

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 790981 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 790981

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **22.03.1979**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **22.03.1979**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.10.1979**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

31.03.1978 US 892_350

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Eli Lilly and Company, 307 East McCarty Street, Indianapolis, Ind. 46206, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Ryan, Charles Wilbur, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Tetrahydrobentsoksiinien ja cis- heksahydrodibentsopyranonien valmistus.

Framställning av tetrahydrobenzoxiner och cis-hexa- hydrodibenzopyranoner.

Eli Lilly and Company, 307 East McCarty Street, Indianapolis,
Indiana 46206, Yhdysvallat

Tetrahydrobentsoksosiinien ja cis-heksahydrodibentsopyranonien
valmistus - Framställning av tetrahydrobenzoxiner och cis-hexa-
hydrodibenzopyranoner

4-(1-hydroksi-1-metyylietyyli)-3-sykloheksen-1-onin reaktios-
sa 5-substituoidun resorsinolin kanssa katalysaattorin läsnäolles-
sa saadaan tulokseksi reaktioajasta riippuen joko 2,7-dihydroksi-5-
isopropylideeni-9-substituoitu-2,6-metano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-
1-bentsoksosiinia tai 6a,10a-cis-1-hydroksi-3-substituoitu-6,6-di-
metyyli-6,6a,7,8,10,10a-heksahydro-9H-dibentso/ $\bar{b},d$ /pyran-9-onia.

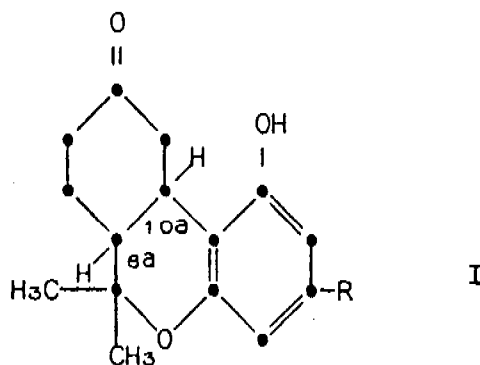
6a,10a-trans-1-hydroksi-3-(1,1-dimetyyliheptyyli)-6,6-dime-
tyyli-6,6a,7,8,10,10a-heksahydro-9H-dibentso/ $\bar{b},d$ /pyran-9-onille on
annettu nimi nabiloni. Nabiloni kuuluu trans-heksahydrodibentsopy-
ranonien ryhmään, joilla on äskettäin havaittu olevan erityisesti
käyttöä tuskaisuuden, masennuksen ja muiden keskushermostohäiriö-
tilojen käsittelyssä; katso US-patenttijulkaisuja 3 928 598,
3 944 673 ja 3 953 603. Nabilonin ja läheisten dibentsopyranonien
mahdollisen kliinisen käytön vuoksi on suoritettu laajoja tutkimuk-
sia näiden yhdisteiden uusien parempien valmistusmenetelmien kehit-
tämiseksi.

6a,10a-trans-heksahydrodibentsopyranonien tunnetun synteetin haittana oli sen monivaiheisuus ja alhainen kokonaissaanto sekä lisäksi se, että tulokseksi saatiin 6a,10a-cis- ja 6a,10a-trans-isomeerien seoksia, joiden erottaminen oli jossain määrin hankalaa; US-patenttijulkaisu 3 507 885. Äskettäin on keksitty useita 6a,10a-cis-heksahydrodibentsopyranonien yksivaiheisia synteesimenetelmiä, joista ovat esittäneet yhteenvedon Archer et al. julkaisussa J.Org. Chem., 42, 2277 (1977). Kun 6a,10a-trans-heksahydrodibentsopyranonien valmistusta suhteellisen yksinkertaisista ja halvoista lähtöaineista ei ole vielä keksitty, niin tunnetaan kuitenkin sopiva menetelmä 6a,10a-cis-isomeerien muuttamiseksi vastaaviksi 6a,10a-trans-isomeereiksi (US-patenttijulkaisu 4 054 582).

