



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 772483

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 04.07.77 (21) 2499310/23-04

(23) Приоритет - (32) 06.07.76

(31) 702809; 702806 (33) США

(51) М. Кл.³

С 07 D 311/80//
А 61 К 31/35

Опубликовано 15.10.80. Бюллетень № 38

(53) УДК 547.814.07
(088.8)

Дата опубликования описания 15.10.80

(72) Авторы
изобретения

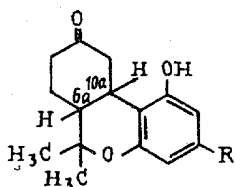
Иностранцы
Чарльз Вильбур Риан, Вильям Аллен Дей
и Эдвард Ральф Лавагинно
(США)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Эли Лилли Энд Компани"
(США)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 6а,10а-цис-
-ГЕКСАГИДРОДИБЕНЗОПИРАНА

Изобретение относится к новому
способу получения производных 6а,10а-
-цис-гексагидродибензопирана форму-
лы I



где R - алкил C₅-C₁₀ и водородные ато-
мы, присоединенные в 6а- и
10а-положениях, сориентиро-
ваны с образованием цис-кон-
фигурации относительно друг
друга,

которые обладают ценными биологичес-
ки активными свойствами.

Известен способ получения произ-
водных 6а,10а-цис-гексагидродипирана
формулы I, заключающийся в том, что
5-алкилзамещенный резорцин подвергают
взаимодействию с диэтил-α-ацетил-
глутаратом и полученный 4-метил-5-
-окси-7-замещенный кумарин-3-пропио-
нат подвергают циклизации гидридом
металла с получением 1-окси-3-заме-
щенного 6,7,8,10-тетрагидро-6Н-ди-

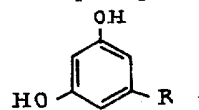
2

бензо(b,d)пиран-6,9-диона. После
этого кетогруппу блокируют с образо-
ванием кетала с последующей обработ-
кой кетала метилмагнийбромидом, а
затем проводят декетализацию с полу-
чением 1-окси-3-замещенного 6,6-ди-
метил-6,6а,7,8-тетрагидро-6Н-дibenzo-
(b,d)пиран-9-она, восстанавливают
Δ-10 (10а)-двойную связь и получают
в основном DL-6а,10а-транс-1-окси-3-
замещенный 6,6-диметил-6,6а,7,8,10,
10а-гексагидро-9Н-дibenzo(b,d)пиран-
-9-он, совместно лишь незначительное
количество соответствующего DL-6а,10а-
-цис-изомера [1].

Недостатком этого способа являет-
ся многостадийность и низкая селек-
тивность процесса.

Целью изобретения является упроще-
ние и повышение селективности процес-
са.

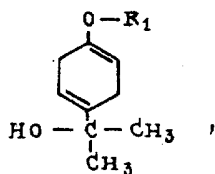
Эта цель достигается тем, что 5-
-замещенный резорцин формулы II



где R - алкил C₅-C₁₀,

30 подвергают взаимодействию с 1-алкок-

си-4-(1-окси-1-метилэтил)-1,4-циклогексанином формулы III



где R_1 - алкил C_1-C_4 , в присутствии в качестве катализатора трифторида бора или тетраоксида олова, в среде органического растворителя, при температуре от -30 до $+25^\circ\text{C}$, предпочтительно при температуре от -30 до 0°C .

Процесс проводят в приблизительно эквимольных количествах исходных компонентов. Однако если желательно, 5-замещенный резорцин можно использовать в избытке 0,1-2 моль.

Процесс проводят в присутствии катализатора, относящегося к классу трифторида бора или тетраоксида олова. Трифторид бора обычно применяют в виде диэтилового соединения, причем предпочтительным катализатором является тетраоксид олова. Катализатор в реакционную среду обычно вводят в эквимольном количестве или в количестве, которое несколько превышает эквимольное в пересчете на молярные количества реагентов. Так, например, количество используемого катализатора может находиться в 0,1-5,0-молярном избытке, если желательно, избыток вводимого катализатора может даже превышать указанный.

