычислено для C<sub>25</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>2</sub>: 403, 3439).

Полученное свободное основание растворяют в смеси диэтилового эфира с этанолом и удаляют из раствора избыток эфирного раствора хлористого водорода. Затем раствор выпаривают и остаток кристаллизуют из смеси диэтилового эфира с дихлорметаном, в результате чего получают 71,8 мг

(18%) целевого соединения. Т.пл. 170-175°C (в смеси диэтилового эфира с дихлорметаном).

Аналогично получают следующие соединения.

цис-3-[2-Окси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-N,N-диметиламинометилциклогексанолгидрохлорид, 30 мг (35%-ный выход) из 100 мг (0,288 ммоль) цис-3-[2-окси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-аминометилциклогексанола. Т.пл. 202-203°C (в смеси диэтилового эфира с дихлорметаном).

Масс-спектр (m/e): 375 (M<sup>+</sup>).

Свободное основание.

ПМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,82 (м, концевой метил); 1,30 (s, гем-диметил); 2,28 (s, N,N-диметил); 3,75 (м, карбиноловый метин); 6,9 (м, арил-Н) и 7,12 (d, J = 8 Гц, арил-Н).

HR-масс-спектр (m/e), 375, 3140 (M<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>24</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>2</sub>: 375, 3127).

транс-3-[2-Окси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-цис-4-N,N-диметиламинометилциклогексанолгидрохлорид, 198 мг (25%-ный выход) из 672 мг (1,94 ммоль) транс-3-[2-окси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-цис-4-аминометилциклогексанола. Т.пл. 176-178°C.

ПМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>),

δ тетраметилсилан CDCl<sub>3</sub>: 0,82 (м, концевой метил); 1,25 (м, гем-диметил и метилены); 4,26 (м, карбиноловый метин) и 6,6-7,2 (м, арил-Н).

Свободное основание.

ИК-спектр (хлороформ), см<sup>-1</sup>: 3333, 1607 и 1658.

Масс-спектр (m/e): 376 (M<sup>+</sup>), 330 и 245.

Пример 25. транс-1-[2-Окси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-2-(3-оксипропил)-циклогексан.

Смесь 1,9 г (5,08 ммоль) транс-3-[2-окси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-2-(3-оксипропил)-циклогексанола с 10,2 мл гидразингидрата в 20 мл этиленгликоля выдерживают при 100°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до 60°C и добавляют в нее 4,05 г (72,3 ммоль) твердого гидрата окиси калия. Конечную смесь выдерживают в течение 2 ч при 200°C, после чего охлаждают и выливают в 500 мл 1 н. соляной кислоты и 300 мл

диэтилового эфира. Эфирный экстракт промывают 300 мл насыщенного раствора хлористого натрия, 300 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, высушивают над сульфатом магния и выпаривают под пониженным давлением (вытяжной вентилятор) до маслоподобного продукта. Сырой маслоподобный продукт очищают хроматографической обработкой в колонке на 100 г силикагеля, элюируя смесью 70% диэтилового эфира с гексаном, в результате чего получают 406 мг (22%-ный выход) целевого соединения в виде маслоподобного продукта.

ИК-спектр (хлороформ), см<sup>-1</sup>: 3509, 3279, 1605, 1595 и 1570.

Масс-спектрограмма (m/e): 360 (M<sup>+</sup>), 345, 342, 275, 257, 233, 215, 147 и 141.

ПМР-спектр (δ тетраметилсилан CDCl<sub>3</sub>):

0,82 (м, концевой метил); 1,25 (s, гем-диметил); 2,58 (м, бензиловый метин); 3,46 (d, J = 6 Гц, оксиметил), 5,0 (широкая полоса, гидроксил); 6,67 (d, J = 2 Гц, арил-Н); 6,79 (d, J = 8 и 2 Гц); 7,02 (d, J = 8 Гц, арил-Н).

Пример 26. цис-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(2-пропенил)-1-бензилоксициклогексан.

В суспензию 214 мг (8,92 ммоль) гидрида натрия в 10 мл диметилформамида добавляют раствор 2,0 г (4,6 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(2-пропенил)-циклогексанола в 10 мл диметилформамида. Затем реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч с последующим добавлением в нее 0,6 мл (4,9 ммоль) бензилбромида. Далее реакционную смесь перемешивают в течение еще 18 ч и выливают ее в смесь 500 мл насыщенного раствора хлористого натрия с 500 мл диэтилового эфира. Органический экстракт высушивают над сульфатом магния и выпаривают с получением маслоподобного продукта, который очищают хроматографической обработкой в колонке на 100 г силикагеля, элюируя смесью 5% диэтилового эфира с гексаном, в результате чего получают 2,0 г (33%-ный выход) целевого соединения в виде маслоподобного продукта.

ИК-спектр (хлороформ),  $\text{см}^{-1}$ : 1639, 1600 и 1567.

HR-масс-спектр ( $m/e$ ): 538, 3823 ( $M^+$ , вычислено для  $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{O}_2$ : 538, 3798), 453, 299, 255 и 91.

ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан  $\text{CDCl}_3$ ):

0,83 (м, концевой метил); 1,24 (с, гем-диметил); 2,85 и 3,40 (м, эфирные метины); 4,50 и 5,05 (с, бензильные метилены); 4,6-5,0 и 5,2-6,1 (п, виниловый водород); 6,9 (м, арил-Н); 7,28 и 7,34 (bs, фенил-Н).

Пример 27. цис-3-[4-(1,1-диметилгептил)-2-оксифенил]-транс-4-(3-метоксипропил)-циклогексанол.

В шлам 172 мг (7 ммоль) гидрида натрия в 15 мл диметилформамида добавляют 2,0 г (3,60 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(3-оксипропил)-1-бензилоксициклогексана в 15 мл диметилформамида. Затем реакционную смесь выдерживают при 40-50°C в течение 3 ч с последующим ее охлаждением до 25°C и добавляют в нее 0,663 мл (7,0 ммоль) диметилсульфата. Образовавшуюся смесь перемешивают в течение 18 ч при 0°C, а затем ее выливают в смесь 250 мл насыщенного раствора хлористого натрия с 250 мл диэтилового эфира. Органический экстракт высушивают над сульфатом магния и выпаривают до маслоподобного остатка. Сырой маслоподобный остаток очищают хроматографической обработкой в колонке на 75 г силикагеля, элюируя смесью 20% диэтилового эфира с гексаном, в результате чего получают 500 мг (24%-ный выход) цис-3-[4-(1,1-диметилгептил)-2-оксифенил]-транс-4-(3-метоксипропил)-циклогексанола в виде маслоподобного продукта.

ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан  $\text{CDCl}_3$ ):

0,83 (м, концевой метил); 1,23 (с, гем-диметил); 3,20 (с,  $\text{OCH}_3$ ); 2,6-4,0 (м); 4,54 и 5,06 (с, бензильные метилены); 6,85 (м, арил-Н) и 7,28 (м, фенил-Н).

Дебензилирование 500 мг (0,874 ммоль) продукта в соответствии с примером 6 позволяет получить целевое соединение. Т.пл. 72-74°C.

Масс-спектр ( $m/e$ ): 390, 3100 ( $M^+$ , вычислено для  $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_3$ : 390, 3123), 372, 286, 272 и 147.

ПМР-спектр ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0,85 (м); 1,22 (с, гем-диметил); 3,20 ( $\text{OCH}_3$ ); 2,4-4,2 (несколько м); 5,05 (bs, гидроксил); 6,8 (м, арил-Н) и 7,02 (d,  $J = 8$  Гц, арил-Н).

Пример 28. транс-3-[2-Бензилокси-4-(R)-(1-метил-4-фенилбутоксифенил)-4-4(2-пропенил)-циклогептенон.

В соответствии с примером 1, используя 23 г (54,1 ммоль) (R)-1-бром-2-бензилокси-4-(1-метил-4-фенилбутоксифенил)-бензола и 7,5 г (50,0 ммоль) 4-(2-пропенил)-2-циклогептен-1-она, получают 8,14 г (30%-ный выход) целевого соединения в виде маслоподобного продукта.

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = -10,61^\circ$  ( $C = 1,077$ , хлороформ)

HR-масс-спектр ( $m/e$ ): 496, 2964 ( $M^+$ , вычислено для  $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{O}_3$ : 496, 2967), 405, 259, 241 и 91.

ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан  $\text{CDCl}_3$ ):

1,22 (d,  $J = 6$  Гц, метил); 4,33 (м, метил боковой цепи); 4,6-5,0 и 5,2-6,0 (м, виниловый водород); 5,00 (с, бензильный метилен); 6,45 (м, арил-Н); 7,00 (d,  $J = 8$  Гц, арил-Н); 7,24 (с, фенил-Н) и 7,42 (с, фенил-Н).

Пример 29. цис-3-[2-Бензилокси-4-(R)-(1-метил-4-фенилбутоксифенил)-4-транс-(2-пропенил)-циклогептанол и изомерный спирт.

В соответствии с примером 2, используя 8,14 г (16,5 ммоль) транс-3-[2-бензилокси-4-(R)-(1-метил-4-фенилбутоксифенил)-4-(2-пропенил)-циклогептанона, в порядке элюирования получают 3,14 г (39%-ный выход) транс-3, цис-4-изомера и 3,23 г (10%-ный выход) целевого соединения.

транс-3, цис-4-Изомер.

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = -10,40^\circ$  ( $C = 1,058$ , хлороформ).

ИК-спектр (хлороформ),  $\text{см}^{-1}$ : 3508, 3448, 1626 и 1600.

HR-масс-спектр ( $m/e$ ): 498, 3120 ( $M^+$ , вычислено для  $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{O}_3$ : 498, 3128) и 91.

ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан  $\text{CDCl}_3$ ):

1,22 (d,  $J = 6$  Гц, метил); 2,6 (м, бензильный метилен); 3,2 (м, бензильный метин); 4,40 (м, карбиноловый метин); 4,25 (м, метин боковой цепи); 4,6-5,0 и 5,2-6,0 (м, виниловый водо-

род); 5,02 (м, бензиловый метилен); 6,4 (м, арил-Н); 7,20 и 7,38 (с, фенил-Н).

цис-3, транс-4-Изомер.

$[\alpha]_D^{25^\circ} = -9,97^\circ$  (С - 1,471, хлороформ).

ИК-спектр (хлороформ),  $\text{см}^{-1}$ : 3508, 3448, 1626 и 1600.

HR-масс-спектр (m/e): 498, 3104 ( $M^+$ , вычислено для  $C_{34}H_{42}O_3$ : 498, 3123), 261, 243 и 91.

ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан  $CDCl_3$ ):

1,22 (d, J = 6 Гц, метил); 2,55 (м, бензиловый метилен и метин); 3,65 (м, карбиноловый метин); 4,20 (м, метин боковой цепи); 4,6-5,0 и 5,2-6,0 (м, виниловый водород); 5,02 (с, бензиловый метилен); 6,4 (м, арил-Н); 7,00 (d, J = 8 Гц, арил-Н); 7,2 и 7,38 (с, фенил-Н);

Пример 30. цис-3-[2-Бензилокси-4-(R)-(1-метил-4-фенилбутоксифенил)-4-транс-(3-оксипропил)-циклогексанол.

В соответствии с примером 5 из 1,03 г (2,07 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(R)-(1-метил-4-фенилбутоксифенил)-4-транс-(2-пропенил)-циклогексанол получают 1,08 г (100%-ный выход) целевого соединения в виде маслоподобного продукта.

$[\alpha]_D^{25^\circ} = -9,83^\circ$  (С - 1,051, хлороформ).

ИК-спектр (хлороформ),  $\text{см}^{-1}$ : 3571, 3389, 1600 и 1574.

HR-масс-спектр (m/e): 516, 3216 ( $M^+$ , вычислено для  $C_{34}H_{44}O_4$ : 516, 3228).

ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан  $CDCl_3$ ):

1,22 (d, J = 6 Гц, метил); 2,7 (м, бензиловый метилен); 3,42 (bt,  $CH_2OH$ ); 3,85 (м, карбиноловый метин); 4,35 (м, метин боковой цепи); 5,00 (с, бензиловый метилен); 6,45 (м, арил-Н); 7,02 (d, J = 8 Гц, арил-Н); 7,25 и 7,42 (с, фенил-Н).

Пример 31. цис-3-[2-Окси-4-(R)-(1-метил-4-фенилбутоксифенил)-4-транс-(3-оксипропил)-циклогептанол.

В соответствии с примером 6, используя 1,0 г (1,93 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(R)-(1-метил-4-фенилбутоксифенил)-4-транс-(3-оксипропил)-

-циклогептанол, получают 500 мг (61%-ный выход) целевого соединения в виде маслоподобного продукта.

$[\alpha]_D^{25^\circ} = -7,53^\circ$  (С - 0,68, хлороформ).