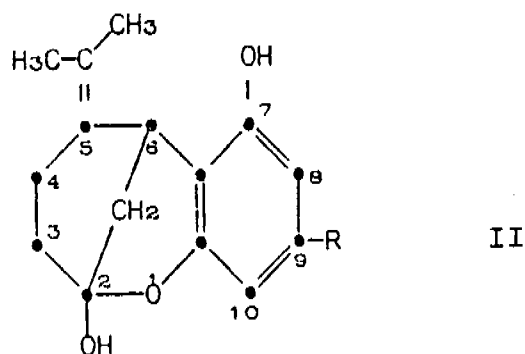
Esillä olevan keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetut bentsoksosiinit voidaan myös helposti muuttaa 6a,10a-trans-heksahydrodibentsopyranoneiksi (BE-patenttijulkaisu 856 409 ja US-patenttijulkaisu 4 054 583).

Esillä olevan keksinnön tarkoituksen on esittää vaihtoehtoinen menetelmä bentsoksosiinien ja 6a,10a-cis-heksahydrodibentsopyranonien valmistamiseksi, jotka ovat välituotteita biologisesti aktiivisempien 6a,10a-trans-isomeerien, esim. nabilonin valmistuksessa.

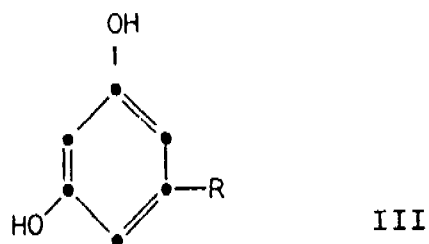
Esillä olevan keksinnön kohteena on menetelmä 6a,10a-cis-heksahydrodibentso[*b,d*]pyran-9-onien valmistamiseksi, joilla on kaava:



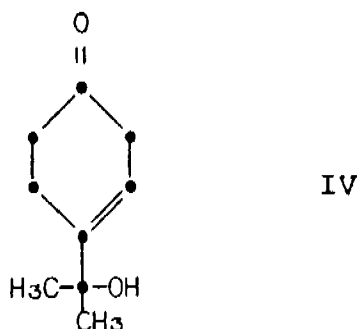
jossa R on C_5-C_{10} -alkyyli, C_5-C_{10} -alkenyyl, C_5-C_8 -sykloalkyyli tai C_5-C_8 -sykloalkenyyl ja 6a- ja 10a-asemissa olevat vetyatomit ovat toistensa suhteen cis-asennossa, tai 3,4,5,6-tetrahydro-2H-1-bentsoksosiinin valmistamiseksi, jolla on kaava:



jossa R merkitsee samaa kuin edellä, t u n n e t t u siitä, että 5-substituoitu resorsinoli, jolla on kaava:



jossa R merkitsee samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan 4-(1-hydroksi-1-metyylietyyli)-3-sykloheksen-1-onin kanssa, jolla on kaava:



booritrifluoridin tai stannikloridin läsnäollessa inertissä orgaanisessa liuottimessa lämpötila-alueella noin -30° - noin 100°C 0,5-10 minuutin ajan, jolloin saadaan kaavan II mukaista yhdistettä, tai 0,5-8 tunnin ajan, jolloin saadaan kaavan I mukaista yhdistettä.

Keksinnön mukaisessa edullisessa menetelmässä 4-(1-hydroksi-1-metyylietyyli)-3-sykloheksen-1-oni saatetaan reagoimaan 5-(1,1-dimetyyliheptyyli)resorsinolin kanssa stannikloridin läsnäollessa dikloorimetaanissa, jolloin saadaan 6a,10a-cis-1-hydroksi-3-(1,1-dimetyyliheptyyli)-6,6-dimetyyli-6,6a,7,8,10,10a-heksahydro-9H-dibentso[*b*,*d*]pyran-9-onia.

