



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

Zgłoszono: 04.07.77 (P. 199361)

Pierwszeństwo: 06.07.76 dla zastrz. 11—20  
Stany  
Zjednoczone  
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 10.04.78

Opis patentowy opublikowano: 15.07.1981

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

CZYTELNIA

Urzedu Patentow  
PRL

Twórca wynalazku: \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: Elli Lilly and Company, Indianapolis (Stany  
Zjednoczone Ameryki)

### Sposób wytwarzania dl-6a, 10a-cis-sześciowodorodwubenzopiranonów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania dl-6a, 10a-cis-sześciowodorodwubenzopiranonów takich, jak podstawione w pozycji 3 dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-6,6-dwumetylo-6, -6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d] piranony-9.

Wieloetapowy proces wytwarzania podstawionych w pozycji 3 1-hydroksy-6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranonów-9 został opisany przez Fahrenholtza, Lurie i Kiersteada w J. Am. Chem. Soc. 88. 2079/1966/ oraz 89.5934/1967/. Synteza polega na tym, że podstawioną w pozycji 5 rezorcynę poddaje się reakcji z estrem dwuetylowym kwasu  $\alpha$ -acetyloglutarowego i otrzymuje 4-metylo-5-hydroksy-7-podstawiony kumarynopropionian-3 etylu, który następnie poddaje się cyklizacji za pomocą wodoru metylu i otrzymuje podstawiony w pozycji 3 1-hydroksy-6, 7, 8, 10-czterowodoro-6H-dwubenzo[b, d]piranodion-6,9. Grupę keto w pozycji 9 ochrania się następnie tworząc ketal, który poddaje się reakcji z bromkiem metylomagnezowym, po czym otrzymany związek dekatalizuje się i otrzymuje podstawiony w pozycji 3 1-hydroksy-6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8-czterowodoro-6H-dwubenzo[b, d]piranon-9. W wyniku redukcji podwójnego wiązania  $\Delta_{10/10a}$  otrzymuje się jako główny produkt podstawiony w pozycji 3 dl-6a, 10a-trans-1-hydroksy-6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranon-9 i tylko ilość odpowiedniego izomeru dl-6a, 10a-cis.

Chociaż podstawione w pozycji 3 dl-6a, 10a-cis-

2

-1-hydroksy-6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranony-9 wykazują aktywność farmakologiczną, to jednak aktywność ta jest niższa niż odpowiednich izomerów trans. Izomery cis są jednak użyteczne jako półprodukty do otrzymywania aktywnych farmakologicznie izomerów trans. Ostatnio np. stwierdzono, że w wyniku reakcji pochodnej dl-cis-dwubenzo[b, d]piranonu-9 z chlorkiem glinu lub bromkiem glinu, prowadzonej w rozpuszczalniku takim, jak chlorek metylenu, następuje całkowita izomeryzacja do pochodnej dl-trans. Okazało się, że takie podstawione w pozycji 3 dl-6a, 10a-trans-1-hydroksy-6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranony-9 są skuteczne w leczeniu stanów lękowych i depresyjnych, co zostało opisane np. w opisach patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr nr 3 928 598, 3 944 673 i 3 953 603.

Sposobem według wynalazku wytwarza się dl-6a, 10a-cis-sześciowodorodwubenzopiranonu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę alkilową o 5—10 atomach węgla, alkenylową o 5—10 atomach węgla, cykloalkilową o 5—8 atomach węgla lub cykloalkenylową o 5—8 atomach węgla, i w którym atomy wodoru w pozycjach 6a i 10a mają wzajemne położenie cis.

Sposób według wynalazku polega na tym, że 1-alkoksy-4-/1-hydroksy-1-metyloetylo/-cykloheksadien-1,4 o wzorze ogólnym 2, w którym R<sub>1</sub> oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, pod-

daje się reakcji z podstawioną w pozycji 5 rezorcyną o wzorze ogólnym 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, w obecności katalizatora takiego, jak trójbromek boru, trójfluorek boru lub chlorek cynowy, w rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze od  $-20$  do  $100^{\circ}\text{C}$ .

W wariacie sposobu według wynalazku stosuje się mieszaninę reakcyjną, zawierającą pewną ilość wody. Szczególnie korzystne jest dodanie do mieszaniny reakcyjnej jednego mola wody na mol wytwarzanego związku o wzorze 1.

