ČESKOSLOVENSKÁ SOCIALISTICKÁ REPUBLIKA
(19)

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

214888
(11) (B2)

(51) Int. Cl.[3]
C 07 D 311/00

(22) Přihlášeno 07 02 78
(21) (PV 2143-79)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 26 05 77
(800673 a 800674)
Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 15 09 81

(45) Vydáno 15 10 84

(72)
Autor vynálezu FLAUGH MICHAEL EDWARD, HALL DAVID ALFRED, INDIANAPOLIS, INDIANA, HEINEY RICHARD EUGENE, GREENWOOD, INDIANA (Sp. st. a.)

(73)
Majitel patentu ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, INDIANA (Sp. st. a.)

(54) Způsob přípravy nových hexahydrobenzopyranoxanthenonů

1

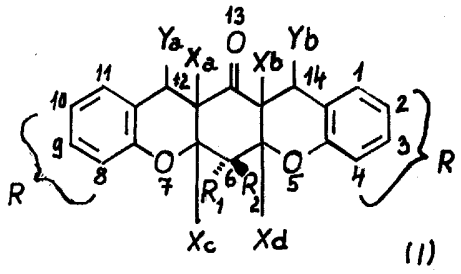
Vynález se týká způsobu přípravy nových hexahydrobenzopyranoxanthenonů, které jsou užitečné jako antiandogeny. Androgeny jsou látky, které jsou účinné jako stimulátory sekundárních pohlavních znaků u samců. Ačkoli mají tyto látky zřejmě velký fyziologický význam, mohou způsobovat určité nežádoucí vedlejší účinky a bylo by vysoce výhodné profylakticky nebo terapeuticky tyto účinky eliminovat nebo minimalizovat. Tak například stimulační účinky androgenů na prostatu jsou známy mnoho desetiletí. Patogenese benigní hypertrofie prostaty (BPH) a/nebo rakoviny prostaty (PC není plně objasněna, předpokládá se však, že oba tyto syndromy jsou ovlivňovány androgeny. Kromě toho trudovitost (akne), zánětlivá choroba napadající tukové žlázy, která se vyskytuje hlavně u dospívajících, je jak se předpokládá, závislá na sekreci seba a tato sekrece je závislá na účinku androgenu. Dalšími chorobami závislými na androgenu jsou hirsutismus a určité typy rakoviny, včetně typů rakoviny prsu.

Androgeny jsou steroidní hormonální látky. Po nějakou dobu bylo obvyklé snažit se regulovat účinek androgenu podáváním jiných steroidů. Avšak ačkoli podávání těchto steroidů může být pro snížení účinku androgenů účinné, obvykle je spojeno s jinými nežádoucími vedlejšími účinky, které jejich užitečnost snižují. Tak například acetát cyproteronu je účinným steroidním antiandrogenem. I když byla prokázána klinická účinnost této látky jak proti benigní hypertrofii prostaty, tak proti rakovině prostaty, běžně se ho v humánním lékařství nepoužívá pro jeho hormonální vedlejší účinky. Bylo publikováno, že potlačuje funkci nadledvinek a že má silné progestocionální vedlejší účinky.

2

Je proto vysoce žádoucí objevit látky s nesteroidní strukturou, které by měly silný antiandrogenní účinek. Vynález se týká takové třídy sloučenin. Až dosud je znám jen velmi malý počet nesteroidních antiandrogenů. V patentu USA č. 3 857 953 je popsána třída arylidecyklanonových sloučenin. Tyto látky nemají steroidní strukturu a mají antiandrogenní účinek. Vynález se týká nové třídy nesteroidních antiandrogenů.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy nových hexahydrobenzopyranoxanthenonových sloučenin obecného vzorce I,



(I)

kde představuje každý ze symbolů

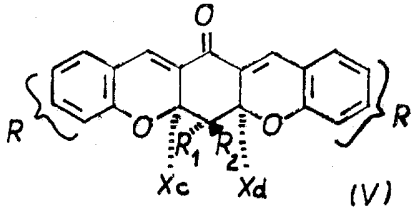
R vodík, C1-C4 alkyl-, C1-C4 alkoxy-, hydroxy-, kyan- nebo halogenskupinu, přičemž obě skupiny R jsou identické a jsou umístěny symetricky,

R1 C1-C3 alkylskupinu a

R2 methylskupinu, nebo

R1 a R2 dohromady představují skupinu $(CH_2)_n$, kde **n** představuje celé číslo od 4 do 6, a

Xa, Xb, Xc, Xd, Ya a Yb představují atomy vodíku, s tou podmínkou, že obě skupiny Xc a Xd jsou v α-konfiguraci, obě skupiny Xa a Xb jsou v α- nebo β- konfiguraci a R1, pokud znamená C1-C3 alkylskupinu, je v α-konfiguraci, vyznačený tím, že se redukuje sloučenina obecného vzorce V,

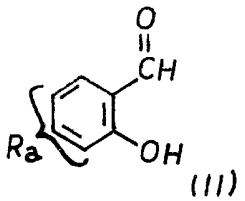


(V)

kde

R1, R2, R, Xc a Xd mají shora uvedený význam, katalytickou hydrogenací při teplotě 25 až 50 °C nebo elektrolyticky při teplotě 5 až 80 °C v organickém nebo vodně-organickém prostředí na rtuťové katodě v přítomnosti zdroje protonů a elektrolytu zvoleného ze skupiny zahrnující soli alkalických kovů, kvartérní amoniové soli obsahující 10 až 28 atomů uhlíku v kationtu a soli terciárních aminů obsahujících celkem 7 až 21 atomů uhlíku v kationtu, přičemž když se redukce provádí v přítomnosti kysličníku platičitého, působí se na produkt redukce dále pyridiniumchlorchromátem, dvojchromanem sodným nebo dvojchromanem draselným.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce V se připravují tak, že se 2-hydroxybenzaldehyd obecného vzorce II,

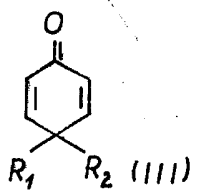


(II)

kde

[redacted]

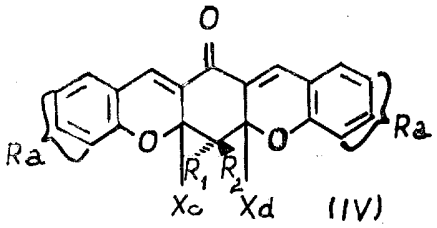
Ra představuje vodík, C1-C4 alkyl-, C1-C4 alkoxy-, kyan- nebo halogenskupinu, nechá reagovat s 2,5-cyklohexadienem obecného vzorce III,



(III)

kde

R1 a R2 mají svrchu uvedený význam, v přítomnosti pyrrolidinu nebo pyrrolidinu mono- nebo disubstituovaného chlorem, bromem nebo C1-C3 alkylskupinami, a C1-C7 karboxylové kyseliny v inertním rozpouštědle při teplotě 0 až 65 °C za vzniku dihydrobenzopyranoxanthenonu obecného vzorce IV,



(IV)

kde

Ra, R1 a R2 mají shora uvedený význam a Xc a Xd jsou buď v α,α-, nebo v α,β-konfiguraci, a když reakce sloučenin obecného vzorce II a III byla prováděna při teplotě nižší, než je teplota okolí, zahřeje se sloučenina obecného vzorce IV na teplotu od teploty okolí do 100 °C, za vzniku odpovídající sloučeniny obecného vzorce V, kde R představuje Ra a Xc a Xd jsou v α,α-konfiguraci, a když se má získat sloučenina obecného vzorce I, kde R představuje hydroxyskupinu, působí se na sloučeninu obecného vzorce V, kde Ra představuje C1-C4 alkoxyskupinu, bromidem boritým v inertním rozpouštědle za vzniku odpovídající sloučeniny obecného vzorce V, kde R představuje hydroxyskupinu.

Ve sloučeninách obecného vzorce I doplňuje atom uhlíku v poloze 6 C5-C7 spirokruh nebo je substituován jak methylem (R2), tak skupinou R1, kterou je C1-C3 alkyl-. Pod pojmem „C1-C3 alkylskupina" se rozumí methyl-, ethyl-, n-propyl- nebo isopropylskupina. Přednostně představuje R1 methylskupinu a když je tomu tak, jde samozřejmě o 6,6-dimethylsloučeninu.

Když však R1 představuje C1-C3 alkylskupinu jinou než methylskupinu, jsou substituenty na atomu uhlíku v poloze 6 různé a může proto existovat více než jeden isomer.

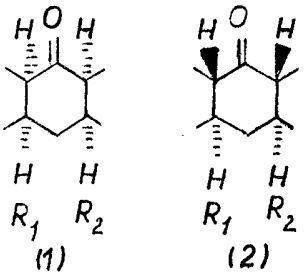
V těchto případech jsou sloučeninami podle vynálezu ty sloučeniny, ve kterých je methylskupina (R_2) v poloze obecně axiální vzhledem ke kruhu, zatímco skupina R_1 je v poloze obecně ekvatoriální vůči kruhu.

V předcházejících vzorcích znamená skupina R vodík, C_1-C_4 alkyl-, C_1-C_4 alkoxy-, hydroxy-, kyan- nebo halogenskupinu. Pod označením „C_1-C_4 alkylskupina" se rozumí methyl-, ethyl-, n-propyl-, isopropyl-, n-butyl-, isobutyl-, sek.butyl-, a t-butylskupina. Pod označením „C_1-C_4 alkoxyskupina" se zde rozumí methoxy-, ethoxy-, n-propoxy-, isopropoxy-, n-butoxy-, isobutoxy-, sek.butoxy- a t-butoxyskupina. Pod pojmem „halogen" se zde rozumí chlor, fluor a brom. Ze shora uvedených skupin představuje R přednostně vodík, methoxy-, ethoxy- nebo kyanskupinu.

V každé ze sloučenin podle tohoto vynálezu se skupina R vyskytuje na dvou místech. U všech sloučenin podle vynálezu jsou tyto skupiny na obou místech molekuly totožné a znamenají stejnou skupinu. Kromě toho jsou u všech sloučenin podle vynálezu umístěny tyto skupiny symetricky, a jsou tedy v polohách 2 a 10, 3 a 9 nebo 4 a 8.

Dihydrobenzopyranoxanthenony obecného vzorce IV, ve kterých mají 5a a 6a vodíky vzájemnou konfiguraci trans, tj. ty sloučeniny, ve kterých jeden vodík je v α-poloze a druhý v β-poloze, se mohou snadno epimerizovat na dihydrobenzopyranoxanthenony obecného vzorce V zahřátím na teplotu nad teplotou místnosti.

Hexahydrobenzopyranoxanthenony obecného vzorce I se odlišují od dihydrosloučenin tím, že mají hydrogenovány dvojné vazby na 12- a 13a-atomech uhlíku. Výsledné hydrogenované produkty obecného vzorce VI obsahují atomy vodíku na 5a-, 6a-, 12-, 12a-, 13a- a 14-atomem uhlíku. Důležitým faktorem pro definici sloučenin podle vynálezu je určitá vzájemná stereokonfigurace vodíků v poloze 5a, 5a, 12a a 13a. Z různých možných stereochemických kombinací pro tyto 4 atomy vodíku představují dvě kombinace sloučeniny podle vynálezu. Do definice sloučenin podle vynálezu náleží hexahydrobenzopyranoxanthenony obsahující následující dvě seskupení 1 a 2:



Z toho je zřejmé, že hexahydrobenzopyranoxanthenony obecného vzorce I zahrnují ty sloučeniny, ve kterých mají atomy vodíku na 5a- a 6a-atomech uhlíku oba cis konfiguraci vůči ostatním vodíkovým atomům (vzorec 1), a ty sloučeniny, ve kterých mají atomy vodíku na 12a- a 13a-atomech uhlíku oba cis-konfiguraci vůči ostatním atomům vodíku.