Keksinnön mukaisen menetelmän mukaan 4-(1-hydroksi-1-metyylietyyli)-3-sykloheksen-1-oni kondensoidaan noin ekvimolaarisen määrän kanssa kaavan III mukaista resorsinolia katalysaattorin läsnäollessa. Edellä esitetyissä kaavoissa R määritellään $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ -alkyyliksi, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ -alkenyliksi, $\text{C}_5\text{-C}_8$ -sykloalkyyliksi tai $\text{C}_5\text{-C}_8$ -sykloalkenyliksi. Esimerkkejä $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ -alkyyli-ryhmistä ovat n-pentyyli, 1,1-dimetyylipentyyli, n-heksyyli, 1-etyyliheksyyli, 1,2-dimetyyliheptyyli, 1-etyyli-2-metyyliheksyyli, 1,2,3-trimetyyliheptyyli, n-oktyyli, 1-metyylinonyyli ja n-dekyyli. Esimerkkejä tyypillisistä $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ -alkenyli-ryhmistä ovat 3-metyyli-2-butenyyli, 1-pentenyyli, 1,2-dimetyyli-1-heksenyyli, 2-heptenyyli, 1-etyyli-2-heptenyyli, 1,1-dimetyyli-2-oktenyyli, 3-nonenyyli, 1,2-dimetyyli-1-heptenyyli ja 1-metyyli-1-nonenyyli. R voi lisäksi olla $\text{C}_5\text{-C}_8$ -sykloalkyyli-ryhmä, kuten sykloheksyyli, sykloheptyyli tai syklo-oktyyli, sekä $\text{C}_5\text{-C}_8$ -sykloalkenyli-ryhmä, kuten 1-syklopentenyyli, 1-sykloheksenyyli, 2-sykloheptenyyli tai 3-syklo-oktenyyli.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä tyypillisesti käytettyjä 5-substituoituja resorsinoleja ovat siten 5-(n-pentyyli)resorsinoli, 5-(1,2-dimetyyliheptyyli)resorsinoli, 5-(1-etyyli-2-metyylibutyli)resorsinoli, 5-(n-oktyyli)resorsinoli, 5-(1-heksenyyli)resorsinoli, 5-(1,2-dimetyyli-1-heptenyyli)resorsinoli, 5-(1-oktenyyli)resorsinoli, 5-syklopentyyliresorsinoli, 5-sykloheptyyliresorsinoli, 5-(1-sykloheksenyyli)resorsinoli, 5-(2-syklo-oktenyyli)resorsinoli jne.

Keksinnön esitetään sopiva menetelmä kaavan I mukaisen di-cis-heksahydro[*b*,*d*]pyran-9-onin valmistamiseksi. Tässä käytettynä

"cis" tarkoittaa dibentsopyranoniyhdisteen 6a- ja 10a-asemissa olevien vetyatomien orientoitumista toistensa suhteen. Siten cis-yhdisteet, ovat sellaisia kaavan I mukaisia dibentsopyranoneja, joissa 6a- ja 10a-asemissa olevat vetyatomit ovat molekyylin tason samalla puolella. On huomattava, että cis-yhdisteet käsittävät vähintään kaksi isomeeria. Toisaalta 6a- ja 10a-vetyatomit voivat olla orientoituneina molekyylin tason yläpuolelle, jolloin niiden absoluuttista kondiguraatiota ilmaistaan merkinnällä $6a\beta$ ja $10a\beta$. Toisaalta 6a- ja 10a-vetyatomit voivat olla suunnattuja molekyylin tason alapuolelle, jolloin niistä käytetään ilmaisua $6a\alpha$ ja $10a\alpha$.

6a-vetyatomin ja 10a-vetyatomin absoluuttista konfiguraatiota ei tästä lähtien erikseen ilmoiteta, joten on ymmärrettävä, että ilmaisulla cis tarkoitetaan edellä olevan yleisen kaavan mukaisten yhdisteiden molempia pelikuvaisomeereja sekä näiden isomeerien dl-seosta. Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetun 6a,10a-cis-yhdisteen on esimerkiksi käsiteltävä sisältävän sekä $6a\alpha$, $10a\alpha$ -isomeerin että $6a\beta$, $10a\beta$ -isomeerin ja näiden peilikuvaisomeerien seoksen. Tällaista peilikuvaisomeerista käytetään normaalisti nimitystä dl-seos, ja se on esillä olevan keksinnön tavallinen tuote.