Sposób według wynalazku jest wygodnym, nowym procesem, w którym wytwarza się dl-6a, 10a-cis-sześciowodoro-dwubenzo[b, d]piranon-9. Określenie „6a, 10a-cis” dotyczy wzajemnego położenia atomów wodoru w pozycjach 6a i 10a związku o wzorze ogólnym 1. Zgodnie z tym, związki określone jako „6a, 10a-cis” są takimi związkami o wzorze ogólnym 1, w którym atomy wodoru w pozycjach 6a i 10a są położone po tej samej stronie płaszczyzny cząsteczki. Oznaczenie „6a-10-cis” do tych co najmniej dwóch izomerów. W szczególności, oba te atomy wodoru mogą być położone ponad płaszczyznę cząsteczki i w tym przypadku ich absolutna konfiguracja jest kreślona jako 6a $\beta$  i 10a $\beta$ . Z drugiej strony oba te atomy mogą być skierowane poniżej płaszczyzny cząsteczki i jest to konfiguracja 6a $\alpha$  i 10a $\alpha$ .

Absolutna konfiguracja atomów wodoru w pozycjach 6a i 10a nie jest w opisie podawana i jest zrozumiałym, że określenie „6a, 10a-cis” dotyczy obu izomerów, będących odbiciem lustrzanym, jak również ich mieszanin. Przykładowo, pod pojęciem związku 6a, 10a-cis, wytwarzanego sposobem według wynalazku, należy rozumieć zarówno izomer 6a $\alpha$ , 10a $\alpha$ , jak też izomer 6a $\beta$ , 10a $\beta$ , a także ich mieszaninę. Taką mieszaninę izomerów, będących wzajemnym odbiciem lustrzanym, określa się zwyczajowo jako mieszaninę dl- i jest ona zwykle wytwarzana sposobem według wynalazku.

Produktem wytwarzanym sposobem według wynalazku jest prawie wyłącznie izomer dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-podstawionego-6,6-dwumetylo-6-6a-, 7, 8, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranonu-9, chociaż na ogół można także stwierdzić obecność 5–15% wagowych izomeru dl-6a, 10a-trans. Oczyszczanie takiej mieszaniny, w celu usunięcia izomeru trans jest zbędne, gdyż główny produkt, to znaczy dl-cis-sześciowodorobenzopiranon, jest na ogół przekształcany w czysty izomer dl-trans, w opisaną szczegółowo poniżej reakcji z halogenkiem glinu.

Sposobem według wynalazku, podstawiony w pozycji 3 dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranon-9 wytwarza się w reakcji około równomolowych ilości 1-alkoksy-4-/1-hydroksy-1-metyloetylo-/cykloheksadieniu-1,4 i podstawionej w pozycji 5 rezorcyny w obecności jako katalizatora trójbromku lub trójfluorku boru, albo chlorku cynowego.

Podstawnikiem w pozycji 5 rezorcyny i w pozycji 3 związku o wzorze 1 jest ta sama grupa, oznaczona symbolem R. R oznacza grupę alkilową o 5–10 atomach węgla taką, jak grupa:

1,1-dwumetylopentylowa,

n-pentylowa,  
 izoheksylowa,  
 n-heksylowa,  
 1-metyloheksylowa,  
 5 1-etylo-2-metyloheksylowa,  
 1,2-dwumetyloheptylowa,  
 1,1-dwumetyloheptylowa,  
 n-oktylowa,  
 1,2,3-trójmetyloheptylowa,  
 10 1-metylononylowa,  
 n-decylowa,  
 1,1-dwumetylooktylowa  
 i 1-etylo-1-metyloheksylowa.  
 Ponadto R może oznaczać grupę alkenylową o 5–10  
 15 atomach węgla, taką jak:  
 2-heksenylowa,  
 3-heptenylowa,  
 1-metyloheptenylowa-1,  
 1,2-dwumetyloheptenylowa-1,  
 20 oktynylowa-3,  
 1-etylooktenylowa-2,  
 1,1-dwuetylooktenylowa-3,  
 3-metylobutenylowa-2,  
 pentenylowa-1,  
 25 1,2-dwumetyloheksenylowa-1,  
 1-etyloheptenylowa-2,  
 1,1-dwumetylooktenylowa-2,  
 nonenylowa-3  
 i 1-metylononenylowa-1.  
 30 Oprócz tego, R może oznaczać grupę cykloalkilową lub cykloalkenylową o 5–8 atomach węgla. Typowymi przykładami takich grup są: cyklopentylowa, cykloheksylowa, cyklooktylowa, cyklopentenylowa-1, cykloheksenylowa-1, cykloheptenylowa-2, cyklooktenylowa-1 i podobne.  
 Do podstawionych w pozycji 5 rezorcyn, stosowanych w sposobie według wynalazku, należą między innymi:  
 5-n-pentylorozorcyna,  
 40 5-n-heksylorozorcyna,  
 5-/1-metylo-2-etyloheksylo/-rezorcyna,  
 5-/1,1-dwumetylooktylo/-rezorcyna,  
 5-/1,2-dwumetylobutylo/-rezorcyna,  
 5-/heksenyl-1/-rezorcyna,  
 45 5-/1,2-dwumetyloheptenyl-1/-rezorcyna,  
 5-/1-etylooktenyl-2/-rezorcyna,  
 5-cykloheksylorozorcyna,  
 5-cykloheptylorozorcyna,  
 5-/cyklopentenyl-1/-rezorcyna,  
 50 5-/cykloheksenyl-1/-rezorcyna,  
 5-/cykloheptenyl-2/-rezorcyna,  
 5-/1,2-dwumetyloheptylo/-rezorcyna,  
 5-/1-etylo-2-metylobutylo/-rezorcyna,  
 5-n-oktylorozorcyna,  
 55 5-/heksenyl-1/-rezorcyna,  
 5-/oktenyl-1/-rezorcyna,  
 5-cyklopentylorozorcyna  
 i 5-/cyklooktenyl-2/-rezorcyna.

