



ORSZÁGOS
TALÁL MÁNYI
HIVATAL

Bejelentés napja: 1977. VII. 5.

(E1 755)

Amerikai egyesült államokbeli elsőbbsége: 1976. XI. 10.
(740502 sz.)

Közzététel napja: 1981. III. 28.

Megjelent: 1982. XII. 31.

Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 311/80

Feltalálók:

Archer Robert Allen kutató vegyész,
Indianapolis,
Day William Allen szerves vegyész,
Indianapolis,
Indiana, Amerikai Egyesült Államok

Szabadalmas:

Eli Lilly and Company,
Indianapolis, Indiana,
Amerikai Egyesült Államok

Eljárás hexahidro-dibenzo-piranon-származékok sztereoszелеktív előállítására

1

A találmány tárgya új eljárás az 1-hidroxi-3-szubsztituált-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo-[b,d]-piran-9-on egy optikai izomerjének előállítására, ahol a 6a- és a 10a-helyzetű hidrogénatomok vagy cisz- vagy transz-helyzetben lehetnek. A fenti vegyületek előállítására a találmány értelmében úgy járunk el, hogy egy optikailag aktív 4-(4-szubsztituált-2,6-dihidroxi-fenil)-6,6-dimetil-2-norpinanont savval reagáltatunk. Az optikailag aktív norpinanonok előállítására egy 5-szubsztituált rezorcint egy optikailag aktív 6,6-dimetil-2,4-diacetoxi-2-norpinénnel vagy egy optikailag aktív 6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpinénnel reagáltatunk, amely utóbbi vegyületek ismert, optikailag aktív β -pinénekből jönnek létre

Bizonyos 1-hidroxi-3-szubsztituált-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-onok az emlősök központi idegrendszerére kifejtett hatásuk miatt farmakológiailag használható vegyületeknek bizonyultak. Azon vegyületek dl-elegye, amelyekben a 6a- és a 10a-helyzetű hidrogénatomok egymáshoz képest transz-konfigurációjúak, különösen előnyösen alkalmazhatók nyugtatóként, antidepresszánsként, és az analgesia kezelésekor. A 3953603, 3928598 és a 3944673 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban a szerzők ilyen típusú vegyületek előállítását ismertetik, ezen felül felhívják a figyelmet a 6a,10a-transz-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-on dl-racém elegyére, amely Nabilon néven általánosan ismert készítmény.

Úgy találtuk, hogy ha a fentiekben ismertetett hexahidro-dibenzo-piranonok dl-racém elegyének cisz- és transz-

2

izomerjeit szétválasztjuk a megfelelő optikailag aktív izomer vegyületekre, különböző biológiai tulajdonságokkal rendelkező vegyületeket kapunk. Különösen meglepő, hogy mind a cisz-, mind a transz-hexahidro-dibenzo-piranonok optikai izomerjeinek egyike sokkal aktívabb a másik optikai izomernél az emlősök központi idegrendszerére kifejtett hatásuk szempontjából.

A találmány tárgya eljárás bizonyos cisz- és transz-1-hidroxi-3-szubsztituált-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-onok optikailag aktív izomerjeinek előállítására, ezenfelül olyan új vegyületek előállítására, amelyeket a fenti optikailag aktív hexahidro-dibenzo-piranonok szintézisekor intermediereként használunk.

Részletesebben, a találmány tárgya új eljárás az I általános képleten bemutatott hexahidro-dibenzo-piranonok egy optikai izomerjének előállítására, ahol a 6a- és 10a-helyzetű hidrogénatomok vagy cisz- vagy transz-konfigurációjúak, továbbá ahol R^1 5-10 szénatomos alkilcsoport.

A találmány értelmében az I általános képletű vegyületek előállítására úgy járunk el, hogy egy II általános képletű optikailag aktív norpinanont savval reagáltatunk: a II általános képletben R^2 a fentiekben megadott jelentésű.

A II általános képletű vegyületek szintézisére úgy járunk el, hogy egy optikailag aktív, III általános képletű norpinénnel, ahol az általános képletben R^3 acetoxycsoport, vagy az R^3 -mal egy kettős kémiai-kötést alkot: R^3 acetoxycsoport, vagy az R^3 -mal együtt egy kettős kémiai-kötést alkot; és ahol R^4 az R^1 vagy az R^2 csoportokkal együtt egy

kettős kémiai-kötést alkot; egy sav jelenlétében, egy nem reakcióképes szerves oldószerrel készült reakcióelegyben egy olyan IV általános képletű rezorcinnal reagáltatunk, ahol R^1 az előzőekben megadott jelentésű.

A III képletű vegyületek előállítására úgy járunk el, hogy egy optikailag aktív, az V képletben bemutatott szerkezetű nopinon-enol-acetátot egy nem reakcióképes szerves oldószerrel készült reakcióelegyben ólom-tetraacetáttal reagáltatunk.

A találmány egy előnyös kivitelezési változata szerint egy optikailag aktív 4-(4-szubsztituált-2,6-dihidroxifenil)-6,6-dimetil-2-norpinanont (II általános képletű vegyületek) egy nem reakcióképes szerves oldószerrel készült reakcióelegyben egy protikus savval reagáltatunk, amikor megkapjuk a 6a,10a-cisz-1-hidroxil-3-szubsztituált-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-onok egy optikai izomerjét.

A találmány szerinti eljárás egy másik előnyös kivitelezési változata szerint egy II általános képletű optikailag aktív 4-(4-szubsztituált-2,6-dihidroxifenil)-6,6-dimetil-2-norpinanont egy nem reakcióképes szerves oldószerrel készült reakcióelegyben egy Lewis-savval reagáltatunk, amikor egy 6a,10a-transz-1-hidroxil-3-szubsztituált-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-on egy optikai izomerjét kapjuk meg. Lewis-savként előnyösen ónkloridot, bórttrifluoridot vagy alumíniumkloridot használunk. A találmány szerinti eljárás egy különösen előnyös kivitelezési változata szerint egy (+)-4-[4-(5-10 szénatomos alkil)-2,6-dihidroxifenil]-6,6-dimetil-2-norpinanont ónkloriddal reagáltatunk, amikor megkapjuk a megfelelő (-)-6a,10a-transz-1-hidroxil-3-(5-10 szénatomos alkil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ont.

Érthető módon, a III általános képletben R^1 és R^2 közül csak az egyik jelent acetoxicsoportot, a két csoport közül a másik az R^3 -mal együtt egy kettős kémiai-kötést alkot.

A jelen szabadalmi leírásban R^4 5-10 szénatomos alkilcsoportot jelent. 5-10 szénatomos alkilcsoportok alatt mind egyenes, mind elágazó szénláncú csoportokat is értünk, ilyenek például az n-pentil-, n-hexil-, n-oktil-, n-heptil-, n-decil-, 1-metil-pentil-, 1-metil-hexil-, 1,2-dimetil-hexil-, 1,1-dimetil-heptil-, 1,1-dietil-pentil-, 1,2,3-trimetil-heptil-, 2-etil-hexil-, 3-propil-pentil-, 1,3-dimetil-oktil-, 2,2-dimetil-oktil- és a 2,3-dimetil-pentil-csoport.

A III általános képletű új, optikailag aktív norpinén kinulási vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy optikailag aktív, V képletű nopinon-enol-acetátot ólom-tetraacetáttal reagáltatunk. Az V képletű optikailag aktív nopinon-enol-acetátok könnyen előállíthatók Coxon és munkatársai [Aust. J. Chem., 23, 1069 (1970)] módszere szerint. Ezek a vegyületek a β -pinén megfelelő, optikailag aktív d- és l-izomerjeiből származtathatók.