Keksinnön mukainen menetelmä suoritetaan sekoittamalla noin ekvimolaarisina määrinä kaavan III mukaista 5-substituoitua resorsinolia ja 4-(1-hydroksi-1-metyylietyyli)-3-sykloheksen-1-onia inertissä orgaanisessa liuottimessa katalysaattorin, so. booritrifluoridin tai stannikloridin läsnäollessa. Keksinnön mukaisessa menetelmässä tavallisesti käytettyjä inerttejä orgaanisia liuottimia ovat halogenoidut hiilivedyt, kuten dikloorimetaani, kloroformi, 1,2-dibromietaani, 1-bromi-2-kloorietaani, 1,1-dibromietaani, 2-klooripropaani, 1-jodipropaani, klooribentseeni, bromibentseeni ja 1,2-diklooribentseeni, aromaattiset liuottimet, kuten bentseeni, tolueni ja ksyleeni, eetterit, kuten dietyylieetteri, metyylietyylieetteri, dimetyylieetteri ja di-isopropyylieetteri. Edullisia inerttejä orgaanisia liuottimia ovat halogenoidut hiilivedyt ja aromaattiset liuottimet.

Edullinen katalysaattori reaktiossa käytettäväksi on stannikloridi. Kun kondensaatiokatalysaattorina käytetään booritrifluoridia, sitä käytetään yleensä kaupallisesti saatavana dietyylieetteraattikompeksina. Katalysaattoria käytetään reaktiossa yleensä

resorsinoli- ja sykloheksenoni-reaktanttien suhteen ekvimolaarinen määrä tai noin 0,1-5 molaarinen ylimäärä.

Keksinnön mukainen menetelmä voidaan suorittaa lämpötila-alueella noin -30° - $+100^{\circ}\text{C}$, edullisesti se suoritetaan noin -25° - $+40^{\circ}\text{C}$:ssa ja varsinkin noin -25° - $+25^{\circ}\text{C}$:ssa. Esimerkiksi resorsinoli, kuten 5-(n-pentyyli)resorsinoli sekoitetaan noin ekvimolaarisen määrän kanssa (tai 0,1-0,5 molaarisen ylimäärän kanssa) 4-(1-hydroksi-1-metyylietyyli)-3-sykloheksen-1-onia liuottimessa, kuten bentseenissä. Seokseen lisätään katalysaattoria, kuten booritrifluoridieetteraattia noin 0,1-5 molaarinen ylimäärä. Reaktio suoritetaan noin -25° - noin 50°C :ssa ja se on olennaisesti päättynyt noin 0,5-8 tunnissa, jolloin saadaan kaavan I mukaista 3-n-pentyyliheksahydrodibentsopyranonia. Pitemmät reaktioajat eivät näytä vaikuttavan haitallisesti, ja niitä voidaan haluttaessa käyttää. Jos reaktio keskeytetään noin 0,5-10 minuutin kuluttua, saadaan tulokseksi kaavan II mukaista n-pentyylibentsoksosiinia.

Edellä kuvatuissa reaktio-olosuhteissa 5-substituoidun resorsinolin ja sykloheksenonijohdannaisen välisestä reaktiosta saatu dl-cis-1-hydroksi-3-substituoitu-6,6-dimetyyli-6,6a,7,8,10,10a-heksahydro-9H-dibentso[*b,d*]pyran-9-oni voidaan haluttaessa eristää yksinkertaisesti pesemällä reaktioseos vesipitoisella hapolla tai vesipitoisella emäksellä tai molemmilla peräkkäin ja pesemällä sitten vedellä, erottamalla sitten orgaaninen kerros ja poistamalla siitä liuotin, esimerkiksi haihduttamalla. Reaktioseokseen pesuun tavallisesti käytettyjä happoja ovat laimea kloorivetyhappo ja laimea rikkihappo, esimerkiksi noin 0,5 - noin 6-n vesipitoinen happo. Emäksenä käytetään edullisesti 0,1-1,0-n natriumhydroksidiliuosta tai myös natriumbikarbonaattiliuosta. Tavallisesti reaktioseosta liuottimen haihduttamisen jälkeen saatua reaktiotuotetta ei tarvitse enempää puhdistaa, vaikka tuote voidaankin haluttaessa kiteyttää liuottimesta, kuten n-heksaanista tai sykloheksaanista.

