

ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

Bejelentés napja: 1977. VII. 5.

(EI—751)

Amerikai egyesült államokbeli elsőbbsége: 1976. VII. 6.
(702,804)

Közzététel napja: 1981. III. 28.

Megjelent: 1982. XII. 31.

Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 311/80

Feltalálók:

Blanchard William Bevan, vegyész, Indianapolis
IndianaRyan Charles Wilbur, tudományos munkatárs, Indianapol-
polis

Indiana

Amerikai Egyesült Államok

Szabadalmaz:

Eli Lilly and Company,

Indianapolis, Indiana

Amerikai Egyesült Államok

Új eljárás 6a,10a-cisz-hexahidro-dibenzopiranonok előállítására

1

A találmány tárgya új eljárás, melynek során 5-szubsztituált rezorcint a 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-ciklohexén-1-on új katalizátor jelenlétében, és a reakció eredményeként fő mennyiségben a 6a,10a-cisz-1-hidroxi-3-szubsztituált-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]pirán-9-ont nyerjük.

Bizonyos dibenzo-piranonok hasznos gyógyszerek. Nemrég fedezték fel, hogy a 6a,10a-transz-1-hidroxi-3-alkil-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-diben-

zo[b,d]pirán-9-on termékek különösen alkalmasak fájdalom, félelem és depresszió kezelésére, amint az a 3,928,598.

3,944,673 és 3,953,603 sz. amerikai szabadalmi leírásokból látható. Ilyen vegyületek Fahrenholtz, Lurie és Kierstead

J. Am. Chem. Soc. 88, 2079 (1966), 89, 5934 (1967) folyóiratokban közzétett leírásai szerint 5-alkil-rezorcint és

α -acetil-glutársav-dietilészter reakciójával állíthatók elő, melyekből etil +metil-5-hidroxi-7-alkil-kumarin-3-propionát keletkezik, melyet fémhidriddel ciklizálnak, és így nyerik a megfelelő 1-hidroxi-3-alkil-7,10-dihidro-6H-dibenzo[b,d]pirán-6,9(8H)diont. A 9-oxo csoport katalizációjával, melyet a metil-magnéziumbromidos reakció, majd pedig deketalizáció követ, a megfelelő 1-hidroxi-3-alkil-6,6-dimetil-6,6a,7,8-tetrahydro-9H-dibenzo[b,d]pirán-9-ont nyerjük. Ezen vegyület redukciója főleg (kb. 24%) a megfelelő 6a,10a-transz-1-hidroxi-3-alkil-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]pirán-9-ont eredményezi, ugyanakkor kis mennyiségben (kb. 20%) a kevésbé aktív 6a,10a-cisz-izomer is képződik. A transz-dibenzo-piranonok ilyen előállításának hátránya, hogy

soklépcsős, kitermelése alacsony, továbbá a transz izomert el kell választani a cisz izomertől.

Nemrég fedezték fel, hogy a 6a,10a-cisz-hexahidro-dibenzo-piranonok könnyen átalakíthatók a megfelelő transz izomerré, és a cisz-hexahidro-dibenzo-piranonokat egy lépésben nagy kitermeléssel elő lehet állítani. Közle-

lebből, a 6a,10a-cisz-1-hidroxi-3-szubsztituált-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]pirán-9-on, miközben alumínium halogeniddel reagál szerves oldószerben, epimerizációt szenved, és a megfelelő 6a,10a-transz-hexahidro-dibenzo-piranon keletkezik.

A találmány tárgya új eljárás az I általános képletű 6a,10a-cisz-hexahidro-dibenzo-piranon előállítására, mely képletben R jelentése 5—10 szénatomszámú alkilcsoport, és a 6a és 10a helyzetben lévő hidrogénatomok egymáshoz képest cisz helyzetben vannak. Az eljárás során valamely általános képletű 5-szubsztituált rezorcint — amelyben R jelentése ugyanaz, mint fent reagáltatunk egy III általános képletű 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-ciklohexenon-ke-

tállal, ahol n jelentése 0 vagy 1, és R' és R'' egymástól függetlenül hidrogénatom, metil- vagy etil-csoport, bórtribromid, bórtrifluorid vagy ónklorid katalizátor jelenlétében, szerves oldószerben — 20 és 100 C° közötti hőmérsékleten 0,5—8 órán keresztül.