ИК-спектр (хлороформ),  $\text{см}^{-1}$ : 3508, 3333, 1600 и 1587.

HR-масс-спектр (m/e): 426, 2758 ( $M^+$ , вычислено для  $C_{21}H_{38}O_4$ : 426, 2760), 280, 262, 123 и 91.

ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан  $CDCl_3$ ):

1,22 (d, J = 6 Гц, метил); 2,58 (м, бензиловый метилен); 3,40 (t, J = 7 Гц,  $CH_2OH$ ); 3,8 (м, карбиноловый метин); 4,15 (м, метин боковой цепи); 6,35 (м, арил-Н); 6,95 (d, J = 8 Гц, арил-Н); 7,19 (с, фенил-Н).

Пример 32. цис-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-4-транс-(2-пропенил)-1-фталимидоциклогептан.

При  $25^\circ\text{C}$  в смесь 1,00 г (2,16 ммоль) транс-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-цис-4-(2-пропенил)-циклогептанол с 476 мг (3,24 ммоль) фталимида и 846 мг (8,24 ммоль) трифенилфосфина в 1,0 мл ацетонитрила постепенно добавляют 0,51 мл (3,24 ммоль) диэтилазодикарбоксилата. Затем реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч с последующим разбавлением 250 мл диэтилового эфира. Эфирную фазу промывают 250 мл воды, 250 мл насыщенного раствора хлористого натрия, высушивают над сульфатом магния и выпаривают до маслоподобного остатка. Сырой маслоподобный продукт очищают хроматографической обработкой в колонке на 200 г силикагеля, элюируя смесью 10% диэтилового эфира с гексаном, в результате чего получают 820 мг (64%-ный выход) целевого соединения в виде маслоподобного продукта.

ИК-спектр (хлороформ),  $\text{см}^{-1}$ : 1761, 1695, 1625, 1603 и 1563.

HR-масс-спектр (m/e): 591, 3799 ( $M^+$ , вычислено для  $C_{40}H_{49}NO_3$ : 591, 3700), 506, 353 и 91.

ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан  $CDCl_3$ ):

0,8 (м, концевой метил); 1,20 (с, гем-диметил); 2,98 (м, бензиловый метин); 4,4 (bt, метин); 4,5-5,0 (м, виниловый водород); 5,03 (с, бензи-

ловый метилен); 5,2-6,0 (м, виниловый водород); 6,78 (м, арил-Н); 7,02 (d, J = 8 Гц, арил-Н); 7,33 и 7,65 (м, арил-Н и фенил-Н).

Пример 33. цис-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(2-пропенил)-2-аминоциклогептан.

Раствор 1,0 г (1,68 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(2-пропенил)-1-фталимидоциклогептана с 0,834 мл (1,68 ммоль) гидразингидрата в 2 мл этанола выдерживают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 20 мин, в результате чего образуется осадок. Затем реакционную смесь охлаждают, фильтруют и твердый продукт промывают 200 мл диэтилового эфира. Фильтрат промывают 10 мл насыщенного раствора хлористого натрия, 100 мл 50%-ного 2 н. раствора гидрата окиси натрия, высушивают над сульфатом магния и выпаривают с получением 770 мг (99%-ный выход) целевого соединения в виде маслоподобного продукта.

ИК-спектр (хлороформ),  $\text{cm}^{-1}$ : 3125, 1695, 1632, 1600 и 1562.

HR-масс-спектр (m/e): 461, 3607 ( $M^+$ , вычислено для  $C_{32}H_{47}NO$ : 461, 3646), 420, 370, 354 и 91.

ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан  $\text{CDCl}_3$ ): 0,8 (м, концевой метил); 1,24 (L, гем-диметил); 2,9 (м, 2H); 4,6-5,0 (м, виниловый водород); 5,04 (с, бензиловый метилен); 5,2-6,1 (м, виниловый водород); 6,85 (м, арил-Н); 7,07 (d, J = 8 Гц, арил-Н) и 7,4 (м, фенил-Н).

В соответствии с примерами 32 и 33 из транс-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-цис-4-(2-пропенил)-циклогексанола получают цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(2-пропенил)-1-аминоциклогексан.

Пример 34. цис-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(2-пропенил)-1-ацетамидоциклогептан.

Смесь 500 мг (1,08 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(2-пропенил)-1-аминоциклогептана с 131 мг (1,08 ммоль) 4-N,N-диметиламинопиридина и 0,101 мл

(1,08 ммоль) уксусного ангидрида в 5 мл дихлорметана перемешивают в течение 1 ч. Затем реакционную смесь выливают в 100 мл диэтилового эфира и дважды промывают порциями по 100 мл 1 н. соляной кислотой и дважды порциями по 100 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу высушивают над сульфатом магния и выпаривают с получением 485 мг (89%-ный выход) целевого соединения в виде маслоподобного продукта.

ИК-спектр (хлороформ),  $\text{cm}^{-1}$ : 3389, 1652, 1602 и 1562.

HR-масс-спектр (m/e): 503, 3793 ( $M^+$ , вычислено для  $C_{34}H_{49}NO_2$ , 503, 3751), 418, 412, 353 и 91.

ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан  $\text{CDCl}_3$ ): 0,82 (м, концевой метил); 1,22 (с, гем-диметил); 1,86 (с,  $\text{COCH}_3$ ); 2,95 (м, бензиловый метин); 4,02 (bt, CHN); 4,6-5,0 (м, виниловый водород); 5,08 (с, бензиловый метилен); 5,3-6,0 (м, виниловый водород); 6,85 (м, арил-Н); 7,03 (d, J = 8 Гц, арил-Н) и 7,38 (м, арил-Н).

Пример 35. цис-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(3-оксипропил)-1-ацетамидоциклогептан.

В соответствии с примером 5, используя 1,7 г (3,37 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(2-пропенил)-1-ацетамидоциклогептана получают 962 мг (55%-ный выход) целевого соединения в виде маслоподобного продукта.

ИК-спектр (хлороформ),  $\text{cm}^{-1}$ : 3448, 1652, 1600 и 1562.

HR-масс-спектр (m/e): 521, 3813 ( $M^+$ , вычислено для  $C_{34}H_{51}NO_3$ : 521, 3856), 430, 371 и 91.

ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан  $\text{CDCl}_3$ ): 0,8 (м, концевой метил); 1,20 (с, гем-диметил); 2,85 (м, бензиловый метин); 3,35 (м,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 4,0 (м, CHN); 5,05 (с, бензиловый метин); 5,38 (bd, NH); 6,8 (м, арил-Н); 7,00 (d, J = 8 Гц, арил-Н) и 7,39 (bs, фенил-Н).

Пример 36. цис-3-[4-(1,1-Диметилгептил)-2-оксифенил]-транс-4-(3-оксипропил)-1-ацетамидоциклогептан.

В соответствии с примером 6, используя 960 мг (1,84 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(3-оксипропил)-1-ацетамидоциклогептана, получают 630 мг (79%-ный выход) целевого соединения в виде маслоподобного продукта.

ИК-спектр ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\text{cm}^{-1}$ : 3649, 3389, 3279, 1652, 1600 и 1562.

HR-масс-спектр ( $d/e$ ): 431, 3420 ( $M^+$ , вычислено для  $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{NO}_3$ : 431, 3388), 346, 287; 257, 161, 147 и 133.

ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан):  $\text{CDCl}_3$   
0,8 (м, концевой метил); 1,20 (с, гем-диметил); 1,85 (с,  $\text{COCH}_3$ ); 2,82 (м, бензиловый метин); 3,42 (м,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 4,0 (м,  $\text{CHN}$ ); 5,6 (bd,  $\text{NH}$ ); 6,75 (м, арил-Н) и 6,98 (d,  $J = 8$  Гц, арил-Н).

В соответствии с примерами 34-36, используя цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-(2-пропенил)-1-аминоциклогексан, получают цис-3-[4-(1,1-диметилгептил)-2-оксифенил]-транс-(3-оксипропил)-1-ацетамидоциклогексан.

Пример 37. цис-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(3-оксипропил)-циклогексанол-бис-d-манделат.

Смесь 31,3 г (67,2 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(3-оксипропил)-циклогексанол с 25,5 г (168 ммоль) d-миндальной кислоты и 1,0 г (5,26 ммоль) моногидрата п-толуолсульфокислоты в 500 мл бензола выдерживают при температуре кипения в течение 11 ч. Воду удаляют с применением экстрактора Сокслета, заполненного 200 г молекулярного сита 3А. Затем реакционную смесь охлаждают, выливают в 1 л насыщенного раствора бикарбоната натрия и подвергают экстракционной обработке четырьмя порциями по 500 мл диэтилового эфира. Объединенный органический экстракт высушивают над сульфатом магния и выпаривают до маслоподобного остатка. Сырой маслоподобный продукт очищают хроматографической обработкой в колонке на 2 кг силикагеля, элюируя смесью 40-50% диэтилового эфира с гексаном, в результате чего в порядке элюирования получают 18 г (37%-ный выход) диасте-

реомера А и 21 г (43%-ный выход) диастереомера В целевого соединения.

Диастереомер А.

Т.пл. 111-112,5°C (метанол).

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = +20,19^\circ$  (с - 1,107, смесь 5% хлороформа с метанолом).

ПМР-спектр ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0,84 (м, концевой метил); 1,25 (с, гем-диметил); 2,8 (м, бензиловый метин); 3,45 (м); 4,0 (м); 4,6-5,2 (м); 5,05 (с, бензиловый метилен); 6,88 (м, арил-Н) 7,27 и 7,34 (с, фенил-Н).

Вычислено, %: С 76,81; Н 7,95.

$\text{C}_{47}\text{H}_{58}\text{O}_7$

Найдено, %: С 76,49; Н 7,76.

Аналогичным образом, но с использованием той же самой относительной стехиометрической пропорции d-миндальной кислоты и моногидрата п-толуолсульфокислоты, а также 9,0 г (16 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(3-бензилоксипропил)-циклогексанол в порядке элюирования получают 4,1 г (37%-ный выход) диастереомера А и 4,2 г (38%-ный выход) диастереомера В цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(3-бензилоксипропил)-1-d-манделоилоксициклогексана в виде твердых продуктов.

Диастереомер А.

Т.пл. 56-58°C.

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = 0,292^\circ$  (с - 1,25, метанол).

ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан):  $\text{CDCl}_3$

0,80 (м, концевой метил); 1,20 (с, гем-диметил); 2,9 (м); 3,0-3,6 (м); 4,30 (с, бензиловый метилен); 4,5-5,1 (м); 5,00 (с, бензиловый метилен); 6,78 (м, арил-Н); 6,98 (d,  $J = 8$  Гц, арил-Н); 7,17 (с, фенил-Н) и 7,30 (с, фенил-Н).

Диастереомер В.

Т.пл. 65-69°C.

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = +40,95^\circ$  (с - 1,21, метанол).

ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан):  $\text{CDCl}_3$

0,80 (м, концевой метил); 1,20 (с, гем-диметил); 2,8 (м); 3,0-3,5 (м); 4,26 (с, бензиловый метилен); 4,4-5,1 (м); 4,95 (с, бензиловый метилен); 6,70 (м, арил-Н); 6,87 (d,  $J = 8$  Гц); 7,12 (с, фенил-Н) и 7,20 (с, фенил-Н).

Пример 38. Энантиомер А цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметил-

гептил)-фенил]-транс-4-(3-оксипропил)-циклогексанола.

Смесь 18 г (24,5 ммоль) диастереомера А цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(3-оксипропил)-циклогексанола-бис-*d*-манделата с 13,5 г (98,1 ммоль) карбоната калия и 35 мл воды перемешивают в течение 24 ч. Затем реакционную смесь выливают в 1 л насыщенного раствора хлористого натрия и подвергают двукратной экстракционной обработке диэтиловым эфиром порциями по 500 мл. Объединенный органический экстракт высушивают над сульфатом магния и выпаривают с достижением количественного выхода целевого соединения в виде маслоподобного продукта.

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = -34,51^\circ$  (С - 1,083, метанол).

ИМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан):  $\text{CDCl}_3$

0,82 (м, концевой метанол); 1,25 (с, гем-диметил); 2,90 (м, бензиловый метин); 3,40 (bt,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3,7 (м, карбиноловый метин); 5,06 (с, бензиловый метилен); 6,82 (d,  $J = 2$  Гц, арил-Н); 6,82 (dd,  $J = 8$  и 2 Гц, арил-Н); 7,00 (d,  $J = 8$  Гц, арил-Н) и 7,32 (с, фенил-Н).

В соответствии с описанным, используя 4,00 г (5,79 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(3-бензилокси-пропил)-1-*d*-манделоилоксициклогексана, диастереомера А, с достижением количественного выхода в виде маслоподобного продукта получают цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(3-бензилокси-пропил)-циклогексанола, энантиомер А.