Keksinnön mukaisella menetelmällä saatu tuote on olennaisesti pelkästään 1-hydroksi-3-substituoitu-6,6-dimetyyli-6,6a,7,8,10,10a-heksahydro-9H-dibentso[*b,d*]pyran-9-onin dl-cis-isomeeria, vaikka siinä voidaan yleensä todeta olevan myös pieniä määriä, noin 5 - noin 15 paino-% vastaavaa dl-trans-isomeeria. Trans-isomeerien poistaminen seoksesta ei ole tarpeen, koska pääasiallinen tuote, nimit-

täin kaavan I mukainen dl-cis-heksahydrodibentsopyranoni muutetaan tavallisesti käsittelemällä aluminiumhalogenidilla puhtaaksi trans-isomeeriksi, kuten jäljempänä yksityiskohtaisesti kuvataan. Tämä konversio voidaan suorittaa haluttaessa in situ, jolloin kaavan I mukaista yhdistettä ei tarvitse eristää.

On huomattava, että resorsionolin ja sykloheksenonin keksinnön mukaisen reaktion jatkuessa noin 0,5-8 tuntia saadaan cis-heksahydrodibentso[*b,d*]pyranoneja. Kun reaktio pysäytetään 0,5-10 minuutin kuluttua, saadaan tuotteeksi bentsoksosiinia. Esimerkiksi reaktiossa 4-(1-hydroksi-1-metyylietyyli)-3-sykloheksen-1-onin ja resorsinolin, kuten 5-(1,2-dimetyyliheptyyli)resorsinolin kesken liuottimessa, kuten bentseenissä stannikloridin läsnäollessa saadaan noin 2 minuutin reaktioajan jälkeen bentsoksosiinia, nimittäin kaavan II mukaista 2,7-dihydroksi-5-isopropylideeni-9-(1,2-dimetyyliheptyyli)-2,6-metano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1-bentsoksosiinia. Reaktio keskeytetään yksinkertaisesti laimentamalla reaktioseos vedellä tai jäällä, ja tuote saadaan eristetyksi yksinkertaisesti uuttamalla veden kanssa sekoittumattomalla liuottimella, kuten bentseenillä.

Täten valmistettavia bentsoksosiineja on esitetty US-patenttijulkaisussa 4 054 583, jossa on myös kuvattu tällaisten bentsoksosiinien muuttaminen 6a,10a-trans-heksahydrodibentsopyranoneiksi reaktiossa aluminiumhalogenidin kanssa. Bentsoksosiinijohdannaiset voidaan myös muuttaa vastaaviksi 6a,10a-cis-heksahydrodibentsopyranoneiksi stannikloridi-katalysaattorin avulla, ja on ilmeistä, että keksinnön mukaisessa menetelmässä syntyy aluksi tällaisia bentsoksosiinijohdannaisia. Haluttaessa nämä välituotteet voidaan eristää ja puhdistaa ja muuttaa myöhemmin joko cis- tai trans-heksahydrodibentsopyranoneiksi, mutta on edullisempaa yksinkertaisesti valmistaa kaavan I mukaisia cis-heksahydrodibentsopyranoneja keksinnön mukaisella menetelmällä, ja muuttaa nämä cis-yhdisteet sitten vastaaviksi trans-isomeereiksi US-patenttijulkaisussa 4 054 582 kuvatulla menetelmällä.

Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetun dl-cis-heksahydrodibentsopyranonin reaktiossa aluminiumhalogenidin, kuten aluminiumbromidin tai aluminiumkloridin kanssa halogenoidussa hiilivedyissä, kuten dikloorimetaanissa tapahtuu täydellinen epimerisaatio,

jolloin saadaan ainoastaan vastaavaa dl-trans-heksahydrodibentso-pyranonia. Esimerkiksi keksinnön mukaisella menetelmällä noin 80-85 %:n saannolla valmistettu dl-cis-1-hydroksi-3-(1,1-dimetyyliheptyyli)-6,6-dimetyyli-6,6a,7,8,10,10a-heksahydro-9H-dibentso[*b,d*]pyran-9-oni voidaan saattaa reagoimaan noin 3-4 mooliylimäärän kanssa alumiinikloridia dikloorimetaanissa noin 25°C:ssa, jolloin saadaan pelkästään dl-trans-1-hydroksi-3-(1,1-dimetyyliheptyyli)-6,6-dimetyyli-6,6a,7,8,10,10a-heksahydro-9H-dibentso[*b,d*]pyran-9-onia, so. nabilonia. Kuten edellä mainittiin nämä trans-heksahydrodibentsopyranonit ovat erityisen käyttökelpoisia tuskaisuuden ja masennuksen käsittelyssä.