Kromě shora uvedených omezení, vztahujících se ke stereokonfiguraci sloučenin obecného vzorce I, existuje další omezení. Skupina R_1 může představovat C_1-C_3 alkylskupinu. V případě, že R_1 představuje methylskupinu, jde o 6,6-dimethylsloučeninu a nedochází k dalšímu rozrůznění s ohledem na stereokonfiguraci. Když však R_1 představuje jinou skupinu než methylskupinu, jde o 6-methyl-6-ethyl-, 6-methyl-6-n-propyl- nebo 6-methyl-6-isopropylsloučeninu. Všechny tyto sloučeniny mají strukturu odpovídající vzorci I, ale do rozsahu definice sloučenin obecného vzorce I spadají jen ty sloučeniny, které mají takovou stereokonfiguraci, že R_1 je v polcze ekvatoriální vůči struktuře kruhu a methylskupina (R_2) v poloze axiální vůči struktuře kruhu. Jinými slovy, ze sloučenin, ve kterých R_1 představuje C_1-C_3 alkylskupinu jinou než methylskupinu, jsou sloučeninami podle vynálezu ty, ve kterých jsou 5a- a 6a-vodíky a R_1 skupina všechny v α-poloze.

První stupeň syntézy výchozích sloučenin zahrnuje reakci sloučenin obecných vzorců II a III. Když se reakce provádí při teplotě okolí nebo při teplotě nižší, je výsledný produkt převážně tvořen směsí 5aα-, 6aβ- a 5aβ, 6aα-optických isomerů obecného vzorce IV. Tyto látky jsou užitečnými intermediárními produkty. Když se zahřejí na teplotu nad teplotou místnosti, dojde k přesmyku na 5aα,6aα-isomer obecného vzorce V.

Když se kondenzace 2-hydroxybenzaldehydu se 4-substituovaným 2,5-cyklohexadienonem provádí při teplotě nad teplotou okolí, obvykle při teplotě 55 až 65 °C, přímo se z reakční směsi izoluje 5aα,6aα-isomer.

Jak je zřejmé, je nutno pro získání reakčních produktů při shora uvedené kondenzaci použít 2-hydroxybenzaldehydu a 4-substituovaného 2,5-cyklohexadienonu ve vzájemném molárním poměru alespoň 2 : 1.

Kondenzaci lze obvykle provádět v jakémkoli rozpouštědle, které je inertní vůči reakčním složkám a ve kterém jsou reakční složky dostatečně rozpustné. V případě, že má dojít též k epimerizaci umožňující přímou izolaci 5aα,6aα-isomeru, musí se použít rozpouštědla, které má bod varu dostatečně vysoký, aby bylo možno epimerizaci provést, tj. bod varu musí být vyšší, než je teplota místnosti, pracuje-li se za normálního tlaku. Jako příklady typických rozpouštědel, kterých lze použít, se mohou uvést aromatické uhlovodíky, jako benzen, toluen apod., a ethery, jako tetrahydrofuran.

C_1-C_7 karboxylové kyseliny se používá obvykle v množství alespoň molárně ekvivalentním množství použitého aldehydu. Typickými karboxylovými kyselinami, kterých lze po-

užít, jsou kyselina octová, propionová, máselná a benzoová. Přednostní kyselinou je kyselina octová. Kromě toho se používá pyrrolidinu nebo substituovaného pyrrolidinu. Jako příklady substituovaných pyrrolidinů lze uvést 2-methylpyrrolidin, 3-chlorpyrrolidin, 2,3-dibrompyrrolidin a 3-propylpyrrolidin. Přednostním aminem je pyrrolidin.

Při provádění kondenzace se reakční složky smísí ve zvoleném rozpouštědle. Pořadí přidávání reakčních složek nemá rozhodující význam, cyklohexadienon se však obvykle přidává poslední. Směs se pak nechá reagovat při zvolené reakční teplotě a produkt se izoluje běžným způsobem.

Výchozími látkami jsou salicylaldehyd nebo substituovaný salicylaldehyd obecného vzorce II a 4-substituovaný-2,5-cyklohexadienon obecného vzorce III.

Salicylaldehyd stejně tak jako 3-, 4-, nebo 5-substituované salicylaldehydy jsou dostupné dobře známými technologiemi. Mohou se připravit například Reimer-Tiemanovou reakcí, která se provádí tak, že se na vhodně substituovaný fenol působí chloroformem a hydroxidem alkalického kovu, zejména hydroxidem sodným.

Dienon je dostupný jednou ze dvou poměrně složitých reakčních sekvencí. Tvorba 4-substituovaných-cyklohexanonů z methylvinylketonu a vhodného aldehydu je dobře známa z E. L. Eliel a C. Lukach, J. Am. Chem. Soc. **79**, 5986 (1957), Y. Chan a W. W. Epstein, Org. Syn. **53**, 48 (1973), C. H. Heathcock a další Tetrahedron Letters, 4995 (1971).

Kondenzace methylvinylketonu s aldehydem se snadno kontroluje. Obvykle se používá ekvimolárních množství methylvinylketonu a aldehydu nebo mírného přebytku, až asi do 10 % aldehydu, a pracuje se přednostně za kyselých podmínek. Kondenzace je exotermická.

Konverze 4-substituovaného cyklohexenonu na požadovaný produkt se může provést jedním ze dvou následujících postupů. Přímá konverze zahrnuje dehydrogenaci za použití dichlordikyanchinonu, H. E. Zimmerman a další, J. Am. Chem. Soc. **93**, 3653 (1971). Alternativně se konverze může provést nepřímo za použití reakční sekvence, kterou popsal H. Plieninger a další, Chem. Ber. **94**, 2115 (1961). Při tomto sledu reakcí se na 4-substituovaný cyklohexenon působí propan-2 yl-acetátem za kyselých podmínek, za vzniku 2-acetoxy-5-substituovaného-1,3-cyklohexadienu, na který se působí N-bromsukcinimidem za vzniku 4-substituovaného-6-bromcyklohex-3-enonu, který se pak dehydrobromuje na požadovaný cyklohexadienon za použití hexamethylfosfortriamidu.

Sloučeniny obecného vzorce V, ve kterých skupina R představuje hydroxyskupinu, se připravují demethylací odpovídajících sloučenin, ve kterých R (nebo Ra) znamená methoxyskupinu. Demethylace se provádí tak, že se na dimethoxysloučeninu působí bromidem boritým. Typicky se přidávají 3 molární ekvivalenty bromidu boritého ke směsi dimethoxysloučeniny a inertního rozpouštědla. Přidávání se provádí co nejrychleji, přičemž se teplota reakční směsi udržuje na 0 °C. Po skončení přidávání se nechá směs ohřát na teplotu místnosti a udržuje se při teplotě místnosti po dobu 4 až 16 hodin. Produkt se izoluje tak, že se směs přidá do ledové vody a produkt se extrahuje do vhodného rozpouštědla, například methylenchloridu nebo ethylacetátu.

Sloučeniny obecného vzorce V, ve kterých R představuje alkoxyskupinu, jsou rovněž dostupné ze sloučenin, ve kterých R představuje hydroxyskupinu. Na hydroxysloučeniny se působí velkým přebytkem uhličitanu draselného a vhodným alkylbromidem v přítomnosti hexamethylfosfortriamidu, který sám může sloužit jako rozpouštědlo. Reakce se provádí při zvýšené teplotě 50 až 100 °C po dobu 1 až 20 hodin.

Hexahydrobenzopyranoxanthenony obecného vzorce VI se připravují redukcí dihydrobenzopyranoxanthenonů. Redukce se může provádět katalyticky. Může se například provádět ve vhodném rozpouštědle, za použití standardních katalyzátorů, jako je Raneyův nikl, palladium na uhlí, kysličník platičitý, platina na uhlí apod. Redukce se obvykle provádí při teplotě místnosti nebo při mírně zvýšené teplotě, 25 až 50 °C, a za tlaku 206 až 412 kPa. Katalytická redukce je obvykle sloučenina po 4 až 48 hodinách a většinou po 24 hodinách. Redukce se může provádět za atmosférického tlaku, reakční doba se tím však velmi značně prodlouží.

Redukce se provádí v přítomnosti rozpouštědla. Typickými vhodnými rozpouštědly jsou ethery, jako tetrahydrofuran, estery, jako ethylacetát, aromatické uhlovodíky, jako je benzen a toluen, a alkoholy, jako je methanol a ethanol. Obzvláštní přednost se dává etherům, zejména tetrahydrofuran je zvlášť výhodným rozpouštědlem.

Množství katalyzátoru obecně leží v rozmezí od 10 do 100 % hmotnostních, vztaženo na dihydrobenzopyranoxanthenon. Když se používá jako katalyzátoru Raneyova niklu, je množství obvykle vyšší než použité množství platinového nebo palladiového katalyzátoru.

Redukcí se může získat směs epimerních ketonů. I když je vzájemná poloha atomů vodíku dodaných do 12a- a 13a-polohy cis, mohou být oba tyto vodíky vzhledem k atomům vodíku v 5a- a 6a-poloze v konfiguraci α nebo β. Za použití Raneyova niklu nebo palladia se získá směs asi 80 : 20 epimerů, ve které převládá 12aα,13aα-isomer. Když se jako katalyzátoru použije platiny, tvoří produkt v podstatě výhradně 12aα,13aα-isomer.

Katalytická redukce je alespoň zčásti téměř vždy doprovázena redukcí ketoskupiny v poloze 13, za vzniku odpovídající hydroxysloučeniny. Získají se tedy různá množství odpovídajícího alkoholu. Za použití Raneyo-

va niklu a palladia jako katalyzátoru dochází k 30 až 50% redukci ketoskupiny. Redukce ketoskupiny je vyšší za použití platinového katalyzátoru a za použití kysličníku platičitého je téměř úplná.

Alkoholickou část produktu v reakční směsi lze zpětně oxidovat na požadovaný hexahydroprodukt obecného vzorce I působením alespoň jednoho ekvivalentu pyridiniumchlorchromátu, dvojchromanu sodného nebo dvojchromanu draselného. Taková zpětná oxidace je nutná v případě použití kysličníku platičitého na redukci. Před zpětnou oxidací se alkohol přednostně izoluje, není to však rozhodující, i celá reakční směs se může podrobit zpracování za oxidačních podmínek. Oxidace se provádí při teplotě místnosti v rozpouštědle, jako methylenchloridu nebo v jakémkoli ze shora uvedených rozpouštědel. Když se použije chlorchromanu pyridinia, je oxidace skončena za 24 hodin. Za použití dvojchromanu je oxidace rychlejší a je skončena po 1 až 4 hodinách.

Dihydrobenzopyranoxanthenony lze rovněž převést na odpovídající hexahydrobenzopyranoxanthenony elektrolytickou redukcí. Tato metoda je dostatečně selektivní, takže nedochází ke shora popsanému přeredukování.

Elektrolytická redukce se provádí tak, že se dihydrobenzopyranoxanthenon rozpustí nebo suspenduje v organickém prostředí nebo v prostředí obsahujícím vodně-organickou směs. Vodně-organická směs může být přítomna ve formě emulze nebo ve formě roztoku. Typickým vhodným organickým prostředím jsou amidy, například N,N-dimethylformamid a N,N-dimethylacetamid, nitril, jako acetonitril, alkoholy, například methanol a ethanol, aromatické uhlovodíky, jako benzen a toluen, halogenované uhlovodíky, jako methylenchlorid a chloroform. Největší přednost se z organických prostředí pro elektrolýzu podle vynálezu dává amidům, nitrilům a alkoholům. Obzvláště vhodnými médii jsou N,N-dimethylformamid, acetonitril a methanol, zejména pak methanol.

Kromě toho se ke směsi přidává elektrolyt. Vhodnými elektrolyty jsou soli, například halogenidy, tosyláty a chloristany alkalických kovů, jako lithia, sodíku a draslíku. Jinými užitečnými elektrolyty jsou kvartérní amoniové soli, jako halogenidy a chloristany. Jde například o soli tetraalkylamonia, trialkylaralkylamonia, dialkyldiaralkylamonia nebo alkyltriaralkylamonia, z nichž každý obshuje celkem 10 až 28 atomů uhlíku v kationtu. Přednostní solí je sůl tetrabutylamonia.

