



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

208493

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 311/80

- (22) Přihlášeno 22 03 79
(21) (PV 1899-79)
- (32) (31)(33) Právo přednosti od 31 03 78
(892350) Spojené státy americké
- (40) Zveřejněno 31 12 80
- (45) Vydáno 15 04 84

- (72) Autor vynálezu RYAN CHARLES WILBUR, INDIANAPOLIS, INDIANA (Sp. st. a.)
(73) Majitel patentu ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, INDIANA (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby 6a,10a-cis-hexahydrodibenzo[b,d]pyran-9-onů

1

Vynález se týká způsobu výroby 6a,10a-cis-hexahydrodibenzo[b,d]pyran-9-onů.

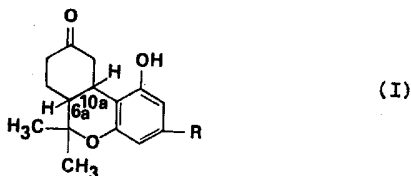
Reakcí 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu s 5-substituovaným resorcinolem v přítomnosti katalyzátoru vzniká 6a,10a-cis-1-hydroxy-3-subst.-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on.

Nabilon je generický název pro 6a,10a-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on. Nabilon patří do skupiny trans-hexahydrodibenzopyranonů, o nichž bylo v poslední době zjištěno, že jsou zvláště užitečné k léčbě úzkostných stavů, depresí a příbuzných poruch centrálního nervového systému (viz patentní spisy US č. 3 928 598, 3 944 673 a 3 953 603). Vzhledem k potenciální klinické upotřebitelnosti nabilonu a příbuzných dibenzopyranonů bylo vynaloženo velké úsilí k nalezení zlepšených a alternativních způsobů výroby těchto látek.

Původní syntéza 6a,10a-trans-hexahydrodibenzopyranonů je nevýhodná v tom ohledu, že probíhá v několika stupních a vede k nízkým celkovým výtěžkům, a kromě toho při ní vznikají směsi 6a,10a-cis- a 6a,10a-trans-isomerů, jejichž oddělování je poněkud obtížné (viz patentní spis US č. 3 507 885). V poslední době byla objevena řada relativně jednoduchých jedno-
stupňových syntéz, 6a,10a-cis-hexahydrodibenzopyranonů [shrnutí těchto syntéz je provedeno v práci: Archer a spol., J. Org. Chem., 42, 2 277 (1977)]. Zatímco jednostupňová syntéza 6a,10a-trans-hexahydrodibenzopyranonů z relativně jednoduchých a laciných výchozích materiálů nebyla dosud objevena, je způsob účelného převádění 6a,10a-cis-isomerů na odpovídající 6a,10a-trans-isomery již k dispozici (viz patentní spis US č. 4 054 582).

Vynález popisuje alternativní způsob přípravy 6a,10a-cis-hexahydrodibenzopyranonů, kteréžto sloučeniny představují meziprodukty pro přípravu biologicky aktivnějších 6a,10a-trans-isomerů, například nabilonu.

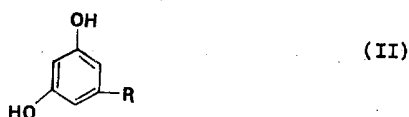
V souhlase s tím je předmětem vynálezu způsob výroby 6a,10a-cis-hexahydrodibenzo[b,d]-pyran-9-onů obecného vzorce I



ve kterém

R znamená alkylovou skupinu s 5 až 10 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu s 5 až 8 atomy uhlíku,

a kde vodíkové atomy v polohách 6a a 10a jsou ve vzájemném uspořádání cis, vyznačující se tím, že se 5-substituovaný resorcinol obecného vzorce II



ve kterém

R má shora uvedený význam,

nechá reagovat s 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onem vzorce III



v přítomnosti fluoridu boritého nebo chloridu ciničitého v nereaktivním organickém rozpouštědle při teplotě od -30 do 100 °C, po dobu od 0,5 do 8 hodin.

Výhodné provedení způsobu podle vynálezu spočívá v reakci 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu s 5-(1,1-dimethylheptyl)resorcinolem v přítomnosti chloridu ciničitého v dichlormethanu, vedoucí ke vzniku 6a,10a-cis-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onu.