A III általános képletű norpinén-származékokat úgy állítjuk elő, hogy az V képletű nopinon-enol-acetátot egy nem reakcióképes szerves oldószerrel, előnyösen benzollal készült reakcióelegyben fölös mennyiségben jelenlévő ólom-tetraacetáttal reagáltatjuk. Az ólom-tetraacetátot általában 2-10 mólnyi mennyiségben adagoljuk a reakcióelegyhez, bár szükség esetén nagyobb feleslegben is használhatjuk. A reakció közönséges körülmények között 50 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten megy végbe, a termék minőségét a reakcióidő határozza meg.

Ha a reakciót 1-3 óra után állítjuk le, úgy a termék a 6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpinén egy olyan optikailag aktív izomerje, ahol R^1 acetoxicsoport és R^2 , valamint R^3

együttesen egy kettős kémiai-kötést alkot. Abban az esetben, ha a reakciót 16-20 órán át végezzük, a termék a 6,6-dimetil-2,4-diacetoxi-2-norpinén egy olyan III általános képletű optikai izomerje, ahol R^1 és R^2 együttesen egy kettős kémiai-kötést alkot, továbbá ahol R^3 acetoxicsoport. A reakcióterméket mindkét esetben szűréssel, majd a szűrlet desztillációjával különítjük el.

Az V képletű (-)-nopinon-enol-acetát a fenti reakció során a III általános képletű (-)-2,4-diacetoxi-2-norpinénné vagy egy (+)-2,2-diacetoxi-3-norpinénné alakul. Hasonlóképpen, egy V képletű (+)-nopinon egy III általános képletű (+)-2,4-diacetoxi-származékká vagy egy (-)-2,2-diacetoxi-származékká alakul.

Ha a III általános képletű optikailag tiszta izomereként létező 6,6-dimetil-2,4-diacetoxi-2-norpinént és a 6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpinént egy IV általános képletű 5-szubsztituált rezorcinnal reagáltatjuk, egy optikailag tiszta, a II általános képletben bemutatott szerkezetű 4-(4-szubsztituált-2,6-dihidroxifenil)-6,6-dimetil-2-norpinanont kapunk. Részletesebben szólva, mind az előbbieken említett 2,2-diacetoxi-norpinén- vagy a 2,4-diacetoxi-norpinén-származékok optikailag tiszta d- vagy l-izomerjeinek sav jelenlétében kivitelezett reakciója egy 5-szubsztituált rezorcinnal egy optikailag tiszta, a II általános képletben bemutatott szerkezetű 4-(4-szubsztituált-2,6-dihidroxifenil)-6,6-dimetil-2-norpinanont eredményez.

Amikor a fenti képletekben ismertetett szerkezetű vegyületek optikai tisztaságáról beszélünk, akkor csak a molekula norpinanon-részének sztereokémiáját értjük, nem vizsgáljuk az R^4 -csoport sztereokémiáját. Így, abban az esetben, ha R^4 egy olyan csoportot jelent, amelyben aszimmetria-centrum van, a lehetséges sztereoizomereket nem különböztetjük meg.

A fenti eljárás egy előnyös kivitelezési változata szerint a II általános képletű (+)-vegyületeket a III általános képletű (-)-2,4-diacetoxi-2-norpinénekből vagy a (+)-2,2-diacetoxi-3-norpinénekből állítjuk elő. Ugyanakkor, a II általános képletű (-)-vegyületeket a III általános képletű (+)-2,4-diacetoxi-2-norpinénekből vagy a (-)-2,2-diacetoxi-3-norpinénekből állítjuk elő.

A III általános képletű 2,2-diacetoxi-norpinén-származékok és a 2,4-diacetoxi-norpinén-származékok kondenzációs reakcióját a IV általános képletű rezorcinnal úgy végezzük, hogy a körülbelül ekvimoláris mennyiségben jelenlévő fenti reagensekhez körülbelül ekvimoláris mennyiségű savat adunk. Savként használhatunk protikus savakat, mint például hidrogénkloridot, kénsavat, foszforsavat, para-toluol-szulfonsavat vagy para-bróm-toluol-szulfonsavat, továbbá Lewis-savakat, mint például bórttrifluoridot, ónkloridot, vagy bórttribromidot. Savként előnyösen para-toluol-szulfonsavat használunk.

A reakciót előnyösen egy nem reakcióképes szerves oldószerrel készült reakcióelegyben végezzük. Oldószerként használhatunk például halogénezett szénhidrogéneket, mint például kloroformot, diklórmetánt, klóretánt, 1,2-diklórétánt vagy 1,1-dibrómétánt; aromás vegyületeket, mint például benzolt, toluolt, klórbenzolt, m-xilolt vagy p-xilolt; étereket, mint például dietil-étert vagy alifás oldószereket, mint például hexánt.

A II általános képletű vegyületeket -50 °C és 80 °C közötti, előnyösen 0 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten állítjuk elő. A legelőnyösebb reakcióhőmérséklet általában a szobahőmérséklet - 30 °C. A reakció általában 2-4 óra alatt lejátszódik, bár egyes különleges esetekben egy óra,

de még 72 órás reakcióidő is lehetséges. A reakció ideje természetesen függ a reakcióhőmérséklettől.

Így például körülbelül ekvimoláris mennyiségű optikailag tiszta, III általános képletű norpinén-származékot, például (+)-6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpinént és egy IV általános képletű 5-szubsztituált rezorcinnal, például 5-n-pentil-rezorcinnal elegyítünk egy nem reakcióképes szerves oldószerrel, például benzollal készült reakcióelegyben, az elegyet 25 °C hőmérsékleten egy ekvimoláris mennyiségű protikus sav, például kénsav jelenlétében 4 órán át keverjük. Ennek a reakciónak a terméke az optikailag tiszta (+)-4-(4-n-pentil-2,6-dihidroxi-fenil)-6,6-dimetil-2-norpinanon. Ezeket a vegyületeket könnyen elkülöníthetjük oly módon, hogy enyhe bázissal, például nátriumhidrogén-karbonáttal mossuk a reakcióelegyet, majd eltávolítjuk az oldószert. Az így előállított II általános képletű 4-(4-szubsztituált-2,6-dihidroxi-fenil)-6,6-dimetil-2-norpinanonok kristályos, szilárd anyagok, amelyeket, ha szükséges, rutin-eljárásokkal, például oldószerekből, mint például benzolból, hexánból, ciklohexánból, oktánból vagy más hasonló oldószerekből való újrakristályosítással tovább tisztíthatunk.

A fenti eljárással például a következő optikailag aktív 4-(4-szubsztituált-2,6-dihidroxi-fenil)-6,6-dimetil-2-norpinanonokat állíthatjuk elő:

(+)-4-(4-n-oktil-2,6-dihidroxi-fenil)-6,6-dimetil-2-norpinanon;

(—)-4-[4-(1-metil-hexil)-2,6-dihidroxi-fenil]-6,6-dimetil-2-norpinanon;

(—)-4-[4-(1,2-dimetil-butil)-2,6-dihidroxi-fenil]-6,6-dimetil-2-norpinanon;

(+)-4-[4-(3-hexenil)-2,6-dihidroxi-fenil]-6,6-dimetil-2-norpinanon;

és az ehhez hasonlóak.

A fentiek szerint előállított II általános képletű 4-(4-szubsztituált-2,6-dihidroxi-fenil)-6,6-dimetil-2-norpinanonokat ezután az I általános képletű 6a,10a-cisz-1-hidroxi-3-szubsztituált-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-onok vagy a 6a,10a-transz-1-hidroxi-3-szubsztituált-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-onok optikailag aktív izomerjeivé alakítjuk át.