Další třídu elektrolytů tvoří sol terciárních aminů, jako jsou halogenidy, tosyláty a perchloráty, trialkylaminů, dialkylaralkylaminů, alkyldiaralkylaminů a triaralkylaminů, přičemž každý kation obsahuje celkem 7 až 21 atomů uhlíku. Přednostní solí terciárního aminu je sůl tributylaminu, zejména sůl odvozená od p-toluensulfonové kyseliny.

Jako příklady typických elektrolytů lze uvést:

chloristan lithný,
chloristan draselný,
chloristan sodný,
chlorid lithný,
bromid draselný,
fluorid sodný,
jodid sodný,
jodid lithný,
trikaprylylmethylamoniumchlorid,
benzyltributylamoniumchlorid,
benzyltriethylamoniumbromid,
benzyltriethylamoniumchlorid,
benzyltrimethylamoniumbromid,
cetyltrimethylamoniumbromid,
methyltributylamoniumjodid,
myristyltrimethylamoniumbromid,
tetrabutylamoniumbromid,
tetrabutylamoniumchlorid,
tetrabutylamoniumjodid,
dibenzyldiethylamoniumchlorid,
dibenzyldipropylamoniumbromid,
fenethyltributylamoniumchlorid,
difenethyldipentylamoniumbromid,
tribenzylethylamoniumchlorid,
tripropylfenethylamoniumjodid,
tributylfenethylamoniumchlorid,
N,N-diisopropyl-N-ethylaminperchlorát,
tri-n-hexylaminbromid,
N-benzyl-N,N-diethylamin-p-toluensulfonát,
N-benzyl-N,N-dibutylaminbromid,
N N-dibenzyl-N-butylaminperchlorát,
N N-dibenzyl-N-ethylaminchlorid,
tribenzylamin-p-toluensulfonát a
tributylaminchlorid.

Kromě toho se do reakčního prostředí přidává zdroj protonů. Nejlepších výsledků se dosáhne s poměrně slabými kyselinami, které mají hodnotu pKa 2 až 6, jako je kyselina benzoová a kyselina octová.

Při elektrolytické redukci je dihydrobenzopyranoxanthenon obecného vzorce V obvykle přítomen v redukčním prostředí v množství 1 až 15 mg/ml. Elektrolyt je přítomen obvykle v množství od 0,01 molu do 1,0 molu a kyselina je přítomna v množství 1 až 5 procent hmotnostních, vztaženo na objem prostředí. Elektrolytická redukce se obvykle provádí při teplotě od 5 do 80 °C, účelně 20 až 30 °C.

Výsledná směs obsahující dihydrobenzopyranoxanthenon, zdroj protonů, elektrolyt a organické nebo vodně-organické prostředí se umístí do kontaktu s katodou elektrolyzéru. Používá se potenciálu odpovídajícího bodu, při kterém začíná docházet k vybíjení pozadí. Tento potenciál se určí tak, že se sestrojí křivka proudu proti potenciálu pro pracovní elektrodu v použitém prostředí před elektrolýzou. Elektrolyzérem se pak nechá procházet proud při určitém potenciálu tak dlouho, dokud neprojde elektrolyzérem množství proudu odpovídající jedno- až dvojnásobku počtu Faradayů potřebných pro redukci čtyř elektronů. Elektrolýza je obzvláště vhodný postup redukce na katodě, který

se snadno provádí v elektrolyzérech běžné konstrukce. Tak například se může způsob provádět za použití běžného elektrolyzéru, jako jsou elektrolyzéry popsané v M. J. Allen, Organic Electrode Processes, Reinhold Publishing Corporation, New York, 1958. Tyto běžné elektrolyzéry jsou popsány na str. 33 publikace a obsahují vhodnou katodu a anodu, které jsou odděleny můstkem. Jako katoda se při tomto postupu používá rtuťové katody. Jako materiálů pro anodu lze použít platiny a uhlíku. Kovová platina je přednostní materiál pro anodu a přednostně tvoří platinovou anodu platina ve formě jemného sítka nebo drátěného pletiva. Další přednostní anodou je pro svou láci uhlíková anoda.

Jako můstku spojujícího katodu a anodu se může použít běžného solného můstku, jako je například 4% vodná směs, nasycená chloridem draselným. Můstkem může rovněž být vhodná porézní membrána, jako například ionexová membrána, keramická membrána nebo membrána ze skleněné frity s malou až střední porózitou. Může se též použít jakékoli z membrán popsaných a prodiskutovaných ve shora citované publikaci M. J. Allena.

Typický elektrolyzér sestává z válcového katodového prostoru vytvořeného pomocí opláštované skleněné nádoby. V katodovém prostoru je zavěšen anodový prostor, vytvořený ze skleněné nádoby, jejíž součástí je skleněná frita. Katoda je obvykle tvořena vrstvou rtuti ve tvaru prstence. Anodový prostor je obvykle tvořen válcem ze skleněné frity nebo skleněnou trubkou kruhového průřezu se zdvojenými stěnami, k jejímuž spodnímu konci je přitavena kruhovitá skleněná frita. Anodou je obvykle platinový drát ponořený do stejné směsi organického nebo vodně organického prostředí a elektrolytu, jakého se používá v katodovém prostoru. Elektrolyzér je obvykle uzavřen uzávěrem, do kterého je vložena odvzdušňovací frita, referenční sonda a teploměr. Referenční elektrodová sonda je tvořena skleněnou trubkou, obsahující vláknitý spoj, do kterého je vložena nasycená kalomelová elektroda.

V praxi se vhodná směs, obsahující organické nebo vodně-organické prostředí, elektrolyt a donor protonů, umístí do katodového prostoru. Do této směsi se za míchání přidá předem určené množství (asi 1 až 15 mg/ml) dihydrobenzopyranoxanthenonu a kruhovitý anodový prostor, obsahující směs organického nebo vodně-organického prostředí a elektrolytu, se spolu s uzávěrem elektrolyzéru umístí vhodně vůči katodě. Pak se odvzdušňovací fritou do míchané směsi v katodovém prostoru uvádí argon. Po skončení odvzdušňování (asi po 15 minutách) se odvzdušňovací frita zvedne nad povrch katodového roztoku a pokračuje se v uvádění argonu po celou dobu elektrolýzy. Pak se na elektrolyzér vloží předem určený potenciál a provádí se elektrolýza tak dlouho, až množství prošlého proudu odpovídá přibližně dvojnásobku Faradayů vyžadovaných pro redukci 4 elektronů. Počítání coulombů prošlých systémem se může provádět coulombmetrem a stav systému lze rovněž sledovat chromatografií v tenké vrstvě nebo vysokotlakou chromatografií v kapalné fázi. Jakákoli z těchto metod se hodí pro sledování rozsahu reakce. Po skončení eletkrolýzy se katalytický roztok vyjme z elektrolyzéru a podrobí se dalšímu zpracování.

Zpracování reakční směsi se provádí běžnými technikami. Obvykle se nejprve za vakua odstraní většina organického nebo vodně-organického prostředí. Výsledný sirupovitý zbytek se pak rozpustí v ethylacetátu. Ethylacetátový roztok se několikrát promyje přibližně stejnými objemy vody, aby se odstranil elektrolyt a donor protonů. Ethylacetátová fáze se pak vysuší vhodným sušidlem, jako je bezvodý síran hořečnatý, a pak přefiltruje. Ethylacetát se odpaří a zbytek se několik hodin suší ve vakuové sušárně asi při 45 °C. Požadovaný hexahydrobenzopyranoxanthenonový produkt se pak získá krystalizací zbytku z vhodného rozpouštědlového systému.

Kation elektrolytu je velmi významným faktorem elektrolytické reakce. Zjistilo se, že stereokonfigurace hexahydrobenzopyranoxanthenonu obecného vzorce VI je ve značném rozsahu závislá na konkrétně použitém elektrolytu. Když se jako elektrolytu použije soli, jejíž kation tvoří silně asociovaný iontový pár, jako je kation lithia, sodíku nebo draslíku, získá se produkt obsahující převážně hexahydrobenzopyranoxanthenon s konfigurací 5aα,6aα,12aβ,13aβ. Naopak elektrolyt s kationem, který tvoří slabý iontový pár, jako je kvartérní amoniový kation nebo kation soli terciárního aminu, usměrňuje elektrolytickou redukci tak, že produkt obsahuje převážně hexahydrobenzopyranoxanthenon s konfigurací 5aα,6aα,12aα,12aα. Poněvadž je obvykle $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$-isomer účinnějším antiandrogenem než odpovídající $\alpha,\alpha,\beta,\beta$-isomer, přednostně se používá jako elektrolytu kvartérní amoniové soli nebo soli terciárního aminu.

Jako příklady dihydrobenzopyranoxanthenonů obecného vzorce IV, které jsou užitečnými meziprodukty při přípravě antiandrogenů, lze uvést:

(5aα,6aβ)-6,6a-dihydro-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on,

(5aα,6aβ)-6,6a-dihydro-4,8-dimethyl-6,6-dimethyl-5aH,12H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on,

(5aα,6aβ)-6,6a-dihydro-3,9-diethyl-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on,

(5aα,6aβ)-6,6a-dihydro-2,10-di-n-propyl-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-on,

(5aα,6aβ)-6,6a-dihydro-2,10-di-t-butyl-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on,

(5aα,6aβ)-6,6a-dihydro-3,9-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on,

(5aα,6aβ)-6,6a-dihydro-4,8-diethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on,

(5aα,6aβ)-6,6a-dihydro-4,8-diisopropoxy-6,6--dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-on,

(5aα,6aβ)-6,6a-dihydro-3,9-di-n-butoxy-6,6--dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-on,

(5aα,6aβ)-6,6a-dihydro-3,9-dikyan-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen--13-on,

(5aα,6aβ)-6,6a-dihydro-4,8-dichlor-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on,

(5aα,6aβ)-6,6a-dihydro-4,8-difluor-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on,

(5aα,6aβ)-6,6a-dihydro-2,10-dibrom-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on,

(5aα,6aβ)-6,6a-dihydrospiro[5aH,13H-(1)-benzopyrano(3,2-b)xanthen-6,1'-cyklopentan]-13-on,

(5aα,6aβ)-6,6a-dihydro-4,8-dimethylspiro-[5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen--6,1'-cyklohexan]-13-on,

(5aα,6aβ)-6,6a-dihydro-3,9-diethylspiro-[5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen--6,1'-cykloheptan]-13-on,

(5aα,6aβ)-6,6a-dihydro-2,10-di-n-propylspiro[5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-6,1'-cyklopentan]-13-on,

(5aα,6aβ)-6,6a-dihydro-3,9-dimethoxyspiro[5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-6,1'-cyklohexan]-13-on,

(5aα,6aβ)-6,6a-dihydro-4,8-diethoxyspiro-[5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen--6,1'-cyklopentan]-13-on,

(5aα,6aβ)-6,6a-dihydro-4,8-dihydroxyspiro-[5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen--6,1'-cyklohexan]-13-on,

Jako příklady dihydrobenzopyranoxanthenonů obecného vzorce V, které jsou užitečné jako antiandrogeny lze uvést:

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-6,6-dimethyl-5aH,13H--(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on.