В качестве органического растворителя используют галогенированные углеводороды, в частности дихлорметан, хлороформ, 1,1-дихлорэтан, 1,2-дихлорэтан, бромметан, 1,2-дибромметан, 1-бром-2-хлорэтан, 1-бромпропан, 1,1-дибромэтан, 2-хлорпропан, 2-йодпропан, 1-бром-2-хлорэтан, бромбензол и 1,2-дихлорбензол; ароматические растворители, в частности бензол, хлорбензол, нитробензол, толуол и ксилол; простые эфиры, в частности диэтиловый эфир, метилэтиловый эфир. Предпочтительно используют бензол.

Обычно процесс практически полностью завершается в период 0,5-8,0 ч, однако проведение реакции в течение более длительных промежутков времени не оказывает нежелательного влияния на процесс.

Вода является предпочтительным компонентом реакционной смеси. Установлено, что выход продукта формулы I приблизительно на 20-25% повышается в случае добавления воды в реакционную смесь. Для достижения наилучших результатов воду следует использовать в эквимольных количествах в пересчете на количества реагентов и целевого продукта. Воду можно также, если желательно, вводить

в больших количествах, например в 0,1-1,0-молярном избытке.

Целевой продукт формулы I легко выделяют простой промывкой реакционной смеси водным раствором кислоты, в частности водным раствором соляной кислоты или водным раствором серной кислоты, или же водным раствором основания, или последовательно тем и другим и водой. В результате последующего выпаривания реакционного растворителя получают DL-6a, 10a-цис-дибензо(b,d)пираноное производное формулы I, которое можно далее подвергать очистке, если желательно, согласно известным методам, например путем хроматографического разделения или кристаллизацией из растворителей, в частности из гексана и циклогексана.

Пример 1. 1-Метокси-4-(1-окси-1-метилэтил)-1,4-циклогексанин.

а) Раствор 33,2 г 1-метокси-4-(1-окси-1-метилэтил)-бензола растворяют в 500 мл этилового спирта и по каплям добавляют в течение 1 ч в перемешиваемый раствор 800 мл жидкого аммиака, содержащего 14,0 г стружек металлического лития и 200 мл тетрагидрофурана. После завершения этой операции добавления 1-метокси-4-(1-окси-1-метилэтил)-бензола в реакционную смесь эту последнюю перемешивают 15 мин. Реакционную смесь разбавляют этиловым спиртом и затем выливают в 1000 г измельченного льда. Затем водную реакционную смесь экстрагируют диэтиловым эфиром. Эфирные экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором сульфата аммония и водой и сушат. В результате удаления растворителя получают маслоподобный продукт, который затем подвергают перегонке с получением 22 г 1-метокси-4-(1-окси-1-метилэтил)-1,4-циклогексанина с т. кип. $85-90^\circ\text{C}$ при остаточном давлении 0,3 мм рт.ст.

б) Получение DL-6a, 10a-цис-1-окси-3-(1,1-диметилгептил)-6,6-диметил-6,6a,7,8,10,10a-гексагидро-9H-дибензо(b,d)пиран-9-она.

Вводят 5 мл технического раствора бортрифтордиэтилового эфира в виде одной порции в перемешиваемый раствор 504 мг 1-метокси-4-(1-окси-1-метилэтил)-1,4-циклогексанина и 508 мг 5-(1,1-диметилгептил)-резорцина в 25 мл бензола. Конечную реакционную смесь перемешивают при 25°C 5 ч, а затем добавляют в 75 мл 6 н. раствора соляной кислоты. Бензол удаляют из смеси выпариванием, а затем кислотный раствор несколько раз экстрагируют диэтиловым эфиром. Эфирные экстракты объединяют, промывают водой и водным раствором бикарбоната натрия и сушат. В результате

удаления растворителя выпариванием при пониженном давлении получают продукт в виде твердого вещества, которое затем перекристаллизовывают из гексана с получением 365 мг DL-6а,10а-цис-1-окси-3-(1,1-диметилгептил)-6,6-диметил-6,6а,7,8,10,10а-гексагидро-9Н-дibenзо(b,d)пиран-9-она с т.пл. 153-158°C.