A (+)-norpinanon reakciójával egy (—)-hexahidro-dibenzo-piranon, míg a (—)-norpinanon reakciójával egy (+)-hexahidro-dibenzo-piranon keletkezik. A reakció sav jelenlétében, általában egy nem reakcióképes szerves oldószerben gyorsan végbemegy.

Oldószerként előnyösen használhatjuk a halogénezett szénhidrogéneket, mint például a kloroformot, diklórmétánt, 1,2-dibrómetánt vagy a klórpropánt; az aromás oldószereket, mint például a benzolt, toluolt, klórbenzolt vagy a xilolt és az alkoholokat, mint például az etanolt.

Az I általános képletű vegyületek előállításakor protikus savakat és Lewis-savakat egyaránt használhatunk. Abban az esetben, ha protikus savat adunk a reakcióelegyhez, a termék elsősorban egy optikailag tiszta cisz-izomer; ha egy Lewis-savat használunk, úgy a termék elsősorban transz-alakban létezik.

Az I általános képletű vegyületeket 0 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten állítjuk elő. Általában, ha protikus savval végezzük a reakciót, az előnyös hőmérséklet 30 °C és 80 °C közé, a Lewis-sav használata esetén az előnyös reakcióhőmérséklet 0 °C és 30 °C közé esik. Ugyanakkor a reakció végbemegy mindkét esetben a megadott hőmérséklet-intervallumokon kívül eső hőmérsékleteken is. A teljes át-

alakuláshoz általában 8—36 óra szükséges. Gyakran elegendő a rövidebb reakcióidő, esetenként hosszabb reakcióidő szükséges, ez részben a reakcióhőmérséklettől függ.

Az I általános képletű reakciótermék elkülönítését úgy végezzük, hogy a reakcióelegyet a nem reagált sav eltávolítására például vizes nátriumhidrogén-karbonát oldattal mossuk, majd eltávolítjuk az oldószert. Az így kapott termék tisztítását ismert kromatográfias módszerekkel végezzük, amikor a 6a,10a-cisz-hexahidro-dibenzo-piranon elkülönül a 6a,10a-transz-származéktól.

A norpiranon-származékok átalakítását a megfelelő I általános képletű hexahidro-dibenzo-piranonokká úgy végezzük, hogy a norpiranont 1—10, előnyösen 1—3 ekvimoláris mennyiségű savval reagáltatjuk.

A 6a,10a-cisz-hexahidro-dibenzo-piranon szükség esetén átalakítható alumíniumkloriddal kivitelezett reakcióval a megfelelő 6a,10a-transz-izomerré.

A találmány szerinti eljárással előállított 6a,10a-cisz-hexahidro-dibenzo-piranonok azon felül, hogy maguk is farmakológiailag aktív vegyületek, köztes vegyületként felhasználhatók a valamivel aktívabb 6a,10a-transz-izomerek előállítására. Az ilyen 6a,10a-transz-izomerek (—)-izomerjei különös jelentőséggel bírnak a depressziós és szorongásos betegek kezelésékor. A fenti 6a,10a-transz-izomerek (+)-izomerjei különösen értékes intermediér vegyületek. Így például a transz-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-on (+)-izomerje a 9-oxocsoporton redukálható, amikor megkapjuk az egerek aktivitásának megfigyelésén alapuló standard mérések szerint az emlősök központi idegrendszerére jelentős mértékben ható (+)-transz-1,9R-dihidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piránt.

A II általános képletű 4-(4-szubsztituált-2,6-dihidroxi-fenil)-6,6-dimetil-2-norpinanonok elkülönítése lényegében véve nem szükséges, mivel a III általános képletű optikailag aktív 6,6-dimetil-2,4-diacetoxi-2-norpinének és a 6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpinének egy lépésben átalakíthatók egy optikailag aktív cisz-1-hidroxi-3-szubsztituált-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-onná, vagy egy optikailag aktív 6a,10a-transz-hexahidro-dibenzo-piranonná. Így például, ha egy 2,4-diacetoxi-2-norpinén-származékot vagy egy 2,2-diacetoxi-3-norpinén-származékot egy protikus sav, mint például para-toluol-szulfonsav jelenlétében, egy nem reakcióképes szerves oldószerrel, például kloroformmal készült reakcióelegyben 12—36 órán át 30 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten egy 5-szubsztituált rezorcinnal reagáltatunk, úgy elsősorban egy optikailag aktív cisz-1-hidroxi-3-szubsztituált-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ont kapunk.

Hasonlóképpen, ha egy optikailag aktív 2,4-diacetoxi-2-norpinént vagy egy 2,2-diacetoxi-3-norpinént egy Lewis-sav, mint például bórt trifluorid jelenlétében, egy nem reakcióképes szerves oldószerrel, például kloroformmal készült reakcióelegyben 0 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten, 8—16 órán át egy 5-szubsztituált rezorcinnal reagáltatunk, úgy elsősorban optikailag aktív transz-1-hidroxi-3-szubsztituált-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ont kapunk.

Amíg a III általános képletű, a fentiekben ismertetett norpinén-származékokat a reakcióörülmények megfelelő megválasztásával egy lépésben optikailag aktív 6a,10a-cisz- és 6a,10a-transz-hexahidro-dibenzo-piranonokká alakíthatjuk át, valószínűnek látszik, hogy a reakció min-

den esetben a II általános képletű és az előzőekben ismertett optikailag aktív 4-(4-szubsztituált-2,6-dihidroxi-fenil)-6,6-dimetil-2-norpinanonokon, mint köztes termékeken át zajlik le.

A diacetoxi-norpinén-származékok és az 5-szubsztituált-rezorcinok közötti reakciót előnyösen oly módon végezzük, hogy a norpinanon köztes terméket izoláljuk és tisztítjuk, majd ezt követően alakítjuk át a megfelelő hexahidro-dibenzo-piranonná. Ez az előnyös eljárásváltozat szükségtelessé teszi az egy lépéses reakcióban a diacetoxi-norpinénekből keletkező hexahidro-dibenzo-piranonok nagymértékű tisztítását, ugyanis a közvetlen átalakulás során általában kismennyiségű terpén-szennyezőanyagok maradnak a termékben, amelyek eltávolítása nehézkes.

Ahogy azt az előzőekben már röviden ismertettük, a találmány szerinti eljárással előállított bizonyos hexahidro-dibenzo-piranonokat felhasználhatjuk az emlősök érzéstelenítésére, a szorongás és a depresszió, továbbá a központi idegrendszerrel összefüggő tünetek kezelésére. A cisz-1-hidroxi-3-szubsztituált-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-on dl-racém elegyként farmakológiailag értékes vegyület, ugyanakkor a megfelelő dl-transz-izomerek általában valamivel hatásosabbak biológiailag. Az ilyen 6a,10a-cisz- és 6a,10a-transz-hexahidro-piranonoknak a találmány szerinti eljárással elkülönített d- és l-optikai izomerjeit vagy mint szorongás- és depresszió-ellenes vegyületeként, vagy mint köztes terméket használjuk fel. A találmány szerinti eljárással elkülönített, farmakológiailag aktív cisz- és transz-hexahidro-dibenzo-piranonok optikai izomerjeit hasonlóképpen használjuk fel, mint az előzőekben már ismertett közleményekben leírt megfelelő racém elegyeket.

A találmány szerinti eljárást a továbbiakban részletes példákkal szemléltetjük. A példák nem szűkítik a találmány oltalmi körét, csak szemléltető jellegűek.