A III általános képletű új ciklohexenon-ke-talokat úgy állítjuk elő, hogy egy IV általános képletű ciklohexanon-karboxilát-ke-talt reagáltatunk metil-magnéziumbromiddal dietiléter jelenlétében 0—25 C° közötti hőmérsékleten.

Az itt használt „6a,10a-cisz” kifejezés a vegyület 6a és 10a helyzeteiben lévő hidrogénatomjainak egymáshoz vi-

2

soklépcsős, kitermelése alacsony, továbbá a transz izomert el kell választani a cisz izomertől.

Nemrég fedezték fel, hogy a 6a,10a-cisz-hexahidro-dibenzo-piranonok könnyen átalakíthatók a megfelelő transz izomerré, és a cisz-hexahidro-dibenzo-piranonokat egy lépésben nagy kitermeléssel elő lehet állítani. Közle-

lebből, a 6a,10a-cisz-1-hidroxi-3-szubsztituált-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]pirán-9-on, miközben alumínium halogeniddel reagál szerves oldószerben, epimerizációt szenved, és a megfelelő 6a,10a-transz-hexahidro-dibenzo-piranon keletkezik.

A találmány tárgya új eljárás az I általános képletű 6a,10a-cisz-hexahidro-dibenzo-piranon előállítására, mely képletben R jelentése 5—10 szénatomszámú alkilcsoport, és a 6a és 10a helyzetben lévő hidrogénatomok egymáshoz képest cisz helyzetben vannak. Az eljárás során valamely általános képletű 5-szubsztituált rezorcint — amelyben R jelentése ugyanaz, mint fent reagáltatunk egy III általános képletű 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-ciklohexenon-ke-

tállal, ahol n jelentése 0 vagy 1, és R' és R'' egymástól függetlenül hidrogénatom, metil- vagy etil-csoport, bórtribromid, bórtrifluorid vagy ónklorid katalizátor jelenlétében, szerves oldószerben — 20 és 100 C° közötti hőmérsékleten 0,5—8 órán keresztül.

A III általános képletű új ciklohexenon-ke-talokat úgy állítjuk elő, hogy egy IV általános képletű ciklohexanon-karboxilát-ke-talt reagáltatunk metil-magnéziumbromiddal dietiléter jelenlétében 0—25 C° közötti hőmérsékleten.

Az itt használt „6a,10a-cisz” kifejezés a vegyület 6a és 10a helyzeteiben lévő hidrogénatomjainak egymáshoz vi-

soklépcsős, kitermelése alacsony, továbbá a transz izomert el kell választani a cisz izomertől.

Nemrég fedezték fel, hogy a 6a,10a-cisz-hexahidro-dibenzo-piranonok könnyen átalakíthatók a megfelelő transz izomerré, és a cisz-hexahidro-dibenzo-piranonokat egy lépésben nagy kitermeléssel elő lehet állítani. Közle-

lebből, a 6a,10a-cisz-1-hidroxi-3-szubsztituált-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]pirán-9-on, miközben alumínium halogeniddel reagál szerves oldószerben, epimerizációt szenved, és a megfelelő 6a,10a-transz-hexahidro-dibenzo-piranon keletkezik.

A találmány tárgya új eljárás az I általános képletű 6a,10a-cisz-hexahidro-dibenzo-piranon előállítására, mely képletben R jelentése 5—10 szénatomszámú alkilcsoport, és a 6a és 10a helyzetben lévő hidrogénatomok egymáshoz képest cisz helyzetben vannak. Az eljárás során valamely általános képletű 5-szubsztituált rezorcint — amelyben R jelentése ugyanaz, mint fent reagáltatunk egy III általános képletű 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-ciklohexenon-ke-

tállal, ahol n jelentése 0 vagy 1, és R' és R'' egymástól függetlenül hidrogénatom, metil- vagy etil-csoport, bórtribromid, bórtrifluorid vagy ónklorid katalizátor jelenlétében, szerves oldószerben — 20 és 100 C° közötti hőmérsékleten 0,5—8 órán keresztül.

A III általános képletű új ciklohexenon-ke-talokat úgy állítjuk elő, hogy egy IV általános képletű ciklohexanon-karboxilát-ke-talt reagáltatunk metil-magnéziumbromiddal dietiléter jelenlétében 0—25 C° közötti hőmérsékleten.