Пример 2. DL-6а,10а-цис-1-Окси-3-н-пентил-6,6-диметил-6,6а,7,8,10,10а-гексагидро-9Н-дibenзо(b,d)пиран-9-он.

Раствор 2,66 г 1-метокси-4-(1-окси-1-метилэтил)-1,4-циклогексаниена и 2,9 г 5-(н-пентил)-резорцина, растворенного в 110 мл дихлорметана, подвергают перемешиванию и охлаждению до температуры -5°C с одновременным добавлением 4,2 мл тетрахлорида олова в эту смесь по каплям в течение 5 мин. Температуру реакционной смеси повышают от -5 до +2°C в процессе добавления четыреххлористого олова. После завершения процесса добавления тетрахлорида олова реакционную смесь нагревают до температуры приблизительно 24°C и подвергают перемешиванию при этой температуре в течение 7 ч. Затем реакционную смесь промывают водой и 1 н. раствором гидрата окиси натрия и сушат. В результате удаления растворителя выпариванием при пониженном давлении получают маслоподобный продукт, который кристаллизуют из 10 мл н-гексана с получением 450 мг DL-6а,10а-цис-1-окси-3-н-пентил-6,6-диметил-6,6а,7,8,10,10а-гексагидро-9Н-дibenзо(b,d)пиран-9-она с т.пл. 120-134°C.

Пример 3. DL-6а,10а-цис-1-Окси-3-(1,1-диметилгептил)-6,6-диметил-6,6а,7,8,10,10а-гексагидро-9Н-дibenзо(b,d)пиран-9-он.

После проведения основной части эксперимента примера 1 проводят реакцию 11,8 г 5-(1,1-диметилгептил)-резорцина с 10,0 г 1-метокси-4-(1-окси-1-метилэтил)-1,4-циклогексаниена в 200 мл дихлорметана, стабилизированного циклогексаном, в присутствии 13 мл тетрахлорида олова. Реагенты растворяют в дихлорметане и охлаждают до 5°C с последующим добавлением по каплям тетрахлорида олова. Затем этой смеси дают нагреться до комнатной температуры с одновременным перемешиванием в течение 7 ч. Этот продукт подвергают обработке добавлением 200 мл воды в реакционную смесь, перемешивают и разделяют слои. Органический слой промывают водой, 2 н. соляной кислотой, водой, дважды 1 н. раствором гидрата окиси натрия и наконец дважды водой. Органический слой сушат над сульфатом магния и выпаривают до сухого состояния. Остаток перекристаллизовывают из гексана с получением 11,0 г DL-6а,10а-цис-1-

-окси-3-(1,1-диметилгептил)-6,6-диметил-6,6а,7,8,10,10а-гексагидро-9Н-дibenзо(b,d)пиран-9-она, который согласно тонкослойному хроматографическому анализу идентичен продукту примера 1.

Пример 4. DL-6а,10а-цис-1-Окси-3-(1,1-диметилгептил)-6,6-диметил-6,6а,7,8,10,10а-гексагидро-9Н-дibenзо(b,d)пиран-9-он.

Проводят эксперимент примера 3, но в данном случае смесь охлаждают до температуры -10°C перед добавлением тетрахлорида олова и подвергают перемешиванию в течение 7 ч после добавления, поддерживая температуру в интервале от 0-5°C. В качестве продукта получают 11,2 г DL-6а,10а-цис-1-окси-3-(1,1-диметилгептил)-6,6-диметил-6,6а,7,8,10,10а-гексагидро-9Н-дibenзо(b,d)пиран-9-она, который согласно тонкослойному хроматографическому анализу идентичен продукту примера 1.

Пример 5. DL-6а,10а-цис-1-Окси-3-(1,1-диметилгептил)-6,6-диметил-6,6а,7,8,10,10а-гексагидро-9Н-дibenзо(b,d)пиран-9-он.