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = -24,92^\circ$  (С - 1,23 метанол).

ИМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан):  $\text{CDCl}_3$

0,82 (м, концевой метил); 1,22 (с, гем-диметил); 2,9 (м, бензиловый метин); 3,23 (bt,  $J = 6$  Гц, метилен); 3,7 (м, карбиноловый метин); 4,35 и 5,00 (с, бензиловые метилены); 6,82 (м, арил-Н); 7,02 (d,  $J = 8$  Гц, арил-Н); 7,19 и 7,35 (с, фенил-Н).

Пример 39. Энантиомер Е цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(3-оксипропил)-циклогексанола.

а. В соответствии с примером 38, используя 21 г (28,6 ммоль) диастереомера В цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(3-оксипропил)-циклогексанола-бис-*d*-манделата, получают 13 г (98%-ный выход) целевого соединения в виде маслоподобного продукта.

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = +26,30^\circ$  (С - 1,051, метанол).

б. В соответствии с примером 37, используя 13 г (27,8 ммоль) целевого продукта и 10,6 г (69,7 ммоль) *L*-миндальной кислоты получают 8 г (39%-ный выход) диастереомера А цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(3-оксипропил)-циклогексанола-цис-*L*-манделата. Т.пл. 106-107,5°C (в метаноле).

ИМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан):  $\text{CDCl}_3$

0,83 (концевой метил); 1,25 (с, гем-диметил); 2,85 (м, бензиловый метин); 3,40 (м); 4,0 (м); 4,7-5,1 (м); 5,07 (с, бензиловый метилен).

Вычислено, %: С 76,82; Н 7,95.

$\text{C}_{57}\text{H}_{58}\text{O}_7$

Найдено, %: С 76,69; Н 7,86.

с. В соответствии с примером 38, используя 8,0 г (10,9 ммоль) диастереомера А цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(3-оксипропил)-циклогексанола-бис-*L*-манделата, получают 4,7 г (93%-ный выход) целевого соединения.

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = +34,17^\circ$  (С - 1,15, метанол).

ИМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан):  $\text{CDCl}_3$

0,86 (м, концевой метил); 1,28 (с, гем-диметил); 2,82 (м, бензиловый метин); 3,42 (bt,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3,7 (м, карбиноловый метин); 5,10 (с, бензиловый метилен); 6,9 (м, арил-Н); 7,10 (d,  $J = 8$  Гц, арил-Н) и 7,40 (с, фенил-Н).

Пример 40. цис-3-[4-(1,1-диметилгептил)-2-оксифенил]-транс-4-(3-оксипропил)-циклогексанола, энантиомер А.

В соответствии с примером 6, используя 11,4 г (24,5 ммоль) энантиомера А цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(3-оксипропил)-циклооктанола, получают 8,5 г (93%-ный выход) целевого соеди-

нения. Т.пл. 65–72°C (в смеси гексана с дихлорметаном).

$[\alpha]_D^{25^\circ} = -39,24^\circ$  (С – 1,00, метанол).

HR-масс-спектр (m/e): 376, 2938 ( $M^+$ , вычислено для  $C_{24}H_{40}O_3$ : 376, 2967), 304, 273, 355, 199; 147 и 121.

ИМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан,  $CDCl_3$ ):

0,83 (m, концевой метил); 1,23 (s, гем-диметил); 2,83 (m, бензиловый метин); 3,58 (s,  $CH_2OH$ ); 3,7 (m, карбиноловый метин); 6,9 (m, арил-Н) и 7,00 (d, J = 8 Гц, арил-Н).

Пример 41. цис-3-[4-(1,1-диметилгептил)-2-оксифенил]-транс-4-(3-оксипропил)-циклогексанол, энантиомер В.

В соответствии с примером 6, используя 4,7 г (10,1 ммоль) энантиомера В цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(3-оксипропил)-циклогексанола, получают 3,5 г (92%-ный выход) целевого соединения в виде маслоподобного продукта.

$[\alpha]_D^{25^\circ} = +36,47^\circ$  (С – 0,947, метанол).

HR-масс-спектр (m/e): 376, 2942 ( $M^+$ , вычислено для  $C_{24}H_{40}O_3$ : 376, 2967) 358, 291, 273 и 147.

ИМР-спектр ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 0,82 (s, концевой метил); 1,2 (s, гем-диметил); 2,7 (m, бензиловый метин); 3,41 (bt, J = 7 Гц, карбиноловый метин); 3,78 (m, карбиноловый метин); 6,77 (m, арил-Н) и 7,00 (d, J = 8 Гц, арил-Н).

Пример 42. транс-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-цис-5-цианоциклогексанол.

В соответствии с примером 2 3,02 г (7,00 ммоль) транс-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-5-цианоциклогексанола восстанавливают с получением 2,66 г (88%-ный выход) целевого соединения. Т.пл. 94–102°C (в пентане).

ИК-спектр (хлороформ),  $cm^{-1}$ : 3413, 2222, 1612 и 1575.

Масс-спектр (m/e): 433 ( $M^+$ ).

Пример 43. цис-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-5-цианоциклогексанон.

При 0°C в раствор 1,43 г (3,30 ммоль) транс-3-[2-бензилокси-4-

-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-5-цианоциклогексанола в 25 мл ацетона добавляют 2,37 мл (6,6 ммоль) реактива Джона. Реакционную смесь перемешивают в течение 20 мин при 0°C, а затем реакцию резко останавливают добавлением 1 мл изопропанола. После прекращения реакции реакционную смесь выливают в 700 мл насыщенного раствора хлористого натрия и подвергают экстракционной обработке 300 мл диэтилового эфира. Эфирный экстракт высушивают над сульфатом магния и выпаривают с получением 1,31 г (92%-ный выход) целевого соединения в виде маслоподобного продукта.

ИК-спектр (хлороформ),  $cm^{-1}$ : 2247, 1733, 1623 и 1584.

Масс-спектр (m/e): 431 ( $M^+$ ), 416, 404, 362, 347, 340 и 91.

ИМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан,  $CDCl_3$ ):

0,83 (m, концевой метил); 1,24 (s, гем-диметил); 2,0–3,7 (m); 5,10 (s, бензиловый метин); 6,95 (m, арил-Н); 7,02 (d, J = 8 Гц); 7,36 (s, арил-Н).

Пример 44. цис-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-цис-5-цианоциклогексанол.

В соответствии с примером 2, используя 1,11 г (2,58 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-5-цианоциклогексанола, получают 949 мг (84%-ный выход) целевого соединения в виде маслоподобного продукта.

ИК-спектр (хлороформ),  $cm^{-1}$ : 3571, 3389, 2232, 1612 и 1574.

ИМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан,  $CDCl_3$ ): 0,83

(m, концевой метил); 1,25 (s, гем-диметил); 3,70 (m, карбиноловый метин); 5,10 (s, бензиловый метин); 6,9 (m, арил-Н); 7,09 (d, J = 9 Гц, арил-Н) и 7,41 (s, фенил-Н).

Пример 45. цис-3-[4-(1,1-Диметилгептил)-2-оксифенил]-5-цианоциклогексанон.

В соответствии с примером 6 проводят конверсию 200 мг (0,462 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-5-цианоциклогексанола в 133 мг (84%-ный выход) целевого соединения. Т.пл. 111–112°C (в смеси диэтилового эфира с петролевым эфиром).

ИК-спектр (хлороформ),  $\text{см}^{-1}$ : 3571, 3300, 2237, 1724, 1626 и 1577.

Масс-спектр ( $m/e$ ): 341 ( $M^+$ ), 256, 239 и 229.

Вычислено, %: С 77,38; Н 9,15; N 4,10.

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{NO}_2$

Найдено, %: С 76,89; Н 9,05; N 4,14.

Пример 46. цис-3-[4-(1,1-Диметилгептил)-2-оксифенил]-цис-5-цианоциклогексанол.

В соответствии с примером 6, используя 235 мг (0,542 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-цис-5-цианоциклогексанола, получают 74,5 мг (40%-ный выход) целевого соединения. Т.пл.  $165^\circ\text{C}$  (в смеси дихлорметана с петролейным эфиром).

ИК-спектр (бромид калия),  $\text{см}^{-1}$ : 3225, 2232, 1618 и 1582.

Масс-спектр ( $m/e$ ): 343 ( $M^+$ ), 299, 258, 241 и 213.

ПМР-спектр ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\text{D}_6\text{-DMCO}$ ),  $\delta$ : 0,83 (м, концевой метил); 1,22 (s, гем-диметил); 3,65 (м, карбиноловый метин); 6,77 (м, арил-Н) и 7,00 (d,  $J = 8$  Гц, арил-Н).

Вычислено, %: С 76,92; Н 9,68; N 4,08.

$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_2$

Найдено, %: С 76,51; Н 9,23; N 3,95.

Пример 47. цис-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-5-циклогексан-1,5-диол и транс-3-цис-5-изомер.

В соответствии с примером 2, используя 629 мг (1,49 ммоль) 3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-5-оксициклогексанола, получают 237 мг (38%-ный выход) транс-3, цис-5-изомера и 385 мг (61%-ный выход) транс-5-изомера целевого соединения.

цис-5-Изомер.

HR-масс-спектр ( $m/e$ ): 424, 3002 ( $M^+$ , вычислено для  $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_3$ : 424, 2927).

ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан  $\text{CDCl}_3$ ):

0,83 (м, концевой метил); 1,26 (s, гем-диметил); 4,25 (м, карбиноловый метин); 5,13 (s, бензиловый метилен); 6,9 (м, арил-Н); 7,12 (d,  $J = 8$  Гц) и 7,41 (м, фенил-Н).

транс-5-Изомер.

HR-масс-спектр ( $m/e$ ): 424, 2992 ( $M^+$ , вычислено для  $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_3$ : 424, 2927), 389, 231, 213 и 91.

ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан  $\text{CDCl}_3$ ):

0,83 (концевой метил); 1,25 (s, гем-диметил); 3,0-4,4 (м, 3Н); 5,10 (s, бензиловый метилен); 6,88 (d,  $J = 2$  Гц, арил-Н); 6,88 (dd,  $J = 8$  и 2 Гц, арил-Н); 7,10 (d,  $J = 8$  Гц, арил-Н) и 7,40 (м, фенил-Н).

Пример 48. цис-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-цис-5-циклогексан-1,5-дион и цис-3-транс-5-изомер.

В соответствии с примером 2 203 мг (0,481 ммоль) 3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-цис-5-оксициклогексанола восстанавливают с получением 25 мг (12%-ный выход) цис-3, транс-5-изомера целевого соединения и 132 мг (65%-ный выход) целевого соединения.

цис-3, цис-5-Изомер.

HR-масс-спектр: 424, 2974 ( $M^+$ , вычислено для  $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_3$ : 424, 2927), 339, 298, 231, 213 и 91.

Пример 49. цис-3-[4-(1,1-Диметилгептил)-2-оксифенил]-цис-5-циклогексан-1,5-диол.

В соответствии с примером 6 проводят конверсию 132 мг (0,311 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-цис-5-циклогексан-1,5-диола в 72 мг (69%-ный выход) целевого соединения. Т.пл.  $128^\circ\text{C}$  (в смеси диэтилового эфира с пентаном).

HR-масс-спектр ( $m/e$ ): 334, 2517 ( $M^+$ , вычислено для  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_3$ : 334, 2483), 298, 249, 231 и 213.

ПМР-спектр ( $\delta$  тетраметилсилан  $\text{CDCl}_3$ ):

0,83 (м, концевой метил); 1,24 (s, гем-диметил); 2,94 (м, бензиловый метин); 3,35-3,11 (bs, гидроксил); 3,47-3,97 (м, карбиноловые метины); 6,72 (м, арил-Н) и 7,00 (d,  $S = 8$  Гц, арил-Н).

Пример 50. цис-3-[4-(1,1-Диметилгептил)-2-оксифенил]-транс-5-циклогексан-1,5-диол.

В соответствии с примером 6, используя 385 мг (0,908 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-5-циклогексан-1,5-диола, получают 182 мг (53%-ный выход)

целевого соединения. Т.пл. 170°C (ди-хлорметан).

HR-масс-спектр (m/e): 334, 2513 (M<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>: 334, 2483), 298, 249, 231 и 213.

PMР-спектр (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>, D<sub>6</sub>-DMCO), δ: 0,81 (м, концевой метил); 1,23 (с, гем-диметил); 3,38 (м, бензиловый метин); 3,9-4,3 (м, карбиновые метины); 6,74 (м, арил-Н); 7,00 (д, J = 8 Гц, арил-Н).

Пример 51. транс-3-[4-(1,1-диметилгептил)-2-оксифенил]-цис-5-циклогексан-1,5-диол.