Seuraavat esimerkit kuvaavat lähemmin keksinnön mukaista menetelmää.

Valmistus 1

4-(1-hydroksi-1-metyylietyyli)-3-sykloheksen-1-oni

Liuosta, jossa oli 10,0 g 4-(1-hydroksi-1-metyylietyyli)-1-metoksi-1,4-sykloheksadieeniä 80 ml:ssa 2-%:ista etikkahapon vesiliuosta, sekoitettiin 2 tuntia 25°C:ssa. Hapan liuos uutettiin sitten dikloorimetaanilla, orgaaniset uutteen yhdistettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 7,3 g 4-(1-hydroksi-1-metyylietyyli)-3-sykloheksen-1-onia. NMR (CDCl₃): δ 5,8 (t, 1H), 1,9 (s, 1H, OH), 1,33 (s, 6H); m/e: 154 (M⁺).

Esimerkki 1

2,7-dihydroksi-6-isopropylideeni-9-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2,6-metano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1-bentsoksosiini

Liuosta, jossa oli 2,36 g 5-(1,1-dimetyyliheptyyli)resorsinolia 50 ml:ssa dikloorimetaanissa, joka sisälsi 1,85 g 4-(1-hydroksi-1-metyylietyyli)-3-sykloheksen-1-onia, sekoitettiin -22°C:ssa kuivajää-etanolihauteessa. Kylmään sekoitettuun liuokseen lisättiin tipottain 2 minuutin aikana 2,5 ml stannikloridia. Välittömästi lisäyksen jälkeen reaktioseos kaadettiin 50 g:lle jäätä, ja seoksen annettiin sitten lämmetä huoneen lämpötilaan. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin 50 ml:lla 1-n natriumhydroksidia ja vedellä ja kuivattiin. Haihduttamalla liuotin saatiin kiinteä jäännös, joka pestiin 25 ml:lla lämmintä heksaania ja kuivattiin, jolloin saatiin 3,06 g (82 %) 2,7-dihydroksi-5-isopropylideeni-9-(1,1-dimetyyli-

heptyyli)-2,6-metano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1-bentsoksosiniä,
sp. 158-159°C.

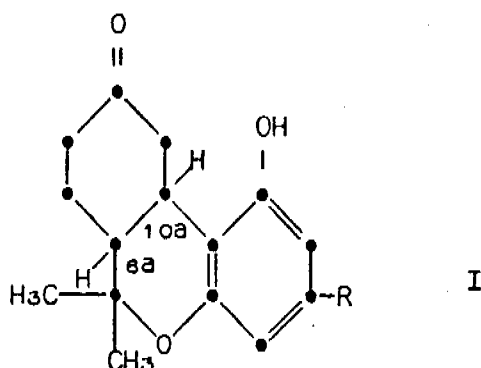
Esimerkki 2

dl-cis-1-hydroksi-3-(1,1-dimetyyliheptyyli)-6,6-dimetyyli-
6,6a,6,7,10,10a-heksahydro-9H-dibentso[b,d]pyran-9-oni

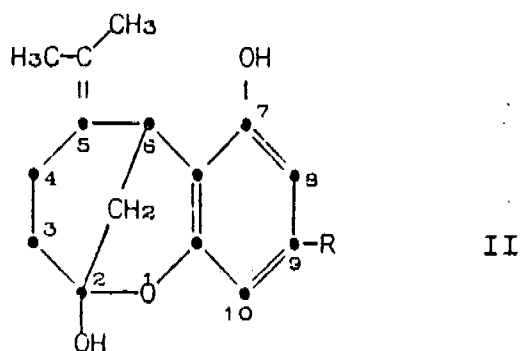
Liuosta, jossa oli 2,36 g 5-(1,1-dimetyyliheptyyli)-resorsinolia 50 ml:ssa dikloorimetaania, joka sisälsi 1,85 g 4-(1-hydroksi-1-metyylietyyli)-3-sykloheksen-1-onia, sekoitettiin jäähdyttämällä kuivajää-etanolihauteessa -22°C:ssa. Kylmään liuokseen lisättiin sekoittaen tipottain 2 minuutin aikana 2,5 ml stannikloridia. Stannikloridilisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin 6,5 tuntia -10°C:ssa, minkä jälkeen reaktioseos kaadettiin 50 g:lle jäätä, ja sen annettiin sitten lämmitä huoneen lämpötilaan. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin 50 ml:lla 1-n natriumhydroksidiliuosta ja vedellä ja kuivattiin. Haihduttamalla liuotin alennetussa paineessa saatiin 3,1 g (83 %) dl-cis-1-hydroksi-3-(1,1-dimetyyliheptyyli)-6,6-dimetyyli-6,6a,7,8,10,10a-heksahydro-9H-dibentso[b,d]pyran-9-onia, sp. 154-162°C. Ohutkerroskromatografia-analyysi osoitti, että tuote sisälsi noin 10 % 6a,10a-trans-isomeeria.