Повторяют вновь эксперимент примера 3, но в данном случае тетрахлорид олова добавляют при температуре реакционной смеси 5°C и эту смесь перемешивают при температуре интенсивного испарения с обратным холодильником в течение 7 ч после добавления тетрахлорида олова. В качестве продукта получают 9,9 г DL-6а,10а-цис-1-окси-3-(1,1-диметилгептил)-6,6-диметил-6,6а,7,8,10,10а-гексагидро-9Н-дibenзо(b,d)пиран-9-она, который согласно тонкослойному хроматографическому анализу идентичен продукту примера 1.

Пример 6. DL-6а,10а-цис-1-Окси-3-(1,1-диметилгептил)-6,6-диметил-6,6а,7,8,10,10а-гексагидро-9Н-дibenзо(b,d)пиран-9-он.

В основном повторяют эксперимент процесса 1, причем проводят реакцию 4,72 г 5-(1,1-диметилгептил)-резорцина с 4,32 г 1-этокси-4-(1-окси-1-метилэтил)-1,4-циклогексаниена в 100 мл дихлорметана, стабилизированного циклогексаном. Исходные реагенты растворяют в дихлорметане и охлаждают раствор до температуры 0°C, после чего по каплям добавляют в него 6 мл тетрахлорида олова. Смесь подвергают перемешиванию при 5°C в течение 6 ч, после чего реакционную смесь подвергают обработке по аналогии с изложенным в примере 3. Остаток суспендируют в 25 мл горячего гексана, резко охлаждают и собирают осадок, представляющий собой 3,65 г DL-6а,10а-цис-1-окси-3-(1,1-диметилгептил)-6,6-диметил-6,6а,7,8,10,10а-гексагидро-9Н-дibenзо(b,d)пиран-9-она, который тонкослойным хромато-

графическим анализом идентифицируют как продукт примера 1.

Пример 7. DL-6a,10a-цис-1-Окси-3-(1,1-диметилгептил)-6,6-диметил-6,6a,7,8,10,10a-гексагидро-9H-дibenзо(b,d)пиран-9-он.

Повторяют эксперимент примера 6, но в данном случае проводят реакцию резорцина с 4,7 г 1-изопропокси-4-(1-окси-1-метилэтил)-1,4-циклогексациена, используя только 3,5 мл тетрахлорида олова, причем этот тетра-хлорид олова добавляют в то время, когда температура реагентов составляет -10°C . В качестве продукта получают 2,65 г DL-6a,10a-цис-1-окси-3-(1,1-диметилгептил)-6,6-диметил-6,6a,7,8,10,10a-гексагидро-9H-дibenзо(b,d)пиран-9-она, который тонкослойным хроматографическим анализом идентифицируют как продукт примера 1.

Пример 8. DL-6a,10a-цис-1-Окси-3-(1,1-диметилгептил)-6,6-диметил-6,6a,7,8,10,10a-гексагидро-9H-дibenзо(b,d)пиран-9-он.

Раствор 11,8 г 5-(1,1-диметилгептил)-резорцина и 10,0 г 1-метокси-4-(1-окси-1-метилэтил)-1,4-циклогексациена в 200 мл дихлорметана технического сорта подвергают перемешиванию и охлаждению до температуры приблизительно -10°C в бане из смеси воды со льдом и ацетона. В эту охлажденную реакционную смесь в виде одной порции добавляют 0,9 мл воды и затем по каплям в течение 15 мин 13 мл тетрахлорида олова. В процессе добавления тетрахлорида олова в реакционную смесь температура смеси возрастает от -10 до $+5^{\circ}\text{C}$. Температуру реакционной смеси поддерживают в интервале от 0 до 5°C и смесь перемешивают при этом в течение 7 ч. Затем реакционную смесь промывают водой, 2 н. соляной кислотой и 1 н. раствором гидрата окиси натрия, а затем вновь водой. После сушки промытой реакционной смеси растворитель удаляют из нее выпариванием при пониженном давлении, в результате получают продукт в виде твердого вещества. Полученное таким образом твердое вещество перекристаллизовывают из 100 мл горячего n-гексана с получением 15,5 г (83%-ный выход продукта) DL-6a,10a-цис-1-окси-3-(1,1-диметилгептил)-6,6-диметил-6,6a,7,8,10,10a-гексагидро-9H-дibenзо(b,d)пиран-9-она с т.пл. $153-158^{\circ}\text{C}$. В результате газожидкостного хроматографического анализа определяют, что этот продукт содержит приблизительно 13% DL-транс-изомера.