V souhlase se způsobem podle vynálezu se 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-on kondenzuje zhruba s ekvimolárním množstvím 5-substituovaného resorcinolu obecného vzorce III v přítomnosti katalyzátoru.

Ve shora uvedených obecných vzorcích je symbol R definován jako alkylová skupina s 5 až 10 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina s 5 až 8 atomy uhlíku. Jako příklady alkylových skupin s 5 až 10 atomy uhlíku je možno uvést n-pentylovou, 1,1-dimethylpentylovou, n-hexylovou, 1-ethylhexylovou, 1,2-dimethylheptylovou, 1-ethyl-2-methylhexylovou, 1,2,3-trimethylheptylovou, n-oktylovou, 1-methylnonylovou a n-decylovou skupinu. Symbol R dále znamená cykloalkylovou skupinu s 5 až 8 atomy uhlíku, jako skupinu cyklohexylovou, cykloheptylovou a cyklooktylovou.

Mezi typické 5-substituované resorcinoly obvykle používané při práci způsobem podle vynálezu náležejí

5-(1,2-dimethylheptyl)resorcinol,
 5-(n-pentyl)resorcinol,
 5-(1-ethyl-2-methylbutyl)resorcinol,
 5-(n-oktyl)resorcinol,
 5-cyklopentylresorcinol,
 5-cykloheptylresorcinol apod.

Vynález poskytuje vhodný způsob výroby dl-cis-hexahydrodibenzo[b,d]-pyran-9-onů obecného vzorce I. Používané označení "cis" se týká vzájemné orientace vodíkových atomů navázaných v polohách 6a a 10a derivátu dibenzopyranonu. V soulase s tím jsou sloučeninami označenými jako "cis" ty dibenzopyranony obecného vzorce I, v nichž vodíkové atomy navázané v polohách 6a a 10a se nacházejí na stejné straně roviny molekuly. Je třeba zdůraznit, že označení "cis" zahrnuje nejméně dva isomery. Oba vodíkové atomy v polohách 6a a 10a se totiž mohou nacházet nad rovinou molekuly, v kterémžto případě se jejich absolutní konfigurace označuje jako 6a beta a 10a beta. Alternativně se mohou oba vodíkové atomy v polohách 6a a 10a nacházet pod rovinou molekuly, v kterémžto případě se označují jako 6a alfa a 10a alfa.

Absolutní konfigurace vodíkových atomů v polohách 6a a 10a nebude nadále označována, je však mít na zřeteli, že označení "cis" zahrnuje jak separátní isomery (zrcadlové obrazy) sloučenin shora uvedeného obecného vzorce, tak i dl-směs těchto isomerů. Tak například 6a,10a-cis-derivát připravený způsobem podle vynálezu zahrnuje 6a alfa, 10a alfa-isomer, 6a beta, 10a beta-isomer, jakož i směs těchto isomerů. Takováto směs isomerů bude nadále označována normálním způsobem jako dl-směs, přičemž tato směs představuje obvyklý produkt rezultující při práci způsobem podle vynálezu.

Způsob podle vynálezu se provádí tak, že se smísí zhruba ekvimolární množství 5-substituovaného resorcinolu obecného vzorce II a 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu v nereaktivním organickém rozpouštědle v přítomnosti katalyzátoru vybraného ze skupiny zahrnující fluorid boritý a chlorid ciničitý. Mezi nereaktivní organická rozpouštědla obvykle používaná při práci způsobem podle vynálezu náleží halogenované uhlovodíky, jako dichlormethan, chloroform, 1,2-dibromethan, 1-brom-2-chlorethan, 1,1-dibromethan, 2-chlorpropan, 1-jodpropan, chlorbenzen, brombenzen a 1,2-dichlorbenzen, aromatická rozpouštědla, jako benzen, toluen a xylen, a ethery, jako diethylether, methylethylether, dimethylether a diisopropylether. Výhodnými nereaktivními organickými rozpouštědly jsou halogenované uhlovodíky a aromatická rozpouštědla.

Výhodným katalyzátorem pro reakci podle vynálezu je chlorid ciničitý. Pokud se jako katalyzátor používá fluorid boritý, nasazuje se k reakci obvykle ve formě komerčně dostupného diethyletherátového komplexu. Množství katalyzátoru obecně používané při práci způsobem podle vynálezu se pohybuje zhruba od ekvimolárního množství (vztaženo na výchozí resorcinol a cyklohexenon) do nadbytku cca 0,1 až 5 mol.

