



Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 04.11.74 (P. 175331)

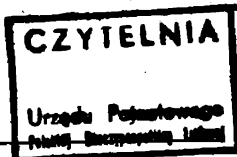
Pierwszeństwo: 05.11.73 Stany Zjednoczone  
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 03.11.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07d 7/24

Int. Cl.<sup>2</sup>  
C07D 311/80



Twórca wynalazku: \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company, Indianapolis (Stany Zjed-  
noczone Ameryki)

### Sposób wytwarzania nowych sześciowodoro-dwubenzo- -(b,d)piranów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 9-hydroksy-3-alkilo-6a,7,8,9,10,10a-sześciowodoro-dwubenzo (b, d) piranów, które można stosować jako środki obniżające ciśnienie i środki psychotropowe, a zwłaszcza przeciwlękowe i/albo przeciwdepresyjne, a także jako środki uspokajające i/albo znieczulające.

1-hydroksy-9-keto-3-alkilo-7,8,9,10-czterowodoro-6H-dwubenzo (b,d) pirany, czyli 1-hydroksy-3-alkilo-6a,7,8,10,10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo (b,d) piranony-9, wytworzyli jako produkty pośrednie Fahrenholtz, Lunie i Kierstead, J. Am. Chem. Soc., 88, 2079 (1966), 89 5934 (1967). Związki te były stosowane jedynie jako produkty pośrednie i brak jest danych dotyczących ich farmakologicznego działania. Związki te można łatwo przekształcać w odpowiednie związki 9-metylo-9-hydroksylowe, poddając je reakcji z metylowym odczynnikiem Grignarda. W wyniku odwodnienia produktu tej reakcji otrzymuje się bezpośrednio pochodną  $\Delta^8$ - albo  $\Delta^9$ -czterowodorokanabinolu, będącego czynnym składnikiem haszyszu. Aczkolwiek znana jest duża liczba rezorcyn podstawionych rodnikami alkilowymi, które można stosować do syntezy pochodnych 3-alkilowych, to jednak Fahrenholtz i współpracownicy wytworzyli tylko jedną pochodną 3-n-pentylową 1-hydroksy-3-alkilo-dwubenzopiranonu-9. Do wyżej wymienionych rezorcyn należą: 5-(1,2-dwumetyloheptylo)rezorcyna,

2

5-(1-metylooktylo)rezorcyna, 5-(1-metyloheksylo)rezorcyna, 5-(1,2-dwumetylobutylo)rezorcyna itp.

Synteza Fahrenholtz'a i współpracowników oraz inne sposoby wytwarzania czynnych czterowodorokanabinoli są opisane w przeglądowym artykule „Problems of Drug Dependence-Cannabis (Marijuana) Selected Bibliography (1950—1967) przygotowanymi przez Medical Literature Branch, Bureau of Medicine, FDA, Department of Health, Education and Welfare, Addendum I Substances Occuring Naturally in Marijuana, etc. Isbel, (Washington, D. C, 1968)” oraz w artykule zatytułowanym Recent Advances in the Chemistry of Hashish, Mechoulam i Gaoni, Fortschritte Der Chemie Organischer Naturstoffe, 25, 175 (Springer, Wien, 1957). W artykułach tych brak jest jednak danych dotyczących farmakologicznego działania związków zawierających pierścieni z grupą ketonową przy atomie węgla w pozycji 9 w układzie pierścieni dwubenzopiranowych. 1,9-dwuhydroksy-3-alkilo-6a,7,8,9,10,10a-sześciowodoro-6H-dwubenzo (b,d) pirany nie były dotychczas wytworzone. Sposobem według wynalazku wytwarza się 9-hydroksy-3-alkilo-6a,7,8,9,10,10a-sześciowodoro-6H-dwubenzo (b,d) pirany o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza rodnik alkilowy o 4—10 atomach węgla w łańcuchu prostym albo grupę o wzorze 2, w którym  $R_2$  oznacza rodnik alkilowy o 1—7 atomach węgla lub rodnik alkenylowy o 2—7 atomach węgla, a  $R_3$  oznacza atom wodoru albo rod-

nik metylowy,  $R_2$  oznacza atom wodoru lub rodnik alkanoilowy o 1—4 atomach węgla, zaś R oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, przy czym obydwie podstawniki R są jednakowe. Cechą sposobu według wynalazku jest to, że sześciowodorodwubenzon (b,d) piranon-9 o ogólnym wzorze 3, w którym R,  $R_1$  i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, poddaje się redukcji za pomocą wodoru metalu.