Пример 9. DL-6a,10a-цис-1-Окси-3-(1,1-диметилгептил)-6,6-диметил-6,6a,7,8,10,10a-гексагидро-9H-дibenзо(b,d)пиран-9-он.

Повторяют в основном эксперимент примера 8, но реакционную смесь при

этом охлаждают до температуры -30°C с последующим добавлением тетрахлорида олова, причем этот последний добавляют по каплям в течение 30 мин. После добавления смесь перемешивают в течение 7 ч при температуре 0°C .

5 В качестве продукта получают 16,8 г DL-6a,10a-цис-1-окси-3-(1,1-диметилгептил)-6,6-диметил-6,6a,7,8,10,10a-гексагидро-9H-дibenзо(b,d)пиран-9-она, который, как установлено тонкослойным хроматографическим анализом, идентичен продукту примера 1.

10 **Пример 10.** DL-6a,10a-цис-1-Окси-3-(1,1-диметилгептил)-6,6-диметил-6,6a,7,8,10,10a-гексагидро-9H-дibenзо(b,d)пиран-9-он.

15 Эксперимент примера 9 повторяют, но температура перед добавлением тетрахлорида олова составляет -20°C . В результате получают 17,5 г DL-6a,10a-цис-1-окси-3-(1,1-диметилгептил)-6,6-диметил-6,6a,7,8,10,10a-гексагидро-9H-дibenзо(b,d)пиран-9-она, который, как установлено тонкослойным хроматографическим анализом, идентифицируют как продукт примера 1.

20 **Пример 11.** DL-6a,10a-цис-1-Окси-3-(1,1-диметилгептил)-6,6-диметил-6,6a,7,8,10,10a-гексагидро-9H-дibenзо(b,d)пиран-9-он.

25 Эксперимент примера 9 повторяют, но температура перед добавлением тетрахлорида олова составляет -9°C , причем этот последний добавляют по каплям в течение 1 ч. В качестве продукта получают 16,4 г DL-6a,10a-цис-1-окси-3-(1,1-диметилгептил)-6,6-диметил-6,6a,7,8,10,10a-гексагидро-9H-дibenзо(b,d)пиран-9-она, который тонкослойным хроматографическим анализом идентифицируют как продукт предыдущего примера.

30 **Пример 12.** DL-6a,10a-цис-Окси-3-(1,1-диметилгептил)-6,6-диметил-6,6a,7,8,10,10a-гексагидро-9H-дibenзо(b,d)пиран-9-он.

35 Эксперимент примера 8 повторяют, но в данном случае первоначальная температура составляет 10°C и тетра-хлорид олова добавляют по каплям очень быстро. После завершения этой операции реакционную смесь подвергают нагреванию при температуре интенсивного парообразования с обратным холодильником и выдерживают при этой температуре с одновременным перемешиванием в течение 7 ч. В качестве продукта получают 13,7 г DL-6a,10a-цис-1-окси-3-(1,1-диметилгептил)-6,6-диметил-6,6a,7,8,10,10a-гексагидро-9H-дibenзо(b,d)пиран-9-она, идентичного продукту предыдущих

40 примеров, как устанавливают тонкослойным хроматографическим анализом.

45 **Пример 13.** DL-6a,10a-цис-1-Окси-3-(1,1-диметилгептил)-6,6-диметил-6,6a,7,8,10,10a-гексагидро-9H-дibenзо(b,d)пиран-9-он.

50

55

60

65

Процесс примера 12 вновь повторяют, но в данном случае первоначальная температура составляет 5°C, причем реакционной смеси дают нагреваться до комнатной температуры, с одновременным перемешиванием в течение 7 ч. В качестве продукта получают 51,1 г DL-6а,10а-цис-1-окси-3-(1,1-диметилгептил)-6,6-диметил-6,6а,7,8,10,10а-гексагидро-9Н-дibenzo(b,d)пиран-9-она, который тонкослойным хроматографическим анализом идентифицируют как продукт примера 1.