Jak wspomniano, sposobem według wynalazku, podstawioną w pozycji 5 rezorcynę i 1-alkoksy-4-/1-hydroksy-1-metyloetylo-/cykloheksadien-1,4 poddaje się reakcji w około równomolowych ilościach, przy czym w razie potrzeby podstawioną w pozycji 5 rezorcynę można stosować w nadmiarze wynoszącym 0,1–2 mola.

Reakcję prowadzi się w obecności katalizatora takiego, jak trójbromek i trójfluorek boru oraz chlorek cynowy. Trójfluorek boru stosuje się na ogół w postaci kompleksu z eterem dwuetylowym. Korzystnym katalizatorem jest chlorek cynowy. Katalizator stosuje się na ogół w ilości równomolowej w stosunku do substratów, przy czym można również stosować niewielki jego nadmiar, np. 0,1—5 mola, a nawet jeszcze większy.

Reakcję najlepiej jest prowadzić w rozpuszczalniku organicznym, przy czym rodzaj rozpuszczalnika nie ma decydującego znaczenia dla przebiegu reakcji. Jako rozpuszczalnika można stosować np. chlorowcowęglowodory, takie jak dwuchlorometan, chloroform, 1,2-dwuchloroetan, bromometan, 1,2-dwubromoetan, 1-bromo-2-chloroetan, 1-bromopropan, 1,1-dwubromoetan, 2-chloropropan, 1-jodopropan, 1-bromo-2-chloroetan, bromobenzen i 1,2-dwuchlorobenzen; rozpuszczalniki aromatyczne, takie jak benzen, chlorobenzen, nitrobenzen, toluen i ksylen; lub etery, takie jak eter dwuetylowy, eter metyloetoetylowy, eter dwumetylowy i dwuizopropylowy. Korzystnymi rozpuszczalnikami są chlorowcowęglowodory, zwłaszcza dwuchlorometan i rozpuszczalniki aromatyczne, zwłaszcza benzen.

Proces można prowadzić w temperaturze od —20 do 100°C, korzystnie —10 do 40°C, najbardziej korzystnie 0—25°C. Reakcja zachodzi na ogół w ciągu 0,5—8 godzin, chociaż ewentualnie można ją bezpiecznie prowadzić dłużej.

Korzystnym składnikiem mieszaniny reakcyjnej jest woda. Stwierdzono, że wydajność produktu o wzorze 1 wzrasta o 20—25% podczas prowadzenia reakcji w obecności wody. W celu uzyskania najlepszych wyników należy dodawać wodę w ilości równomolowej w stosunku do reagentów i oczewiwanej ilości produktu. W razie potrzeby można stosować nadmiar wody, np. 0,1—1,0 mola.

Związek o wzorze 1 można łatwo wyodrębnić przemywając po prostu mieszaninę reakcyjną wodnym roztworem kwasu np. solnego lub siarkowego, albo wodnym roztworem zasady, lub kolejno obydwoma roztworami, a następnie wodą. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się żadaną pochodną dl-6a, 10a-cis-dwubenzo[d], d]piranonu o wzorze 1, którą można dodatkowo oczyszczać zwykłymi sposobami, takimi jak chromatografia lub krystalizacja z rozpuszczalników, takich jak heksan lub cykloheksan.