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-6β-methyl-6α-ethyl--5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen--13-on,

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-6β-methyl-6α-n-propyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen--13-on,

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-6β-methyl-6α-isopropyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on,

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-4,8-dimethyl-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on,

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-3,9-diethyl-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on,

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-2,10-di-n-propyl-6,6--dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-on,

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-2,10-di-t-butyl-6β-methyl-6α-ethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2--b)xanthen-13-on,

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-3,9-dimethoxy-6,6--dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-on,

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-4,8-diethoxy-6β-methyl-6α-isopropyl-5aH,13H-(1)benzopyrano-(3,2-b)xanthen-13-on,

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-4,8-diisopropoxy-6,6--dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2b)-xanthen-13-on,

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-3,9-di-n-butoxy-6β--methyl-6α-n-propyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on,

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-4,8-dihydro-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on,

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-3,9-dikyan--6β-methyl-6α-ethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13on,

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-4,8-dichlor--6β-methyl-6α-isopropyl-5aH,13H--(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on,

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-4,8-difluor-6,6--dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano-(3,2-b)xanthen-13-on,

(5aα,6aα)-6,6a-dihydrospiro-

[5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-6,1'-cyklohexan]-13-on,

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-4,8-dimethylspiro-[5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-6,1'-cyklopentan]-13-on,

(aα,6aα)-6,6a-dihydro-3,9-diethylspiro-[5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-6,1'-cykloheptan]-13-on,

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-3,9-dimethoxyspiro-[5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-6,1'-cyklohexan]-13-on,

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-4,8-diethoxyspiro-[5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-6,1'-cyklopentan]-13-on,

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-4,8-dihydroxyspiro-[5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-6,1'-cyklohexan]-13-on,

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-2,10-dibrom-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano-(3,2-b)xanthen-13-on,

Jako příklady hexahydrobenzopyranoxanthenonů obecného vzorce I lze uvést

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-6β-methyl-6α-ethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-6β-methyl-6α-n-propyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-6β-methyl-6α-isopropyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-4,8-dimethyl-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-3,9-diethyl-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-2,10-di-n-propyl-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-2,10-di-t-butyl-6β-methyl-6α-ethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-3,9-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-4,8-diethoxy-6β-methyl-6α-ethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-4,8-diisopropoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aα,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-3,9-di-n-butoxy-6β-methyl-6α-isopropyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-4,8-dihydroxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-3,9-dikyan-6β-methyl-6α-ethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-4,8-dichlor-6β-methyl-6α-isopropyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-4,8-difluor-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-2,10-dibrom-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aβ,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aβ,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-6β-methyl-6α-ethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aβ,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-6β-methyl-6α-n-propyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aβ,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-

-hexahydro-4,8-diethyl-6,6-dimethyl-
-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-
xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aβ,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-
-hexahydro-4,8-dimethyl-6,6-dimethyl-
-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-
xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aβ,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-
-hexahydro-3,9-diethyl-6,6-dimethyl-
-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-
xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aβ,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-
-hexahydro-2,10-di-n-propyl-6,6-dimethyl-
-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-
xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aβ,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-
-hexahydro-2,10-di-t-butyl-6β-methyl-6α-
-ethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-
xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aβ,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-
-hexahydro-3,9-dimethoxy-6,6-dimethyl-
-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-
xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aβ,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-
-hexahydro-4,8-diethoxy-6β-methyl-6α-ethyl-
-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-
xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aβ,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-
-hexahydro-4,8-diisopropoxy-6,6-dimethyl-
-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-
xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aβ,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-
-hexahydro-3,9-di-n-butoxy-
-6β-methyl-6α-isopropyl-
-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-
xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aβ,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-
-hexahydro-4,8-dihydroxy-6,6-dimethyl-
-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-
xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aβ,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-
-hexahydro-3,9-dikyan-6β-methyl-6α-ethyl-
-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-
xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-
-hexahydrospiro[5aH,13H-(1)benzo-
pyrano(3,2-b)xanthen-6,1'-cyklohexan]-
-13-on,

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-
-hexahydrospiro[5aH,13H-(1)-benzo-
pyrano(3,2-b)xanthen-6,1'-cyklopentan]-
-13-on,

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-
-hexahydro-4,8-dimethylspiro-
[5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-
xanthen-6,1'-cyklohexan]-13-on,

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-
-hexahydro-3,9-dimethoxyspiro-
[5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-
xanthen-6,1'-cyklohexan]-13-on,

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-
-hexahydro-4,9-diethoxyspiro-
[5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-
xanthen-6,'-cykloheptan-13-on,

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-
-hexahydro-4,8-dihydroxyspiro-
[5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-
xanthen-6,1'-cyklohexan]-13-on,

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-
-hexahydro-4,8-dichlorspiro-
[5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-
xanthen-6,1'-cyklopentan-13-on,

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-
-hexahydro-2,10-dibromspiro-
[5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-
xanthen-6,1'-cyklopentan]-13-on,

(5aα,6aα,12aβ,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-
-hexahydrospiro-
[5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-
xanthen-6,1'-cyklopentan]-13-on,

(5aα,6aα,12aβ,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-
-hexahydrospiro-
[5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-
xanthen-6,1'-cyklohexan]-13-on,

(5aα,6aα,12aβ,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-
-hexahydro-4,8-dimethylspiro-
[5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-
xanthen-6,1'-cyklohexan]-13-on,

(5aα,6aα,12aβ,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-
-hexahydro-3,9-diethylspiro-
[5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-
xanthen-6,1'-cyklopentan]-13-on,

(5aα,6aα,12aβ,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-
-hexahydro-3,9-dimethoxyspiro-
[5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-
xanthen-6,1'-cyklopentan]-13-on,

(5aα,6aα,12aβ,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-
-hexahydro-4,8-diethoxyspiro-
[5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-
xanthen-6,1'-cyklohexan]-13-on,

(5aα,6aα,12aβ,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-
-hexahydro-4,8-dihydroxyspiro-
[5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-
xanthen-6,1'-cykloheptan]-13-on,

(5aα,6aα,12aβ,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-
-hexahydro-3,9-dikyanospiro-
[5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-
xanthen-6,1'-cyklopentan]-13-on,

(5aα,6aα,12aβ,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-

-hexahydro-4,8-dichlorspiro-
[5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-
xanthen-6,1'-cyklohexan]-13-on,

(5aα,6aα,12aβ,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-
-hexahydro-4,8-dichlor-6β-methyl-6α-
-isopropyl-5aH,13H-(1)benzopyrano-
(3,2-b)xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aβ,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-
-hexahydro-4,8-difluor-6,6-dimethyl-
-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-
xanthen-13-on,

(5aα,6aα,12aβ,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-
-hexahydro-2,10-dibrom-6,6-dimethyl-
-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-
xanthen-13-on.

Hexahydropyranoxanthenony obecného vzorce I vykazují antiandrogenní odezvu při podání v dávce od 0,05 mg do 100 mg/kg tělesné hmotnosti. Jsou proto užitečné při léčení nebo zmírňování stavů způsobených androgeny nebo závislých na androgenech, jako je benigní hypertrofie prostaty, akne, rakovina prostaty apod.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat orálně ve formě tablet, kapslí, elixírů apod. Lze je rovněž podávat ve formě parenterálních injekcí. Kromě toho je lze podávat ve formě čípků a omývacích roztoků. Když se účinné látky zpracovávají na tablety, mohou se mísit s inertními farmaceutickými nosiči, které popřípadě obsahují vhodné pojivo, jako jsou například pryskyřice, škroby a cukry. Mohou se rovněž zavádět do želatinových kapslí nebo zpracovávat na elixíry, které mají tu výhodu, že je lze ochutit přísadou standardních přírodních nebo syntetických ochucovadel. Sloučeniny se mohou rovněž podávat ve formě vodných parenterálních suspenzí.

Sloučeniny podle vynálezu vykazují antiandrogenní účinek při denní dávce 0,05 mg až 100 mg/kg tělesné hmotnosti. Lékové formy jsou upraveny tak, aby jednotková dávkovací forma obsahovala 1 až 500 mg účinné sloučeniny. Obzvlášť výhodné jednotkové dávkovací formy obsahují 50 až 250 mg účinné látky. Přednostně se sloučeniny podávají orálně.

Antiandrogenní účinek sloučenin podle vynálezu lze demonstrovat standardním testem na krysách in vivo, za použití vykastrovaných nedospělých krysích samců. Standardní test se provádí na nedospělých samcích krys, obvykle 21 dnů starých, kteří byli oboustranně vykastrováni a ponecháni bez ošetření po dobu 3 dnů. Tato doba postačuje pro metabolismus endogenních androgenů a pro začátek atrofie sekundárních pohlavních orgánů. Vykastrované krysy se pak rozdělí alespoň do tří skupin, jimž se poskytuje různé ošetření. Deseti krysám se subkutánně injektuje jednou denně 0,02 mg propionátu testosteronu (TP), suspendovaného v kukuřičném oleji. Tyto krysy slouží jako kontrolní androgenem stimulovaná skupina. Další skupině pěti krys se jednou denně injektuje subkutánně vehiculum z kukuřičného oleje a tato skupina slouží jako kontrolní skupina vykastrovaných krys. Pět krys tvořících třetí skupinu dostává denně 0,02 mg TP subkutánně a zkoušenou sloučeninu jednou denně buď orálně, nebo subkutánně. Pro každou sloučeninu a pro každou zkoušenou dávku se používá zvláštní skupiny krys. Všechna zvířata se ošetřují po dobu sedmi po sobě jdoucích dnů. Osmého dne se všechny krysy, nyní 28 dnů staré, usmrtí a pitvají. Při pitvě se vyjmou semenné váčky (SV) a ventrální prostata (VP) a zváží se.

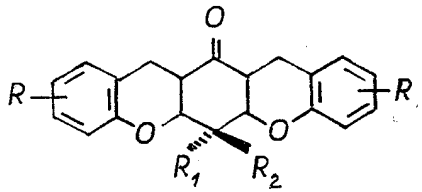
Hmotnosti SV a VP kontrolní skupiny vykastrovaných krys se odečtou od hmotností žláz androgenem stimulované skupiny, aby se určila stimulace androgenem dosažená exogenním podáním TP. Pak se odečtou hmotnosti SV a VP žláz každé z experimentálních skupin (krysy, které obdržely jak TP, tak zkoušenou látku) od hmotností žláz krys androgenem stimulované skupiny a rozdíl se dělí přírůstkem hmotnosti orgánu dosaženým při podání pouze TP. Tyto rozdíly se vyjádří jako procenta inhibice.

Účinek podávaných sloučenin na stimulační účinek exogenního TP je pozitivní tehdy, když se hmotnost vážených endokrinních žláz nezvýší v takové míře jako u krys stimulovaných TP, které neobdrží žádnou zkoušenou sloučeninu.

Androgeninhibiční účinek sloučenin podle vynálezu ukazuje následující tabulka.

Tabulka

Antiandrogenní účinek



Zkušební skupina[1]	Sloučenina R	R_1	R_2	Stereokonfigurace	Dávka mg/den[2]	Změna, % VP	Změna, % SV
1	H	CH_3	CH_3	hexahydro, 5aα,6aα,12α,13aα	0,03 (s.c.)	—80	—86
1	2,10-di-OCH_3	CH_3	CH_3	hexahydro[3]	0,03 (s.c.)	—78	—87
1	3,9-di-OCH_3	CH_3	CH_3	hexahydro[3]	0,03 (s.c.)	—83	—73
1	4,8-di-OCH_3	CH_3	CH_3	hexahydro, 5aα,6aα,12aβ,13aβ	0,10 (s.c.)	—47	—44
1	4,8-di-OH	CH_3	CH_3	hexahydro, 5aα,6aα,12aα,13aα	0,10 (s.c.)	—26	—50
1	4,8-di-OCH_3	CH_3	CH_3	hexahydro, 5aα,6aα,12aα,13aα	0,03 (s.c.)	—77	—74
2	2,10-di-OCH_3	CH_3	CH_3	hexahydro, 5aα,6aα,12aα,13aα	0,03 (orálně)	—14	—17
2	3,9-di-OCH_3	CH_3	CH_3	hexahydro, 5aα,6aα,12aα,13aα	0,03 (orálně)	—14	—18
2	3,9-di-OCH_3	CH_3	CH_3	hexahydro, 5aα,6aα,12aβ,13aβ	0,03 (orálně)	—20	—18
2	4,8-di-OCH_3	CH_3	CH_3	hexahydro,5aα,6aα,12aα,13aβ	0,03 (orálně)	+ 6	+10
2	4,8-di-OCH_3	CH_3	CH_3	hexahydro, 5aα,6aα,12aα,13aα	0,03 (orálně)	—49	—40
3	4,8-di-OH	CH_3	CH_3	hexahydro, 5aα,6aα,12aα,13aα	0,03 (orálně)	—58	—60
3	4,8-di-OCH_3	CH_3	CH_3	hexahydro, 5aα,6aα,12aα,13aα	0,03 (orálně)	—56	—49
4	4,8-di-OC_2H_5	CH_3	CH_3	hexahydro, 5aα,6aα,12aα,13aα	0,03 (orálně)	—40	—44
4	4,8-di-OCH_3	CH_3	CH_3	hexahydro, 5aα,6aα,12aα,13aα	0,03 (orálně)	—49	—40
5	H	C_2H_5	CH_3	hexahydro, 5aα,6aα,12aα,13aα	0,03 (orálně)	—50	—34
5	4,8-di-OCH_3	C_2H_5	CH_3	hexahydro, 5aα,6aα,12aα,13aα	0,03 (orálně)	—66	—63
5	H	—C_5H_{10}—		hexahydro, 5aα,6aα,12aα,13aα	0,03 (orálně)	—58	—45
5	4,8-di-OCH_3	CH_3	CH_3	hexahydro, 5aα,6aα,12aα,13aα	0,03 (orálně)	—72	—71

Poznámky:

1. Číslem jsou označeny sloučeniny zkoušené při jednom konkrétním pokuse. Poněvadž citlivost tohoto stanovení při různých pokusech kolísá, měla by být účinnost každé sloučeniny porovnávána s účinností ostatních sloučenin ve stejném pokuse. Z tohoto důvodu v každé zkoušené skupině se používá jako standardu 6 6aα,12,12aα,13aα,14-hexahydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aαH,13H-(1)-benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-onu.