Podstawnik  $R_1$  jako rodnik alkilowy o 4—10 atomach węgla o łańcuchu prostym oznacza np. rodniki takie jak: n-butyłowy, n-pentylowy, n-heksoylowy, n-heptyłowy, n-nonyłowy, n-decylowy. Podstawnik  $R_2$  we wzorze 2 oznacza np. rodniki takie jak: metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, II-rzęd. butylowy, n-butyłowy, izobutyłowy, izoamylowy, III-rzęd. amylowy, n-amylowy, 2-pentylowy, 3-pentylowy, 3-metylo-2-butyłowy, 2-~~heksylowy~~, 1-~~heksylowy~~, 3-heksoylowy, 4-metylo-~~1-pentylowy~~, 3-metylo-1-pentylowy, 3-metylo-2-pentylowy, neopentylowy, 3,3-dwumetylo-1-butyłowy, 2-metylo-2-butenylowy, 2-metylo-2-propenylowy, alilowy, metyloalilowy albo krotylowy i odpowiednio przykładami  $R_1$  oznaczającego grupę o wzorze 2 są rodniki takie jak: 1,2-dwumetyloheptyłowy, 1,1-dwumetyloheptyłowy, 1,2-dwumetyloheksylowy, 1,1-dwumetylopentylowy, izopropylowy, III-rzęd. butylowy, II-rzęd. butylowy, 1,1-dwumetylopropylowy, 1-metylobutyłowy, III-rzęd. pentylowy, 1-metylooktyłowy, 1-metyloheptyłowy, 1-metyloheksylowy, 1,2-dwumetylo-3-heksoylowy, 1,1-dwumetylo-2-heptenylowy albo 1-metylo-2-butenylowy. Podstawnik  $R_2$  jako grupa alkanoilowa o 1—4 atomach węgla oznacza np. takie grupy jak: acetylowa, propionylowa, n-butyrylowa i izobutyrylowa.

Grupę ketonową redukuje się za pomocą borowodoru sodowego albo wodoru innego metalu. Otrzymuje się mieszaninę izomerów przy atomie węgla w pozycji 9. Obydwie izomery są farmakologicznie czynne, toteż można stosować tę mieszaninę. Jeżeli jednak pożądane jest wytworzenie tylko jednego izomeru związku 9-hydroksylowego, to należy stosować specjalne warunki reakcji i/ albo specjalne odczynniki. Na przykład, w wyniku redukcji ketonu za pomocą borowodoru sodowego w temperaturze  $-78^\circ\text{C}$  otrzymuje się pochodną 9 $\beta$ -hydroksylową, natomiast w wyniku redukcji tego samego ketonu za pomocą trój(II-rzęd. butylo)borowodoru potasowego, także w temperaturze  $-78^\circ\text{C}$ , otrzymuje się pochodną 9 $\alpha$ -hydroksylową.

Redukcję grupy ketonowej można również przeprowadzać innymi znanymi sposobami, takimi jak katalityczne uwodornianie. Na przykład platyna i inne metale szlachetne także powodują redukcję grupy ketonowej w związkach o wzorze 3 do drugorzędowego alkoholu o wzorze 1.

Związki 9-ketonowe o wzorze 3, które są wyjściowymi produktami w procesie według wynalazku, wytwarza się w sposób podany przez Fahrenholtz'a i współpracowników. W procesie Fahrenholtz'a alkilorezorcynę kondensuje się z  $\alpha$ -acetylglutaranem dwaalkilu, po czym otrzymany produkt cyklizuje się za pomocą wodoru metalu,

otrzymując związek o wzorze 4, w którym zabezpiecza się grupę ketonową i otrzymany produkt poddaje następnie reakcji z metylowym odczynnikiem Grignarda albo z wodorkiem metalu. W otrzymanym produkcie usuwa się za pomocą kwasu grupę zabezpieczającą grupę ketonową, otrzymując związek o wzorze 5, w którym R oznacza odpowiednio rodnik metylowy albo atom wodoru. Następnie przeprowadza się redukcję podwójnego wiązania pomiędzy atomami węgla w pozycjach 10 i 10a i ewentualnie acyluje się grupę hydroksylową przy atomie węgla w pozycji 1, otrzymując ketony o wzorze 3. Reakcję redukcji można prowadzić za pomocą aktywnego metalu, korzystnie litu, w ciekłym amoniaku. W wyniku redukcji podwójnego wiązania pomiędzy atomami węgla w pozycjach 10 i 10a otrzymuje się głównie trans-ketony oraz małe ilości odpowiedniego izomeru cis. Izomery te rozdziela się za pomocą chromatografii na żelu krzemionkowym. W wyżej wymienionym procesie grupę ketonową zabezpiecza się w znany sposób, wytwarzając ketal, eter enolowy, eter tienolowy albo enaminy, które łatwo rozszczepić za pomocą kwasu. Wytwarzanie ketalu jest korzystnym sposobem zabezpieczenia grupy ketonowej przy atomie węgla w pozycji 9.