Sposobem według wynalazku można między innymi wytwarzać następujące dl-6a, 10a-cis-dwubenzo[b], d]piranony o wzorze ogólnym 1:

dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-n-pentylo-6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b], d]piranon-9,

dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-/1,2-dwumetyloheptylo/-6, 6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b], d]piranon-9,

dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetylooktenylo-2/-6, 6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b], d]piranon-9,

dl-6a 10a-cis-1-hydroksy-3-/1,2-dwumetyloheksenylo-1/-6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b], d]piranon-9,

dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-cykloheksylo-6,6-dwu-

metylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b], d]piranon-9,

dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-/cykloheptynylo-1/-6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b], d]piranon-9,

dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-/cykloheksenylo-2/-6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b], d]piranon-9.

Podstawione w pozycji 5 rezorcyny, stosowane jako związki wyjściowe, są łatwo dostępne /Adams i wsp., J. Am.Chem. Soc. 70, 664, 1948/. 1-alkoksy-4-/1-hydroksy-1-metyloetylo/-cykloheksadieny-1, 4 można wytwarzać z dostępnych p-alkoksyacetofenonów. Na przykład 1-alkoksy-4-/1-hydroksy-1-metyloetylo/benzen otrzymuje się w reakcji p-alkoksyacetofenonu z bromkiem metylowomagnezowym, a następnie poddaje się go redukcji za pomocą litu w ciekłym amoniaku i otrzymuje z wysoką wydajnością żądany 1-alkoksy-4-/1-hydroksy-1-metyloetylo/-cykloheksadien-1,4. Sposób ten został dokładnie opisany przez Inhoffena i wsp. w Ann., 674, 28—35/1964/.

Jak uprzednio wspomniano, dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b], d]piranony-9 podstawione w pozycji 3, o wzorze ogólnym 1, wykazują aktywność farmakologiczną oraz są przydatne do wytwarzania leków przeciwlękowych i przeciwdepresyjnych. Na przykład dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo/-6, 6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b], d]piranon-9 można poddawać reakcji z chlorkiem glinu w chlorku metylenu, w wyniku czego następuje całkowita izomeryzacja do odpowiedniej pochodnej dl-6a, 10a-trans, to znaczy dl-6a, 10a-trans-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo/-6, 6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b], d]piranonu-9. Związek ten jest szczególnie użyteczny w leczeniu ludzi, cierpiących na stany lękowe i/lub depresyjne, przy podaniu 0,1—100 mg dziennie.

Przedmiot wynalazku ilustrują szczegółowo następujące przykłady, z których przykład I dotyczy wytwarzania półproduktu, a przykłady XV i XVI ilustrują sposób przekształcania związków o wzorze ogólnym 1 w cenne, farmakologicznie czynne związki o strukturze 6a, 10a-trans.

Przykład I. 1-metoksy-4-/1-hydroksy-1-metyloetylo/cykloheksadien-1,4.

Do mieszanego roztworu 14,0 g skrawków litu metalicznego i 200 ml czterowodorofuranu w 800 ml ciekłego amoniaku, wkrapla się w ciągu jednej godziny roztwór 33,3 g 1-metoksy-4-/1-hydroksy-1-metyloetylo/benzenu w 500 ml alkoholu etylowego. Po zakończeniu wkraplania całość miesza się w ciągu 15 minut, rozcieńcza alkoholem etylowym i wlewa do 1000 g pokruszonego lodu, po czym ekstrahuje eterem etylowym. Ekstrakty eterowe łączy się, przemywa nasyconym roztworem wodnym siarczanu amonowego, wodą i suszy. Po usunięciu rozpuszczalnika otrzymuje się oleisty produkt, z którego po destylacji otrzymuje się 22 g 1-metoksy-4-/1-hydroksy-1-metyloetylo/-cykloheksadienu-1, 4 o temperaturze wrzenia 85—90°C/0,3.

Przykład II. dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-/1,1-

-dwumetyloheptylo/-6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranon-9.

Pięć mililitrów handlowego roztworu kompleksu eterowego trójfluorku boru dodaje się w jednej porcji do mieszanego roztworu 504 mg 1-metoksy-4-/1-hydroksy-1-metyloetylo/-cykloheksadienu-1, 4 i 708 mg 5-/1-dwumetyloheptylo/rezorcyny w 25 ml benzenu. Całość miesza się w ciągu pięciu godzin w temperaturze 25°C, po czym dodaje się 75 ml 6 n kwasu solnego i kwaśny roztwór ekstrahuje kilka razy eterem etylowym. Połączone ekstrakty eterowe przemywa się wodą i wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego, po czym suszy i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się stały produkt, z którego po rekrystalizacji z heksanu otrzymuje się 365 mg dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo/-6, 6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranonu-9 o temperaturze topnienia 153—158°C.