2. s.c. = subkutánní.

3. Směs hexahydroepimerů (a) 5aα,6aα,-12aα,13aα a (b) 5aα,6aα,12aβ,13aβ.

Následující příklady ilustrují přípravu výchozích sloučenin a sloučenin obecného vzorce I.

Příklad A

4,4-Dimethyl-2-cyklohexenon

Vyrobí se směs 743 ml (630 g, 8 molů) čerstvě předestilovaného methylvinylketonu a 1250 ml (940 g, 13,7 molu) isobutyraldehydu v tříllitrové baňce. Během dvou minut se ke směsi přidá 9 ml koncentrované kyseliny sírové. Směs se míchá magnetickým míchadlem a chladí se lázní z ledu a vody, aby se teplota uvnitř baňky udržovala na 45 až 50 stupňů Celsia. Po jedné hodině se lázeň odstaví a směs se vaří pod zpětným chladičem s Dean-Starkovým odlučovačem vody po dobu 3 hodin. Pak se směs předestiluje přes krátkou Vigreuxovou kolonu za tlaku 2 kPa. Hlavní frakce s teplotou varu při 2 kPa 70 až 77 °C je v podstatě čistým produktem, který možná obsahuje malé množství isobutyraldehydu. Výtěžek: 751 g (67 %). Po předestilování se získá produkt s ostřejší teplotou varu (teplota varu 74 až 79 °C při kPa), který neobsahuje isobutyraldehyd.

Příklad B

4,4-Dimethyl-2,5-cyklohexadienon

Metoda a): Za použití 2,3-dichlor-5,6-dikyanbenzochinonu

K 1,5 l toluenu se přidá 134,9 g (1,1 molu) 4,4-dimethyl-2-cyklohexanonu a 249 g (1,21 molu) 2,3-dichlor-4,5-dikyanbenzochinonu (DDQ). Výsledná směs se 3,5 hodiny vaří v dusíkové atmosféře pod zpětným chladičem. Během této doby se z původně tmavočerveného roztoku usadí sraženina 2,3-dichlor-4,5-dikyanhydrochinonu (DDH). Reakční směs se ochladí a DDH se odfiltruje. Hlavní část toluenu se odpaří v rotačním odpařováku a výsledný zbytek se rozpustí v etheru. Etherický roztok se několikrát promyje 1 N hydroxidem sodným, až jsou promývací louhy čiré, a pak vodou. Po vysušení se etherický roztok zkoncentruje, čímž se získá surová titulní sloučenina. Předestilováním produktu se získá 82,6 g čisté titulní sloučeniny o teplotě varu 58 až 61 °C za tlaku 666 Pa.

Metoda b): Nepřímá sekvence reakcí

1. 2-Acetoxy-5,5-dimethyl-1,3-cyklohexadien

K roztoku 465 g (3,75 molu) 4,4-dimethyl-2-cyklohexanonu v 1,5 l isopropenylacetátu se přidá 6 g p-toluensulfonové kyseliny. Aceton se ze směsi oddestiluje přes noc (asi 16 hodin) přes Vigreuxovou kolonu o délce 355 mm. Pak se teplota zvýší, aby se oddestilovala většina zbývajícího isopropenylacetátu. Výsledná směs se předestiluje za sníženého tlaku. Získá se 484 g surové titulní sloučeniny o teplotě varu 45 až 65 °C/533 Pa. Produkt se přečistí předestilováním. Získá se čistá titulní sloučenina o teplotě varu 80 až 84 °C/933 Pa.

2. 6-Brom-4,4-dimethyl-2-cyklohexanon

K roztoku 484 g (2,92 molu) 2-acetoxy-5,5-dimethyl-1,3-cyklohexadienu v 4 l tetrachlormethanu se přidá 421 g (2,92 molu) N-bromsukcinimidu (NBS) a pak 0,5 g azo-bis-isobutyronitrilu (AIBN). Výsledná směs se míchá a vaří 2 hodiny pod zpětným chladičem. Po ochlazení se hlavní část tetrachlormethanu za vakua oddestiluje. Zbytek se pak rozpustí v etheru a etherický roztok se dvakrát promyje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Etherický roztok se pak vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se za vakua oddestiluje. Výsledný zbytek se předestiluje a získá se 396 g (68 %) titulní sloučeniny o teplotě varu 90 až 102 °C/267 Pa.

3. 4,4-Dimethyl-2,5-cyklohexadienon

Roztok 218 g (1,09 molu) 6-brom-4,4-dimethyl-2-cyklohexanonu v 1000 ml suchého hexamethylfosfortriamidu (HMPT) se zahřívá při 80 °C pod dusíkem po dobu 5 hodin. Po ochlazení se směs přidá do 3 litrů roztoku chloridu sodného. Produkt se extrahuje 4 dávkami etheru. Etherické extrakty se promyjí dvakrát nasyceným roztokem chloridu sodného. Ether se za vakua oddestiluje a produkt se předestiluje. Teplota varu při 2 kPa je 83 až 87 °C. Výtěžek je 86 g (65 %).

Příklad C

4-Ethyl-4-methyl-2-cyklohexenon

Ke 200 ml benzenu se přidá 35,0 ml (30,8 gramů) methylvinylketonu (čerstvě předestilovaného při 40 °C/20,66 kPa) a 50,0 ml (40,1 g) α-methylbutyraldehydu. Směs se ochladí v ledové lázni a přidá se 0,5 ml koncentrované kyseliny sírové. Směs se pomalu

zahřeje k varu pod zpětným chladičem během jedné hodiny a pak se 3 hodiny vaří pod zpětným chladičem v systému obsahujícím Dean-Starkův odlučovač vody. Směs se pak přidá do ledově chladného nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a výsledná směs se extrahuje etherem. Etherický extrakt se oddělí a promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a pak vysuší síranem sodným. Ether se odstraní odpařením v rotačním odpařováku a zbytek se předestiluje za sníženého tlaku (800 Pa). Získá se 38,5 g (64,6 %) titulní sloučeniny o teplotě varu 73 až 78 °C/933 Pa.

IČ ($CHCl_3$) 1668 cm^{-1} (C=O),

λ_{max} (MeOH) 228 nm (ε 16 050),

NMR ($CDCl_3$) δ

0,92 (t, J = 7Hz, 3H, Et),
1,12 (s, 3H, CH_3),
1,51 (qt, J = 7Hz, 2H, Et),
1,85 (mult, 2H, β-CH_2),
2,45 (t, J = 7Hz, 2H, α-CH_2),
5,84 (d, J = 10Hz, 1-H, α-CH),
6,68 (d, J = 10Hz, 1H, α-CH).

Analýza pro $C_9H_{14}O$:

vypočteno:
C 78,21, H 10,21 %;

nalezeno:
C 77,97, H 9,95 %.

Příklad D

4-Ethyl-4-methyl-2,5-cyklohexadienon

Ke 300 ml toluenu se přidá 35,0 g (0,25 molu) produktu z příkladu C a 62,4 g (0,275 molu) 2,3-dichlor-4,5-dikyanbenzochinonu (DDQ). Výsledná směs se vaří 4 hodiny pod dusíkem pod zpětným chladičem. Pak se směs ochladí a 2,3-dichlor-4,5-dikyanhydrochinon (DDH), který vznikl, se odfiltruje. Filtrát se zpracovává v rotačním odpařováku, aby se odstranila hlavní část toluenu. Výsledný zbytek se pak rozpustí v etheru a etherický roztok se pak několikrát promyje 1 N hydroxidem sodným a pak vodou. Etherická vrstva se pak vysuší síranem sodným a ether se odstraní za použití rotačního odpařováku. Zbytek se předestiluje. Získá se 23,5 g (69 % titulní sloučeniny o teplotě varu 86 až 93 °C/933 Pa).

IČ ($CHCl_3$) 1667 (C=O), 1627 cm^{-1} (C=C),

λ_{max} (MeOH) 237 nm (ε 13 900),

NMR ($CDCl_3$) δ

0,61 (t, J = 7Hz, 3H, Et),
1,25 (s, 3H, CH_3),
1,69 (qt, J = 7Hz, 2H, Et),
6,28 (d, J = 10Hz, 2H, β-CH),
6,80 (d, J = 10Hz, 2H, α-CH).

Analýza pro $C_9H_{12}O$:

vypočteno:
C 79,37, H 8,88 %;

nalezeno:
C 79,65, H 8,66 %.

Příklad E

4-Cyklohexanspiro-2-cyklohexanon

Roztok 54,3 ml (0,5 molu) cyklohexankarboxaldehydu a 40,5 ml (0,5 molu) čerstvě předestilovaného methylvinylketonu ve 200 ml benzenu se míchá při teplotě místnosti a přidá se opatrně 0,5 ml koncentrované kyseliny sírové. Výsledná směs se postupně zahřeje k varu pod zpětným chladičem během 1 hodiny. Směs se refluxuje po dobu 3 hodin a voda se zachycuje v Dean-Starkově odlučovači vody. Pak se směs nechá zchladnout a promyje se zředěným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Promývací louhy se extrahují etherem a spojená organická směs se vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odstraní za sníženého tlaku a zbylý olej se předestiluje. Získá se 46,8 g titulní sloučeniny (56 %), teplota varu 122 až 126 °C/667 Pa.

IČ ($CHCl_3$) 1670 cm^{-1} (C=O),

NMR ($CDCl_3$) δ

1,42 (s, 10H, $(CH_2)_5$),
1,90 (t, J = 7Hz, 2H, β-CH_2),
2,44 (t, J = 7Hz, 2H, α-CH_2),
5,89 (d, J = 10Hz, 1H, β-CH),
6,87 (d, J = 10Hz, 1H, α-CH).

Analýza pro $C_{11}H_{16}O$:

vypočteno:
C 80,44, H 9,82 %;

nalezeno:
C 80,18, H 9,99 %.

Příklad F

4-Cyklohexanspiro-2,5-cyklohexadienon

Směs 16,4 g (0,1 molu) produktu z příkladu E a 25 g (0,12 molu) DDQ ve 150 ml toluenu se 6 hodin vaří v dusíkové atmosféře pod zpětným chladičem. Výsledná směs se ochladí a přefiltruje. Hlavní podíl toluenu se odstraní z filtrátu za sníženého tlaku. Výsledný zbytek se rozpustí v etheru. Roztok se promyje dvakrát 1 N hydroxidem sodným, jednou nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Roz-

pouštědlo se odstraní a zbytek se vykrystaluje z hexanu. Získá se 9,9 g (61 %) titulní sloučeniny ve formě světle žluté pevné látky, teplota tání je 86 až 88 °C.