Az itt használt „6a,10a-cisz” kifejezés a vegyület 6a és 10a helyzeteiben lévő hidrogénatomjainak egymáshoz vi-

soklépcsős, kitermelése alacsony, továbbá a transz izomert el kell választani a cisz izomertől.

szonyított orientációjára utal. A „6a,10a-cisz” nevű vegyületekben a 6a és 10a helyzetben lévő hidrogénatomok a molekulásik ugyanazon oldalán helyezkednek el.

Belátható, hogy a „6a,10a-cisz” megjelölés legalább 2 izomert foglal magában, nevezetesen mind a 6a hidrogénatomot mind pedig a 10a hidrogénatomot lehet a molekulásik fölött, ebben az esetben abszolút konfigurációjuk 6aβ és 10aβ. Hasonlóképpen, mind a 6a mind pedig a 10a helyzetben lévő hidrogénatom elhelyezkedhet a molekula síkja alatt, ebben az esetben 6aα és 10aα-val jelöljük.

A 6a-hidrogénatom és 10a-hidrogénatom abszolút konfigurációját a továbbiakban nem jelöljük, annál is inkább, mivel ismeretes, hogy a „6a,10a-cisz” megjelölés a fenti általános képletű vegyületek tükörképi izomerjeit külön-külön, valamint azok keverékeit is magában foglalja. Például a találmány szerint készített 6a,10a-cisz vegyület magában foglalja a 6aα,10aα-izomert, valamint a 6aβ,10aβ-izomert, vagy az említett tükörképzőizomerek keverékét. A tükörképzőizomerek ilyen keverékét általában d1-keveréknek nevezik, és a találmányban leírt eljárás szokásos terméke.

A találmány szerinti eljárással előállított termék lényegében túlnyomórészt az 1-hidroxi-3-szubsztituált-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]pirán-9-onnak a d1-6a,10a-cisz-izomerje, bár kismennyiségű, 1—5 súly %, d1-6a,10a-transz-izomer is megfigyelhető általában. A keverék megtisztítása a transz izomertől szükségtelen, mivel a főtermék, a d1-cisz-hexahidro-dibenzo-piranon alumínium-halogenides kezeléssel tiszta d1-transz izomerré változik, amint azt részletesen leírjuk az alábbiakban.

A találmány szerinti eljárásnál a 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-ciklohexén-1-on ketálja reagál egy 5-szubsztituált rezorcín vegyülettel megfelelő katalizátor jelenlétében és szerves oldószerben. Az eljárásban alkalmazott ciklohexanon- és rezorcín-származékok általában körülbelül ekvimoláris mennyiségűek, de szükség esetén bármelyik reagens alkalmazható feleslegben.

A rezorcín 5- helyzetében lévő szubsztituens, és az I általános képletű termék 3- helyzetében lévő szubsztituens ugyanaz a csoport, melyet a fenti vegyületekben R-rel jelölünk. Ennek megfelelően R 5—10 szénatomszámú alkilcsoport, így például 1,1-dimetil-pentil-, n-pentil-, izohexil-, n-hexil-, 1-metilhexil-, 1-etil-2-metilhexil-, 1,2-dimetil-heptil-, n-oktil-, 1,2,3-trimetil-heptil-, 1-metil-nonil-, n-decíl-, 1,1-dimetil-oktil-, vagy 1-etil-metil-hexil-csoport.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazható 5-szubsztituált rezorcínok például a következők lehetnek: 5-n-pentil-rezorcín, 5-n-hexil-rezorcín, 5-(1-metil-2-etil-hexil)-rezorcín, 5-(1,1-dimetil-oktil)rezorcín, 5-(1,2-dimetil-butil)rezorcín.

A fenti rezorcínok előállítását Adams és munkatársai a J. Am. Chem. Soc. 70, 664 (1948). c. folyóiratban tették közzé.

A találmány szerinti eljárással előállítható I általános képletű d1-6a,10a-cisz-dibenzo[b,d]piranonok például a következők: d1-6a,10a-cisz-1-hidroxi-3-n-pentil-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]pirán-9-on,

d1-6a,10a-cisz-1-hidroxi-3-(1,2-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]pirán-9-on.

Az eljárást megfelelő katalizátor jelenlétében végezzük, mely lehet bórt trifluorid, bórt tribromid és ónklorid. A különösen előnyös katalizátor a bórt trifluorid, mely a kereskedelemben dietiléterát-komplekként kapható, valamint az ónklorid.