Przykład III. dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-n-pentylo-6, 6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranon-9.

Do ochłodzonego i mieszanego w temperaturze -5°C roztworu 2,66 g 1-metoksy-4-/1-hydroksy-1-metyloetylo/-cykloheksadienu-1,4 i 2,9 g 5-n-pentylrezorcyny w 110 ml chlorku metylenu, wkrapla się w ciągu 5 minut 4,2 ml chlorku cynowego. Temperatura podczas dodawania wzrasta z -5°C do 2°C. Po zakończeniu dodawania chlorku cynowego mieszaninę ogrzewa się do temperatury około 24°C i miesza w tej temperaturze w ciągu siedmiu godzin. Mieszaninę przemywa się wodą i 1 n roztworem wodorotlenku sodowego, suszy i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany oleisty produkt krystalizuje się z 10 ml heksanu i otrzymuje 450 mg dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-n-pentylo-6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranonu-9 o temperaturze topnienia 120—134°C.

Przykład IV. dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo/-6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranon-9.

Postępując, w sposób opisany w przykładzie II, 11,8 g 5-/1,1-dwumetyloheptylo/rezorcyny poddaje się reakcji z 10,0 g 1-metoksy-4-/1-hydroksy-1-metyloetylo/-cykloheksadienu-1,4 w 200 ml stabilizowanego cykloheksanem chlorku metylenu, w obecności 13 ml chlorku cynowego. Reagenty rozpuszcza się w chlorku metylenu i ochładza do temperatury 5°C przed wdrożeniem chlorku cynowego. Całość miesza się w ciągu siedmiu godzin pozwalając, by temperatura wzrosła do pokojowej. Następnie dodaje się 200 ml wody, miesza i rozdziela warstwy. Warstwę organiczną przemywa się wodą, 1 n roztworem wodorotlenku sodowego i jeszcze dwukrotnie wodą, po czym suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje do sucha. Pozostałość rekrystalizuje się z heksanu otrzymując 11,0 g dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo/-6, 6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranonu-9. Zgodnie z chromatografią cienkowarstwową produkt ten jest identyczny z produktem z przykładu II.

Przykład V. dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-/1,

1-dwumetyloheptylo/-6, 6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranon-9.

Powtarza się sposób postępowania, opisany w przykładzie IV z tym, że mieszaninę przed dodaniem chlorku cynowego ochładza się do temperatury -10°C i miesza się ją następnie w ciągu siedmiu godzin, utrzymując w tym czasie temperaturę 0—5°C. Otrzymuje się 11,2 g dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo/-6, 6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranonu-9, identycznego, zgodnie z chromatografią cienkowarstwową, z produktem z przykładu II.

Przykład VI. dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo/-6, 6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranon-9.

Powtarza się postępowanie opisane w przykładzie IV, ale chlorek cynowy dodaje się w temperaturze 5°C i całość miesza w temperaturze wrzenia, w ciągu siedmiu godzin po dodaniu chlorku cynowego. Otrzymuje się 9,9 g dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo/-6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranonu-9, identycznego, zgodnie z chromatografią cienkowarstwową, z produktem z przykładu II.

Przykład VII. dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo/-6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranon-9.

Stosuje się ogólny sposób opisany w przykładzie II i 4,72 g 5-/1,1-dwumetyloheptylo/rezorcyny poddaje się reakcji z 4,32 g 1-etoksy-4-/1-hydroksy-1-metyloetylo/-cykloheksadienu-1,4 w 100 ml stabilizowanego cykloheksanem chlorku metylenu. Reagenty rozpuszcza się w chlorku metylenu i ochładza do temperatury 0°C przed wdrożeniem 6 ml chlorku cynowego. Całość miesza się w ciągu sześciu godzin w temperaturze 5°C i następnie przerabia dalej w sposób, opisany w przykładzie IV. Pozostałość zawiesza się w 25 ml gorącego heksanu, ochładza i sączy. Otrzymuje się 3,65 g dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo/-6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranonu-9 identycznego, zgodnie z chromatografią cienkowarstwową, z produktem z przykładu II.

Przykład VIII. dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo/-6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranon-9.