IČ ($CHCl_3$) 1663 (C=O), 1622 cm^{-1} (C=C),

λ_{max} (MeOH) 242 nm (ε 14 800),

NMR ($CDCl_3$) δ

1,60 [s, 10H, $(CH_2)_5$],
6,27 (d, J = 10Hz, 2H, β-CH),
7,98 (d, J = 10Hz, 2H, α-CH).

Analýza pro $C_{11}H_{14}O$:

vypočteno:
C 81,44, H 8,70 %;

nalezeno:
C 80,50, H 8,32 %.

Následující příklady slouží k bližšímu objasnění přípravy některých sloučenin obecného vzorce I. Příklady mají pouze ilustrativní charakter a v žádném směru rozsah vynálezu neomezují.

Příklad 1

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on

K roztoku 30 g (0,25 molu) salicylaldehydu ve 150 ml benzenu se za chlazení pod dusíkem přidá 26,25 g (0,37 molu) pyrrolidinu a pak 15 ml (0,25 molu) kyseliny octové. Po 15 minutách při teplotě místnosti se přidá 15 g (0,125 molu) 4,4-dimethyl-2,5-cyklohexadienonu a směs se zahřívá přes noc na 60 °C. Po ochlazení se směs vlije do velkého objemu ledové vody. Organická vrstva se oddělí a dvakrát promyje 1% vodnou kyselinou octovou a pak třikrát 1 M roztokem hydroxidu sodného. Po posledním promytí nasyceným roztokem chloridu sodného se organický roztok vysuší síranem sodným. Rozpouštědlo se odstraní a produkt se překrystaluje ze směsi benzen-hexan. Výtěžek po dvou překrystalováních je 18,6 g (46 %), teplota tání 211 až 213 °C.

IČ ($CHCl_3$) 1670 (C=O), 1623 cm^{-1} (C=C),

λ_{max} (EtOH) 253 (ε 12 400), 119 (ε 13 300), 378 nm (ε 10 300),

NMR ($CDCl_3$) δ

1,19 (s, 3H, 6α-CH_3),
1,49 (s, 3H, 6β-CH_3),
4,89 (d, J = 2,3Hz, 2H, 5a-H a 6a-H),
7,07 (m, 8H, Ar-H),
7,60 (d, J = 2,3Hz, 2H, 12-H a 14-H).

Analýza pro $C_{22}H_{18}O_3$:

vypočteno:
C 79,98, H 5,49 %;

nalezeno:
C 79,76, H 5,69 %.

Příklad I

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on

Roztok 4,0 g (12,1 mmolu) produktu z příkladu 1 v 500 ml ethylacetátu se hydrogenuje pomocí 4 g Raneyova niklu [připraveného postupem podle A. W. Burgstahlera, viz L. Fieser a M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis **1**, str. 729, John Wiley and Sons, Inc. (1967)] při 40 až 60 °C a 412 Pa po dobu 5 až 12 hodin. Po přefiltrování se rozpouštědlo oddělí. Produkt se překrystaluje ze směsi ethanol-voda. Výtěžek: 2,4 g (61 %), teplota tání 205 až 207 °C.

IČ ($CHCl_3$) 1732 cm^{-1} (C=O),

λ_{max} (EtOH) 275 (ε 4 300), 283 inflexe nm (ε 3 500),

NMR ($CDCl_3$) δ

1,37 (s, 3H, 6α-CH_3),
1,56 (s, 3H, 6β-CH_3),
2,67 (rozšířený qt, J = 7 a 17Hz, 2H, 12βH, a 14-β-H),
3,24 (rozšířený qt, 2H, 12a-H a 13a-H),
3,34 (rozšířený d, J = 17Hz, 2H, 12α-H a 14α-H),
4,18 (d, J = 2,8Hz, 2H, 5a-H a 6a-H),
6,87 (m, 8H, Ar-H).

Analýza pro $C_{22}H_{22}O_3$:

vypočteno:
C 79,02, H 6,63 %;

nalezeno:
C 78,76, H 6,63 %.

Příklad 2

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-2,10-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-on

K roztoku 12,5 g (82 mmolů) 5-methoxysalicylaldehydu ve 100 ml benzenu se za chlazení přidá 8,73 g (123 mmolu) pyrrolidinu a pak 4,92 g (82 mmolů) kyseliny octové. Reakční směs se několik minut míchá při teplotě místnosti a přidá se 5,0 g (41 mmolů) 4,4-dimethyl-2,5-cyklohexadienonu. Směs se přes noc zahřívá pod dusíkem na 60 °C a pak

se přidá do ledové vody a výsledná organická vrstva se oddělí. Organická vrstva se po sobě promyje zředěnou kyselinou octovou, několikrát zředěným hydroxidem sodným a pak roztokem chloridu sodného. Pak se organická vrstva vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní. Zbytek se dvakrát překrystaluje ze směsi benzenu a hexanu. Získá se 3,75 g (23 %) titulní sloučeniny o teplotě tání 219 až 220 °C.

IČ ($CHCl_3$) 1663 (C=O), 1620 cm^{-1} (C=C),

λ_{max} (EtOH) 221 (ε 36 200), 336 (ε 20 400), 472 (ε 11 600), 453 inflexe nm (ε 11 400),

NMR ($CDCl_3$) δ

1,18 (s, 3H, 6α-CH_3),
1,48 (s, 3H, 6β-CH_3),
3,76 (s, 6H, OCH_3),
4,83 (d, J = 2,1Hz, 2H, 5a-H a 6a-H),
6,78 (m, 6H, Ar-H),
7,55 (d, J = 2,1Hz, 12-H a 14-H).

Analýza pro $C_{24}H_{22}O_5$:

vypočteno:
C 73,83, H 5,68 %;

nalezeno:
C 73,95, H 5,88 %.

Příklad 3

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-3,9-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-on

Připraví se roztok 14,35 g (94,4 mmolu) 4-methoxysalicylaldehydu ve 100 ml benzenu. Roztok se ochladí a přidá se k němu 10 g (141 mmolu) pyrrolidinu a 5,66 g (94,4 mmolu) kyseliny octové. Po několika minutách se přidá 5 g (41 mmolů) 4,4-dimethyl-2,5-cyklohexadienu. Pak se roztok pod dusíkem přes noc zahřívá na 55 °C. Výsledná reakční směs se přidá do ledové vody a organická vrstva se oddělí. Organická vrstva se po sobě promyje zředěnou kyselinou octovou, několikrát zředěným hydroxidem sodným a pak roztokem chloridu sodného. Pak se organická vrstva vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní. Zbytek se překrystaluje ze směsi benzenu a hexanu a chromatografuje na křemičitanu hořečnatém. Eluce se provádí benzenem. Získá se 1,5 g titulní sloučeniny o teplotě tání 220 až 221 °C.

IČ ($CHCl_3$) 1660 (C=O), 1608 cm^{-1} (C=C),

λ_{max} (EtOH) 213 (ε 38 400), 276 (ε 16 900), 460 (ε 23 900), 446 inflexe nm (ε 22 800),

NMR ($CDCl_3$) δ

1,18 (s, 3H, 6α-CH_3),
1,49 (s, 3H, 6β-CH_3),
3,82 (s, 6H, OCH_3),
4,88 (d, J = 2,1Hz, 2H, 5a-H a 6a-H),
6,44 (m, 4H, Ar-H),
7,10 (m, 2H, Ar-H),
7,55 (d, J = 2,1Hz, 2H, 12-H a 14-H).

Analýza pro $C_{24}H_{22}O_5$:

vypočteno:
C 73,83, H 5,68 %;

nalezeno:
C 73,79, H 5,78 %.

Příklad 4

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-on

K roztoku 100 g (0,66 molu) 3-methoxysalicylaldehydu v 800 ml benzenu se za chlazení pod dusíkem přidá nejprve 80 g (1,15 mmolu) pyrrolidinu a pak 60 g (1,0 molu) kyseliny octové. Po 15 minutách při teplotě místnosti se přidá 40 g (0,33 molu) 4,4-dimethyl-2,5-cyklohexadienonu a směs se zahřívá přes noc na 55 až 60 °C. Po ochlazení se směs vlije do velkého objemu ledové vody. Organická vrstva se promyje dvakrát 1% vodnou kyselinou octovou a pak třikrát 1 M roztokem hydroxidu sodného. Po posledním promytí nasyceným roztokem chloridu sodného se organický roztok vysuší síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří a produkt se překrystaluje ze směsi benzenu a hexanu. Získá se 43 g (33 %) titulní sloučeniny o teplotě tání 239 až 241 °C.

IČ ($CHCl_3$) 1664 (C=O), 1619 cm^{-1} (C=C),

λ_{max} (EtOH) 225 (ε 35 400), 358 (ε 18 300), 436 (ε 8 300), 454 inflexe nm (ε 6 500),

NMR ($CDCl_3$) δ

1,26 (s, 3H, 6α-CH_3),
1,61 (s, 3H, 6β-CH_3),
3,88 (s, 6H, OCH_3),
4,94 (d, J=2,3Hz, 2H, 5a-H a 6a-G),
6,86 (s, 6H, Ar-H),
7,59 (d, J=2,3Hz, 2H, 12-H a 14-H).

Analýza pro $C_{24}H_{22}O_5$:

vypočteno:
C 73,83, H 5,68 %,

nalezeno:
C 73,79, H 5,62 %.

Příklad 11

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-2,10-dimethoxy-6,6-

-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano-(3,2-b)xanthen-13-on

Roztok 1,0 g (2,56 mmolu) produktu z příkladu 3 v ethylacetátu se hydrogenuje pomocí Raneyova niklu po dobu 24 hodin. Směs se přefiltruje a filtrát se zbaví rozpouštědla odpařením. Výsledný zbytek se překrystaluje dvakrát ze směsi methanolu a vody. Hmotnost vysušeného produktu o teplotě tání 174 až 178 °C je 0,59 g (58 %).

Analýza produktu NMR ukazuje, že jde o směs epimerů titulní sloučeniny, která obsahuje určité množství produktu, který byl předredukován na odpovídající alkohol.

Část tohoto produktu (0,35 g) se pod dusíkem míchá přes noc v 10 ml methylenchloridu obsahujícího 0,3 g pyridiniumchlorchromátu. Ke směsi se pak přidá 10 ml benzenu a směs se míchá další 1 hodinu. Pak se směs přefiltruje a pevná látka, která se oddělí, se důkladně promyje benzenem, který se přidá k filtrátu. Rozpouštědlo se z filtrátu odstraní a zbytek se rozpustí v ethylacetátu. Ethylacetátový roztok se pak nechá projít krátkým sloupcem křemičitanu hořečnatého. Z filtrátu se odstraní rozpouštědlo a získaný zbytek se překrystaluje ze směsi benzenu a hexanu. Získá se 0,18 g (51 %) suché, mírně znečištěné titulní sloučeniny.

Kolona pro vysokotlakou kapalnou chromatografii o délce 183 cm a průměru 15,9 milimetr se naplní asi 150 g suchého silikagelu o velikosti částic 10 až 20 μm. Sloupec se ekvilibruje se směsí tetrahydrofuranu (THF) a isooktanu 20 : 80. Na sloupec se nanesou asi 30 mg dávky shora uvedeného mírně znečištěného produktu v methylenchloridu. Celkem se nechá sloupcem projít v sedmi bězích 173 mg produktu. Po krystalizaci produktu z hexanu se získá celkem 137 miligramů přečištěné, suché titulní sloučeniny (výtěžek 30 %) o teplotě tání 207 až 207,5 stupňů Celsia.