В соответствии с примером 6, используя 237 мг (0,558 ммоль) транс-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-цис-5-циклогексан-1,5-диола получают 107 мг (57%-ный выход) целевого соединения. Т.пл. 126-127°C (в смеси диэтилового эфира с пентаном).

HR-масс-спектр (m/e): 334, 2503 (M<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>: 334, 2483), 316, 298, 249 и 231.

PMР-спектр (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>, D<sub>6</sub>-DMCO), δ: 0,83 (м, концевой метил); 1,24 (с, гем-диметил); 3,82 (м, бензиловый метин); 4,29 (м, карбиновые метины); 6,86 (м, арил-Н) и 7,06 (д, J = 8 Гц, арил-Н).

Аналогично проводят дебензилирование циклогептандиолов примера 48.

Пример 52. транс-3-(2,4-дибензилоксифенил)-4-(2-пропенил)-циклогексанон.

В соответствии с примером 1, используя 23 г (62,3 ммоль) 2,4-дибензилоксибромбензола и 7,2 г (53 ммоль) 4-(2-пропенил)-2-циклогексанона, получают 8,56 г (38%-ный выход) целевого соединения. Т.пл. 104-106°C (диизопропиловый эфир).

HR-масс-спектр (m/e): 426, 2203 (M<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>: 426, 2187), 335, 181 и 91.

Вычислено, %: С 81,67; Н 7,09.

C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>.

Найдено, %: С 81,53; Н 6,85.

Пример 53. транс-3-(2,4-дибензилоксифенил)-4-(2-пропенил)-циклогексанэтиленкеталь.

Смесь 5,0 г (11,73 ммоль) транс-3-(2,4-дибензилоксифенил)-4-(2-пропенил)-циклогексанона с 223 мг (1,17 ммоль) п-толуолсульфокислоты в 50 мл бензола кипятят в течение 1,5 ч. Воду удаляют с помощью экст-

рактора Сокслета, заполненного молекулярными ситами. Затем реакционную смесь охлаждают и выливают в 500 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и 300 мл диэтилового эфира. Эфирную фазу отделяют, высушивают над сульфатом магния и выпаривают. В результате растирания в диизопропиловом эфире в смеси с гексаном получают 5,31 г (96%-ный выход) целевого соединения. Т.пл. 112-113°C.

HR-масс-спектр (m/e): 470, 2520 (M<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>: 470, 2448), 387, 379, 303, 181 и 91.

Вычислено, %: С 79,12; Н 7,28.

C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>.

Найдено, %: С 79,13; Н 7,02.

Пример 54. транс-3-(2,4-дибензилоксифенил)-2-(3-оксипропил)-циклогексанонэтиленкеталь.

В соответствии с примером 5, используя 5,00 г (10,6 ммоль) транс-3-(2,4-дибензилоксифенил)-4-(2-пропенил)-циклогексанонэтиленкетала получают целевое соединение в виде маслоподобного продукта. Этот продукт без предварительной очистки далее используют в примере 80.

Пример 55. транс-3-(2,4-дибензилоксифенил)-4-(3-оксипропил)-циклогексанон.

Смесь 5,17 г (10,6 ммоль) транс-3-(2,4-дибензилоксифенил)-4-(3-оксипропил)-циклогексанонэтиленкетала с 50 мл 1 н. соляной кислоты и 100 мл тетрагидрофурана выдерживают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждают, частично выпаривают в ротормном испарителе, а остаток разбавляют смесью 300 мл насыщенного раствора хлористого натрия с 300 мл диэтилового эфира. Эфирный экстракт промывают 300 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, высушивают над сульфатом магния и выпаривают. Остаток кристаллизуют из диизопропилового эфира с получением 4,32 г (92%-ный выход) целевого соединения.

Вычислено, %: С 78,35; Н 7,26.

C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>

Найдено, %: С 78,17; Н 7,15.

Пример 56. транс-3-(2,4-дибензилоксифенил)-4-(3-оксипропил)-циклогексанон.

В соответствии с примером 6, используя 3,9 г (8,78 ммоль) транс-3-(2,4-дибензилоксифенил)-4-(3-оксипропил)-циклогексанона, получают в виде маслоподобного продукта 2,12 г (91%-ный выход) целевого соединения.

HR-масс-спектр (m/e): 264, 1345 ( $M^+$ , вычислено для  $C_{15}H_{20}O_4$ : 264, 1356), 178, 163, 161, 155, 136 и 123.

Пример 57. 3,4-Дигидро-2-метокси-7-окси-2,4-пропан-2Н-1-бензопиран-9-пропанол.

Раствор 1,5 г (5,68 ммоль) транс-3-(2,4-диоксифенил)-4-(3-оксипропил)-циклогексанона в 40 мл метанола с 6 мл триметилортоформата и 7 каплями концентрированной серной кислоты перемешивают при 0°C в течение 45 мин. Реакцию прекращают добавлением избытка твердого бикарбоната натрия, после чего реакционную смесь выпаривают в ротонном испарителе. Остаток разбавляют смесью 300 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия с 300 мл диэтилового эфира. Эфирный экстракт высушивают над сульфатом магния и выпаривают. Сырой продукт очищают хроматографической обработкой в колонке с 150 г силикагеля, элюируя фракции по 15 мл в диэтиловом эфире, в результате чего получают 1,29 г (82%-ный выход) целевого соединения в виде маслоподобного продукта.

ИМР-спектр ( $CDCl_3$  +  $D_6$ -DMCO),  $\delta$ : 1,88 (m); 2,85 (m); 3,35 (s, метокси-группа); 3,45 (m, метилен); 6,22 (d, J = 2 Гц, арил-Н); 6,22 (dd, J = 8 и 2 Гц, арил-Н) и 6,75 (d, J = 8 Гц, арил-Н).

HR-масс-спектр (m/e): 278, 1514 ( $M^+$ , вычислено для  $C_{16}H_{22}O_4$ : 278, 1512), 246, 192, 177 и 161.

Пример 58. d-3,4-Дигидро-2-метокси-7-[(2-октил)-окси]-2,4-пропан-2Н-1-бензопиран-9-пропанол.

Смесь 700 мг (2,52 ммоль) 3,4-дигидро-2-метокси-7-окси-2,4-пропан-2Н-1-бензопиран-9-пропанола с 786 мл (3,78 ммоль) L-2-октилметансульфоната и 1,38 г (10 ммоль) безводного карбоната калия в 50 мл диметилформамида выдерживают при 80°C в течение 10 ч. Затем реакционную смесь выливают в смесь 300 мл насыщенного раствора хлористого натрия с 300 мл диэтилового эфира. Эфирный

экстракт высушивают над сульфатом магния и выпаривают. Сырой продукт очищают хроматографической обработкой в колонке с 100 г силикагеля, элюируя фракции по 10 мл в диэтиловом эфире, в результате чего в виде маслоподобного продукта получают 711 мг (72%-ный выход) целевого соединения.

ИМР-спектр ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 0,83 (m, концевой метил); 1,23 (d, J = 6 Гц, метил); 2,95 (m); 3,40 (s, метокси-группа); 3,70 (m, метилен); 4,22 (m, метин); 6,35 (m, арил-Н) и 6,82 (d, J = 8 Гц, арил-Н).

HR-масс-спектр (m/e): 390, 2769 ( $M^+$ , вычислено для  $C_{24}H_{38}O_4$ : 390, 2760), 304, 289, 273, 192, 191, 177 и 161.

$[\alpha]_D^{20} = +3,17^\circ$  (C = 1,29, метанол).

Пример 59. D-транс-3-[2-Окси-4-(2-октилокси)-фенил]-4-(3-оксипропил)-циклогексанон.

Смесь 711 мг (1,82 ммоль) D-3,4-дигидро-2-метокси-7-[(2-октил)-окси]-2,4-пропан-2Н-1-бензопиран-9-пропанола с 25 мл тетрагидрофурана и 15 мл 1 н. соляной кислоты выдерживают при температуре кипения в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь охлаждают и разбавляют смесью 200 мл насыщенного раствора хлористого натрия с 200 мл диэтилового эфира. Эфирный экстракт промывают 200 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, высушивают над сульфатом и выпаривают с достижением количественного выхода целевого соединения в виде маслоподобного продукта.

HR-масс-спектр (m/e): 376, 2592 ( $M^+$ , вычислено для  $C_{23}H_{36}O_4$ : 376, 2604), 290, 275, 264, 179, 178, 177, 164, 163 и 161.

Пример 60. D-цис-3-[2-Окси-4-(2-октилокси)-фенил]-4-(3-оксипропил)-циклогексанол и транс-3, цис-5-изомер.

В соответствии с примером 2, используя 684 мг (1,82 ммоль) D-транс-3-[2-окси-4-(2-октилокси)-фенил]-4-(3-оксипропил)-циклогексанона в порядке элюирования смесью 50% диэтилового эфира с дихлорметаном в виде маслоподобных продуктов получают 420 мг (61%-ный выход) целевого сое-

динения и 75 мг (11%-ный выход) транс-3, цис-4-изомера.

цис-3, транс-4-Изомер.

$[\alpha]_D^{20^\circ} = +4,26^\circ$  (C - 1,01, метанол).

HR-масс-спектр (m/e): 378, 2762 (M<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>: 378, 2760), 266, 248, 147 и 123.

транс-3, цис-5-Изомер.

HR-масс-спектр (m/e): 378, 2789 (M<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>: 378, 2760), 266, 248 и 123.

Пример 61. L-3,4-Дигидро-2-метокси-7-[(2-октил)-окси]-2,4-пропан-1-бензопиран-9-пропанол.

В соответствии с примером 58, используя 700 мг (2,52 ммоль) 3,4-дигидро-2-метокси-7-окси-2,4-пропан-2Н-1-бензопиран-9-пропанола и 786 мг (3,78 ммоль) D-2-октилметансульфоната, получают 742 мг (75%-ный выход) целевого соединения в виде маслоподобного продукта.

PMР-спектр (CDCl<sub>3</sub>), δ: 0,88 (ш, метил); 1,29 (д, J = 6 Гц, метил); 2,92 (ш, метин); 3,38 (с, метокси-группа); 3,7 (ш, метилен); 4,25 (ш, метин); 6,3 (ш, арил-Н) и 6,80 (д, J = 8 Гц, арил-Н).

$[\alpha]_D^{20^\circ} = -1,76^\circ$  (C - 1,33, метанол).

HR-масс-спектр (m/e): 390, 2763 (M<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>: 390, 2769), 304, 289, 278, 273, 246, 192, 191, 177, 175.

Пример 62. L-транс-3-[2-Окси-4-(2-октилокси)-фенил]-4-(3-оксипропил)-циклогексанон.

В соответствии с примером 56, используя 742 мг (1,90 ммоль) L-3,4-дигидро-2-метокси-7-[(2-октил)-окси]-2,4-пропан-2Н-1-бензопиран-9-пропанола, с достижением количественного выхода в виде маслоподобного продукта получают целевое соединение.

HR-масс-спектр (m/e): 376, 2624 (M<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>: 376, 2592), 264, 179, 178, 177.

Пример 63. L-цис-3-[2-Окси-4-(2-октилокси)-фенил]-транс-4-(3-оксипропил)-циклогексанол и транс-3, цис-4-изомер.

В соответствии с примером 5 с использованием 714 мг (1,90 ммоль) L-транс-3-[2-окси-4-(2-октилокси)-фенил]-4-(3-оксипропил)-циклогексанона в виде маслоподобных продуктов полу-

чают 483 мг (67%-ный выход) целевого соединения и 101 мг (14%-ный выход) транс-3, цис-4-изомера.

цис-3, транс-5-Изомер.

$[\alpha]_D^{20^\circ} = -5,21^\circ$  (C - 1,13, метанол).

HR-масс-спектр (m/e): 378, 2775

(M<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>: 378, 2760), 266, 249, 248, 147 и 123.

транс-3, цис-4-Изомер.

HR-масс-спектр (m/e): 378, 2767

(M<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>: 376, 2760), 266, 248, 189, 149, 147 и 123.

Пример 64. транс-4-(2-Пропенил)-3-[2-(тетрагидропиран-2-окси)-4-(1,1-диметил)-цис-2-гептенил]-фенил]-циклогексанон.

При 0°C в раствор 2,0 г (6,62 ммоль) 1,1-диметил-1-[3-(тетрагидропиранил-2-окси)-фенил]-цис-2-гептана и 844 мг (7,28 ммоль) тетраметилэтилендиамина в 10 мл диэтилового эфира постепенно добавляют 3,17 мл (7,28 ммоль) м-бутиллития (в гексане). Конечный раствор перемешивают в течение 5 мин при 0°C с последующим кипячением в течение 70 мин. Конечную смесь охлаждают до -78°C.