Az eljárásban használt katalizátor mennyisége az ekvimoláris mennyiségtől 1—6 mólnyi feleslegig terjed, a pontos mennyiség használata azonban nem kritikus. Az eljárásban leginkább alkalmazott katalizátormennyiség a 2—4 mól főleg.

Az eljárást szerves oldószerben végezzük, ilyen oldószer a halogénezett szénhidrogének, például a diklórmétán, kloroform, 1,1-diklór-etán, 1,2-diklór-etán, 1,2-dibrom-etán, 1-brom-2-klór-etán, 1-brom-propán, 1,1-dibrom-etán, 2-klór-propán, 1-jód-propán, 1-brom-2-klór-etán, brómbenzol, és 1,2-diklór-benzol; az aromás oldószer, például a benzol, a klórbenzol, nitrobenzol, toluol és xilol; továbbá az éterek, mint például a dietil-éter, metil-etil-éter, dimetil-éter és diizopropil-éter. Előnyös oldószer a diklórmétán, az 1,1-diklór-etán, az 1,2-dibrom-etán, az 1,2-diklór-etán, az 1-klór-propán, a 2-brom-propán, a klór-benzol, a benzol, a xilol, toluol, a dietiléter és a metil-etil-éter.

A reakcióelegyhez adhatunk bizonyos mennyiségű vizet is. Mennyisége, ha szükséges, a keletkező termék egy móljára számított egy mól lehet. Kisebb, vagy nagyobb mennyiségű víz is alkalmazható, például 0,1—5 mól a termék egy móljára számítva.

A találmány szerinti eljárást általában —20 és 100 C° közötti hőmérséklettartományban vitelezzük ki, leginkább —10 és 40 C° között, főleg —10 C° és szobahőmérséklet közötti tartományban. A ciklohexanon-ketál és az 5-szubsztituált rezorcín közötti reakció lényegében teljesen végbemegy 0,5—8 óra alatt; azonban a hosszabb reakcióidő sem káros a reakciótermékre, és ha szükséges, alkalmazható.

A reakció végbemenetele után a terméket, a d1-6a,10a-cisz-1-hidroxi-3-szubsztituált-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]pirán-9-ont könnyen elválaszthatjuk a reakcióelegytől egyszerű vizes mosással, vagy ha szükséges egymás után történő híg vizes lúgos és híg vizes savas mosással, aztán pedig a reakció oldószert a kimosott reakcióelegyből például csökkentett nyomáson történő bepárlással távolíthatjuk el. A d1-6a,10a-cisz-hexahidro-dibenzo-piranon általában további tisztítást nem igényel.

A III általános képletű 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-ciklohexén-1-on ketáljai új vegyületek. Ezek a vegyületek általában egy metil-Grignard reagens, például a metilmagnézium-bromid és a 4-metoxi-karbonil-3-ciklohexén-1-on megfelelő ketáljának a reakciójával állíthatók elő. A 4-metoxi-karbonil-3-ciklohexén-1-on ketáljait a Danishefsky eljárással állítjuk elő, a J. Am. Chem. Soc. 96,7807 (1974) és a J. Org. Chem. 40, 538 (1975) cikkei szerint. Például az 1-metoxi-3-trimetil-sziloxi-1,3-butadién és metil-akrilát reakciójából 3-metoxi-4-metoxi-karbonil-1-trimetil-sziloxi-1-ciklohexén keletkezik.

Ez utóbbi vegyület reakciója glikolokkal, például 1,2-etán-diollal, 1,3-propán-diollal, 2,2-dimetil-1,3-propán-diollal, 2-metil-2-etil-1,3-propán-diollal, vagy 2,2-dietil-1,3-propán-diollal, sav, például para-toluol-szulfonsav jelenlétében metanol-kilépést, a trimetil-szilil csoport hidrolízisét és egyidejű ketalizációt eredményez, és a IV általános képletű 4-metoxi-karbonil-3-ciklohexén-1-on megfelelő ketálja keletkezik. A ketál metil-magnézium-bromiddal történő reakciója dietiléter jelenlétében 0—25 C° közötti hőmérsékleten a megfelelő tercier alkoholt eredményezi, azaz a III általános képletű 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-ciklohexén-1-on ketálját.