IČ ($CHCl_3$) 1727 cm^{-1} (C=O),

λ_{max} (MeOH) 229 nm (ε 13 800),

NMR ($CDCl_3$) δ

1,37 (s, 3H, 6α-CH_3),
1,52 (s, 3H, 6β-CH_3),
2,68 (rozšířený qt, J=7Hz, a 17Hz, 2H, 12β-H a 14β-H),
3,23 (rozšířený qt, 2H, 12a-H a 13a-H),
3,30 (rozšířený d, J=17Hz, 2H, 12α-H a 14α-H),
3,67 (s, 6H, OCH_3),
4,12 (d, J=2,7Hz, 2H, 5a-H a 6a-H),
6,57 (m, 6H, Ar-H).

Analýza pro $C_{24}H_{26}O_5$:

vypočteno:
C 73,08, H 6,64 %,

nalezeno:
C 72,84, H 6,70 %.

Příklad III

(5aα,6aα,12aβ,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-3,9-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on a (5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-3,9-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano-(3,2-b)xanthen-13-on

Za použití hydrogenačního postupu popsaného v příkladu II se 0,5 g (12,8 mmolu) (5aα,6aα)-6 6a-dihydro-3,9-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-onu redukuje v přítomnosti Raneyova niklu v ethylacetátu. Směs se přefiltruje a rozpouštědlo se za vakua odstraní. Výsledný nažloutlý zbytek se dvakrát překrystaluje ze směsi ethanolu a vody. Výtěžek vysušeného produktu o teplotě tání 217 stupňů Celsia je 0,31 g (61 %). NMR analýza vysušeného produktu ukazuje, že jde o směs titulních sloučenin v poměru 1 : 4.

Analýza pro $C_{24}H_{26}O_5$:

vypočteno:
C 73,03, H 6,64 %,

nalezeno:
C 73,23, H 6,40 %.

Kolona pro vysokotlakou kapalnou chromatografii o délce 183 cm a průměru 15,9 milimetrů se naplní asi 150 g suchého silikagelu o velikosti částic 10 až 20 μm. Sloupec se ekvilibruje se směsí tetrahydrofuranu (THF) a isooktanu 30 : 70. Chromatografie se provádí za použití tohoto systému při rychlosti průtoku 5 až 6 ml/min za přetlaku asi 2 06 kPa. Směs se nanáší na sloupec asi po 10 až 15 mg dávkách rozpuštěných asi v 0,75 ml THF. Na šestkrát se zpracuje celkem 70 mg. Dvě přečištěné složky se překrystalují z hexanu, shromáždí a vysuší. Získá se 15 mg (výtěžek celkem 13 %) $\alpha,\alpha,\beta,\beta$-sloučeniny, teplota tání 219 °C, a 44 mg (38 % celkový výtěžek) $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$-sloučeniny, teplota tání 230 až 231 °C.

α,α β,β-sloučenina:

IČ ($CHCl_3$) 1727 cm^{-1} (C=O),

λ_{max} (MeOH) 283 (ε 7 800), 289 nm (ε 7 400),

NMR ($CDCl_3$) δ

1,32 (s, 3H, 6α-CH_3),
1,47 (s, 3H, 6β-CH_3),
2,90 (m, 6H, H při 12, 12a, 13a a 14),
3,54 (m, 2H, 5a-H a 6a-H),

3,77 (s, 6H, OCH_3),
6,45 (d, J=2,5Hz, 2H, 4-H a 8-H),
6,48 (qt, J=2,5Hz a 9Hz, 2H, 2-H a 10-H),
7,02 (d, J=9Hz, 2H, 1-H a 11-H).

$\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$-sloučenina:

IČ ($CHCl_3$) 1727 cm^{-1} (C=O),

λ_{max} (MeOH) 284 (ε 6 500), 291 nm (ε 6 000),

NMR ($CDCl_3$) δ

1,39 (s, 3H, 6α-CH_3),
1,55 (s, 3H, 6β-CH_3),
2,63 (rozšířený qt, J=7 a 16Hz, 2H, 12β-H a 14β-H),
3,23 (rozšířený qt, 2H, 12a-H a 13a-H),
3,26 (rozšířený d, J=16Hz, 2H, 12α-H a 14α-H),
3,69 (s, 6H, OCH_3),
4,78 (d, J=2,8Hz, 2H, 5a-H a 6a-H),
6,27 (d, J=2,5Hz, 2H, 4-H a 8-H),
6,36 (qt, J=2,5 a 8Hz, 2H, 2-H a 10-H),
6,91 (d, J=8Hz, 2H, 1-H a 11-H).

Příklad 5

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-4,8-dihydroxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on

Roztok 5,0 g (12,8 mmolu) (5aα,6aα)-6,6a-dihydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-onu z příkladu 4 ve 100 ml methylenchloridu se míchá pod dusíkem za chlazení ledem v methanolu. Během 10 minut se přikape roztok 5 ml bromidu boritého. Lázeň se odstaví a výsledná intenzívně fialově zbarvená směs se míchá přes noc. Pak se směs vlije do ledové vody, přidá se ethylacetát a obě fáze se intenzívně míchají asi 1 hodinu. Organická vrstva se oddělí a vodná fáze se extrahuje dvakrát čerstvým ethylacetátem. Extrakty se přefiltrují a vysuší síranem sodným. Rozpouštědla se odstraní a surový produkt se překrystaluje z acetonu a vody. Získá se titulní sloučenina. Výtěžek: 3,59 g (77 %), teplota tání 230 °C (rozklad).

IČ (KBr) 1660 (C=O), 1613 cm^{-1} (C=O),

λ_{max} (MeOH) 223 (ε 41 600), 363 (ε 24 050), 433 inflexe (ε 10 100), 455 inflexe nm (ε 8 000),

NMR (DMSO-d_6) δ

1,14 (s, 3H, 6α-CH_3),
1,61 (s, 3H, 6β-CH_3),
4,98 (d, J=2,0Hz, 2H, 5aH a 6a-H)
6,88 (s, 6H, Ar-H),
7,57 (d, J=2,0Hz, 2H, 12-H a 14-H),
9,27 (s, 2H, OH).

Analýza pro $C_{22}H_{18}O_5$:

vypočteno:
C 72,92, H 5,01 %,

nalezeno:
C 72,66, H 5,23 %.

Příklad IV

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-4,8-dihydroxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-on

Roztok 1,0 g produktu z příkladu 5 se rozpustí v ethylacetátu a hydrogenuje v přítomnosti 1 g čerstvě připraveného Raneyova niklu. Hydrogenace se provádí 1 hodinu při teplotě místnosti za přetlaku 412 kPa. Směs se přefiltruje a filtrát se odpaří, aby se odstranilo rozpouštědlo. Výsledný zbytek se nechá vykrystalovat ze směsi benzenu a ethylacetátu. Produkt se oddělí a znovu překrystaluje ze směsi benzen-ethylacetát. Získá se 0,15 g (asi 15% výtěžek) titulní sloučeniny o teplotě tání 194 až 198 °C.

IČ (v suspenzi) 3520 (OH), 1720 cm^{-1} (C=O),

λ_{max} (MeOH) 277 (ε 3 400), 283 nm (ε 3 300),

NMR (DMSO-d_6) δ

1,48 (s, 3H, 6α-CH_3),
1,66 (s, 3H, 6β-CH_3),
2,86 (rozšířený qt, J=7 a 13Hz, 12β-H a 14β-H),
3,36 (s, OH),
3,52 (široký m, 4H, 12α-H, 13α-H a 14α-H),
4,26 (d, 2H, 5a-H a 6a-H),
6,59 (m, 6H, Ar-H).

Analýza pro $C_{22}H_{22}O_5$:

vypočteno:
C 72,12, H 6,05 %,

nalezeno:
C 71,91, H 5,86 %.

Příklad 6

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-4,8-diethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on

Na roztok 1,0 g (2,76 mmolu) (5aα,6aα)-6,6a-dihydro-4,8-dihydroxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-onu ve 25 ml suchého hexamethylfosfortriamidu (HMPT) se působí 1 g (7,25 mmolu) uhličitanu draselného a 2 ml (2,9 g, 27 mmolů) ethylbromidu. Směs se zahřívá při 70 °C

pod dusíkem přes noc. Po ochlazení se směs vlije do 200 ml chladné vody. Výsledný produkt se oddělí a překrystaluje dvakrát ze směsi ethanol-voda. Získá se 0,54 g (47% výtěžek) titulní sloučeniny o teplotě varu 211 až 213 °C.

IČ ($CHCl_3$) 1680 (C=O), 1635 cm^{-1} (C=C),

λ_{max} (MeOH) 224 (ε 41 200), 356 (ε 19 800), 434 (ε 9 100), 456 inflexe nm (ε 7 200),

NMR ($CDCl_3$) δ

1,26 (s, 3H, 6α-CH_3),
1,42 (t, J=7Hz, 6H, OEt),
1,59 (s, 3H, 6β-CH_3),
4,06 (qt, J=7Hz, 4H, OEt),
4,90 (d, J=2,3Hz, 2H, 5a-H a 6a-H),
6,87 (m, 6H, Ar-H),
7,58 (d, J=2,3Hz, 2H, 12-H a 14-H).

Analýza pro $C_{26}H_{26}O_5$:

vypočteno:
C 74,62, H 6,26 %,

nalezeno:
C 74,92, H 6,51 %.

Příklad V

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-4,8-diethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-on

Roztok 0,45 g produktu z příkladu 6 v ethylacetátu se hydrogenuje v přítomnosti Raneyova niklu po dobu 24 hodin. Výsledná směs se přefiltruje a filtrát se odpaří na světle žlutý pevný zbytek. Výsledný surový produkt se rozpustí v methylenchloridu a k vzniklému roztoku se pak přidá 0,3 g pyridiniumchlorchromátu a směs se pod dusíkem míchá přes noc. Výsledná směs se pak zředí 10 ml benzenu, jednu hodinu se míchá a dekantuje. Rozpouštědla se odstraní a zbytek rozpuštěný v ethylacetátu se přefiltruje přes krátký sloupec křemičitanu hořečnatého. Chromatografií v tenké vrstvě (TLC) se zjistí jedna hlavní skvrna s velmi slabými stopami dvou dalších látek. Produkt se překrystaluje ze směsi benzenu a hexanu. Výsledný produkt se oddělí a vysuší. Získá se 0,23 g (51 %) titulní sloučeniny, teplota tání 219 až 221 °C.

IČ (v suspenzi) 1735 cm^{-1} (C=O),

λ_{max} (MeOH) 277 (ε 3 300), 282 nm (ε 3 300),

NMR ($CDCl_3$) δ

1,28 (t, J=7Hz, 6H, OEt),
1,45 (s, 3H, 6α-CH_3),
1,67 (s, 3H, 6β-CH_3),
2,73 (qt, J=8 a 17Hz, 2H, 12β-H a 14β-H),
3,32 (qt, J=2,8 a 8Hz, 2H, 12α-H a 13a-H),
3,40 (d, J=17Hz, 2H, 12α-H a 14α-H),
4,03 (m, 4H, OEt),
4,16 (d, J=2,8Hz, 2H, 5a-H a 6a-H),
6,68 (m, 6H, Ar-H).

Analýza pro $C_{26}H_{30}O_5$:

vypočteno:
C 73,91, H 7,16 %,

nalezeno:
C 73,98, H 7,10 %.

Příklad VI

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano-(3,2-b)xanthen-13-on

Směs 200 g (5aα,6aα)-6,6a-dihydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-onu v 3,7 l tetrahydrofuranu (THF) se hydrogenuje za počátečního tlaku vodíku 343 až 412 kPa a teploty 50 až 60 °C 24 hodin v přítomnosti 100 g PtO_2. Pak se reakční směs ochladí, katalyzátor se odfiltruje a dobře promyje methylenchloridem. Methylenchloridové promývací louhy se přidají k filtrátu a filtrát se za vakua zkoncentruje. Výsledný zbytek se rozetře s hexanem. Získá se hexahydrosloučenina, ve které byla karbonylová skupina v poloze 13 redukována na hydroxyskupinu. Produkt se získá jako surová bezbarvá pevná látka o teplotě tání 180 až 181 °C.