При 0°C в раствор 597 мг (7,28 ммоль) 1-гексина в 10 мл тетрагидрофурана постепенно добавляют 3,17 мл (7,28 ммоль) м-бутиллития (в гексане). Готовый раствор перемешивают в течение 10 мин при 0°C, после чего постепенно добавляют при 0°C в суспензию 1,38 г (7,28 ммоль) иодида одновалентной меди в 10 мл тетрагидрофурана. Образовавшийся желтый шлам перемешивают при 0°C в течение 30 мин, а затем его постепенно добавляют в приготовленный согласно описанному и охлажденный до -78°C раствор ариллитиевого реагента. Конечную желтую смесь перемешивают в течение 10 мин при -78°C, а затем по каплям в нее добавляют 900 мг (6,62 ммоль) 4-(2-пропенил)-циклогекс-2-ен-1-она. Продолжают перемешивание в течение 10 мин, после чего реакционную смесь помещают в охлаждающую баню с температурой -40°C и в течение 20 мин дают возможность ей нагреться до -20°C. Реакцию прекращают добавлением реакционной смеси в 200 мл холодного насыщенного раствора хлористого аммония, pH которого доводят до 10 добавлением насыщен-

ного раствора гидрата окиси аммония. После этого реакционную смесь подвергают экстракционной обработке 300 мл диэтилового эфира. Эфирный экстракт высушивают над сульфатом магния и выпаривают до маслоподобного остатка, который очищают хроматографической обработкой в колонке с 200 г силикагеля, элюируя фракции по 15 мл в смеси 20% диэтилового эфира с гексаном, в результате чего из фракций 40-63-й получают 2,36 г (82%-ный выход) целевого соединения в виде маслоподобного продукта.

ИК-спектр (хлороформ),  $\text{cm}^{-1}$ : 1709, 1671, 1610 и 1571.

HR-масс-спектр ( $m/e$ ): 354, 2569 ( $P^+ - C_5H_8O$ , вычислено для  $C_{24}H_{32}O_2$ : 354, 2550), 272, 271, 161, 137 и 85 (100%).

ПМР-спектр ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 0,69 (м, концевой метил); 1,41 (с, гем-диметил); 0,8-4,2 (ряд м); 4,7-5,6 (м, олефиновый водород и ТНР-метин); 5,62 (д,  $J = 12$  Гц, виниловый водород) и 6,7-7,3 (м, арил-Н).

Пример 65. транс-4-(2-Пропенил)-цис-3-[2-тетрагидропиранил-2-окси]-4-(1,1-диметил-цис-2-гептенил)-фенил]-циклогексанола и цис-4, транс-3-изомер.

В охлажденный до  $-78^\circ\text{C}$  раствор 20,0 г (45,7 ммоль) транс-4-(2-пропенил)-3-[2-(тетрагидропиранил-2-окси)-3-(1,1-диметил-цис-2-гептенил)-фенил]-циклогексанола в 200 мл метанола одной порцией добавляют 5,20 г (137 ммоль) боргидрата натрия. Затем реакционную смесь перемешивают в течение ночи при  $-78^\circ\text{C}$ , после чего смесь нагревается до  $0^\circ\text{C}$ . Реакцию прекращают добавлением 10 мл насыщенного раствора хлористого натрия, а затем реакционную смесь концентрируют в ротаторном испарителе. Остаток разбавляют смесью 500 мл насыщенного раствора хлористого натрия с 500 мл диэтилового эфира. Эфирный экстракт промывают содой (250 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия), высушивают над сульфатом магния и выпаривают до маслоподобного остатка. Сырой маслоподобный материал очищают хроматографической обработкой в колонке с 1 кг силикагеля, элюируя смесью 30% диэтилового эфира с гексаном, в результате чего в виде масло-

подобных продуктов в порядке элюирования получают 2,20 г (11%-ный выход) цис-4, транс-3-изомера, 0,74 г (4%-ный выход) смеси и 17,0 г (85%-ный выход) целевого соединения.

Целевое соединение по примеру 65.

ИК-спектр (хлороформ),  $\text{cm}^{-1}$ : 3593, 3464, 1640, 1610, 1571.

HR-масс-спектр ( $m/e$ ): 356, 2709 ( $P^+ - C_5H_8O$ ; вычислено для  $C_{24}H_{36}O_2$ : 356, 2706), 297, 273, 255, 124 и 85 (100%).

ПМР-спектр ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 0,70 (м, концевой метил); 1,42 (с, гем-диметил); 2,8 (bm, бензиловый метин); 3,4-4,1 (м, карбиноловый метин и  $OSCH_2$ ); 4,6-5,5 (м, виниловый водород и ТНР-метин); 5,60 (д,  $J = 11$  Гц, виниловый водород) и 6,8-7,2 (м, арил-Н).

Пример 66. транс-4-(Оксипропил)-цис-3-[2-(тетрагидропиранил-2-окси)-4-(1,1-диметил-цис-2-гептенил)-фенил]-циклогексанола.

В охлажденный до  $-5^\circ\text{C}$  раствор 13,3 г (0,0302 ммоль) транс-4-(2-пропенил)-цис-3-[2-тетрагидропиранил-2-окси]-4-(1,1-диметил-цис-2-гептенил)-фенил]-циклогексанола в 100 мл тетрагидрофурана при перемешивании постепенно добавляют 35,1 мл (0,0351 ммоль) борантетрагидрофурана (1М раствор в тетрагидрофуране). По истечении 30 мин добавляют дополнительно 50 мл тетрагидрофурана и реакционную смесь перемешивают в течение еще 30 мин, после чего реакцию прекращают добавлением 40 мл (0,12 моль) 3 н. раствора гидрата окиси натрия и реакционный продукт окисляют добавлением 10 мл (0,112 моль) 30%-ной перекиси водорода. После перемешивания в течение 20 мин реакционную смесь выливают в смесь 500 мл насыщенного раствора хлористого натрия с 500 мл диэтилового эфира. Водную фазу подвергают экстракционной обработке 250 мл диэтилового эфира, а затем объединенный эфирный экстракт высушивают над сульфатом магния и выпаривают до маслоподобного остатка. Маслоподобный материал очищают хроматографической обработкой в колонке на 1 кг силикагеля, элюируя сначала смесью 80% диэтилового эфира с гексаном, а затем и 3% метанола с диэтиловым эфиром, в результате чего в порядке элюирования получают 600 мг

(5%-ный выход) непрореагировавшего исходного материала, 7,45 г (54%-ный выход) целевого соединения в виде маслоподобного продукта, 1,32 г (12%-ный выход) транс-4-(3-оксипропил)-цис-3-[2-окси-4-(1,1-диметил-цис-2-гептенил)-фенил]-циклогексанола (фенольный продукт) и 1,78 г (13%-ный выход) транс-4-(3-оксипропил)-цис-3-[2-(тетрагидропиранил-2-окси)-4-(1,1-диметил-3-оксигептил)-фенил]-циклогексанола (триол-ТНР).

Целевое соединение по примеру 66. HR-масс-спектр (m/e): 374, 2831 ( $P^+$ - $C_{24}H_{38}O$ , вычислено для  $C_{24}H_{38}O_3$ : 374, 2811), 356, 242, 151 и 85.

ПМР-спектр ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 0,72 (м, концевой метил); 1,40 (с, гем-диметил); 2,8 (м, бензиловый метин); 3,47 (м,  $CH_2OH$ ); 3,2-4,2 (м, карбиновый метин и  $-CH_2O-$ ); 4,9-5,5 (виниловый водород и ТНР-метин); 5,62 (d, J = 11 Гц, виниловый водород) и 6,9-7,2 (м, арил-Н).

Фенольный продукт.

HR-масс-спектр (m/e): 374, 2839 ( $M^+$ , вычислено для  $C_{24}H_{38}O_3$ : 374, 2811), 356, 341, 299, 273 и 270.

Триол-ТНР.

HR-масс-спектр (m/e): 392, 2949 ( $P^+$ - $C_{24}H_{40}O$ , вычислено для  $C_{24}H_{40}O_4$ : 392, 2916), 374, 292, 274, 165 и 85 (100%).

Пример 67. транс-4-(3-D-Манделоилокси)-цис-3-[2-окси-4-(1,1-диметил-цис-2-гептенил)-фенил]-1-D-манделоилокси-циклогексан.

Смесь 6,00 (13,1 ммоль) транс-4-(3-оксипропил)-цис-3-[2-тетрагидропиранил-2-окси)-4-(1,1-диметил-цис-2-гептенил)-фенил]-циклогексанола, 9,96 г (65,5 ммоль) D-миндальной кислоты и 498 мг (2,62 ммоль) моногидрата п-толуолсульфокислоты в 250 мл бензола выдерживают при температуре кипения. Воду удаляют с помощью экстрактора Сокслета, заполненного молекулярным ситом 3А. Реакционную смесь выдерживают при температуре кипения в течение 160 мин с добавлением дополнительных порций моногидрата п-толуолсульфокислоты по истечении 40, 80 и 120 мин кипячения. Затем реакционную смесь охлаждают и выливают ее в смесь 500 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия

с 500 мл диэтилового эфира. Водную фазу подвергают экстракционной обработке 250 мл диэтилового эфира, объединенный эфирный экстракт высушивают над сульфатом магния и выпаривают до маслоподобного остатка. Сырой продукт очищают хроматографической обработкой в колонке на 800 г силикагеля, элюируя смесью 55% диэтилового эфира с гексаном, в результате чего в порядке элюирования в виде маслоподобных продуктов получают 2,25 г (27%-ный выход) диастереомера А целевого соединения, 2,0 г (24%-ный выход) смеси и 4,0 г (48%-ный выход) несколько загрязненного диастереомера В целевого продукта.

Диастереомер А.

$20^\circ [\alpha]_D^{\text{метанол}} = +31,62^\circ$  (с -1,85).

ПМР-спектр ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 0,68 (м, концевой метил); 1,37 (с, гем-диметил); 3,4 (bd, J = 6 Гц, гидроксил); 3,93 (bt, J = 6 Гц,  $-CH_2-$ ); 4,76 (м, гидроксил); 5,02 (м,  $CHON$ ); 5,0-5,7 (м, виниловый водород); 6,6-6,9 (м, арил-Н); 7,23-7,26 (с, фенил-Н).

Пример 68. (-)-транс-4-(3-Оксипропил)-цис-3-[2-окси-4-(1,1-диметил-цис-2-гептенил)-фенил]-циклогексано.

Смесь 3,10 г (4,82 ммоль) диастереомера А транс-4-(3-манделоилокси)-цис-3-[2-окси-4-(1,1-диметил-цис-2-гептенил)-фенил]-1-D-манделоилокси-циклогексана с 5,32 г (38,6 ммоль) карбоната калия, 40 мл метанола, 40 мл тетрагидрофурана и 10 мл воды перемешивают при  $25^\circ C$  в течение 24 ч. Реакционную смесь выпаривают в роторном испарителе и остаток растворяют в смеси 250 мл диэтилового эфира с 250 мл насыщенного раствора хлористого натрия. Водную фазу подвергают экстракционной обработке двумя дополнительными порциями по 150 мл диэтилового эфира, объединенный эфирный экстракт высушивают над сульфатом магния и выпаривают до маслоподобного остатка. Сырой продукт очищают хроматографической обработкой в колонке на 150 г силикагеля, элюируя диэтиловым эфиром, с получением 1,3 г (72%-ный выход) целевого соединения. Т.пл.  $95-97^\circ C$  (в смеси диизопропилового эфира с гексаном).

$$20^\circ [\alpha]_D^{\text{метанол}} = -56,32^\circ.$$

HR-масс-спектр (m/e): 374, 2819 (M<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>: 374, 2811), 356, 213, 187, 161, 147, 124, 121 и 93.

ИМР-спектр (250 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 0,73 (м, концевой метил); 1,39 (с, гем-диметил); 2,03 (с, винильный метилен); 2,72 (м, бензиловый метин); 3,47 (м, CH<sub>2</sub>OH); 3,74 (м, CHOH); 5,07 (bs, гидроксил); 5,22 и 5,27 (dt, J = 11,51 и 7,31 Гц, виниловый водород); 5,1 (dt, J = 11,51 и 1,6 Гц, виниловый водород); 6,73 (d, J = 1,64 Гц, арил-Н); 6,91 (dd, J = 8,22 и 1,82 Гц, арил-Н) и 7,02 (d, J = 8,04 Гц, арил-Н).

Пример 69. (-)-транс-4-(3-Оксипропил)-цис-3-[2-окси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-циклогексанол.

Смесь 50,0 мг (0,134 ммоль) (-)-транс-4-(3-Оксипропил)-цис-3-[2-окси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-циклогексанола с 50 мг 10%-ного палладия на угле в 5 мл сухого тетрагидрофурана перемешивают в течение 30 мин в водородной атмосфере. Затем реакционную смесь фильтруют через диатомовую землю с помощью тетрагидрофурана и фильтрат выпаривают с получением 47,9 мг (95%-ный выход) целевого соединения в виде маслоподобного продукта.

$$20^\circ [\alpha]_D^{\text{метанол}} = -36,12^\circ.$$

Пример 70. транс-3,4-транс-4,5-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-5-метил-4-(2-пропенил)-циклогексанол.