Pochodne rezorcyny stosowane jako produkt wyjściowy w syntezie Fahrenholtz'a, np. n-heksoylorezorcynę, można łatwo wytwarzać znanymi sposobami. Rezorcyny z podwójnie rozgałęzioną grupą alkilową przy atomie węgla w pozycji 5 można wytwarzać w sposób podany przez Adamsa i współpracowników J. Am. Chem. Soc. 70,664/1948. Te  $\alpha$  — rozgałęzione 5-alkilorezorcyny otrzymuje się zwykle na drodze podwójnego alkilowania 3,5-dwumetoksyfenyloacetonitrylu, przekształcenia grupy nitrylowej w grupę ketonową, redukcji grupy ketonowej do hydroksylowej, odwodnienia alkoholu, uwodornienia powstałego wiązania podwójnego i odszczepienia grupy metylowej, przy czym otrzymuje się 5-(1',1'-dwumetyloalkilo)rezorcynę. Rezorcyny, w których łańcuch alkilowy jest  $\alpha$ - $\beta$ -podstawiony, otrzymuje się zwykle z 3,5-dwumetoksybenzamidem. Benzamid przekształca się w keton za pomocą odpowiedniego odczynnika Grignarda, a następnie otrzymany keton przekształca się w trzeciorzędowy karbinol za pomocą metylowego odczynnika Grignarda. Odwodnienie karbinolu prowadzi do otrzymania związku etylenowego. W wyniku uwodornienia tego związku powstaje 3,5-dwumetoksy-( $\alpha$ , $\beta$ -podstawiony alkilo)-benzen, z którego przez odszczepienie grupy metylowej otrzymuje się odpowiednią 5-(1'-metylo-2'-alkilo-podstawioną alkilo)-rezorcynę. 5-( $\alpha$ -podstawione-alkenyl)rezorcyny, wytwarzane jako związki pośrednie w wyżej wymienionej syntezie, stosuje się jako produkty wyjściowe w syntezie dwubenzopiranonów. 5-alkilorezorcyny, które w pozycji  $\alpha$  nie mają podstawnika rozgałęzionego, wytwarza się w znany sposób na drodze reakcji nitrylu z odczynnikiem Grignarda, redukcji otrzymanej grupy karbonylowej, odwodnienia alkoholu benzyloвого i uwodornienia otrzymanego produktu albo hydrogenolizy alkoholo-

lu benzyloвого w celu otrzymania grupy alkilowej.

Związki o wzorze 1 zawierają asymetryczne atomy węgla w pozycjach 6a, 9 i 10a. Środki asymetrii mogą także znajdować się w łańcuchach grup alkilowych i np. jeżeli  $R_1$  oznacza rodnik 1,2-dwumetyloheptylowy, to w łańcuchu tym znajdują się 2 środki asymetrii.

W opisanej powyżej syntezie Fahrenholtz'a występuje izomeryzacja podwójnego wiązania z pozycji 6a, 10a do pozycji 10, 10a i powstaje racemat, w którym atom węgla w pozycji 6a jest asymetryczny, a atom wodoru znajduje się nad albo pod płaszczyzną skondensowanego układu pierścieni dwubenzopiranyowych. Uwodornienie podwójnego wiązania pomiędzy atomami węgla w pozycjach 10 i 10a, np. za pomocą aktywnego metalu w ciekłym amoniaku, prowadzi do powstania drugiego środka asymetrii na atomie węgla w pozycji 10a, przy czym atom wodoru przyłączający się do tego atomu węgla w warunkach uwodornienia lub redukcji przyjmuje zwykle bardziej korzystną konfigurację trans w stosunku do atomu węgla w pozycji 6a i powstaje mniejsza ilość związku o konfiguracji cis. Redukcja grupy ketonowej przy atomie węgla w pozycji 9 w celu otrzymania związków o wzorze 1 prowadzi do powstania mieszaniny izomerów, w których grupa hydroksylowa znajduje się w konfiguracji aksjalnej przy atomie węgla w pozycji 9 $\alpha$ , albo ekwatorialnej przy atomie węgla w pozycji 9 $\beta$ . Dlatego też synteza związku, który w łańcuchu alkilowym nie ma asymetrycznych atomów węgla, np. 1,9-dwuhydroksy-3-(1',1'-dwumetyloheptylo)-6,6-dwumetylo-6a, 7,8,9,10,10a-sześciowodoro-6H-dwubenzo (b,d) piranu prowadzi do otrzymania czterech racematów lub racemicznych par stanowiących 8 diastereoizomerów. Związki takie jak 1,9-dwuhydroksy-3-(1',2'-dwumetyloheptylo)-6,6-dwumetylo-6a,7,8,9,10,10a-sześciowodoro-6H-dwubenzo (b,d) piran, mające 2 środki asymetrii w łańcuchu alkilowym, mają 5 asymetrycznych atomów węgla, a mianowicie w pozycjach 6a, 9, 10a w pierścieniu i w pozycjach 1 i 2 w łańcuchu alkilowym, toteż występują 32 izomery takich związków w postaci 16 racematów.

Jak wyżej wspomniano, związki wytwarzane sposobem według wynalazku są użyteczne w leczeniu nadciśnienia, stanów lękowych i/ albo depresji u ssaków, jak również działają uspokajająco i/ albo znieczulająco. Właściwości te można stwierdzić za pomocą typowych prób laboratoryjnych. Na przykład, stwierdzono, że dl-trans-1,9-dwuhydroksy-3-(1',1'-dwumetyloheptylo)-6,6-dwumetylo-6a,7,8,9,10,10a-sześciowodoro-6H-dwubenzo (b,d) piran, stosowany dożylnie w dawkach rzędu 1—2 mikrograma, a doustnie w dawkach 16—32 mikrogramów na 1 kg masy ciała ssaka, obniża bardzo silnie ciśnienie krwi u szczurów, królików, psów i małą, mających prawidłowe ciśnienie tętnicze. Związek ten obniża także ciśnienie u szczurów, które mają genetyczne nadciśnienie, przy zastosowaniu doustnych dawek rzędu 600 mikrogramów na kilogram wagi ssaka. Organizm nie uodparnia się na ten lek podczas podawania w ciągu dłuższego okresu czasu. Przy zastosowaniu nieco większych

dawek, ten sam związek jest silnym inhibitorem wydzielania kwasu solnego u szczurów, przy czym minimalna skuteczna dawka wynosi 1,2 mg na kg przy podawaniu doustnym. Próba hamowania wydzielania kwasu solnego w przewodzie pokarmowym szczurów pozwala na sprawdzenie działania związków stosowanych w leczeniu klinicznym jako środki przeciwdepresyjne albo obniżające apetyt.