A 4-metoxi-karbonil-3-ciklohexén-1-on, 2,2-dimetil-1,3-

-propán-diol ketáljának metil-magnéziumbromidos reakciója oldószerben, például dietiléterben, 2 óra alatt, a reakcióelegy vizes ammónium-kloridos mosása, és az oldószer eltávolítása után, a megfelelő tercier alkohol keletkezik. azaz a III általános képletű 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-ciklohexén-1-on 2,2-dimetil-1,3-propán-diol ketálja; a képletben $n = 1$, R' és R'' jelentése metilcsoport. Ezek a vegyületek általában nem igényelnek további tisztítást, de ha szükséges, normál körülmények között desztillálhatók, vagy kromatografálhatók.

Amint már említettük, az I általános képletű d1-6a,10a-cisz-1-hidroxi-3-szubsztituált-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]pirán-9-on vegyületek gyógyszerészetileg aktívak, és szorongás, valamint depresszióellenes gyógyszerek készítésére használhatók. Például a d1-6a,10a-cisz-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]pirán-9-on reagál diklórmétánban az alumínium kloriddal, és teljes izomerizációval a megfelelő d1-6a,10a-transz származék, azaz a d1-6a,10a-transz-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]pirán-9-on keletkezik. Ez utóbbi vegyület különösen alkalmas szorongásban, vagy depresszióban szenvedők gyógyítására 0,1—100 mg-os napi adagolással.

A találmány szerinti eljárás tökéletesebb bemutatására a következő példákat adjuk.

1. példa

α,α -dimetil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-én-8-metanol; a 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-ciklohexén-1-on etilénketálja

100 ml toluolban oldott 11,0 g 4-metoxi-karbonil-3-ciklohexén-1-on etilén-ketál oldatot 30 percen keresztül csepegtettünk 110 millimól metil-magnézium-bromid dietiléteres oldatához keverés közben. A reakcióelegyet körülbelül 15 °C-on két óra hosszat kevertük, majd 5 °C-ra lehűtöttük, és hozzáadtunk 1,3 mólos ammónium-kloridos vizes oldatból 100 ml-t. A szerves fázist elválasztottuk, mostuk vízzel, szárítottuk, csökkentett nyomáson bepárlással eltávolítottuk az oldószert, így 6,6 g 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-ciklohexén-1-on etilén-ketált nyertünk.

Elemzés: $C_{11}H_{18}O_3$ képletre számítva

Elméleti: C, 66.64; H, 9.15; O, 24.21.

Talált: C, 66.68; H, 9.05; O, 24.30.

nmr ($CDCl_3$): δ 1.3 [s, 6H, $C(CH_3)_2$]

δ 2.6 (s, 1H, OH)

2. példa

$\alpha,\alpha,3,3$ -tetrametil-1,5-dioxaspiro[5,5]undec-5-én-9-metanol; a 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-ciklohexén-1-on 2,2-dimetil-1,3-propándiol ketálja

A reakció az 1. példa szerint történik, kivéve a hőmérsékletet, ami 25 °C, kizozatal 80 g 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-ciklohexén-1-on 2,2-dimetil-1,3-propándiol-ketál. Olvadáspont 110 °C.

Elemzés: $C_{14}H_{24}O_3$ képletre számítva

Elméleti: C, 69.96; H, 10.07; O, 19.97.

Talált: C, 70.17; H, 10.11; O, 20.07.

nmr ($CDCl_3$): δ 1.3 [s, 6H, $C(CH_3)_2-OH$]

δ 1.0 [2s, 3H egyenként, $C-C(CH_3)_2-C$]

3. példa

d1-6a,10a-cisz-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]pirán-9-on

2,30 g 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-ciklohexén-1-on etilén-ketál és 2,12 g 5-(1,1-dimetil-heptil)rezorcin oldatát 50 ml kereskedelmi minőségű diklór-metánban kevertük, majd jég-aceton fürdőben —10 °C-ra lehűtöttük. A hideg kevert reakcióelegyhez cseppenként 3,6 ml ónkloridotadtunk öt percen keresztül. Az ónklorid adagolása közben a hőmérséklet —10 °C-ról 0 °C-ra emelkedett. Miután az ónkloridot teljes egészében az oldathoz csepegtettük, az elegyet négy óra hosszat kevertük, miközben a hőmérsékletet 0 és 5 °C között tartottuk. Utána a reakcióelegyet körülbelül 25 °C-ra melegítettük fel, és további két óra hosszat kevertük. Utána a reakcióelegyet vízzel és 1N nátriumhidroxid oldattal mostuk, majd szárítottuk. Az oldószert csökkentett nyomáson történő elpárologtatása szilárd maradékot eredményezett, melyet azután 20 ml n-hexánból átkristályosítottunk. Kizozatal 2,66 g 89% tisztaságú d1-6a,10a-cisz-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]pirán-9-on. Olvadáspont 160–162 °C.