Patenttivaatimukset:

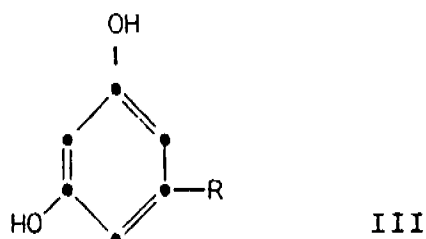
1. Menetelmä 6a,10a-cis-heksahydrodibentso[*b,d*]pyran-9-onien valmistamiseksi, joilla on kaava:



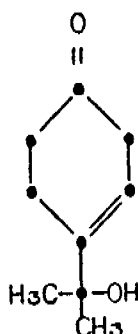
jossa R on C_5 - C_{10} -alkyyli, C_5 - C_{10} -alkenyyl, C_5 - C_8 -sykloalkyyli tai C_5 - C_8 -sykloalkenyyl ja 6a- ja 10a-asemissa olevat vetyatomit ovat toistensa suhteen cis-asennossa, tai 3,4,5,6-tetrahydro-2H-1-bentsoksosiinin valmistamiseksi, jolla on kaava:



jossa R merkitsee samaa kuin edellä, t u n n e t t u siitä, että 5-substituoitu resorsinoli, jolla on kaava:



jossa R merkitsee samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan 4-(1-hydroksi-1-metyylietyyli)-3-sykloheksen-1-onin kanssa, jolla on kaava:



IV

booritrifluoridin tai stannikloridin läsnäollessa inertissä orgaanisessa liuottimessa lämpötila-alueella noin -30° - 100°C , 0,5-10 minuutin ajan, jolloin saadaan kaavan II mukaista yhdistettä, tai 0,5-8 tunnin ajan, jolloin saadaan kaavan I mukaista yhdistettä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan stannikloridin läsnäollessa.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan booritrifluoridin läsnäollessa.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että inertti orgaaninen liuotin on halogenoitu hiillivety.

5. Jonkin patenttivaatimuksen 1-4 mukainen menetelmä, patenttivaatimuksessa 1 määritellyn kaavan II mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että reaktioaika on 0,5-10 minuuttia.

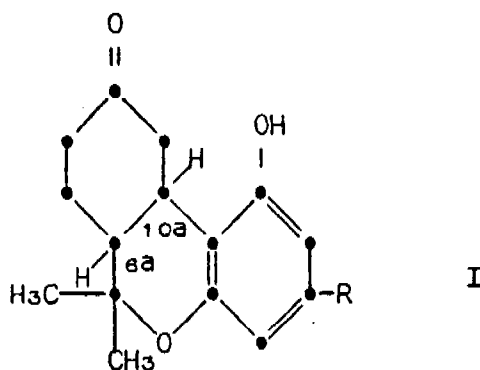
6. Jonkin patenttivaatimuksen 1-4 mukainen menetelmä patenttivaatimuksessa 1 määritellyn kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että reaktioaika on 0,5-8 tuntia.

7. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä 2,7-dihydroksi-5-isopropylideeni-9-(1,1-dimetyyliheptyyli)-2,6-metano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1-bentsoksosiinin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 5-(1,1-dimetyyliheptyyli)resorsinoli saatetaan reagoimaan 4-(1-hydroksi-1-metyylietyyli)-3-sykloheksen-1-onin kanssa.