Ten sam związek wykazuje doskonale działanie polegające na hamowaniu przegrodowych zmian patologicznych u szczurów, przy czym minimalna skuteczna dawka przy podawaniu doustnym jest mniejsza od 5,0 mg na kg. Próbę tę korzystnie stosuje się do wykrywania działania uspokajającego (przeciwłękowego) tego typu, jakie wykazuje diazepam i chlorodiazepoksyd. Ilość pokarmu podawanego szczurom, u których stwierdzono przegrodowe zmiany patologiczne zmniejsza się dopiero przy podawaniu dawek doustnych większych od 5 mg na kg. Związki o wzorze 1, otrzymane sposobem według wynalazku mają korzystne właściwości, które można stwierdzić za pomocą wyżej wymienionych prób. W obydwu próbach działanie ich na szczury o przegrodowych zmianach patologicznych i szczury, u których bada się wydzielanie kwasu solnego, występuje przy zastosowaniu dawek mniejszych od tych, które powodują zmniejszenie apetytu.

Związki o wzorze 1 wykazują także działanie w próbie skręcania się ciała myszy, typowej próbie na sprawdzenie działania znieczulającego. W szczególności dl-trans-1,9-dwuhydroksy-3-(1',1'-dwumetyloheptylo)-6,6-dwumetylo-6a $\beta$ ,7,8,9,10,10a-sześciowodoro-6H-dwubenzo(b,d)piran w dawkach doustnych rzędu 1,25 mg na kg powstrzymuje skręcanie się ciała myszy w ciągu 180 min. W próbie szarpania ogona szczura, typowej dla sprawdzenia działania znieczulającego, doustne dawki tego samego środka wynoszące 0,1—5 mg na kg wagi szczura przedłużają czas reakcji, co jest dowodem, że związek ten działa znieczulająco. Przy zastosowaniu większych dawek związki te wykazują działanie uspokajające zarówno u myszy jak i u psów.

Również i inne związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują doskonale działanie w wyżej wymienionych próbach, zatem są silnymi środkami obniżającymi ciśnienie, środkami przeciwlękowymi i/ albo przeciwdepresyjnymi, znieczulającymi i uspokajającymi. Związkami tymi są np. dl-trans-1,9-dwuhydroksy-3-(1',1'-dwumetyloheptylo)-6,6-dwumetylo-6a $\beta$ ,7,8,9,10,10a-sześciowodoro-6H-dwubenzo-(b,d)piran, dl-cis-1,9-dwuhydroksy-3-(1',1'-dwumetyloheptylo)-6,6-dwumetylo-6a $\beta$ ,7,8,9,10,10a-sześciowodoro-6H-dwubenzo(b,d)piran, dl-trans-1,9-dwuhydroksy-3-(III-rzęd.butylo)-6,6-dwumetylo-6a $\beta$ ,7,8,9,10,10a-sześciowodoro-6H-dwubenzo(b,d)piran i dl-trans-1,0-dwuhydroksy(n-pentylo)-6,6-dwumetylo-6a $\beta$ ,7,8,9,10,10a-sześciowodoro-6H-dwubenzo(b,d)piran.

Związki o wzorze 1, w którym  $R$ ,  $R_1$  i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, można podawać ssakom cierpiącym na nadciśnienie, depresję psychiczną, ssakom które są bardzo zaniepokojone, niespokojne, odczuwają ból albo wymagają uspokojenia.

Związki te można podawać zarówno na drodze doustnej jak i pozajelitowej, przy czym droga doustna jest korzystniejsza. Związki te są stosunkowo trudno rozpuszczalne, dlatego też w celu przygotowania z nich środków leczniczych należy je bardzo starannie rozdrabniać, na przykład w takim stopniu, jaki otrzymuje się po szybkim odparowaniu roztworu leku. Ponadto wodne zawiesiny tych leków powinno się stosować tak szybko, jak to jest możliwe po przygotowaniu zawiesiny. Koncentrat zawiesiny powinno przechowywać się w stanie suchym aż do momentu użycia.

Wodne zawiesiny związków o wzorze 1 przygotowuje się w następujący sposób. Acetonowy roztwór 2 części wagowych, np. 1,9-dwuhydroksy-3-(1',1'-dwumetyloheptylo)-6,6-dwumetylo-6a,7,8,9,10,10a-sześciowodoro-6H-1dwubenzo(b,d)piranu miesza się z 1 częścią wagową uwodnionego jednoolefinianu polioksyetylenosorbitu. Roztwór wlewa się do szklanej ampułki i odparowuje się aceton pod zmniejszonym ciśnieniem. Tuż przed użyciem dodaje się 100 części wagowych wody. Końcowe stężenie leku wynosi 2 mg na ml.