1. példa

A (—)-6,6-dimetil-2,4-diacetoxi-2-norpinén előállítás

250 ml vízmentes benzolban 18,0 g (—)-nopinon-enol-acetátot oldunk, majd keverés közben, nitrogénatmoszféra alatt, egy adagban 48,8 g csökkentett nyomáson. foszforpentoxid és káliumhidroxid felett szárított ólom-tetraacetátot adunk az oldathoz. Forrásig hevítjük a reakcióelegyet és 18 órán át visszafolyató hűtő alatt keverjük. Ezután szobahőmérsékletre hűtjük, szűrjük, a szűrletet 10%-os vizes nátriumhidrogén-karbonát oldattal, ezt követően vízzel mossuk, majd vízmentesítjük, az oldószert csökkentett nyomáson kivitelezett desztillációval eltávolítjuk. Átlátszó folyadékként 23,5 g nyersterméket kapunk. Ezt az anyagot desztillálva 9,3 g (—)-6,6-dimetil-2,4-diacetoxi-2-norpinénhez jutunk. A vegyület forráspontja 115—118 °C (5 Hgmm).

$[\alpha]_D^{20}$: -89,7° (konc.: 1,0, kloroformban).

H^1 mágneses magrezonancia spektrum ($CDCl_3$):

δ : 5,25 (multiplett, 2H)

δ : 2,4 (multiplett, 4H)

δ : 2,1 (szingulett, 3H)

δ : 2,0 (szingulett, 3H)

δ : 1,35 (szingulett, 3H)

δ : 1,0 (szingulett, 3H)

Az előállított vegyület infravörös abszorpciós spektrumában (kloroform) a következő hullámhosszakon figyelhetünk meg elnyelési maximumokat: 1730, 1763 cm^{-1} , karbonilsoport.

A vegyület tömegspektruma, m/e: 196 ($M^+ - CH_2 = C = O$).

2. példa

5 A (+)-6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpinén előállítása

250 ml vízmentes benzolban 18,0 g (—)-nopinon-enol-acetátot oldunk, majd keverés közben, nitrogénatmoszféra alatt, egy adagban 48,8 g csökkentett nyomáson. foszforpentoxid és káliumhidroxid felett szárított ólom-tetraacetátot adunk az oldathoz. Forrásig hevítjük a reakcióelegyet, majd visszacsepegő hűtő alatt két órán át keverjük. Ezután szobahőmérsékletre hűtjük, vizes nátriumhidrogén-karbonát oldattal, majd vízzel mossuk, vízmentesítjük, csökkentett nyomáson kivitelezett desztillációval eltávolítjuk az oldószert. A terméket olajos anyagként kapjuk meg. Ezt az olajat desztillálva 9,8 g (+)-6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpinént kapunk.

A vegyület forráspontja 102—103 °C (5 Hgmm).

$[\alpha]_D^{20}$: 33,2° (konc.: 1,0, kloroformban).

Elemanalízis $C_{13}H_{18}O_4$ -re:

számított: C: 65,53; H: 7,61; $COCH_3$: 36,12%;

mért: C: 65,77; H: 7,32; $COCH_3$: 36,56%.

H^1 mágneses magrezonancia spektrum ($CDCl_3$):

δ : 6,4 (multiplett, 2H)

δ : 3,15 (multiplett, 1H)

δ : 2,3 (multiplett, 3H)

δ : 2,1 (szingulett, 6H)

δ : 1,4 (szingulett, 3H)

δ : 1,1 (szingulett, 3H)

A vegyület tömegspektruma, m/e: 196 ($M^+ - 42$).

A vegyület kloroformos oldatában vizsgált infravörös abszorpciós spektrumában a karbonilsoportra jellemző 1750 cm^{-1} hullámhosszon figyelhetünk meg elnyelési maximumot.

3. példa

A (+)-4-[(1,1-dimetil-heptil)-2,6-dihidroxi-fenil]-6,6-dimetil-2-norpinanon előállítás

50 ml, 0,95 g para-toluol-szulfonsav-monohidrátot tartalmazó kloroformban 1,19 g (—)-6,6-dimetil-2,4-diacetoxi-2-norpinént és 1,18 g 5-(1,1-dimetil-heptil)-rezorcinolt oldunk, majd körülbelül 25 °C hőmérsékleten 4 órán át állni hagyjuk a reakcióelegyet. Ezután 100 ml dietil-éterrel hígítjuk az elegyet, a kapott oldatot 10%-os vizes nátriumhidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel mossuk. Vízmentesítjük az oldatot, majd csökkentett nyomáson kivitelezett desztillációval eltávolítjuk az oldószert. Desztillációs maradékként egy szemi-kristályos szilárd terméket kapunk. 25 ml n-hexánnal keverjük a terméket, majd szűrjük a szuszpenziót, amikor szűrési maradékként 1,30 g (+)-4-[(1,1-dimetil-heptil)-2,6-dihidroxi-fenil]-6,6-dimetil-2-norpinanont kapunk.

Az előállított vegyület olvadáspontja: 171—174 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: +55,8° (konc.: 1,0, kloroformban).

Elemanalízis $C_{21}H_{36}O_3$ -ra:

számított: C: 77,38; H: 9,74%;

mért: C: 77,59; H: 9,83%.

H^1 mágneses magrezonancia spektrum ($CDCl_3 + DMSO_{d6}$):

δ : 8,05 (szingulett, 2H, fenolos hidroxilsoport)

δ : 6,35 (szingulett, 2H)

δ : 4,05 (triplett, 1H)

δ : 3,65 (multiplett, 1H)

- δ : 2,45 (multiplett, 5H)
 δ : 1,35 (szingulett, 3H)
 δ : 1,15 (multiplett, 19H)
 δ : 0,95 (szingulett, 3H)

Az előállított vegyület infravörös abszorpciós spektrumában (KBr) a karbonilcsoportra jellemzően az 1668 cm^{-1} hullámhosszon találunk elnyelési maximumot.

Az előállított vegyület tömegspektruma, m/e: 372 (M^+).

A fenti eljárást megismételve 1,18 g (+)-6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpinént (+)-4-[4-(1,1-dimetil-heptil)-2,6-dihidroxi-fenil]-6,6-dimetil-2-norpinanon alakítunk. A termék a 3. példa szerinti eljárással előállított vegyülettel azonos fizikai tulajdonságokkal rendelkezik.

4. példa

A (+)-4-[4-(1,1-dimetil-heptil)-2,6-dihidroxi-fenil]-6,6-dimetil-2-norpinanon előállítása

Szárítócsővel felszerelt lombikba 12,5 ml diklórmetánt töltünk, ebben 238 mg (+)-6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpinént és 236 mg 5-(1,1-dimetil-heptil)-rezorcinolt oldunk. —10 °C hőmérsékletre hűtjük az elegyet, majd 15 mg bótrifluorid-dietil-étert adunk hozzá, 1,5 órán át —10 °C hőmérsékleten keverjük a reakcióelegyet, majd 0 °C hőmérsékletre hagyjuk melegedni. A keverés közben kristályok válnak ki az oldatból. Vízhez öntjük a reakcióelegyet, elkülönítjük a szerves oldószeres fázist, 5%-os vizes nátriumhidrogén-karbonát oldattal mossuk. Ezután vízmentesítjük a szerves oldószeres fázist, majd csökkentett nyomáson desztilláljuk. Desztillációs maradékként egy világossárga színű olajos anyagot kapunk, amit forró hexánban oldunk. Hűtés után 135 mg, szűréssel elkülönített (+)-4-[4-(1,1-dimetil-heptil)-2,6-dihidroxi-fenil]-6,6-dimetil-2-norpinanonot kapunk. Az előállított vegyület azonos a 3. példában ismertetett vegyülettel.