В соответствии с примером 1, используя 7,5 г (50 ммоль) транс-5-метил-4-(2-пропенил)-циклогекс-2-ен-1-она и 24,3 г (62,5 ммоль) 1-бензил-окси-2-бром-5-(1,1-диметилгептил)-бензола в виде маслоподобного продукта получают 13,0 г (57%-ный выход) целевого соединения.

ИК-спектр (хлороформ), см<sup>-1</sup>: 1709, 1639, 1609 и 1568.

HR-масс-спектр (m/e): 460, 3353 (M<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub>: 460, 3330), 375, 370, 369 и 91 (100%).

ИМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 0,82 (м, концевой метил); 1,26 (с, гем-диметил); 4,5-5,1 (м, виниловый водород); 5,00 (с, бензилметилен); 5,3-5,8

(виниловый водород); 6,6-7,1 (м, арил-Н) и 7,25 (bs, фенил-Н).

Пример 71. цис-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-цис-5-метил-транс-4-(2-пропенил)-циклогексанол.

В соответствии с примером 2, используя 6,0 г (13,0 ммоль) транс-3,4-транс-4,5-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-5-метил-4-(2-пропенил)-циклогексанола получают 1,1 г (18%-ный выход) цис-4, транс-3, транс-5-изомера целевого соединения, 1,077 г (17%-ный выход) смеси и 2,79 г (46%-ный выход) целевого соединения в форме маслоподобного продукта.

цис-4, транс-3, транс-5-Изомер.

HR-масс-спектр (m/e): 462, 3501 (M<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>36</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub>: 362, 3486), 377, 269, 227 и 91 (100%).

ИМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 0,82 (м, концевой метил); 0,95 (d, J = 6 Гц, метил); 1,28 (с, гем-диметил); 3,5 (м, бензиловый метин); 4,13 (м, карбиноловый метин); 4,6-5,0 (м, виниловый водород); 5,05 (с, бензиловый метилен); 5,2-6,1 (м, виниловый водород); 6,85 (м, арил-Н); 7,05 (d, J = 8 Гц, арил-Н) и 7,38 (bs, фенил-Н).

Целевое соединение по примеру 71.

ИК-спектр (хлороформ), см<sup>-1</sup>: 3596, 3463, 1639, 1609 и 1570.

HR-масс-спектр (m/e): 462, 3499 (M<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub>: 462, 3501), 377, 353, 269, 227 и 91 (100%).

ИМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 0,83 (м, концевой метил); 1,25 (с, гем-диметил); 3,2 (м, бензиловый метин); 3,62 (bm, карбиноловый метин); 4,5-5,0 (м, виниловый водород); 5,02 (с, бензиловый метилен); 5,3-6,1 (м, виниловый водород); 6,82 (м, арил-Н); 7,00 (d, J = 8 Гц, арил-Н) и 7,35 (bs, фенил-Н).

Аналогично из соответствующего замещенного циклогепт-2-ен-1-она получают транс-3,4-транс-4,5-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-5-метил-транс-4-(2-пропенил)-циклогептанол.

Пример 72. транс-3,4-транс-4,5,3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-5-метил-4-(2-пропенил)-циклогексанонэтиленкеталь.

Смесь 7,0 г (15,2 ммоль) транс-3,4-транс-4,5-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-

диметилгептил)-фенил]-5-метил-4-(2-пропенил)-циклогексанола с 8,47 мг (152 ммоль) этиленгликоля и 289 мг (1,52 ммоль) моногидрата п-толуол-сульфокислоты выдерживают при температуре кипения в течение 2,5 ч. Воду удаляют через экстрактор Сокслета, заполненный молекулярным ситом 3А. Затем реакционную смесь охлаждают и выливают в смесь 250 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия с 250 мл диэтилового эфира. Эфирный экстракт высушивают над сульфатом магния и выпаривают до маслоподобного остатка. Сырой продукт очищают хроматографической обработкой на 300 г силикагеля, элюируя смесью 20% диэтилового эфира с гексаном, в результате чего в виде маслоподобного продукта получают 5,2 г (68%-ный выход) целевого соединения.

ИК-спектр (хлороформ),  $\text{см}^{-1}$ : 1638, 1608 и 1569.

HR-масс-спектр ( $m/e$ ): 504, 3579 ( $M^+$ , вычислено для  $C_{34}H_{48}O_3$ : 504, 3591), 419, 413, 407 и 91 (100%).

ПМР-спектр ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0,82 (м, концевой метил); 0,99 (д,  $J = 6$  Гц, метил); 1,25 (с, гем-диметил); 3,4 (м, бензиловый метин); 3,90 (с, этиленкеталь); 4,4-5,0 (м, виниловый водород); 5,03 (с, бензиловый метилен); 5,3-6,2 (м, виниловый водород); 6,80 (м, арил-Н); 7,00 (д,  $J = 8$  Гц, арил-Н) и 7,35 (bs, фенил-Н).

Аналогично, используя соответствующий циклогептан, получают этиленкеталь транс-3,4-транс-4,5-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-5-метил-4-(2-пропенил)-циклогептанона.

Пример 73. цис-3-[4-(1,1-Диметилгептил)-2-оксифенил]-цис-5-метилциклогексанол.

В охлажденный до  $0^\circ\text{C}$  раствор 800 мг (1,95 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-цис-5-метил-транс-4-(2-пропенил)-циклогексанола в 2 мл диэтилового эфира добавляют 5,1 мл (11,7 ммоль) *n*-бутиллития (в гексане). Реакционную смесь перемешивают в течение 10 ч при  $25^\circ\text{C}$ , а затем ее выливают в смесь 200 мл диэтилового эфира с 200 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Эфирный экстракт высушивают

над сульфатом магния и выпаривают до маслоподобного остатка. Этот маслоподобный остаток кристаллизуют из гексана с получением 495 мг (68%-ный выход) целевого соединения. Т.пл.  $149-150^\circ\text{C}$  (в гексане).

ИК-спектр (хлороформ),  $\text{см}^{-1}$ : 3455, 3253, 1643, 1617 и 1583.

HR-масс-спектр ( $m/e$ ): 372, 3050 ( $M^+$ , вычислено для  $C_{25}H_{40}O_2$ : 372, 3018), 312, 288, 287 (100%), 272, 269, 227, 187, 161, 147 и 135.

Вычислено, %: С 80,59; Н 10,82.

$C_{25}H_{40}O_2$

Найдено, %: С 80,35; Н 10,81.

Аналогично проводят дебензилирование цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-цис-5-метил-транс-4-(2-пропенил)-циклогептанона.

Пример 74. цис-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(3-оксипропил)-цис-5-метилциклогексанол.

В соответствии с примером 5 проводят конверсию 900 мг (1,95 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-цис-5-метил-транс-4-(2-пропенил)-циклогексанола с достижением количественного выхода целевого соединения в виде маслоподобного продукта.

HR-масс-спектр ( $m/e$ ): 480, 3574 ( $M^+$ , вычислено для  $C_{32}H_{48}O_3$ : 480, 3591), 462, 395, 377, 287, 91 (100%).

Аналогично проводят конверсию цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-цис-5-метил-транс-4-(2-пропенил)-циклогептанона в соответствующее 3-оксипропиловое производное.

Пример 75. цис-3-[4-(1,1-Диметилгептил)-2-оксифенил]-транс-4-(3-оксипропил)-цис-5-метилциклогексанол.

В соответствии с примером 6, используя 936 мг (1,95 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(3-оксипропил)-цис-5-метилциклогексанола, получают 602 мг (79%-ный выход) целевого соединения. Т.пл.  $159-160^\circ\text{C}$  (в смеси диизопропилового эфира с этилацетатом).

ИК-спектр (бромид калия),  $\text{см}^{-1}$ : 3533, 3367, 3211, 1617 и 1585.

HR-масс-спектр ( $m/e$ ): 390, 3100 ( $M^+$ , вычислено для  $C_{25}H_{42}O_3$ : 390, 3123). 372, 304, 288, 287, 272, 257, 227, 219, 187.

Вычислено, %: С 76,87; Н 10,84.

$C_{25}H_{42}O_3$

Найдено, %: С 76,60; Н 10,66.

Аналогично проводят дебензилирование цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(3-оксипропил)-цис-5-метилциклогептанола с получением соответствующего фенола.

Пример 76. транс-3,4-транс-4,5,3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-4-(2-оксипропил)-5-метилциклогексанонэтиленкеталь.

В смесь 3,28 г (10,3 ммоль) ацетата двухвалентной ртути в 50 мл 50%-ного водного тетрагидрофурана при 25°C добавляют 5,2 г (10,3 ммоль) транс-3,4-транс-4,5-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-5-метил-4-(2-пропенил)-циклогексанонэтиленкетала в 25 мл тетрагидрофурана. С целью упростить растворение и перемешивание добавляют дополнительно 25 мл воды. По истечении 2 и 24 ч в смесь добавляют дополнительно по 1,5 г (4,7 ммоль) ацетата двухвалентной ртути. Реакционную смесь в общей сложности перемешивают в течение 64 ч при 25°C, после чего проводят реакцию восстановления путем добавления 20 мл 3 н.раствора гидрата окиси натрия и 20 мл 0,5М натрийборгидрида в 3 н.растворе гидрата окиси натрия. Далее реакционную смесь перемешивают в течение еще 30 мин и затем ее выливают в смесь 250 мл диэтилового эфира с 300 мл насыщенного раствора хлористого натрия. Эфирный экстракт высушивают над сульфатом магния и выпаривают до маслоподобного остатка. Сырой продукт очищают хроматографической обработкой в колонке на 300 г силикагеля, элюируя смесью 50% диэтилового эфира с гексаном, в результате чего в виде маслоподобного продукта получают 1,5 г (30%-ный выход) целевого соединения.

HR-масс-спектр (m/e): 522, 3712 ( $M^+$ , вычислено для  $C_{34}H_{50}O_4$ : 522, 3696), 431, 407, 372, 113 и 92 (100%).

ПМР-спектр ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0,75 (m, концевой метил); 0,92 (d, J = 6 Гц, C-5-метил); 1,24 (s, гем-диметил); 3,35 (bm, карбиноловый и бензиловый метины); 3,90 (bs, этиленкеталь); 5,03 (s, бензиловый метилен) и 6,6-7,5 (m, арил-Н).

транс-3,4-транс-4,5-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-2-фенил]-4-(2-оксипропил)-5-метилциклогептанонэтиленкеталь также получают в соответствии с описанным с использованием соответствующего 4-(2-пропенил)-циклогептанонэтиленкетала.

Пример 77. транс-3,4-транс-4,5-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-5-метил-4-(2-оксопропил)-циклогексанонэтиленкеталь.

При 25°C в смесь 1,5 г (2,87 ммоль) транс-3,4-транс-4,5-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-4-(2-оксипропил)-5-метилциклогексанонэтилена с 2,35 г (28,7 ммоль) ацетата натрия в 20 мл дихлорметана добавляют 1,93 г (9 ммоль) пиридинхлорхромата. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при 25°C, а затем выливают в смесь 250 мл диэтилового эфира. Органический экстракт высушивают над сульфатом магния и выпаривают с достижением количественного выхода целевого соединения в виде маслоподобного продукта.

ПМР-спектр ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0,85 (m, метилы); 1,23 (s, гем-диметил); 1,80 (NS,  $CH_2CO$ ); 2,23 (bs,  $-CH_2CO$ ); 3,3 (m, бензиловый метин); 3,93 (s, этиленкеталь); 5,05 (s, бензиловый метилен) и 6,7-7,6 (m, арил-Н).

Аналогично окисление транс-3,4-транс-4,5-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-4-(2-оксипропил)-циклогептанонэтиленкетала позволяет получить соответствующий 4-(2-оксопропил)-циклогептанонэтиленкеталь.

Пример 78. транс-3,4-транс-4,5-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-5-метил-4-(2-метил-2-пропенил)-циклогексанонэтиленкеталь.

В смесь 5,74 ммоль трифенилфосфонийметилида в 6 мл диметилсульфоксида при 150°C добавляют раствор 1,5 г (2,87 ммоль) транс-3,4-транс-4,5-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметил)-фенил]-5-метил-4-(2-оксопропил)-циклогексанонэтиленкетала в 6 мл тетрагидрофурана и реакционную смесь перемешивают в течение 1,5 ч при 15-25°C. Затем ее выливают в смесь 200 мл насыщенного раствора хлористого натрия с 200 мл диэтилового эфира. Эфирный экстракт промывают 200 мл насыщенного хлористого натрия, высушивают над сульфатом магния и выпари-

вают получением маслоподобного остатка, который очищают хроматографической обработкой в колонке с 50 г силикагеля, элюируя смесью 20% диэтилового эфира с гексаном, в результате получают в виде маслоподобного продукта 1,17 г (79%-ный выход) целевого соединения.