Kapsułki zawierające związek o wzorze 1 otrzymany sposobem według wynalazku, przygotowuje się w następujący sposób. Etanolowy roztwór związku dodaje się szybko do dużej objętości wody i wyodrębnia się osad. 0,1 części wagową leku miesza się z 9,9 częściami skrobi i mieszaninę wkłada się do pustych żelatynowych kapsulek teleskopowych. Każda kapsułka zawiera 1 mg leku i 99 mg skrobi. Ewentualnie, mieszaninę zawierającą 1 część leku z roztworu acetonowego, 0,1 część jednoolefinianu polioksyetylenosorbitu albo podobnego, dogodnego środka powierzchniowo czynnego i 98,8 części skrobi miesza się starannie i umieszcza w pustych żelatynowych kapsułkach teleskopowych. Każda kapsułka zawiera 1 mg leku. Roztwory związków o wzorze 1, o dowolnym stężeniu do podawania doustnego można przygotowywać w glikolu poli-etylenowym 300 (N.F.).

Ilość leku w każdej z postaci dawkowania można zmieniać w taki sposób aby pojedyncza dawka zawierała 0,001 mg — 25 mg leku. Dawki leku można podawać 1—6 razy dziennie, w związku z tym dzienna dawka wynosi 0,002 mg — 100 mg na pacjenta. Korzystna dzienna dawka wynosi 0,001 mg — 20 mg.

Poniżej podane przykłady ilustrują sposób wytwarzania związków według wynalazku:

Przykład I. Do mieszaniny 2,15 g borowodoru sodowego w 75 ml bezwodnego etanolu wkrapla się mieszając w ciągu 1 godziny roztwór 4,2 g dl-trans-1-hydroksy-3-(1',1'-dwumetyloheptylo)-6,6a,7,8,9,10,10aa-sześciowodoro-6,6-dwumetylo-9H-dwubenzo(b,d)piranonu-9 w 100 ml bezwodnego etanolu. Mieszaninę tę miesza się w temperaturze pokojowej, w obojętnej atmosferze w ciągu 16 godzin, po czym powoli wlewa się ją do 700 ml 0,1 n kwasu solnego, a następnie ekstrahuje kilkoma porcjami eteru i przemywa połączone ekstrakty eterowe nasyconym roztworem chlorku sodowego. Roztwór eterowy suszy się i odparowuje eter pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się mieszaninę aksjalnych (mniejsza ilość) i ekwa-

torialnych (większa ilość) alkoholi dl-trans-1,9-dwuhydroksy-3-(1',1'-dwumetyloheptylo)-6a,7,8,9,10,10a-sześciowodoro-6,6-dwumetylo-6H-dwubenzo(b,d)piranowych w postaci białego ciała stałego w ilości 4,1 g, co stanowi 97% wydajności teoretycznej. Produkt ten ma następujące właściwości fizyczne i chemiczne:

$R_f = 0,34$  (izomer otrzymany w mniejszej ilości), 0,24 (izomer otrzymany w większej ilości) [żel krzemionkowy 5% metanolu i 95%  $\text{CHCl}_3$ ]; UV (etanol) 208,230 i 280  $m\mu$ . ( $\epsilon = 47\,200$ , 9 600 i 1 630) jon cząsteczkowy  $m/e = 374$ .

Analiza produktu  $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_3$

Obliczono: C 76,96, H 10,23, O 12,81

Oznaczono: C 76,72, H 10,45, O 12,78

[W sposób analogiczny do wyżej opisanego wytwarza się także następujące związki:

dl-trans-1,9-dwuhydroksy-3-(1',2'-dwumetyloheptylo)-6a,7,8,9,10,10aa-sześciowodoro-6,6-dwumetylo-6H-dwubenzo(b,d)piran, w ilości stanowiącej 87,5% wydajności teoretycznej. Związek ten ma następujące właściwości fizyczne i chemiczne:  $R_f = 0,30$  (9 $\alpha$ -OH) i 0,23 (9 $\beta$ -OH) [żel krzemionkowy, 5% metanolu i 95%  $\text{CHCl}_3$ ]; UV (etanol) 209,230 i 280  $m\mu$ . ( $\epsilon = 43\,200$ , 9 600 i 2 000); NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,20, 6,06 (2S)a 2H( $\text{H}_2$  i  $\text{H}_4$ ):  $\delta$  4,30—3,0 (m/2H) obejmujące  $\text{H}_9$   $\alpha\beta$  i  $\text{H}_{10}$   $\alpha\beta$ ;  $\delta$  1,38, 1,03 (2S)3H każde (6 $\beta$  i 6a —  $\text{CH}_3$ )  $\delta$  1,20(S)6H( $\alpha$ - $\text{CH}_3$ 'S) i  $\delta$  0,75 części na milion (t)3H( $w$ - $\text{CH}_3$ ); jon cząsteczkowy  $m/e = 374$ .

Analiza produktu  $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_3$

Obliczono: C 76,96; H 10,23; O 12,81;

Oznaczono: C 77,02; H 10,40; O 13,02;

dl-trans-1,9-dwuhydroksy-3-(n-pentylo)-6a,7,8,9,10,10aa-sześciowodoro-6,6-dwumetylo-6H-dwubenzo(b,d)piran, w ilości stanowiącej 93,2% wydajności teoretycznej. Związek ten ma następujące właściwości fizyczne i chemiczne:  $R_f = 0,30$  (9 $\alpha$ OH) i 0,23 (9 $\beta$ OH) (żel krzemionkowy, 5% metanolu, 95%  $\text{CHCl}_3$ ) UV (etanol) 209, 230 i 280  $m\mu$ . ( $\epsilon = 43\,600$ , 10 400 i 2000); NMR( $\text{CDCl}_3$ ) — sulfotlenek dwumetylu — d $\delta$  (6,15)S(2H) $\text{H}_2$  i  $\text{H}_4$ ( $\delta$  4,30—3,0) (m) 2H obejmujące  $\text{H}_9$   $\alpha\beta$  i  $\text{H}_{10}$   $\alpha\beta$ ( $\delta$  1,37)S(3H)6 $\text{CH}_3$ ;  $\delta$  1,03 (S)3H(6a $\text{CH}_3$ ) i  $\delta$  0,87 części na milion (t)3H( $w$ - $\text{CH}_3$ ); jon cząsteczkowy  $m/e = 318$ .