Пример 14. DL-6а,10а-транс-1-Окси-3-(1,1-диметилгептил)-6,6-диметил-6,6а,7,8,10,10а-гексагидро-9Н-дibenzo(b,d)пиран-9-он.

Раствор 1,0 г DL-6а,10а-цис-1-окси-3-(1,1-диметилгептил)-6,6-диметил-6,6а,7,8,10,10а-гексагидро-9Н-дibenzo(b,d)пиран-9-она в 40 мл дихлорметана технического сорта подвергают перемешиванию при 24°C с одновременным добавлением в него в виде одной порции 1,0 г хлористого алюминия. Эту реакционную смесь перемешивают при 24°C в течение 5 ч. Затем реакционную смесь промывают 1 н. раствором соляной кислоты и водой. После сушки органического раствора из него выпариванием при пониженном давлении удаляют растворитель, в результате в виде твердого вещества получают 994 мг продукта. Полученное таким образом твердое вещество перекристаллизуют из гексана с получением 761 мг DL-6а,10а-транс-1-окси-3-(1,1-диметилгептил)-6,6-диметил-6,6а,7,8,10,10а-гексагидро-9Н-дibenzo(b,d)пиран-9-она с т.пл. 160-161°C.

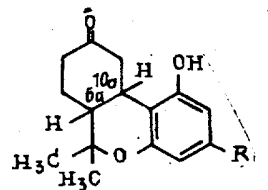
Пример 15. DL-6а,10а-транс-1-Окси-3-н-пентил-6,6-диметил-6,6а,7,8,10,10а-гексагидро-9Н-дibenzo(b,d)пиран-9-он.

Раствор 400 мг DL-6а,10а-цис-1-окси-3-н-пентил-6,6-диметил-6,6а,7,8,10,10а-гексагидро-9Н-дibenzo(b,d)пиран-9-она в 200 мл дихлорметана технического сорта перемешивают при 24°C с одновременным добавлением в него в виде одной порции 600 мг хлористого алюминия. Затем реакционную смесь перемешивают при 24°C в течение 2 ч. После промывки реакционной смеси водой и последующей сушки органического раствора растворитель удаляют выпариванием при пониженном давлении с получением продукта в виде твердого вещества. Полученное таким образом твердое вещество перекристаллизуют из н-гексана с получением 220 мг DL-6а,10а-транс-1-окси-3-н-пентил-6,6-диметил-6,6а,7,8,10,10а-гексагидро-9Н-дibenzo(b,d)пиран-9-она, т.пл. которого составляет 146-150°C.

Таким образом, предлагаемый способ позволяет упростить процесс и повысить его селективность.

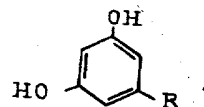
Формула изобретения

1. Способ получения производных 6а,10а-цис-гексагидродибензопирана формулы I

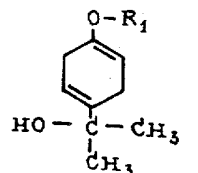


где R - алкил C₅-C₁₀ и водородные атомы, присоединенные в 6а- и 10а-положениях, сориентированы с образованием цис-конфигурации относительно друг друга,

с использованием 5-замещенного резорцина формулы II



где R имеет указанные значения, отличающийся тем, что, с целью упрощения и увеличения селективности процесса, 5-замещенный резорцин формулы II подвергают взаимодействию с 1-алкокси-4-(1-окси-1-метилэтил)-1,4-циклогексадиеном формулы III



где R₁ - алкил C₁-C₄, в присутствии в качестве катализатора трифторида бора или тетраоксида олова, в среде органического растворителя, при температуре от -30 до +25°C.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве органического растворителя используют бензол.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что процесс проводят при температуре от -30 до 0°C.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

1. K.E.Fahrenholtz, M.Lurle, R.W.Kierstead. Total Synthesis of dl-Δ⁹-Tetrahydrocannabinol. - J.A.C.S. 1966, 38, p. 2079 (прототип).

ВНИИПИ

Заказ 6740/75

Тираж 495

Подписное

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4