Způsob podle vynálezu je možno provádět při teplotě v rozmezí zhruba od -30 do 100 °C. Nejúčelněji se pracuje při teplotě v rozmezí zhruba od -25 do 40 °C, zejména zhruba od -25 do +25 °C. Jako příklad je možno uvést následující postup:

Resorcinol, jako 5-(n-pentyl)resorcinol, se smísí s cca ekvimolárním množstvím nebo mírným nadbytkem (0,1 až 0,5 mol) 4-1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu v rozpouštědle, jako v benzenu a ke směsi se přidá katalyzátor, jako bortrifluorid-diethyletherát, v nadbytku zhruba od 0,1 do 5 mol. Reakce se provádí při teplotě v rozmezí zhruba od -25 do 50 °C a je prakticky ukončena během asi 0,5 až 8 hodin, přičemž jako produkt se získá 3-(n-pentyl)hexahydrodibenzopyranon obecného vzorce I. Další reakční doba není reakci na závadu a lze ji, je-li to žádoucí, použít.

Po ukončení reakce 5-substituovaného resorcinolu a shora uvedeného derivátu cyklohexenonu za výše posaných reakčních podmínek je možno vzniklý produkt, jímž je dl-cis-1-hydroxy-3-subst.-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyren-9-on, popřípadě izolovat jednoduchým promytím reakční směsi vodnou kyselinou nebo vodnou bází (nebo oběma těmito roztoky postupně) a pak promytím reakční směsi vodou. Vrstva organického rozpouštědla se potom oddělí a rozpouštědlo se odstraní, například odpařením. Mezi vodné kyseliny obvykle používané k promývání reakční směsi náležejí zředěná vodná kyselina chlorovodíková a zředěná vodná kyselina sírová, například výše zmíněné vodné roztoky kyselin o koncentraci 0,5 až 6 N. Jako vodné báze se obvykle používají 0,1 až 1,0 N hydroxid sodný, jakož i nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Produkt izolovaný odpařením reakčního rozpouštědla obecně nevyžaduje žádné další čištění, je-li to však žádoucí, lze jej překrystalovat z rozpouštědel, jako z n-hexanu a cyklohexanu.

Produktem získaným při práci způsobem podle vynálezu je prakticky výlučně dl-cis-isomer 1-hydroxy-3-subst.-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onu, který však může obecně obsahovat rovněž malá množství (řádově cca 5 až 15 % hmotnostních) odpovídajícího dl-trans-isomeru. Čištění této směsi za účelem odstranění přítomného trans-isomeru není nutné, protože převládající produkt, jímž je dl-cis-hexahydrodibenzopyranon obecného vzorce I, se obecně převádí na čistý dl-trans-isomer působením halogenidu hlinitého, jak je detailněji popsáno níže. Tuto konversi je možno popřípadě uskutečnit in situ, takže není vůbec nutno sloučeninu obecného vzorce I izolovat.

Reakcí dl-cis-hexahydrodibenzopyrenonu připraveného způsobem podle vynálezu s halogenidem hlinitým, jako bromidem hlinitým nebo chloridem hlinitým, v halogenovaném uhlovodíkovém rozpouštědle, jako v dichlormethanu, dojde k úplné epimerizaci za vzniku výlučně odpovídajícího dl-trans-hexahydrodibenzopyranonu. Jako příklad je možno uvést následující postup:

dl-cis-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on, který se připraví způsobem podle vynálezu ve výtěžku zhruba 80 až 85 %, je možno podrobit reakci s cca tří- až čtyřmolárním nadbytkem chloridu hlinitého v dichlormethanu při teplotě zhruba 25 °C, za vzniku výlučně pouze dl-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onu, tj. nabilonu. Jak již bylo uvedeno výše, jsou tyto trans-hexahydrodibenzopyranony zvláště užitečné při léčbě úzkostných a depresivních stavů.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

P ř í p r a v a 1

4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-on

Roztok 10,0 g 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-1-methoxy-1,4-cyklohexadienu v 80 ml 2% vodného roztoku kyseliny octové se 2 hodiny míchá při teplotě 25 °C. Výsledný roztok se extrahuje dichlormethanem, organické extrakty se spojí a po promytí vodou se vysuší. Po odstranění rozpouštědla odpařením za sníženého tlaku se získá 7,3 g 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty delta): 5,8 (triplet, 1H), 1,9 (singlet, 1H, OH), 1,33 (singlet, 6H); m/e = 154 (M⁺).