5. példa

A (+)-4-[4-(1,1-dimetil-heptil)-2,6-dihidroxi-fenil]-6,6-dimetil-2-norpinanon előállítása

Hexán és dietil-éter 3:1 arányú elegyének 50 ml-ében 1 g (+)-6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpinént és 1 g 5-(1,1-dimetil-heptil)-rezorcinolt oldunk, az oldat hőmérsékletét szárítócsővel ellátott edényben —40 °C-ra állítjuk be. 0,65 ml dietil-éteres bótrifluoridot adunk az elegyhez, majd —40 °C hőmérsékleten egy órán át keverjük. Ezután, miközben további egy órán át keverjük, 0 °C hőmérsékletre hagyjuk melegedni a reakcióelegyet. Ezután jégre öntjük és dietil-éterrel extraháljuk az oldatot. Két alkalommal 5%-os vizes nátriumhidrogén-karbonát oldattal mossuk a szerves oldószeres fázist, majd nátriumsulfát felett vízmentesítjük. A vízmentes szerves oldat bepárlása után sárga színű olajos terméket kapunk, amit hexán és ciklohexán 3:1 arányú elegyében oldunk. Az oldat hűtésével 0,26 g, a 3. példában előállított vegyülettel azonos (+)-4-[4-(1,1-dimetil-heptil)-2,6-dihidroxi-fenil]-6,6-dimetil-2-norpinanonot kapunk.

6. példa

A (+)-4-[4-(1,1-dimetil-heptil)-2,6-dihidroxi-fenil]-6,6-dimetil-2-norpinanon előállítása

250 ml kloroformban 9,5 g (—)-6,6-dimetil-2,4-diacetoxi-2-norpinént és 18,9 g 5-(1,1-dimetil-heptil)-rezorcinolt oldunk, az oldat hőmérsékletét szárítócsővel ellátott lom-

bikban —20 °C-ra állítjuk be. Ezután 0,5 ml dietil-éteres bótrifluoridot adunk az elegyhez, majd állandó hőmérsékleten 2 órán át keverjük a reakcióelegyet. Ezután 0 °C hőmérsékletre hagyjuk melegedni a reakcióelegyet, majd 100 ml 5%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldathoz öntjük. Dietil-éterrel extraháljuk a vizes elegyet, a szerves oldószeres fázist elkülönítjük, és 5%-os vizes nátriumhidrogén-karbonát oldattal mossuk, nátriumsulfát felett vízmentesítjük, és csökkentett nyomáson desztilláljuk. A desztillációs maradékként kapott olajos anyagot szilikagélen, az eluálást kloroformmal, 1-2% metanolt tartalmazó kloroformmal és végül dietil-éterrel végezve kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciókat szárazra pároljuk és egyesítjük, amikor 3,35 g (+)-4-[4-(1,1-dimetil-heptil)-2,6-dihidroxi-fenil]-6,6-dimetil-2-norpinanonot kapunk (ciklohexán és hexán elegyből való kikristályosítást követően). Az előállított termék a 3. példa szerinti eljárásai, előállított vegyülettel azonos.

7. példa

A (+)-4-[4-(1,1-dimetil-heptil)-2,6-dihidroxi-fenil]-6,6-dimetil-2-norpinanon előállítása

12,5 ml benzolban 238 mg (—)-6,6-dimetil-2,4-diacetoxi-2-norpinént és 236 mg 5-(1,1-dimetil-heptil)-rezorcinolt oldunk, majd 198 mg para-toluol-szulfonsav-monohidráttal adunk az elegyhez. Két órán át a forráspontnak megfelelő hőmérsékleten, visszafolyató hűtő alatt keverjük a reakcióelegyet, majd hűtést követően dietil-éterrel hígítjuk. Három alkalommal 10%-os vizes nátriumhidrogén-karbonát-oldattal mossuk az elegyet, nátriumsulfát felett vízmentesítjük, majd csökkentett nyomáson desztilláljuk. Desztillációs maradékként 439 mg súlyú sárga színű olajos anyagot kapunk. Hexánnal extraháljuk az oldatot, az oldatot szárazra párolva 20 mg (+)-4-[4-(1,1-dimetil-heptil)-2,6-dihidroxi-fenil]-6,6-dimetil-2-norpinanonot kapunk. Ez a vegyület analitikailag azonos a 3. példában előállított vegyülettel.

8. példa

A (+)-4-[4-(1,1-dimetil-heptil)-2,6-dihidroxi-fenil]-6,6-dimetil-2-norpinanon előállítása

12,5 ml 0 °C hőmérsékletű diklórmetánban 340 mg (+)-6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpinént és 330 mg 5-(1,1-dimetil-heptil)-rezorcinolt oldunk, az oldathoz 50 mg dietil-éteres bótrifluoridot adunk. 1,5 órán át keverjük a reakcióelegyet, majd miközben egy órán át keverjük, szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Ezután vízhez öntjük az elegyet, és dietil-éterrel extraháljuk. 5%-os vizes nátriumhidrogén-karbonát-oldattal mossuk a szerves oldószeres fázist, majd vízmentesítjük. A vízmentes oldatot csökkentett nyomáson desztillálva desztillációs maradékként halványsárga színű olajat kapunk, ezt 15 ml hexánnal mossuk, ami után állás közben kicsapódó 98 mg súlyú terméket, a (+)-4-[4-(1,1-dimetil-heptil)-2,6-dihidroxi-fenil]-6,6-dimetil-2-norpinanonot kapjuk.

A folyadékot szilikagélen kromatografálva további mennyiségű termékhez jutunk.

A termék azonos a 3. példa szerinti eljárással előállított vegyülettel.

9. példa

A (+)-4-[4-(1,1-dimetil-heptil)-2,6-dihidroxi-fenil]-6,6-dimetil-2-norpinanon előállítása

12,5 ml szobahőmérsékletű diklórmetánban 119 mg (+)-6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpinént és 118 mg 5-(1,1-dimetil-heptil)-rezorcinolt oldunk, majd 0,05 mg dietil-éteres bórt trifluoridot adunk az elegyhez. 2 órán át keverjük a reakcióelegyet, jégre öntjük, majd nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, végül dietil-éterrel extraháljuk. Nátrium-szulfáttal vízmentesítjük a szerves oldószeres fázist, majd csökkentett nyomáson desztilláljuk, amikor desztillációs maradékként 250 mg olajat kapunk. Az olajos terméket 10 ml hexánból kikristályosítjuk, a kristályokat szűrővel elkülönítjük, amikor 60 mg (+)-4-[4-(1,1-dimetil-heptil)-2,6-dihidroxi-fenil]-6,6-dimetil-2-norpinanont kapunk. A vegyület azonos a 3. példában előállított vegyülettel.

10. példa

A (+)-4-[4-(1,1-dimetil-heptil)-2,6-dihidroxi-fenil]-6,6-dimetil-2-norpinanon előállítása

12,5 ml szobahőmérsékletű benzolban 119 mg (+)-6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpinént és 118 mg 5-(1,1-dimetil-heptil)-rezorcinolt oldunk, majd 0,5 ml dietil-éteres bórt trifluoridot adunk az elegyhez. 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük a reakcióelegyet, majd a 9. példában megadottak szerint elkülönítjük a 3. példában előállított termékkel azonos (+)-4-[4-(1,1-dimetil-heptil)-2,6-dihidroxi-fenil]-6,6-dimetil-2-norpinanont.