Powtarza się sposób postępowania z przykładu VI, ale reakcji z rezorcyną poddaje się 4,7 g 1-izopropoksy-4-/1-hydroksy-1-metyloetylo/-cykloheksadienu-1,4 i stosuje tylko 3,5 ml chlorku cynowego, dodając go w temperaturze -10°C. Otrzymuje się 2,65 g dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo/-6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranonu-9 identycznego, zgodnie z chromatografią cienkowarstwową, z produktem z przykładu II.

Następne przykłady ilustrują syntezę związków o wzorze 1, podczas której do mieszaniny reakcyjnej dodaje się wodę.

Przykład IX. dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo/-6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranon-9.

Roztwór 11,8 g 5-/1,1-dwumetyloheptylo/rezorcyny i 10,0 g 1-metoksy-4-/1-hydroksy-1-metyloetylo-/cykloheksadienu-1,4 w 200 ml handlowego chlorku metylenu miesza się i chłodzi do temperatury około  $-10^{\circ}\text{C}$  w łaźni z mieszaniną lodu i acetonu. Do zimnej mieszaniny reakcyjnej dodaje się podczas mieszania w jednej porcji 0,9 ml wody i następnie wkrapla się w ciągu 15 minut 13 ml chlorku cynowego. Temperatura podczas dodawania wzrasta z  $-10^{\circ}\text{C}$  do  $5^{\circ}\text{C}$ . Całość miesza się w ciągu siedmiu godzin w temperaturze  $0-5^{\circ}\text{C}$ , następnie przemywa wodą, 2 n kwasem solnym, 1 n roztworem wodorotlenku sodowego i jeszcze raz wodą, po czym suszy i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały osad rekrytalizuje się z 100 ml gorącego n-heksanu, otrzymując 15,4 g /83% dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo-/6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranonu-9 o temperaturze topnienia  $153-158^{\circ}\text{C}$ . Na podstawie cieczowej chromatografii gazowej stwierdza się, że produkt zawiera około 13% izomeru dl-trans.

Przykład X. dl-6a, 10a-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo-/6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranon-9.

Powtarza się sposób postępowania z przykładu IX, ale mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury  $-30^{\circ}\text{C}$  przed wkropleniem w ciągu 30 minut chlorku cynowego. Po dodaniu całość miesza się w ciągu siedmiu godzin w temperaturze  $0^{\circ}\text{C}$ . Otrzymuje się 16,8 g dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo-/6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranonu-9, identycznego, zgodnie z chromatografią cienkowarstwową, z produktem z przykładu II.

Przykład XI. dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo-/6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranon-9.

Powtarza się sposób postępowania z przykładu X, ale mieszaninę reakcyjną przed dodaniem chlorku cynowego ochładza się do temperatury  $-20^{\circ}\text{C}$ . Otrzymuje się 17,5 g dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo-/6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranonu-9 identycznego, zgodnie z chromatografią cienkowarstwową, z produktem z przykładu II.

Przykład XII. dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo-6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranon-9.

Powtarza się sposób postępowania z przykładu X, ale mieszaninę reakcyjną ochładza się do  $-9^{\circ}\text{C}$  i wkrapla w ciągu jednej godziny chlorek cynowy. Otrzymuje się 16,4 g dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo-/6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranonu-9, identycznego, zgodnie z chromatografią cienkowarstwową, z produktem z poprzednich przykładów.

Przykład XIII. dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo-/6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranon-9.

Powtarza się sposób postępowania z przykładu IX, ale chlorek cynowy wkrapla się szybko w temperaturze  $10^{\circ}\text{C}$ . Po dodaniu mieszaninę ogrze-

wa się w temperaturze wrzenia i miesza w ciągu siedmiu godzin. Otrzymuje się 13,7 g dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo-/6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranonu-9 identycznego, zgodnie z chromatografią cienkowarstwową, z produktem z poprzednich przykładów.

Przykład XIV. dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo-/6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranon-9.

Postępuje się w sposób opisany w przykładzie XIII, z tym, że początkowa temperatura mieszaniny reakcyjnej wynosi  $5^{\circ}\text{C}$ , a następnie miesza się w ciągu siedmiu godzin w temperaturze pokojowej. Otrzymuje się 15,1 g dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo-/6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranonu-9 identycznego, zgodnie z chromatografią cienkowarstwową, z produktem z przykładu II.

Przykład XV. dl-6a, 10a-trans-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo-/6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranon-9.