P ř í k l a d 1

dl-cis-1-Hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on

Roztok 2,36 g 5-(1,1-dimethylheptyl)resorcinolu v 50 ml dichlormethanu, obsahující 1,85 g 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu, se za míchání ochladí v chladicí lázni tvořené pevným kyslíčnícem uhlíčitým v ethanolu na -22°C a k takto ochlazenému roztoku se za míchání během 2 minut přikape 2,5 ml chloridu ciničitého. Po skončeném přidávání chloridu ciničitého se reakční směs 6,5 hodiny míchá při teplotě -10°C , načež se vylíje na 50 g ledu a nechá se ohřát na teplotu místnosti. Organická vrstva se oddělí, promyje se 50 ml 1 N kyselíkem sodného s vodou, a vysuší se. Po odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku se získá 3,1 g (83 %) dl-cis-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onu tajícího při 154 až 162 $^{\circ}\text{C}$. Podle chromatografie na tenké vrstvě obsahuje produkt asi 10 % 6a,10a-trans-isomeru.

P ř í k l a d 2

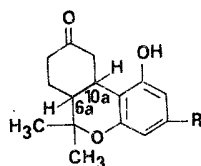
dl-cis-1-Hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on

Roztok 5,9 g (0,025 mol) 5-(1,1-dimethylheptyl)resorcinolu ve 100 ml dichlormethanu obsahujícího 5,65 g (10% nadbytek za předpokladu 75% čistoty) 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu se ve vodní lázni ochladí na 15°C a za míchání se k němu v jediné dávce přidá 15 ml bortrifluorid-diethyletherátu, přičemž teplota vystoupí na 22°C a roztok velmi ztmavne. Výsledná směs se 5 hodin míchá. Podle analýzy chromatografií na tenké vrstvě vyplývá, že reakční směs v tomto okamžiku obsahuje převážně hexahydrodibenzopyranon a velmi malé množství výchozího materiálu. Reakční roztok se extrahuje jednou vodou a velmi malé množství výchozího materiálu. Dichlormethanový roztok se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se rozmíchá v 50 ml hexanu, zahřeje se k varu pod zpětným chladičem a směs se nechá za míchání zchladnout na teplotu místnosti. Pevný produkt se odfiltruje a po promytí hexanem se vysuší. Získá se 6,36 (68,4 %) vysušeného produktu o teplotě tání 164 až 166 $^{\circ}\text{C}$.

Podle NMR spektra se jedná o žádaný produkt, který podle chromatografie na tenké vrstvě obsahuje pouze stopy výchozích látek.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

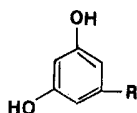
1. Způsob výroby 6a,10a-cis-hexahydrodibenzo[b,d]pyran-9-onů obecného vzorce I



ve kterém

R znamená alkylovou skupinu s 5 až 10 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu s 5 až 8 atomy uhlíku,

a kde vodíkové atomy v polohách 6a a 10a jsou ve vzájemném uspořádání cis, vyznačující se tím, že se 5-substituovaný resorcinol obecného vzorce II

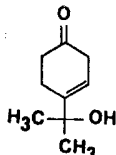


(II)

ve kterém

R má shora uvedený význam,

nechá reagovat s 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onem vzorce III



(III)

v přítomnosti fluoridu boritého nebo chloridu ciničitého v nereaktivním organickém rozpouštědle při teplotě od -30 do 100 °C, po dobu od 0,5 do 8 hodin.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti chloridu ciničitého.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti fluoridu boritého.

4. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se jako nereaktivní organické rozpouštědlo použije halogenovaný uhlovodík.

5. Způsob podle bodu 1, k výrobě dl-cis-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8-10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9,onu, vyznačující se tím, že se 5-(1,1-dimethylheptyl)resorcinol nechá reagovat s 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onem.