11. példa

A (+)-4-(4-n-pentil-2,6-dihidroxi-fenil)-6,6-dimetil-2-norpinanon előállítása

50 ml szobahőmérsékletű kloroformban 1,19 g (-)-6,6-dimetil-2,4-diacetoxi-2-norpinént és 0,9 g 5-n-pentil-rezorcinolt oldunk, majd 0,95 g para-toluol-szulfonsav-monohidrátot adunk a reakcióelegyhez. Három órán át szobahőmérsékleten keverjük a reakcióelegyet, majd 100 ml dietil-éterhez öntjük. Két alkalommal nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és egyszer telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk az elegyet. Nátriumsulfát felett vízmentesítjük a szerves oldószeres fázist, majd szárazra pároljuk. A desztillációs maradékként kapott olajat szilikagélen, az eluálást kloroformmal, majd növekvő mennyiségű, de maximálisan 2% metanolt tartalmazó kloroformmal végezve kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítve 1,08 g (+)-4-(4-n-pentil-2,6-dihidroxi-fenil)-6,6-dimetil-2-norpinanont kapunk.

$[\alpha]_D^{20}$: +41,6° (konc.: 1,0, kloroformban).

12. példa

A (+)-4-(4-n-pentil-2,6-dihidroxi-fenil)-6,6-dimetil-2-norpinanon előállítása

A 11. példában megadott eljárást ismételjük meg, kiindulási vegyületté 1,19 g (+)-6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpinént választunk. Termékként 810 mg, a 11. példában kapott vegyülettel analitikailag azonos (+)-4-(4-n-pentil-2,6-dihidroxi-fenil)-6,6-dimetil-2-norpinanont kapunk.

13. példa

A (-)-cisz-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-on előállítása

25 ml, 190 mg para-toluol-szulfonsav-monohidrátot tartalmazó kloroformban 372 mg, a 3. példa szerinti eljárással előállított (+)-4-[4-(1,1-dimetil-heptil)-2,6-dihidroxi-fenil]-6,6-dimetil-2-norpinanont oldunk, forráspontra hevítjük az oldatot, majd visszacsepegő hűtő alatt 24 órán át keverés közben folytatjuk a forralást. Ezután szobahőmérsékletre hűtjük, 25 ml vízzel hígítjuk, és 25 ml dietil-éterrel többször extraháljuk. Egyesítjük az éteres extraktumokat, először 10%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel mossuk, vízmentesítjük, végül csökkentett nyomáson kivitelezett desztillációval eltávolítjuk az oldószert. Desztillációs maradékként egy fehér színű habot kapunk, amelynek súlya 380 mg. Ezt a nyersterméket kereskedelmi minőségű Woelm II szilikagéllal töltött oszlopon, az eluálást 5% dietil-étert tartalmazó benzollal végezve kromatografáljuk. A megfelelő frakciókat egyesítjük, desztilláljuk, amiután 228 mg (-)-cisz-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ont kapunk.

Az előállított vegyület olvadáspontja: 139,5—141 °C. $[\alpha]_D^{20}$: -50,0° (konc.: 1,0, kloroformban).

A vegyület tömegspektruma, m/e: C₂₁H₃₀O₄-ra számítva: 372,2664; mért: 372,2665.

14. példa

A (-)-cisz-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-on előállítása

A 13. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy az extraktumok desztillációja után kapott habos desztillációs maradékot szilikagélen, az eluálást benzollal és kismennyiségű dietil-étert tartalmazó benzollal végezve kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciók desztillációja után desztillációs maradékként 200 mg, a 13. példában előállított termékkel azonos (-)-cisz-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ont kapunk, továbbá 100 mg-nyi mennyiségű, megfelelő (-)-transz-hexahidro-dibenzo-piranont. Ez utóbbi vegyület azonos az alábbiakban, a 18. példában ismertetett eljárással előállított vegyülettel.

15. példa

A (-)-cisz- és a (-)-transz-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-on előállítása

A 13. példában megadott eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy oldószerként 25 ml benzolt használunk, és a reakcióelegyet csak 4 órán át forraljuk visszacsepegő hűtő alatt. Az oldószer bepárlása után 455 mg, közelítőleg azonos mennyiségű cisz- és transz-izomert tartalmazó terméket kapunk. A nyersterméket szilikagélen, az eluálást legfeljebb 3% etilacetátot tartalmazó benzollal végezve kromatografáljuk. A megfelelő frakciók bepárlása után 140 mg, gyakorlatilag tiszta transz-izomert és 154 mg, gyakorlatilag tiszta cisz-izomert kapunk. A két vegyület sorrendben analitikailag azonos a 18., illetve a 13. példában előállított vegyületekkel.

16. példa

A (-)-cisz- és a (-)-transz-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-on előállítása

25 ml etanol és 25 ml 6N hidrogénklorid elegyében 300 mg (+)-4-[4-(1,1-dimetil-heptil)-2,6-dihidroxi-fenil]-6,6-dimetil-2-norpinanont oldunk, majd 16 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, és keverjük a reakcióelegyet. Ezután lehűtjük, és a 13. példában megadott eljárás szerint tisztítjuk. Desztillációs maradékként végül egy olajos terméket kapunk, amit hexánból kikristályosítva 20 mg, a vékonyrétegekromatográfiás vizsgálat szerint 1:1 arányban cisz- és transz-izomert tartalmazó, analitikailag sorrendben a 13. és a 18. példában előállított vegyülettel azonos terméket kapunk.

17. példa

A (-)-cisz- és a (-)-transz-1-hidroxi-3-n-pentil-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-on előállítása

25 ml kloroformban 632 mg, a 11. példa szerinti eljárással előállított (+)-4-(4-n-pentil-2,6-dihidroxi-fenil)-6,6-dimetil-2-norpinanont oldunk, majd 380 mg para-toluolszulfonsav-monohidrátot adunk az oldathoz. 24 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk a reakcióelegyet. A reakcióelegy analízise szerint a kiindulási vegyület közel azonos mennyiségű (-)-cisz- és (-)-transz-1-hidroxi-3-n-pentil-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ont tartalmazó terméké alakult. A reakcióelegyet a 13. példában megadottak szerint dolgozzuk fel, a terméket habos anyagként kapjuk meg.

18. példa

A (-)-transz-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-on előállítása

25 ml kloroformban 372 mg (+)-4-[4-(1,1-dimetil-heptil)-2,6-dihidroxi-fenil]-6,6-dimetil-2-norpinanont oldunk, az oldathoz egy adagban 1,0 ml ónkloridot adunk. 25 °C hőmérsékleten 16 órán át keverjük a reakcióelegyet, majd 50 g jégre öntjük. Többször 25 ml dietil-éterrel extraháljuk a vizes reakcióelegyet, egyesítjük az éteres frakciókat, 2N hidrogénklorid oldattal, majd 5%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk az oldatot. Ezután vízzel csökkentett nyomáson desztilláljuk. Desztillációs maradékként 378 mg súlyú habos terméket kapunk. Ezt az anyagot Woelm II szilikagélén, az eluálást benzollal végezve kromatografáljuk. A vékonyrétegekromatográfiás vizsgálat szerint egy komponenst tartalmazó frakciókat egyesítjük, az egyesített oldatot desztilláljuk, amikor desztillációs maradékként 305 mg (-)-transz-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ont kapunk.

$[\alpha]_D^{25}$: -52,3° (konc.: 1,0, kloroformban).

A vegyület molekulasúlya a tömegspektrum szerint $C_{24}H_{30}O_3$ -ra számítva: 372,2664; m/e mért: 372,2667.

A vékonyrétegekromatográfiás vizsgálat szerint különböző vegyületet tartalmazó eluátumokat is egyesítjük, desztilláljuk, amikor desztillációs maradékként 55 mg

(-)-cisz-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ont kapunk.

$[\alpha]_D^{25}$: -50° (konc.: 1,0, kloroformban).