Analiza produktu  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3$

Obliczono: C 75,43; H 9,50; O 15,07

Oznaczono: C 75,14; H 9,78; O 15,28

dl-trans-1,9-dwuhydroksy-3-(1',1'-dwumetyloopenitylo)-6a,7,8,9,10,10aa-sześciowodoro-6,6-dwumetylo-6H-dwubenzo(b,d)piran otrzymuje się z wydajnością równą 91,5% wydajności teoretycznej. Związek ten ma następujące właściwości fizyczne i chemiczne: UV (etanol)  $\lambda_{\text{max}} = 209$   $m\mu$  ( $\epsilon = 47\,535$ ); NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,37, 6,25 (2d)2H( $\text{H}_2$  i  $\text{H}_4$ );  $\delta$  3,71—3,45 — (m)2H(obejmujące  $\text{H}_9$   $\alpha\beta$  i  $\text{H}_{10}$   $\alpha\beta$ );  $\delta$  1,38, 1,05 (2S)3H każde (6 $\beta$  i 6a —  $\text{CH}_3$ );  $\delta$  1,20 (S)6H( $\alpha$ - $\text{CH}_3$ ) i  $\delta$  0,81 części na milion (t)3H( $w$ - $\text{CH}_3$ ); jon cząsteczkowy  $m/e = 346$ .

Analiza produktu:  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$

Obliczono: C 76,26; H 9,89; O 13,85

Oznaczono: C 75,18; H 10,06; O 14,93

dl-trans-1,9-dwuhydroksy-3-(1',1'-dwumetylooktylo)-6a,7,8,9,10,10aa-sześciowodoro-6,6-dwumetylo-6H-dwubenzo(b,d)piran, otrzymuje się z wydajnością

cią równą 91,5% wydajności teoretycznej. Związek ten ma następujące właściwości fizyczne i chemiczne:  $R_f = 0,24$  ( $9\beta\text{OH}$ ) i  $0,33$  ( $9\alpha\text{OH}$ ) (żel krzemionkowy, 5% metanolu i  $\text{CHCl}_3$ ), UV (etanol)  $\lambda_{\text{max}} = 208 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 47,800$ ) NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,35, 6,20 ( $2\text{m}2\text{H}(\text{H}_2 \text{ i } \text{H}_4)$ );  $\delta$  1,40, 1,05 ( $2\text{s}3\text{H}$ ) każdy (obejmujące  $6\beta$  i  $6\alpha - \text{CH}_3$ );  $\delta$  1,20 ( $\text{S}6\text{H}(\alpha\text{-CH}_3)$ ); i  $\delta$  0,84 części na milion ( $\text{m}3\text{H}(\text{w-CH}_3)$ ); jon cząsteczkowy  $m/e = 388$ .

Analiza produktu  $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_8$

Obliczono: C 77,27; H 10,38; O 12,35

Oznaczono: C 77,56 H 10,67; O 12,23

Przykład II. Do mieszaniny 510 mg borowodoru sodowego w 30 ml etanolu wkrapla się roztwór 10 g dl-cis-1-hydroksy-3-(1',1'-dwumetyloheptylo)-6,6 $\alpha\beta$ ,7,8,9,10,10 $\alpha\beta$ -sześciowodoro-6,6-metylo-9H-dwubenzo(b,d)piranonu-9 w 30 ml etanolu. Mieszaninę tę miesza się w temperaturze pokojowej w obojętnej atmosferze w ciągu 16 godzin, po czym wlewa się ją do 200 ml 0,1 n kwasu solnego, dodaje eteru i rozdziela warstwy. Warstwę eterową przemywa się nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje eter pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się mieszaninę izomerów 9 $\beta$ -hydroksyowego i 9 $\alpha$ -hydroksyowego dl-cis-1,9-dwuhydroksy-3-(1',1'-dwumetyloheptylo)-6,6 $\alpha\beta$ ,7,8,9,10,10 $\alpha\beta$ -sześciowodoro-6,6-dwumetylo-6H-dwubenzo(b,d)piranu w postaci białego ciała stałego w ilości 1,0 g, co stanowi 98% wydajności teoretycznej. Produkt ten ma następujące właściwości fizyczne i chemiczne: UV (etanol) 208, 230 i 273  $\text{m}\mu$  ( $\epsilon = 42\,400$ , 9600 i 1600); NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,34 (6,26) 2d ( $J = 2 \text{ cps}(\text{H}_2 \text{ i } \text{H}_4)$ );  $\delta$  4,20—2,80 ( $\text{m}2\text{H}$ (obejmuje  $\text{H}_9$   $\alpha\beta$  i  $\text{H}_{10}\alpha\beta$ );  $\delta$  1,17( $\text{s}6\text{H}(\alpha\text{CH}_3\text{s})$ ) i  $\delta$  0,83 części na milion ( $\text{t}3\text{H}(\text{w-CH}_3)$ ) jon cząsteczkowy  $m/e = 374$ .