HR-масс-спектр (m/e): 518, 3706 (M<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>35</sub>H<sub>50</sub>O<sub>3</sub>: 518, 3747), 462, 427, 407, 372, 371, 285 и 91 (100%).

ИМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>), δ: 1,25 (s, гем-диметил); 1,48 (DS, виниловый метил); 3,3 (m, бензиловый метин); 3,89 (s, этиленкеталь); 4,40 (m, виниловый водород); 5,02 (s, бензиловый метилен); 6,85 (m, арил-Н); 7,10 (d, J = 8 Гц, арил-Н) и 7,4 (m, фенил-Н).

транс-3,4-транс-4,5-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-5-метил-4-(2-оксопропил)-циклогептанонэтиленкеталь подвергают конверсии аналогично описанному с получением соответствующего 4-(2-метил-2-пропенил)-циклогептанонэтиленкетала.

**Пример 79.** транс-3,4-транс-4,5-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-5-метил-4-(2-метил-2-пропенил)-циклогексан.

Смесь 1,1 г (2,12 ммоль) этиленкетала целевого соединения с 20 мл тетрагидрофурана и 20 мл 1 н. соляной кислоты выдерживают при температуре кипения в течение 5 ч, а затем перемешивают в течение 16 ч при 25°C. Реакционную смесь выливают в смесь 250 мл насыщенного раствора хлористого натрия с 250 мл диэтилового эфира. Эфирный экстракт промывают 250 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, высушивают над сульфатом магния и выпаривают, получают целевое соединение в виде маслоподобного продукта.

HR-масс-спектр (m/e): 474, 3524, (M<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>33</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub>: 474, 3496), 418, 383, 327, 273 и 91 (100%).

Аналогично проводят декетализацию транс-3,4-транс-4,5-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-5-метил-4-(2-метил-2-пропенил)-циклогептанонэтиленкетала.

**Пример 80.** цис-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-цис-5-метил-транс-4-(2-метил-2-пропенил)-циклогексанол и его аксиальный изомер.

В соответствии с примером 13, используя 1,00 г (2,12 ммоль) транс-3,4-транс-4,5-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-цис-5-метил-транс-4-(2-метил-2-пропенил)-циклогексанона, в виде маслоподобных продуктов получают 248 мг (25%-ный выход) транс-3, цис-4, транс-5-изомера целевого соединения и 720 г (71%) целевого соединения.

транс-3, цис-4, транс-5-Изомер.

HR-масс-спектр (m/e): 476, 3664 (M<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>33</sub>H<sub>48</sub>O<sub>2</sub>: 476, 3642), 420, 335, 330, 329 (100%), 312, 311 и 283.

Целевое соединение по примеру 80.

HR-масс-спектр (m/e): 476, 3646 (M<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>33</sub>H<sub>48</sub>O<sub>2</sub>: 476, 3642), 420, 380, 329 и 91 (100%).

Аналогично проводят конверсию транс-3,4-транс-4,5-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-цис-5-метил-транс-4-(2-метил-2-пропенил)-циклогептанона в цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-цис-5-метил-транс-4-(2-метил-2-пропенил)-циклогептанол и его соответствующие аксиальные производные.

**Пример 81.** цис-3-[2-Бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(3-окси-2-метилпропил)-цис-5-метилциклогексанол.

В соответствии с примером 5, используя 710 мг (1,49 ммоль) цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-цис-5-метил-транс-4-(2-метил-2-пропенил)-циклогексанола в виде маслоподобных продуктов получают 322 мг (44%-ный выход) диастереомера А и 356 мг (48%-ный выход) диастереомера В указанного в названии примера соединения.

Диастереомер А.

HR-масс-спектр (m/e): 494, 3769 (M<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>33</sub>H<sub>50</sub>O<sub>3</sub>: 494, 3747), 386, 301 и 91 (100%).

Диастереомер В.

HR-масс-спектр (m/e): 494, 3790 (M<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>33</sub>H<sub>50</sub>O<sub>3</sub>: 494, 3747) и 91 (100%).

Аналогично до соответствующих спиртов гидратируют остальные алкенильные производные примера 80.

**П р и м е р 82.** цис-3-[4-(1,1-диметилгептил)-2-оксифенил]-транс-4-(3-окси-2-метилпропил)-цис-5-метилциклогексанол, диастереомер А.

В соответствии с примером 6, используя 320 мг (0,648 ммоль) диастереомера А цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(3-окси-2-метилпропил)-цис-5-метилциклогексанола, получают 221 мг (84%-ный выход) целевого соединения. Т.пл. 139-141°C (в смеси диизопропилового эфира с гексаном).

ИК-спектр (хлороформ), см<sup>-1</sup>: 3588, 3407, 1616 и 1579.

HR-масс-спектр (m/e): 404, 3247 (M<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub>: 404, 3279), 386, 301, 233, 187, 161 и 147 (100%).

Вычислено, %: С 77,17; Н 10,96.

C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub>

Найдено, %: С 77,41; Н 10,77.

Диастереомер В.

Аналогично примеру 6, используя 350 мг (0,709 ммоль) диастереомера В цис-3-[2-бензилокси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-(3-окси-2-метилпропил)-цис-5-метилциклогексанола, получают 255 мг (89%-ный выход) целевого соединения. Т.пл. 118-120°C (в смеси диизопропилового эфира с гексаном).

HR-масс-спектр (m/e): 404, 3287 (M<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub>: 404, 3279), 386, 318, 301 (100%), 233, 187, 167 и 147.

Вычислено, %: С 77,17; Н 10,96.

C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub>

Найдено, %: С 77,40; Н 10,76.

Аналогично проводят конверсию остальных бензиловых эфиров примера 81 в соответствующие фенолы.

**П р и м е р 83.** цис-3-[2-Окси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-транс-4-окси-циклогексанол.

Восстановление 3-[2-окси-4-(1,1-диметилгептил)-фенил]-4-оксициклогексанола в соответствии с примером 2 с использованием натрийборгидрида позволяет получить целевое соединение.

Аналогично в результате восстановления 3-[2-окси-4-(1,1-диметилгеп-

тил)-фенил]-4-оксициклогептанона получают соответствующий спирт.

Испытания с применением тепловых болевых раздражителей.

а. Испытания на мышах с применением горячей пластины для определения анальгетического эффекта.

Используемая методика является модификацией методики Вулфа и Макдональда (I. Pharmacol Exp. Ther 80, 300-30, 1944 г.). Регулируемым тепловым раздражителем воздействуют на лапы мыши через алюминиевую пластину толщиной 1/8 дюйма (3,175 мм). Под нижней поверхностью алюминиевой пластины помещают излучающую инфракрасный тепловой свет лампу на 250 Вт с рефлектором. Тепловой регулятор, соединенный с термисторами на поверхности пластины, программирует работу лампового нагревателя таким образом, чтобы поддерживать постоянную температуру на уровне 57°C. Каждую мышь помещают в стеклянный цилиндр (диаметр 6,5 дюймов, 165,1 мм), установленный на горячей пластине, включают счетчик времени с момента соприкосновения лапок животного с поверхностью пластины. Наблюдения за животными производят по истечении 0,5 и 2 ч после введения в организм животных испытываемого соединения до фиксации первых резких движений одной или обеими задними лапами или же до истечения 10 сек в случае отсутствия таких движений. Для морфина МРЕ<sub>50</sub> при подкожном введении составляет 4-5,6 мг/кг.

б. Испытания для определения анальгетического эффекта на мышах по резким движениям хвостом.

Это испытание на мышах проводят согласно модификации методики д'Амура и Смита, (I. Pharmacol Exp. Ther 73, 74-79, 1941 г.) с применением регулируемого источника интенсивной подачи тепла к хвосту животного. Каждое животное помещают в металлический цилиндр с выступом, причем хвост животного пропускают в один из его концов так, чтобы хвост располагался над закрытым ламповым нагревателем. В начале испытания алюминиевый экран над лампой убирают, благодаря чему световой поток проходит через щель и фокусируется на конце хвоста. Одновременно с этим включают счетчик времени, и фиксируют

внезапное вздрагивание хвоста мыши. Обычно мышь, в организм которой не вводят анальгетика, реагирует на тепловой раздражитель по истечении 3-4 с. В целях защиты животного от ожога испытание прекращают по истечении 10 с. Такому испытанию подвергают каждую мышь по истечении 0,5 и 2 ч после введения в ее организм морфина или испытываемого соединения. МРЕ<sub>50</sub> для морфина при подкожном введении составляет 3,2-5,6 мг/кг.

с. Процедура с погружением хвоста.

Данная методика является модификацией методики, разработанной Бенбасе-том и др. (Archint. Pharmacology, 122, 434, 1959 г.). Самца белой мыши (вес 19-21 г) штамма Чарлз Ривер CD-1 взвешивают и маркируют для идентификации. Обычно группа животных для испытания лекарственного препарата включает в себя 5 особей, причем каждое такое животное кроме того, является контрольным животным. Для общих сортировочных целей новые испытываемые средства вначале вводят в дозировке 56 мг/кг внутривентрально или подкожно. После введения в организм животного лекарственного средства по истечении 0,5 и 2 ч каждую мышь помещают в цилиндр, снабженный отверстием для доступа воздуха, закрытым круглым нейлоновым тампоном, через который пропущен хвост животного. Цилиндр удерживают в вертикальном положении, полностью погрузив хвост в водяную баню с постоянной температурой 56°С. Об окончании эксперимента судят по резкому движению или вращению хвоста, что свидетельствует о перегреве. В некоторых случаях после введения в организм лекарственного средства окончание эксперимента может оказаться менее ярко выраженным. С целью предотвратить нежелательный ожог кожи животного эксперимент прекращают и хвост удаляют из водяной бани по истечении 10 с. Промежуток времени до появления реакции на тепловой раздражитель фиксируют в секундах, округляя до 0,5 с. Одновременно с сортировочными экспериментами проводят испытание по контролю подопытной среды и определению эффективности стандартного средства известного действия. В том случае, если действие испытываемого средства не возвращается к исходным значениям основной

линии по истечении 2 ч замедленность реакции определяют по истечении 4 и 6 ч. Конечное определение производят по истечении 24 ч, если по окончании эксперимента все еще наблюдается действие испытываемого средства.

Испытания с использованием химических болевых раздражителей.

Подавление болевых корчей, вызываемых фенилбензохиноновым раздражителем.

Мышам разновидности Каруорт CF - 1 (в группах по 5 особей) подкожно или через рот вводят физиологический раствор, морфин, кодеин или испытываемое соединение. Спустя 20 мин (при подкожном введении) или 0 мин (при оральном введении) животным каждой группы внутривентрально вводят фенилбензохинон, который известен как раздражитель, вызывающий сокращения брюшной полости. Через 5 мин после введения раздражителя в течение 5 мин за мышами наблюдают, отмечая наличие или отсутствие болевых корчей. Таким образом определяют дозировки лекарственного средства, в которых его не обходимо вводить для предотвращения болевых корчей.

Испытания с использованием давления в качестве болевого раздражителя.

Для оценки эффективности испытываемого соединения при подавлении реакции агрессивного нападения, вызываемой раздражителем, в качестве которого используют защемление хвоста, пользуются модификацией процедуры Хаффнера (Experimentelli Phylum Schmerzstellender. Dentch med WS chi 55, 731-732, 1929 г.). Для этой цели используют самцов белых крыс (вес 50-60 г) штамма Чарлз Ривер (Спрегью-Доли) CD. Перед введением лекарственного средства и по истечении 0,5; 1,2 и 3 ч после его введения в организм на основании хвоста крысы закрепляют 2,5-дюймовый (63,5 мм) зажим типа "бульдог" Джона Хопкинса. За конечный момент каждого эксперимента принимают четко выраженное атакующее поведение с угрожающими выпадами в направлении источника раздражения, причем фиксируют промежуток времени от начала эксперимента до его конца. В случае отсутствия атакующих действий в течение 30 с зажим удаляют, фиксируя результат как 30 с. При внутривентральном введении морфин ока-

зывается активным в дозировке 17,8 мг/кг.

Испытания с применением электрического болевого раздражителя.