19. példa

A (-)-cisz- és a (-)-transz-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-on előállítása

10 mg (+)-4-[4-(1,1-dimetil-heptil)-2,6-dihidroxi-fenil]-6,6-dimetil-2-norpinanont 1 ml, dietil-éteres bórtrifluoridral reagáltatunk egy órán át, visszafolyató hűtő alatt forralva a reakcióelegyet. Ezután jégre öntjük az elegyet, és dietil-éterrel extraháljuk, ezt követően 5%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk a szerves oldószeres fázist. Víztmentesítjük, desztillációval eltávolítjuk az oldószert, a száraz desztillációs maradékot vékonyrétegekromatográfiásan vizsgáljuk. Az analízis adatai szerint a termék a 18., ill. a 13. példában előállított izomerek 3:1 arányú elegyéből áll.

20. példa

A (-)-cisz- és a (-)-transz-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-on előállítása

A 19. példában kiindulási anyagként használt norpinanon 50 mg-nyi mennyiségét 5 ml diklórmetánban szuszpendáljuk, majd 0,2 ml ónkloridot adunk a szuszpenzióhoz. 20 órán át szobahőmérsékleten keverjük a reakcióelegyet, amiután a vékonyrétegekromatográfiás vizsgálat szerint a norpinanon a 18. és a 13. példában előállított transz-, illetve cisz-izomerek 9:1 arányú elegyévé alakult át.

21. példa

A (-)-cisz- és a (-)-transz-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-on előállítása

A 20. példa szerinti eljárást ismételtük meg, azzal a különbséggel, hogy a reakcióelegyet benzollal készítjük, és először 2 órán át szobahőmérsékleten, majd 4 órán át visszafolyató hűtő alatt forrásponton, végül 16 órán át újra szobahőmérsékleten keverjük. A vékonyrétegekromatográfiás vizsgálat szerint a kiindulási vegyület a 18., illetve a 13. példában előállított transz- és cisz-izomerek 9:1 arányú elegyévé alakult át: az átalakulás 100%-os.

22. példa

A (-)-cisz- és a (-)-transz-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-on előállítása

5 ml diklórmetánban 50 mg (+)-4-[4-(1,1-dimetil-heptil)-2,6-dihidroxi-fenil]-6,6-dimetil-2-norpinanont oldunk, majd 0,2 ml dietil-éteres bórtrifluoridot adunk az oldathoz. Egy órán át szobahőmérsékleten keverjük a reakcióelegyet, majd további 0,2 ml dietil-éteres bórtrifluoridot adunk hozzá. 4 órán át keverjük az elegyet, majd vékonyrétegekromatográfiával vizsgáljuk. A vizsgálat szerint a norpinanon elsősorban a 18. példában előállított transz-izomerré alakult át, igen kismennyiségű, a 13. példában előállított cisz-izomerrel azonos vegyület van jelen.

23. példa

A (-)-cisz- és a (-)-transz-1-hidroxi-3-n-pentil-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-on előállítása

632 mg (+)-4-(4-n-pentil-2,6-dihidroxi-fenil)-6,6-dimetil-2-norpinanont 780 mg ónkloriddal reagáltatunk szobahőmérsékleten, 6 órán át. A vékonyrétegekromatográfiás vizsgálat szerint a kiindulási norpinanon-vegyület cisz- és transz-hexahidro-dibenzo[b,d]piranonokká alakult át, a túlsúlyban jelenlévő termék a transz-izomer. A reakcióelegyet a 13. példában megadott eljárás szerint dolgozzuk fel, amikor habos terméként 622 mg terméket kapunk.

24. példa

A (-)-transz-1-hidroxi-3-n-pentil-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-on előállítás

A 17. és a 23. példában előállított vegyületeket külön-külön 25 ml diklórmetánban oldjuk, majd 2 g vízmentes alumíniumkloridot adunk mindegyik oldathoz. 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük a reakcióelegyet, majd jégre öntjük, és dietil-éterrel hígítjuk. A szerves oldószeres fázisokat először vízzel, majd 10%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, ezt követően vízmentesítjük, és csökkentett nyomáson desztilláljuk. Olajos desztillációs maradékként mindkét esetben 560 mg terméket kapunk. Egyesítjük őket, és szilikagélen kivitelezett kromatográfiával, az eluálást hexán és dietil-éter 1:1 arányú elegyével végezve tisztítjuk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és desztilláljuk. Száraz desztillációs maradékként 333 mg terméket kapunk, ezt dietil-éterben oldjuk, az oldatot egy órán át 1N nátriumhidroxid oldattal mossuk. Nátriumszulfáttal vízmentesítjük a szerves oldószeres fázist, majd csökkentett nyomáson desztilláljuk. Desztillációs maradékként 297 mg, gyakorlatilag tiszta (-)-transz-1-hidroxi-3-n-pentil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ont kapunk.

$[\alpha]_D^{25}$: -37,3° (konc.: 1,0, kloroformban).

A következő példákban a hexahidro-dibenzo-piranonoknak a III általános képletben bemutatott norpinanonokból való, egy lépésben történő előállítását szemléltetjük.

Érthető módon, ezek a példák nem szűkítik a találmány oltalmi körét, csupán szemléltető jellegűek, példák a találmány szerinti eljárás lehetséges alkalmazásaira.

25. példa

A (-)-transz-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-on előállítás

50 ml, 10,2 g dietil-éteres bőrtrifluoridot tartalmazó diklórmetánban 2,38 g (-)-6,6-dimetil-2,4-diacetoxi-2-norpinént és 2,76 g 5-(1,1-dimetil-heptil)-rezorcinnolt oldunk, a reakcióelegyet 0 °C hőmérsékletű jégfürdőben egy órán át keverjük. Ezután 25 °C-ra melegítjük a reakcióelegyet, és további 12 órán át keverjük. 25 g jégre öntjük, és a kapott vizes elegyet dietil-éterrel extraháljuk. Elkülönítjük a szerves oldószeres fázist, 10%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, vízmentesítjük, végül csökkentett nyomáson kivitelezett desztillációval eltávolítjuk az oldószert. Barna színű olajos anyagként 4,1 g terméket kapunk. Ezt Woelm II szilikagélen kivitelezett oszlop-kromatográfiával tisztítjuk, az eluálást benzollal végezzük. A frakciókat vékonyrétegekromatográfiával vizsgáljuk, a terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, az oldószert desztillációval eltávolítjuk. Desztillációs maradékként 1,06 g szintelen, olajos anyagot kapunk, ami a (-)-transz-

-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-onnal azonos.

$[\alpha]_D^{25}$: -47,5° (konc.: 1,0, kloroformban).

A fentiekben megadottak szerint eljárva (+)-6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpinént dietil-éteres bőrtrifluorid jelenlétében 5-(1,1-dimetil-heptil)-rezorcinnal reagáltatunk, amiután (-)-transz-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ont kapunk.

A következőkben megadjuk az I általános képletben ismertett szerkezetű cisz-származékok átalakítását transz-származékokká.

26. példa

A (-)-transz-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-on előállítás

5 ml, 77 mg alumíniumkloridot tartalmazó diklórmetánban 77 mg (-)-cisz-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ont oldunk, az oldatot 25 °C hőmérsékleten 4 órán át keverjük. Ezután 20 g jeget adunk a reakcióelegyhez, és dietil-éterrel extraháljuk a vizes oldatot. Egyesítjük az éteres extraktumokat, 2N hidrogénkloriddal, majd 10%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, végül vízzel mossuk az egyesített extraktumot, vízmentesítjük, és csökkentett nyomáson desztilláljuk. Desztillációs maradékként 75 mg olajos anyagot kapunk. Ezt vékony szilikagél réteggel bevont üveglapon kromatografáljuk. A fő komponens 20%-os benzolos etilacetáttal eluáljuk, az eluátum desztillációja után desztillációs maradékként 54 mg (-)-transz-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ont kapunk.