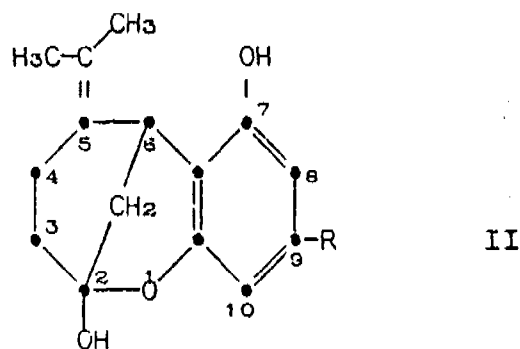
8. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä dl-cis-1-hydroksi-3-(1,1-dimetyyliheptyyli)-6,6-dimetyyli-6,6a,7,8,10,10a-heksahydro-9H-dibentso/b,d/-pyran-9-onin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 5-(1,1-dimetyyliheptyyli)-resorsinoli saatetaan reagoimaan 4-(1-hydroksi-1-metyylietyyli)-3-sykloheksen-1-onin kanssa.

Patentkrav:

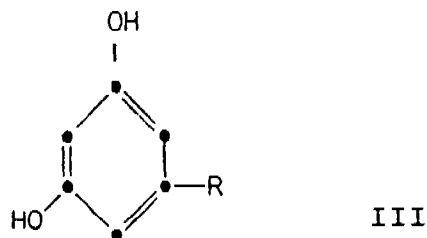
1. Förfarande för framställning av 6a, 10a-cis-hexhydrodi-benso(b,d)-pyran-9-oner med formeln



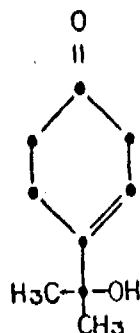
vari R är C₅-C₁₀-alkyl, C₅-C₁₀-alkenyl, C₅-C₈-cykloalkyl eller C₅-C₈-cykloalkenyl; och vari väteatomerna som är bundna vid 6a- och 10a-ställningarna orienterats cis i förhållande till varandra; eller ett 3,4,5,6-tetrahydro-2H-1-bensoxocin med formeln



vari R är som ovan definierats: k ä n n e t e c k n a t därav, att man reagerar en 5-substituerad resorcinol med formeln



vari R har ovan definierade betydelse, med 4-(1-hydroksi -1-metyletyl)-3-cyklohexen-1-on med formeln



IV

i närvaro av bortrifluorid eller stanniklorid i ett inert organiskt lösningsmedel vid en temperatur från ca. -30°C till ca. 100°C under en tid av 0,5 till 10 minuter för erhållande av föreningen med formeln II, eller under 0,5 till 8 timmar för erhållande av föreningen med formeln I.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen sker i närvaro av stanniklorid.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen sker i närvaro av bortrifluorid.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att det inerta organiskalösningsmedlet är ett halogenerat kolväte.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1-4 för framställning av en förening med formeln II enligt definitionen i patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionstiden är från 0,5 till 10 minuter.

6. Förfarande enligt något av patentkraven 1-4 för framställning av en förening med formeln I enligt definitionen i patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionstiden är från 0,5 till 8 timmar.

7. Förfarande för framställning av 2,7-dihydroxi-5-isopropyliden-9-(1,1-dimetylheptyl)-2,6-metano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1-bensoxocin k ä n n e t e c k n a t därav, att man reagerar 5-(1,1-dimetylheptyl)resorcinol med 4-(1-hydroxi-1-metyletyl)-3-cyklohexen-1-on.

8. Förfarande enligt patentkravet 6 för framställning av cis-1-hydroxi-3-(1,1-diametylheptyl)-6,6-dimetyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenso-(b,d)pyran-9-on, k ä n n e t e c k n a t därav, att man reagerar 5-(1,1-dimetylheptyl)resorcinol med 4-(1-hydroxi-1-metyletyl)-3-cyklohexen-1-on.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US P 4 054 581 ja P 4 054 583 (CO7D 311/78, Eli Lilly)

Merkitse hakemusjulkaisu (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen K ja vastaa-levä kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

25/7-85

TUK

Allekirjoitus