4. példa

d1-6a,10a-cisz-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]pirán-9-on

840 mg 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-ciklohexén-1-on 2,2-dimetil-1,3-propándiol-ketált és 750 mg 5-(1,1-dimetil-heptil)rezorcint feloldottunk 40 ml kereskedelmi minőségű diklór-metánban, az oldatot kevertük és lehűtöttük —10 °C-ra, miközben 0,82 ml ónkloridotadtunk hozzá egy adagban. A reakcióelegyet ezután 0—5 °C közötti hőmérsékletre melegítettük fel, és négy óra hosszat kevertük, ezután 25 °C-ra felmelegítve további három óra hosszat kevertük. A reakcióelegyet vízzel, és 1N nátriumhidroxiddal mostuk, és szárítottuk. Az oldószert csökkentett nyomáson bepárlással eltávolítottuk. Kizozatal 830 mg d1-6a,10a-cisz-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]pirán-9-on. Az így kapott terméket 10 ml n-hexánból átkristályosítottuk. Olvadáspont 159—161 °C.

5. példa

d1-6a,10a-cisz-1-hidroxi-3-n-pentil-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]pirán-9-on

50 ml diklór-metánban feloldottunk 1,8 g 5-n-pentil-rezorcint és 2,4 g 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-ciklohexén-1-on etilén ketált, és lehűtöttük —10 °C-ra, és keverés közben az elegyhez cseppenként 15 percen keresztül 1,8 ml ónkloridot csepegtettünk. Az ónklorid adagolása közben a reakcióelegy hőmérséklete —4 °C-ra emelkedett. Ezután a reakcióelegyet 0—5 °C-ra melegítettük, és hat órán át kevertük. A reakcióelegyet vízzel többször mostuk, szárítottuk, az oldószert csökkentett nyomáson bepárlással eltávolítottuk, és megkaptuk a maradékot olaj formában. Az így keletkezett olajat 2 ml izopropil-alkoholt tartalmazó 5 ml metil-ciklohexánból átkristályosítottuk. A kapott termék 500 mg d1-6a,10a-cisz-1-hidroxi-3-n-pentil-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]pirán-9-on. Olvadáspont 152—154 °C.

6. példa

d1-6a,10a-cisz-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]pirán-9-on

100 ml ciklohexánnal stabilizált diklór-metánban feloldottunk a 2. példa szerinti 5,28 g 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-ciklohexén-1-on-propilénketált és 4,72 g 5-(1,1-dimetil-heptil)-rezorcint. Az oldatot lehűtöttük $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra, a hideg kevert oldathoz cseppenként 5,2 ml ónkloridot adagoltunk 15 percen keresztül, miközben a hőmérsékletet állandónak tartottuk. Ezután az elegyet 8 órán keresztül $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on kevertük, és 100 ml vizet adtunk hozzá. 16 óras állás után a szerves fázist elválasztottuk, kétszer mostuk 100 ml 1 N sósavval és egyszer 100 ml vízzel. A szerves fázist magnézium szulfáton megszáritottuk, szűrtük és vákuumban szárazra pároltuk. Így 7,7 g nyers terméket kaptunk. Ezután hexánból átkristályosítottuk, a kihozatal 6,75 g 90%-os tisztaságú d1-6a,10a-cisz-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]pirán-9-on. A terméket nmr analízissel a 3. példával nyert termékkel azonosnak találtuk.

7. példa

d1-6a,10a-cisz-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]pirán-9-on

Az eljárást a 6. példa szerint végeztük, kivéve, hogy a reakcióelegyhez 0,36 ml vizet adtunk, és az elegyet $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tartottuk az ónklorid adagolása közben. A termék 6,2 g d1-6a,10a-cisz-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]pirán-9-on, ez az nmr analízis szerint a 3. példa termékével azonos.