$[\alpha]_D^{25}$: -53,8° (konc.: 1,0, kloroformban).

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az I. általános képletű hexahidro-piranonok egy optikai izomerjének — előnyösen (+)-izomerjének — előállítására, ahol az I általános képletben a 6a- és 10a-helyzetű hidrogénatomok vagy cisz- vagy transz-konformációjuk lehetnek; továbbá ahol R⁴ 5—10 szénatomos alkil-csoport, azzal jellemezve, hogy egy II általános képletű optikailag aktív norpinanon-származékot — előnyösen (-)-izomerjét —, ahol R⁴ a fentiekben megadott jelentésű, savval reagáltatunk, adott esetben oldószer jelenlétében.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót 0 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy savként egy protikus savat használunk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót 30 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy savként para-toluol-szulfonsavat használunk.

6. A 2. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy savként egy Lewis-savat használunk.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót 0 C° és 30 C° között végezzük.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy savként ónkloridot használunk.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót egy halogénezett vagy aromás oldószerrel készült reakcióelegyben végezzük.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót 0 C° és 80 C° közötti hőmérsékleten végezzük.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy savként egy protikus savat használunk.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót 30 C° és 80 C° közötti hőmérsékleten végezzük.

13. A 10. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy savként egy Lewis-savat használunk.

14. A 13. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót 0 C° és 30 C° közötti hőmérsékleten végezzük.

15. A 12. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy egy olyan II általános képletű vegyületet, amely (+)-izomer és ahol a II általános képletben R⁴ egy 5—10 szénatomos alkilcsoport, savval reagáltatunk.

16. A 14. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy egy olyan II általános képletű vegyületet, amely egy (+)-izomer és ahol a II általános képletben R⁴ egy 5—10 szénatomos alkilcsoport, savval reagáltatunk.

17. Az 1—16. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy egy II általános képletű vegyületet, amely (+)-izomer és ahol a II általános képletben R⁴ egy 1,1-dimetil-heptil-csoport, savval reagáltatunk.

18. A 17. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy savként para-toluol-szulfonsavat használunk.

19. A 18. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót kloroformban végezzük.

20. A 19. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót a reakcióelegy forráspontjának megfelelő hőmérsékleten végezzük.

21. A 18. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót benzollal készült reakcióelegyben végezzük.

22. A 21. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót a reakcióelegy forráspontjának megfelelő hőmérsékleten végezzük.

23. A 17. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy savként hidrogénkloridot használunk.

24. A 23. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót etanollal készült reakcióelegyben végezzük.

25. A 24. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót a reakcióelegy forráspontjának megfelelő hőmérsékleten végezzük.

5 26. A 17. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy savként ónkloridot használunk.

27. A 26. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót kloroformmal készült reakcióelegyben végezzük.

10 28. A 27. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót szobahőmérsékleten végezzük.

29. A 26. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót diklórmétánnal készült reakcióelegyben végezzük.

15 30. A 29. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót szobahőmérsékleten végezzük.

20 31. A 26. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót benzollal készült reakcióelegyben végezzük.

32. A 31. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót szobahőmérséklet és a reakcióelegy forráspontjának megfelelő hőmérséklet között végezzük.

25 33. A 17. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy savként bórtrifluoridot használunk.

30 34. A 33. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy oldószert nem használunk.

35. A 34. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót az elegy forráspontjának megfelelő hőmérsékleten végezzük.

35 36. A 33. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót diklórmétánnal készült reakcióelegyben végezzük.

37. A 36. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót szobahőmérsékleten végezzük.

40 38. Az 1—16. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy egy II általános képletű vegyületet, amely (+)-izomer és ahol R⁴ egy n-pentil-csoport, savval reagáltatunk.

45 39. A 38. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy savként para-toluol-szulfonsavat használunk.

40. A 39. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót kloroformmal készült reakcióelegyben végezzük.

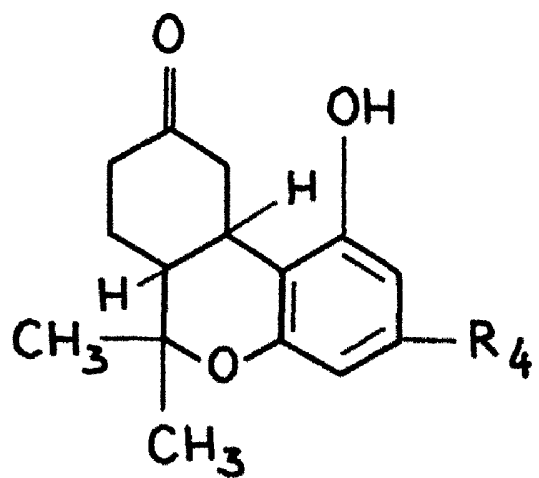
50 41. A 40. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót a reakcióelegy forráspontjának megfelelő hőmérsékleten végezzük.

42. A 38. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy savként ónkloridot használunk.

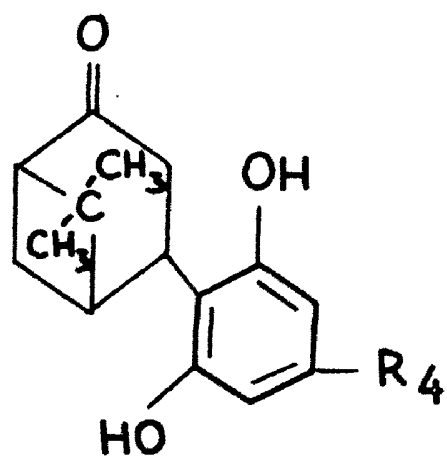
55 43. A 42. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy oldószert nem használunk.

44. A 43. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót szobahőmérsékleten végezzük.

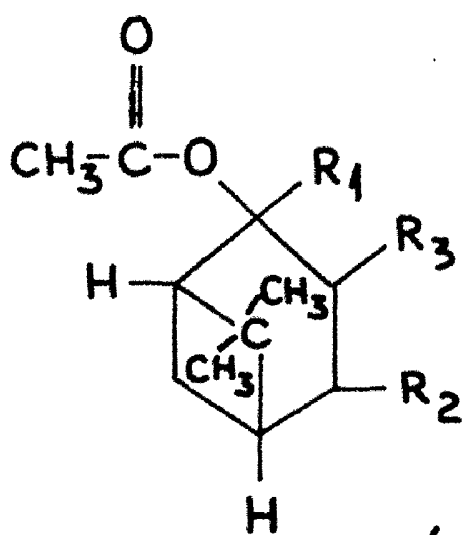
I db. ábraoldal



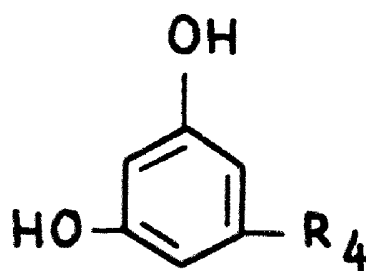
(I)



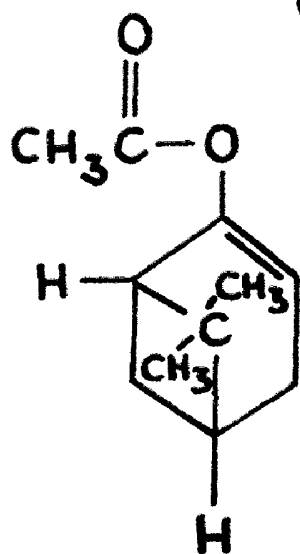
(II)



(III)



(IV)



(V)