Analiza produktu  $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_8$

Obliczono: C 76,96; H 10,23; O 12,81

Oznaczono: C 76,73; H 10,41; O 12,60

Przykład III. Do mieszaniny 1,02 g borowodoru sodowego w 30 ml etanolu w temperaturze  $-78^\circ\text{C}$  wkrapla się roztwór 2,0 g dl-trans-1-hydroksy-3-(1',1'-dwumetyloheptylo)-6,6 $\alpha\beta$ ,7,8,10,10 $\alpha\alpha$ -sześciowodoro-6,6-dwumetylo-9H-dwubenzo(b,d)piranonu-9 w 30 ml etanolu. Po zakończeniu wkraplania mieszaninę miesza się w temperaturze  $-78^\circ\text{C}$  w ciągu 1 godziny po czym wkrapla 350 ml 0,1 n kwasu solnego i ekstrahuje kilkoma porcjami eteru. Ekstrakty eterowe łączy się i przemywa nasyconym wodnym roztworem chlorku sodowego, suszy, po czym odparowuje się eter pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się dl-trans-1,9 $\beta$ -dwuhydroksy-3-(1',1'-dwumetyloheptylo)-6,6 $\alpha\beta$ ,7,8,9,10,10 $\alpha\alpha$ -sześciowodoro-6,6-dwumetylo-6H-dwubenzo(b,d)piran w postaci białego ciała stałego w ilości 1,95 g, co stanowi 97% wydajności teoretycznej. Związek ten ma następujące właściwości fizyczne i chemiczne: NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,34 (6,19) 2d ( $J = 2\text{cps}2\text{H}(\text{H}_2 \text{ i } \text{H}_4)$ );  $\delta$  4,04—3,67 ( $\text{m}1\text{H}(\text{H}_9\alpha)$ );  $\delta$  3,59 ( $\text{brd}J = 13 \text{ cps}(\text{H}_{10})$ )  $\delta$  1,37 (1,05)2s (każde 3H ( $6\beta$  i  $6\alpha\text{-CH}_3$ ));  $\delta$  1,18 ( $\text{s}6\text{H}(\alpha\text{CH}_3)$ ) i  $\delta$  0,83 części na milion ( $\text{t}3\text{H}(\text{w-CH}_3)$ ).

Przykład IV. Do 21 ml 0,5 molowego roztworu trój(II-rzęd.butyl)borowodoru potasowego w czterowodorofuranie w temperaturze  $-78^\circ\text{C}$

wkrapla się mieszając w obojętnej atmosferze roztwór 2,0 g dl-trans-hydroksy-3-(1',1'-dwumetyloheptylo)-6,6 $\alpha\beta$ ,7,8,9,10,10 $\alpha\alpha$ -sześciowodoro-6,6-dwumetylo-9H-dwubenzo(b,d)piranonu-9 w 20 ml czterowodorofuranu. Mieszaninę miesza się w temperaturze  $-78^\circ\text{C}$  w ciągu 1 godziny, po czym wkrapla się 50 ml wody, a następnie 50 ml 2n wodorotlenku sodowego i 25 ml 30% wodnego roztworu nadtlenu wodoru. Otrzymaną mieszaninę ekstrahuje się kilkoma porcjami eteru, ekstrakty eterowe łączy się i przemywa wodą, suszy i odparowuje eter pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się dl-trans-1,9 $\alpha$ -dwuhydroksy-3-(1',1'-dwumetyloheptylo)-6,6 $\alpha\beta$ ,7,8,9,10,10 $\alpha\alpha$ -sześciowodoro-6,6-dwumetylo-6H-dwubenzo(b,d)piran w postaci białego ciała stałego w ilości 1,91 g, co stanowi 95% wydajności teoretycznej. Związek ten ma następujące właściwości fizyczne i chemiczne: NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,36(6,28)2d( $J = 2\text{cps}2\text{H}(\text{H}_2 \text{ i } \text{H}_4)$ );  $\delta$  4,28 ( $\text{brs}1\text{H}(\text{H}_9\beta)$ );  $\delta$  3,22 ( $\text{brd}J = 14 \text{ cps}(1\text{H})\text{H}_{10}\alpha$ ) ( $\delta$  1,36)1,03(2s) 3H (każde  $6\beta$  i  $6\alpha\text{CH}_3$ );  $\delta$  1,18 ( $\text{s}6\text{H}(\alpha\text{CH}_3\text{s})$ ) i  $\delta$  0,83 części na milion ( $\text{t}3\text{H}(\text{w-CH}_3)$ ).