8. példa

d1-6a,10a-cisz-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-hexil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]pirán-9-on

2,88 g 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-ciklohexén-1-on-2,2-dimetil-1,3-propándiol-ketál és 2,36 g 5-(1,1-dimetil-heptil)-rezorcint 100 ml diklór-metánnal készített oldatát jégfürdőn $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre hűtjük. Az elegyhez 3 ml bórtrifluorid-dietyléterátot adunk, és az elegyet $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérséklet eléréséig keverjük. A jégfürdőt ezután eltávolítjuk és az elegyet szobahőmérsékleten 16 órán át állni hagyjuk.

A reakcióelegyet ezután egymás után 100 ml vízzel, 100 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldattal, 100 ml vízzel, 100 ml 1 n sósavval és ismét 100 ml vízzel mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot 25 ml forró hexánban szuszpendáljuk, majd hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. Ily módon 1,22 g cím szerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja $164\text{--}166\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás I általános képletű 6a,10a-cisz-hexahidro-dibenzo-piranon-származékok — ahol R jelentése 5—10 szénatomszámú alkil-csoport, és ahol a 6a és 10a helyzetben lévő hidrogénatomok egymáshoz képest cisz-helyzetben vannak — előállítására, azzal jellemezve, hogy egy II általános képle-

tű 5-szubsztituált rezorcint — ahol R a fentiekben leírt jelentésű — valamely III általános képletű 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-ciklohexanon-ketállal — ahol n értéke 0 vagy 1 és

5 R' és R'' egymástól független hidrogénatomot, metil- vagy etil-csoportot jelent —

reakáltatjuk, bórtribromid, bórtrifluorid vagy ónklorid katalizátor jelenlétében, szerves oldószerben, -20 és $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, 0,5—8 órán keresztül.

20 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy szerves oldószerként halogénezett szénhidrogént használunk.

15 3. A 2. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy katalizátorként bórtrifluoridot vagy ónkloridot használunk.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy katalizátorként ónkloridot használunk.

20 5. A 4. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót -10 és $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten végezzük.

25 6. Az 1—5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy egy olyan II általános képletű vegyületet, ahol R az 1. igénypontban megadott, reagáltatunk olyan III általános képletű vegyülettel, amelyben n jelentése 0, R' és R'' jelentése az 1. igénypontban megadott.

30 7. Az 1—5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy egy olyan II általános képletű vegyületet, ahol R az 1. igénypontban megadott, reagáltatunk egy olyan III általános képletű vegyülettel, amelyben n jelentése 1, és R' és R'' az 1. igénypontban megadott.

35 8. Az 1—7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja olyan I általános képletű vegyület előállítására, ahol R 1,1-dimetil-heptil-csoport, azzal jellemezve, hogy olyan II általános képletű vegyületet használunk, amelyben R jelentése 1,1-dimetil-heptil-csoport.

40 9. A 8. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a reakcióhoz szerves oldószerként diklórmetánt használunk.

45 10. A 8. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten végezzük.

50 11. A 8. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, olyan I általános képletű vegyület előállítására, ahol R 1,1-dimetil-heptil-csoport, azzal jellemezve, hogy egy II általános képletű vegyületet, ahol R a fent megadott, olyan III általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol n értéke 1, és R' és R'' metilcsoport.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a reakcióhoz katalizátorként ónkloridot használunk.

55 13. A 12. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a reakcióhoz szerves oldószerként diklórmetánt használunk.

14. A 13. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten végezzük.

60 15. A 13. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót -20 és $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten végezzük.

65 16. A 13. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót -10 és $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten végezzük.

17. Az 1—7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatási módja olyan I általános képletű vegyületek előállítására, ahol R n-pentil-csoport, azzal jellemezve, hogy olyan II általános képletű vegyületből indulunk ki, melyben R jelentése n-pentil-csoport.

18. A 17. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakcióhoz katalizátorként ónkloridot használunk.

19. A 18. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja olyan I általános képletű vegyületek előállítására, ahol

R n-pentil-csoport, azzal jellemezve, hogy egy II általános képletű vegyület, ahol R a fenti, olyan III általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol n értéke 0.

5 20. A 19. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakcióhoz szerves oldószerként diklórmetánt használunk.

10 21. A 20. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót -10° és 5°C közötti hőmérsékleten végezzük.

1 db. ábraoldal