Do roztworu 1,0 g dl-6a, 10a-cis-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo-/6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranonu-9 w 40 ml handlowego chlorku metylenu dodaje się, podczas mieszania w temperaturze  $24^{\circ}\text{C}$ , 1,0 g chlorku glinu w jednej porcji. Całość miesza się w ciągu pięciu godzin w temperaturze  $24^{\circ}\text{C}$ , a następnie przemywa 1 n kwasem solnym i wodą, po czym suszy i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 994 mg osadu, który rekrytalizuje się z heksanu. Otrzymuje się 761 mg dl-6a, 10a-trans-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo-/6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranonu-9 o temperaturze topnienia  $160-161^{\circ}\text{C}$ .

Przykład XVI. dl-6a, 10a-trans-1-hydroksy-3-3-n-pentylo-6, 6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranon-9.

Do roztworu 400 mg dl-6a, 10a-cis-1-hydroksy-3-3-n-pentylo-6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranonu-9 w 200 ml handlowego chlorku metylenu dodaje się, podczas mieszania w temperaturze  $24^{\circ}\text{C}$ , 600 mg chlorku glinu w jednej porcji. Całość miesza się w ciągu dwóch godzin w temperaturze  $24^{\circ}\text{C}$ . Mieszaninę reakcyjną przemywa się wodą i suszy, a następnie odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały osad rekrytalizuje się z n-heksanu, otrzymując 220 mg dl-6a, 10a-trans-1-hydroksy-3-3-n-pentylo-6,6-dwumetylo-6, 6a, 7, 8, 10, 10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b, d]piranonu-9 o temperaturze topnienia  $146-150^{\circ}\text{C}$ .

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania dl-6a, 10a-cis-sześciowodorodwubenzopiranonów o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę alkilową o 5-10 atomach węgla, grupę alkenylową o 5-10 atomach węgla, grupę cykloalkilową o 5-8 atomach węgla lub grupę cykloalkenylową o 5-8 atomach węgla, i w którym atomy wodoru w pozycjach 6a i 10a

znajdują się w położeniu cis względem siebie, **znamienny tym**, że 1-alkoksy-4-/1-hydrokso-1-metyloetylo/-cykloheksadien-1,4 o wzorze ogólnym 2, w którym  $R_1$  oznacza grupę alkilową o 2—4 atomach węgla, poddaje się reakcji z postawioną w pozycji 5 rezorcyną o wzorze ogólnym 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, w obecności katalizatora takiego, jak trójbromek boru, trójfluorek boru lub chlorek cynowy, w rozpuszczalniku organicznym i w temperaturze od  $-20$  do  $100^\circ\text{C}$ .

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się chlorowcowęglowodór.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces prowadzi się w temperaturze od  $-10$  do  $40^\circ\text{C}$ .

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym  $R_1$  oznacza grupę alkilową o 2—4 atomach węgla, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym R oznacza grupę 1,1-dwumetyloheptylową w obecności chlorku cynowego jako katalizatora i w dwuchlorometanie, stanowiącym rozpuszczalnik.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym  $R_1$  oznacza grupę alkilową o 2—4 atomach węgla, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym R oznacza grupę 1,1-dwumetyloheptylową, w obecności trójfluorku boru jako katalizatora, w benzenie, stanowiącym rozpuszczalnik i w temperaturze otoczenia.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym  $R_1$  oznacza grupę alkilową o 2—4 atomach węgla, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym R oznacza grupę n-pentylową, w obecności chlorku cynowego jako katalizatora, w dwuchlorometanie, stanowiącym rozpuszczalnik i w temperaturze od  $-5^\circ\text{C}$  do temperatury otoczenia.

7. Sposób wytwarzania dl-6a, 10a-cis-sześciowodorodwubenzopiranonów o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę alkilową o 5—10 atomach węgla, grupę alkenylową o 5—10 atomach węgla, grupę cykloalkenylową o 5—8 atomach węgla lub grupę cykloalkenylową o 5—8 atomach węgla, i w którym atomy wodoru w pozycjach 6a i 10a znajdują się w położeniu cis względem siebie, **znamienny tym**, że 1-alkoksy-4-/1-hydrokso-1-metyloetylo/-cykloheksadien-1,4, o wzorze ogólnym 2, w którym  $R_1$  oznacza grupę alkilową o 2—4 atomach węgla, poddaje się reakcji z podstawioną w pozycji 5 rezorcyną o wzorze ogólnym 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, w obecności katalizatora takiego, jak trójbromek boru, trójfluorek boru lub chlorek cynowy w rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze od  $-20$  do  $100^\circ\text{C}$  i w obecności wody.

8. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że jako organiczny rozpuszczalnik stosuje się chlorowcowęglowodór.

9. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że proces prowadzi się w temperaturze od  $-10$  do  $40^\circ\text{C}$ .

10. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym  $R_1$  oznacza grupę

alkilową o 2—4 atomach węgla, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym R oznacza grupę 1,1-dwumetyloheptylową, w obecności chlorku cynowego jako katalizatora, w dwuchlorometanie, stanowiącym rozpuszczalnik i w temperaturze od  $-10^\circ\text{C}$  do  $5^\circ\text{C}$ .

11. Sposób wytwarzania dl-6a, 10a-cis-sześciowodorodwubenzopiranonów o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę alkilową o 5—10 atomach węgla, grupę alkenylową o 5—10 atomach węgla, grupę cykloalkilową o 5—8 atomach węgla lub grupę cykloalkenylową o 5—8 atomach węgla, i w których atomy wodoru w pozycjach 6a i 10a znajdują się w położeniu cis względem siebie, **znamienny tym**, że 1-metoksy-4-/1-hydrokso-1-metyloetylo/-cykloheksadien-1,4 o wzorze ogólnym 2, w którym  $R_1$  oznacza grupę metylową, poddaje się reakcji z podstawioną w pozycji 5 rezorcyną o wzorze ogólnym 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, w obecności katalizatora takiego, jak trójbromek boru, trójfluorek boru lub chlorek cynowy, w rozpuszczalniku organicznym i w temperaturze od  $-20$  do  $100^\circ\text{C}$ .

12. Sposób według zastrz. 11, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się chlorowcowęglowodór.

13. Sposób według zastrz. 11, **znamienny tym**, że proces prowadzi się w temperaturze od  $-10$  do  $40^\circ\text{C}$ .

14. Sposób według zastrz. 11, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym  $R_1$  oznacza grupę metylową, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym R oznacza grupę 1,1-dwumetyloheptylową, w obecności chlorku cynowego jako katalizatora i w dwuchlorometanie, stanowiącym rozpuszczalnik.

15. Sposób według zastrz. 11, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym  $R_1$  oznacza grupę metylową, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym R oznacza grupę 1,1-dwumetyloheptylową, w obecności trójfluorku boru jako katalizatora, w benzenie, stanowiącym rozpuszczalnik i w temperaturze otoczenia.

16. Sposób według zastrz. 11, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym  $R_1$  oznacza grupę metylową, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym R oznacza grupę n-pentylową w obecności chlorku cynowego jako katalizatora, w dwuchlorometanie, stanowiącym rozpuszczalnik i w temperaturze od  $-5^\circ\text{C}$  do temperatury otoczenia.

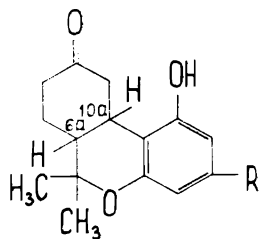
17. Sposób wytwarzania dl-6a, 10a-cis-sześciowodorodwubenzopiranonów o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę alkilową o 5—10 atomach węgla, grupę alkenylową o 5—10 atomach węgla, grupę cykloalkilową o 5—8 atomach węgla lub grupę cykloalkenylową o 5—8 atomach węgla, i w których atomy wodoru w pozycjach 6a i 10a znajdują się w położeniu cis względem siebie, **znamienny tym**, że 1-metoksy-4-/1-hydrokso-1-metyloetylo/-cykloheksadien-1,4 o wzorze ogólnym 2, w którym  $R_1$  oznacza grupę metylową, poddaje się reakcji z podstawioną w pozycji 5 rezorcyną o wzorze ogólnym 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, w obecności katalizatora takiego, jak

trójbromek boru, trójfluorek boru lub chlorek cynowy, w rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze od  $-20$  do  $100^{\circ}\text{C}$  i w obecności wody.

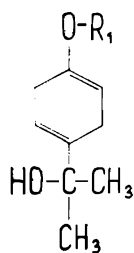
18. Sposób według zastrz. 17, **znamienny tym**, że jako organiczny rozpuszczalnik stosuje się chlorowcowęglowodór.

19. Sposób według zastrz. 17, **znamienny tym**, że proces prowadzi się w temperaturze od  $-10$  do  $40^{\circ}\text{C}$ .

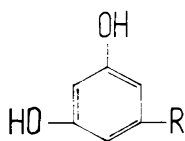
20. Sposób według zastrz. 17, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym  $R_1$  oznacza grupę metylową poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym R oznacza grupę 1,1-dwumetyloheptylową, w obecności chlorku cynowego jako katalizatora, w dwuchlorometanie, stanowiącym rozpuszczalnik i w temperaturze od  $-10$  do  $5^{\circ}\text{C}$ .



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3