Przykład V. Do mieszaniny 553 mg borowodoru sodowego i 30 ml bezwodnego etanolu wkrapla się mieszając w ciągu 1 godziny roztwór 1,0 g dl-trans-1-hydroksy-3-(1',1'-dwumetyloheptylo)-6,6 $\alpha\beta$ ,7,8,9,10,10 $\alpha\alpha$ -sześciowodoro-9H-dwubenzo(b,d)piranonu-9 w 30 ml bezwodnego etanolu. Mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w obojętnej atmosferze w ciągu 16 godzin, po czym wlewa się ją do 200 ml 0,1 n kwasu solnego, dodaje się eteru i rozdziela warstwy. Warstwę eterową przemywa się nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując dl-trans-1,9-dwuhydroksy-3-(1',1'-dwumetyloheptylo)-6,6 $\alpha\beta$ ,7,8,9,10,10 $\alpha\alpha$ -sześciowodoro-6H-dwubenzo(b,d)piran w postaci białego ciała stałego.

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych sześciowodoro-dwubenzo(b,d)piranów o ogólnym wzorze 1, w którym oba podstawniki R są jednakowe i oznaczają atomy wodoru lub rodniki metylowe,  $R_2$  oznacza atom wodoru lub grupę alkanoilową o 1—4 atomach węgla, a  $R_1$  oznacza rodnik alkilowy o łańcuchu prostym, zawierający 4—10 atomów węgla, albo rodnik o ogólnym wzorze 2, w którym  $R_3$  oznacza rodnik alkilowy o 1—7 atomach węgla albo rodnik alkenylovowy o 2—7 atomach węgla,  $R_4$  oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym R,  $R_1$  i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, poddaje się redukcji za pomocą wodoru metalu.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania [dl-trans-1,9-dwuhydroksy-3-(1',1'-dwumetyloheptylo)-6,6 $\alpha\beta$ ,7,8,9,10,10 $\alpha\alpha$ -sześciowodoro-6,6-dwumetylo-6H-dwubenzo(b,d)piranu] dl-trans-1-hydroksy-3-(1',1'-dwumetyloheptylo)-6,6 $\alpha\beta$ ,7,8,9,10,10 $\alpha\alpha$ -sześciowodoro-6,6-dwumetylo-9H-dwubenzo(b,d)piranon-9 poddaje się redukcji za pomocą wodoru metalu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania [dl-trans-1,9-dwuhy-

droksy-3-(1',2'-dwumetyloheptylo)-6 $\alpha$ ,7,8,9,10,10 $\alpha$ -sześciowodoro-6,6-dwumetylo-6H-dwubenzo(b,d)-piranu] dl-trans-1-hydroksy-3-(1',2'-dwumetyloheptylo)-6,6 $\alpha$ ,7,8,10,10 $\alpha$ -sześciowodoro-6,6-dwumetylo-9H-dwubenzo(b,d)piranon-9 poddaje się redukcji za pomocą wodoru metalu.

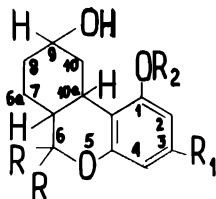
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania [-dl-trans-1,9-dwuhydroksy-3-(n-pentylo)-6 $\alpha$ ,7,8,9,10,10 $\alpha$ -sześciowodoro-6,6-dwumetylo-6H-dwubenzo(b,d)piranu] dl-trans-1-hydroksy-3-(n-pentylo)-6,6 $\alpha$ ,7,8,10,10 $\alpha$ -sześciowodoro-6,6-dwumetylo-9H-dwubenzo(b,d)piranon-9 poddaje się redukcji za pomocą wodoru metalu.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania [dl-cis-1,9-dwuhydroksy-3-(1',1'-dwumetyloheptylo)-6 $\alpha$ ,7,8,9,10,10 $\alpha$ -sześciowodoro-6,6-dwumetylo-6H-dwubenzo(b,d)piranu] dl-cis-1-hydroksy-3-(1',1'-dwumetylohepty-

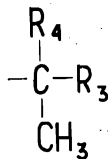
lo)-6,6 $\alpha$ ,7,8,10,10 $\alpha$ -sześciowodoro-6,6-dwumetylo-9H-dwubenzo(b,d)piranon-9 poddaje się redukcji za pomocą wodoru metalu.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania [dl-trans-1,9-dwuhydroksy-3-(1',1'-dwumetyloheptylo)-6 $\alpha$ ,7,8,9,10,10 $\alpha$ -sześciowodoro-6,6-dwumetylo-6H-dwubenzo(b,d)piranu] dl-trans-1-hydroksy-3-(1',1'-dwumetyloheptylo)-6,6 $\alpha$ ,7,8,10,10 $\alpha$ -sześciowodoro-6,6-dwumetylo-9H-dwubenzo(b,d)piranon-9 poddaje się redukcji za pomocą wodoru metalu.

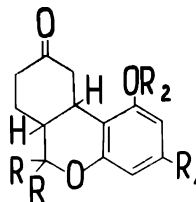
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania [dl-trans-1,9-dwuhydroksy-3-(1',1'-dwumetyloheptylo)-6 $\alpha$ ,7,8,9,10,10 $\alpha$ -sześciowodoro-6,6-dwumetylo-6H-dwubenzo(b,d)piranu] dl-trans-1-hydroksy-3-(1',1'-dwumetyloheptylo)-6,6 $\alpha$ ,7,8,10,10 $\alpha$ -sześciowodoro-6,6-dwumetylo-9H-dwubenzo(b,d)piranon-9 poddaje się redukcji za pomocą wodoru metalu.



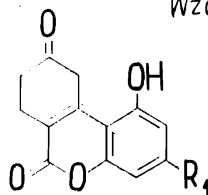
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5