Для определения порога болевого ощущения используют модификацию испытания с "вздрагиваниями-прыжками", разработанную Тененом (Psychopharmacologia 12, 278-285, 1968 г.). Для этой цели применяют самцов белых крыс (вес 175-200 г) штамма Чарлз Ривер (Спрегью-Доли) С. Перед введением в организм крысы лекарственного средства лапки каждой крысы погружают в 20%-ный раствор глицерина в физиологическом растворе. Затем животных помещают в камеру и подвергают воздействию серий 1-секундных электрических ударов через лапы, которые производят с возрастающей величиной тока через каждые 30 с. Величина тока при этом увеличивается в следующем порядке: 0,26; 0,39; 0,52; 0,78;

1,05; 1,31; 1,58; 1,86; 2,13; 2,42; 2,72 и 3,04 мА. Поведение каждого животного оценивают по наличию вздрагиваний, издаванию писка и по прыжкам или быстрым движениям вперед при каждом электрическом ударе. Каждое животное подвергается воздействию электрических ударов одной и той же частоты с одной и той же программой увеличения тока непосредственно до истечения 0,5, 2,4 и 24 ч после введения в организм животного лекарственного препарата.

Результаты испытаний фиксируют в виде выраженного в процентах максимально возможного эффекта (МРЕ, %). Значения МРЕ для животных каждой группы статистически сопоставляют со значениями МРЕ для стандарта и степени предотвращения с помощью лекарственного средства. Значения МРЕ рассчитывают следующим образом:

$$\text{МРЕ, \%} = \frac{\text{Время испытания} - \text{время подавления реакции}}{\text{Фиксированное время} - \text{время подавления реакции}} \times 100.$$

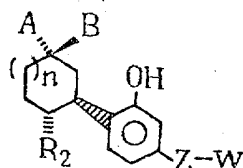
Соединения по изобретению, используемые в качестве анальгетиков, вводятся в организм через рот или парентеральным путем в виде различных лекарственных форм, например в виде таблеток, пилюль, порошков или гранул, содержащих такие наполнители (носители), как крахмал, молочный сахар, глину некоторых типов и т.п. как в чистом виде, так и в смеси с теми же самыми или эквивалентными наполнителями (носителями). Кроме того, предлагаемые соединения можно вводить в организм в форме суспензий,

растворов, эмульсий, сиропов и эликсиров для употребления внутрь, причем в состав этих препаратов могут быть добавлены ароматизирующие, вкусовые и красящие агенты. Для орального введения наиболее приемлемыми являются таблетки или капсулы, содержащие приблизительно от 0,01 до 100 мг соединения.

В соответствии с описанными испытаниями определяют анальгетическую активность некоторых соединений по изобретению. Результаты испытаний приведены в табл. 7 и 8.

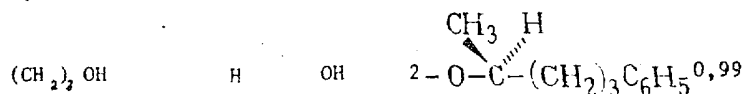
Таблица 7

| R <sub>2</sub> <sup>*</sup>        | A | B  | n | Z-W                                                             | МРЕ <sub>50</sub> , мг/кг |      |      |      |      |
|------------------------------------|---|----|---|-----------------------------------------------------------------|---------------------------|------|------|------|------|
|                                    |   |    |   |                                                                 | PBQ                       | RTC  | HP   | TF   | PJ   |
| CH <sub>2</sub> OH                 | H | OH | I | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | 1,71                      | 1,26 |      |      |      |
| (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH | H | OH | I | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | 2,58                      | 7,85 |      |      |      |
| (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH | H | OH | I | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | 0,29                      | 0,46 | 1,11 | 0,55 | 0,63 |



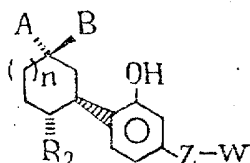
| $R_2^*$                  | A  | B    | n | Z-W                                                                   | МРЕ <sub>50</sub> , мг/кг |        |      |      |     |
|--------------------------|----|------|---|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------|------|------|-----|
|                          |    |      |   |                                                                       | PBQ                       | RTC    | HP   | TF   | FJ  |
| $(CH_2)_3 OH^{(a)}$      | H  | OH   | I | $C(CH_3)_2 C_6 H_{13}$                                                | 0,06                      | 0,13   | 0,66 | 0,41 |     |
| $(CH_2)_3 OH^{(b)}$      | H  | OH   | I | $C(CH_3)_2 C_6 H_{13}$                                                | 14,6                      |        |      |      |     |
| $(CH_2)_4 OH$            | H  | OH   | I | $C(CH_3)_2 C_6 H_{13}$                                                | 0,23                      | 1,15   |      |      |     |
| $(CH_2)_5 OH$            | H  | OH   | I | $C(CH_3)_2 C_6 H_{13}$                                                | 0,55                      | 2,64   |      |      |     |
| $(CH_2)_3 OCH_3$         | H  | OH   | I | $C(CH_3)_2 C_6 H_{13}$                                                | 0,37                      | ~1,00  |      |      |     |
| CHO                      | H  | OH   | I | $C(CH_3)_2 C_6 H_{13}$                                                | 2,59                      |        |      |      |     |
| $CH_2 CHO$               | H  | OH   | I | $C(CH_3)_2 C_6 H_{13}$                                                | 1,21                      |        |      |      |     |
| $CH_2 COOH$              | H  | OH   | I | $C(CH_3)_2 C_6 H_{13}$                                                | < 56                      |        |      |      |     |
| $(CH_2)_2 COOH$          | H  | OH   | I | $C(CH_3)_2 C_6 H_{13}$                                                | ≤ 56                      |        |      |      |     |
| $(CH_2)_2 COOCH_3$       | H  | OH   | I | $C(CH_3)_2 C_6 H_{13}$                                                | 7,53                      | 30,6   |      |      |     |
| $(CH_2)_2 CONH_2$        | H  | OH   | I | $C(CH_3)_2 C_6 H_{13}$                                                | ~ 56                      |        |      |      |     |
| $CH_2 NH_2$              | H  | OH   | I | $C(CH_3)_2 C_6 H_{13}$                                                | ≤ 56                      |        |      |      |     |
| $(CH_2)_2 NH_2 HCl$      | H  | OH   | I | $C(CH_3)_2 C_6 H_{13}$                                                | > 56                      |        |      |      |     |
| $CH_2 N(CH_3)_2 HCl$     | H  | OH   | I | $C(CH_3)_2 C_6 H_{13}$                                                | ~ 56                      |        |      |      |     |
| $(CH_2)_3 N(CH_3)_2 HCl$ | H  | OH   | I | $C(CH_3)_2 C_6 H_{13}$                                                | 6,38                      |        |      |      |     |
| $CH_2 CHOHCH_3^{(c)}$    | H  | OH   | I | $C(CH_3)_2 C_6 H_{13}$                                                | 1,00                      |        |      |      |     |
| $CH_2 CHOHCH_3^{(d)}$    | H  | OH   | I | $C(CH_3)_2 C_6 H_{13}$                                                | 0,77                      |        |      |      |     |
| $CH_2 NH_2$              | OH | H    | I | $C(CH_3)_2 C_6 H_{13}$                                                | ~ 56                      |        |      |      |     |
| $CH_2 N(CH_3)_2 HCl$     | OH | H    | I | $C(CH_3)_2 C_6 H_{13}$                                                | > 56                      |        |      |      |     |
| $(CH_2)_3 OH$            | H  | H    | I | $C(CH_3)_2 C_6 H_{13}$                                                | 0,93                      |        |      |      |     |
| $(CH_2)_3 OH$            | H  | OH   | 2 | $C(CH_3)_2 C_6 H_{13}$                                                | 0,1                       | 0,4    | 7,8  | 1,0  | 1,0 |
| $(CH_2)_3 OH$            | OH | H    | 2 | $C(CH_3)_2 C_6 H_{13}$                                                | 1,11                      |        | ~ 32 | 3,56 |     |
| $(CH_2)_3 OH^{(e)}$      | O  | OH   | 2 | $C(CH_3)_2 C_6 H_{13}$                                                | 0,06                      | 0,1    | 0,2  | 0,2  | 0,3 |
| $(CH_2)_3 OH^{(f)}$      | H  | OH   | 2 | $C(CH_3)_2 C_6 H_{13}$                                                | ~ 10                      |        |      |      |     |
| $(CH_2)_3 OH$            | H  | NHAc | 2 | $C(CH_3)_2 C_6 H_{13}$                                                | 0,2                       | 1,0    |      |      |     |
| $(CH_2)_3 OH$            | —  | O    | 2 | $C(CH_3)_2 C_6 H_{13}$                                                | 1,20                      | ~ 56   |      |      |     |
| $(CH_2)_3 OH$            | —  | O    | 2 | $C(CH_3)_2 C_6 H_{13}$                                                | 0,38                      | ~ 1,00 |      |      |     |
| $(CH_2)_4 OH$            | H  | OH   | I | $\begin{array}{c} CH_2 H \\   \quad   \\ -O-C-C_6 H_{13} \end{array}$ | 0,27                      |        |      |      |     |
| $(CH_2)_3 OH$            | OH | H    | I |                                                                       | 0,54                      |        |      |      |     |
| $(CH_2)_2 OH$            | H  | OH   | I | $\begin{array}{c} CH_3 H \\   \quad   \\ -O-C-C_6 H_{13} \end{array}$ | 0,50                      |        |      |      |     |
| $(CH_2)_3 OH$            | OH | H    | I |                                                                       | 2,87                      |        |      |      |     |

| R <sub>2</sub> | A | B | n | Z-W | MPE <sub>50</sub> , мг/кг |     |    |    |    |
|----------------|---|---|---|-----|---------------------------|-----|----|----|----|
|                |   |   |   |     | PBQ                       | RTC | HP | TF | FJ |



\* (a) - (-) энантиомер; (b) - (+) энантиомер; (c) - диастереомер A; (d) - диастереомер B; (e) - (-) энантиомер; (f) - (+) энантиомер.

Т а б л и ц а 8 15

MPE<sub>50</sub> (мг/кг)

| R <sub>2</sub>    | A  | B  | PBQ  | RTC  |
|-------------------|----|----|------|------|
| HO                | H  | OH | 5,6  |      |
| HO                | H  | OH | 13,9 | 39,2 |
| HO                | OH | H  | 5,8  | > 56 |
| NC                | H  | OH | 7,20 |      |
| HOCH <sub>2</sub> | H  | OH | 1,21 | 3,34 |
| NC                | O  |    | 2,87 |      |

Противорвотное действие предлагаемых соединений испытывают на находящихся в естественных условиях кошках, которые не были подвергнуты анестезии.

Как показали испытания, соединения по изобретению являются сильными противорвотными средствами при введении лекарственного средства в организм перорально и парентерально в виде различных лекарственных форм, например в виде таблеток, пилюль, порошков или гранул, содержащих такие основы для приготовления лекарств, как крахмал, молочный сахар, глину некоторых типов и т.п. Эти лекарственные средства можно вводить в составе капсул в смеси с теми же самыми или эквивалентными им основами для приго-

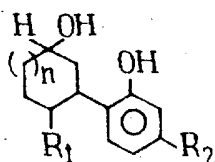
товления лекарств. Их можно также вводить в организм в форме суспензий, дисперсий, растворов, эмульсий, сиропов и эликсиров для употребления через рот, которые могут включать в себя ароматизирующие, вкусовые и красящие добавки. Для введения в организм через рот соединений по изобретению наиболее приемлемыми являются таблетки или капсулы, которые содержат приблизительно от 0,01 до 100 мг лекарственного препарата на каждую таблетку.

Дозировку, которая окажется наиболее приемлемой для пациента, определяет врач, причем она зависит от возраста, веса и реакции пациента, а также от пути введения лекарственного средства в организм. Однако обычно первоначальная доза анальгетика для взрослых может находиться в интервале приблизительно от 0,1 до 750 мг/день при однократной или дробных дозах. Во многих случаях отсутствует необходимость в том, чтобы она превышала 100 мг в день. Предпочтительная доза при введении через рот 1,0-300 мг/день, а наиболее предпочтительная 1,0-50 мг/день. Предпочтительная доза при парентеральном введении составляет приблизительно 0,1-100 мг/день, а более предпочтительная 0,1-20 мг/день.

Как показали испытания, ни для одного из испытуемых животных при используемых уровнях дозировки не были обнаружены признаки токсичности вещества, причем полезные свойства веществ были очевидны.

#### 55. Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

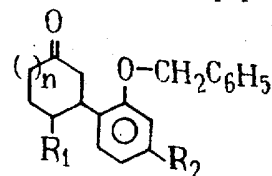
Способ получения производных 3-(2-гидрокси-4-замещенных фенил)циклоалканол формулы



где  $R_1$  - 3-гидроксипропил, 4-гидроксибутил, 3-метоксипропил;  
 $R_2$  - 1,1-диметилгептил, 1-метилгептилокси;  
 $n = 1, 2$ ,

отличающийся тем, что восстанавливают кетон формулы

5



10 где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $n$  имеют указанные значения,  
 с последующим дебензилированием полученного продукта.

Редактор Л. Веселовская

Составитель А. Евстигнеев

Техред Л.Олейник Корректор Л.Патай

Заказ 896/59

Тираж 370

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4