IČ ($CHCl_3$) 3550 cm^{-1} (OH),

NMR ($CDCl_3$) δ

1,12 (s, 3H, 6α-CH_3),
1,66 (s, 3H, 6β-CH_3),
2,35 (rozšířený qt, J=2 a 8Hz, 2H, 12a-H a 13a-H),
2,89 (d, J=17Hz, 2H, 12α-H a 14α-H),
3,19 (rozšířený qt, J=8 a 17Hz, 2H, 12β-H a 14β-H),
3,80 (široký s, 9H, OCH_3, 5a-H, 6a-H a 13-H),
6,70 (mult, 6H, Ar-H).

Analýza pro $C_{24}H_{28}O_5$:

vypočteno:
C 72,89, H 6,88 %,

nalezeno:
C 73,01, H 6,71 %.

Do dvanáctilitrové nádoby obsahující 3 l methylenchloridu se přidá 250 g (0,16 molu) pyridiniumchlorchromátu. Výsledná suspen-

ze se intenzívně míchá a přidá se k ní rychle pod dusíkem při teplotě místnosti 250 g (0,63 molu) shora uvedeného produktu ve 4 litrech methylenchloridu. Směs se 24 hodin míchá a pak se přidá toluen (3 l) a 300 g odbarvovacího uhlí. Výsledná směs se přefiltruje přes vrstvu křemeliny. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku a koncentrát se nechá projít kolonou (30×55 cm) obsahující 1 kg silikagelu v methylenchloridu. Eluce se provádí methylenchloridem. Získaný roztok se zkoncentruje za sníženého tlaku a získá se surová titulní sloučenina. Surový produkt se překrystaluje ze směsi methylenchloridu a hexanu. Získají se bezbarvé jehličky (62% výtěžek), teplota tání 208 až 209 °C.

IČ (v suspenzi) 1718 cm^{-1} (C=O),

λ_{max} (EtOH) 275 (ε 3 660), 280 nm (ε 3 630).

NMR ($CDCl_3$) δ

1,34 (s, 3H, 6α-CH_3),
1,65 (s, 3J, 6β-CH_3),
2,68 (rozšířený qt, J=7 a 17Hz,
2H, 12β-H a 14β-H),
3,26 (rozšířený qt, 2H, 12a-H a 13a-H),
3,37 (rozšířený d, J=17Hz, 2H,
12a-H a 14α-H),
3,77 (s, 6H, OCH_3),
4,15 (d, J=2,8Hz, 2H, 5a-H a 6a-H),
6,68 (s, 6H, Ar-H).

Analýza pro $C_{24}H_{26}O_5$:

vypočteno:
C 73,03, H 6,64 %.

nalezeno:
C 72,83, H 6,81 %.

Příklad VII

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on

Roztok 10 g (25,6 mmolu) produktu z příkladu 4 v 1 litru ethylacetátu se hydrogenuje v přítomnosti 10 g Raneyova niklu při 60 stupních Celsia a tlaku 412 Pa po dobu 2 hodin. Po přefiltrování se rozpouštědlo odstraní. Zbytek se rozpustí ve 200 ml methylenchloridu a roztok se míchá pod dusíkem přes noc v přítomnosti 6,0 g pyridiniumchlorchromátu. Směs se zředí 200 ml benzenu. Po minutách míchání se směs odsaje přes vrstvu křemeliny. Odstraní se rozpouštědla a zbytek se nechá projít krátkým sloupcem křemičitanu hořečnatého a eluuje se benzenem. Krystalizací produktu ze směsi benzen-hexan se získá 7,1 g směsi, která se podle vysokotlaké kapalné chromatografie (HPCl) skládá ze 70 % (5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-onu (1), 19 % (5aα,6aα,12aβ,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-onu (2) a 11 % (5aα,6aα,12aα,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)-benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-onu (3). Dalšími rekrystalizacemi se získá směs obsahující 90 % (1) a 10 % (2), teplota tání směsi je 206 až 210 °C.

Příklad VIII

(5aα,6aα,12aβ,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on

Matečný louh získaný při čištění produktu z příkladu VII a obohacený o sloučeniny 2 a 3 z příkladu VII se pročistí vysokotlakou kapalnou chromatografií (HPLC). Kolona pro vysokotlakou chromatografii o délce 183 cm a průměru 15,9 mm se naplní asi 150 g silikagelu o velikosti částic 10 až 20 μm. Směs produktů (100 mg) se chromatografuje v 6 dávkách za použití směsi tetrahydrofuranu i isooktanu 30 : 70 jako elučního činidla. Tímto způsobem se odstraní zbytky titulní sloučeniny z příkladu VII a ostatní stopové látky. Frakce obsahující sloučeniny 2 a 3 se chromatografuje znovu za použití směsi tetrahydrofuran-isooktan 10 : 90. Frakce obsahující titulní sloučeninu se oddělí a odpaří. Zbytek se promyje hexanem a přes noc za vakua vysuší. Získá se 30 mg titulní sloučeniny o teplotě tání 272 až 273 °C.

IČ (KBr) 1720 cm^{-1} (C=O),

λ_{max} (MeOH) 275 (ε 3 500), 280 inflexe nm (ε 3 300),

NMR ($CDCl_3$) δ

1,40 (s, 3H, 6α-CH_3),
1,57 (s, 3H, 6β-CH_3),
2,97 (m, 6H, H při 12,1 2a, 13a a 14),
3,54 (m, 2H, 5a-H a 6a-H),
3,85 (s, 6H, OCH_3),
6,76 (m, 6H, Ar-H).

Analýza pro $C_{24}H_{26}O_5$:

vypočteno:
C 73,08, H 6,64 %,

nalezeno:
C 73,34, H 6,33 %.

Příklad 7

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-6β-methyl-6α-ethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano-(3,2-b)xanthen-13-on

K 220 ml benzenu se za chlazení ledovou lázní přidá 18,2 g (149 mmolů) salicylaldehydu, 13,3 g pyrrolidinu a 8,9 g kyseliny octové. K výslednému roztoku se přidá 10,0 g (73,5 mmolu) 4-ethyl-4-methyl-2,5-cyklohexadienonu. Výsledná směs se po dobu 5 dnů míchá pod dusíkem při 55 °C. Pak se směs ochladí a vlije do velkého objemu ledové vody. Výsledná organická vrstva se oddělí, dvakrát promyje 1% vodnou kyselinou octovou, třikrát 1 N hydroxidem sodným a jednou nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a benzenové rozpouštědlo se odpaří v rotační odparce. Zbytek se přefiltruje ze směsi benzenu a hexanu. Získá se 4,6 g (18,2 procent) titulní sloučeniny o teplotě tání 189 až 190 °C.

IČ (v suspenzi) 1665 (C=O), 1622 cm^{-1} (C=C),

λ_{max} (MeOH) 217 (ε 35 800), 257 (ε 11 700), 324 (ε 13 800), 430 nm (ε 11 800),

NMR ($CDCl_3$) δ

1,03 (t, J=7Hz, 3H, Et),
1,20 (s, 3H, CH_3),
2,01 (qt, J=7Hz, 2H, Et),
5,07 (d, J=2Hz, 2H, 5a-H a 6a-H),
7,08 (m, 8H, Ar-H),
7,60 (d, J=2Hz, 2H, 12-H a 14-H).

Analýza pro $C_{23}H_{18}O_3$:

vypočteno:
C 80,21, H 5,85 %,

nalezeno:
C 80,48, H 6,13 %.

Příklad IX

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-6β-methyl-6α-ethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-on

Roztok 1,0 g (0,29 mmolu) produktu z příkladu 7 v 49 ml tetrahydrofuranu se hydrogenuje v přítomnosti 0,5 g kysličníku platičitého za tlaku 343 kPa 32 hodin při teplotě místnosti. Směs se přefiltruje a filtrát se za vakua odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití benzenu jako elučního činidla. Překrystalováním z etheru se získá 0,28 g (27 %) hexahydrosloučeniny, jejíž karbonylskupina v poloze 13 je redukována na hydroxyskupinu. Produkt je tvořen bezbarvou pevnou látkou o teplotě tání 161 až 162 stupňů Celsia.

Analýza pro $C_{23}H_{26}O_3$:

vypočteno:
C 78,83, H 7,40 %,

nalezeno:
C 78,61, H 7,27 %.

Tento produkt (0,27 g, 0,76 mmolu) se rozpustí v 5 ml kyseliny octové a roztok se ochladí. Směs 20 mg (0,5 mmolu) dihydrátu dvojchromanu sodného v 10 ml kyseliny octové se ochladí v ledové lázni a pak přidá ke směsi. Výsledná směs se 4,5 hodiny míchá při teplotě místnosti. Pak se směs vlije do 100 ml ledové vody. Výsledná sraženina se odfiltruje a vodný filtrát se extrahuje methylenchloridem, aby se extrahovaly případné zbytky produktu. Produkt se oddělí a přečistí chromatografií na silikagelu za použití benzenu jako elučního činidla. Po překrystalování ze směsi benzenu a hexanu se získá 55,7 mg (21 %) titulní sloučeniny, teplota tání 138 až 140 °C.

IČ ($CHCl_3$) 1730 cm^{-1} (C=O),

λ_{max} (MeOH) 276 (ε 3 500), 283 nm (ε 3 140),

NMR ($CDCl_3$) δ

1,07 (t, J=7Hz, 3H, Et),
1,52 (s, 3H, CH_3),
1,84 (qt, J=7Hz, 2H, Et),
2,71 (rozšířený qt, J=7 a 17Hz, 2H, 12β-H a 14β-H),
3,24 (rozšířený qt, J=2,5 a 7Hz, 2H, 12a-H a 13a-H),
3,35 (rozšířený d, J=17Hz, 2H, 12α-H a 14α-H),
4,26 (d, J=2,5Hz, 2H, 5a-H a 6a-H),
6,88 (m, 8H, Ar-H).

Analýza pro $C_{23}H_{22}O_3$:

vypočteno:
C 79,28, H 6,94 %,

nalezeno:
C 79,22, H 6,70 %.

Příklad 8

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-4,8-dimethoxy-6β-methyl-6α-ethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on

Ke 180 ml benzenu se za chlazení přidá 18,10 g (119 mmolů) 3-methoxysalicylaldehydu, 10,64 g pyrrolidinu a 7,12 g kyseliny octové. K výslednému roztoku se přidá 8,00 gramů (58,6 mmolu) 4-ethyl-4-methyl-2,5-cyklohexadienonu. Výsledná směs se dva dny míchá pod dusíkem při 53 °C. Pak se směs ochladí a vlije do velkého objemu ledové vody. Organická vrstva se oddělí a dvakrát promyje 1% vodnou kyselinou octovou, třikrát 1N hydroxidem sodným a pak nasyceným vodným chloridem sodným. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a benzen se odpaří v rotačním odpařováku.

Zbytek se chromatografuje na silikagelu. Získaný produkt se překrystaluje ze směsi chloroformu a methanolu. Získá se 2,18 g (9,2 %) titulní sloučeniny, teplota tání 203 až 205 °C.

IČ ($CHCl_3$) 1668 (C=O), 1622 cm^{-1} (C=C),

λ_{max} (MeOH) 225 (ε 40 800), 356 (ε 20 400), 430 inflexe nm (ε 9 340),

NMR ($CDCl_3$) δ

1,12 (t, J=7Hz, 3H, Et),
1,25 (s, 3H, CH_3),
2,11 (qt, J=7Hz, 2H, Et),
3,85 (s, 6H, OCH_3),
5,05 (d, J=2Hz, 2H, 5a-H a 6a-H),
6,86 (s, 6H, Ar-H),
7,58 (d, J=2Hz, 2H, 12-H a 14-H).

Analýza pro $C_{25}H_{24}O_5$:

vypočteno:
C 74,24, H 5,98 %,

nalezeno:
C 74,46, H 5,97 %.

Příklad X

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-4,8-dimethoxy-6β-methyl-6α-ethyl-5aH,13H-(1)-benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on

Roztok 1,0 g (2,5 mmolu) produktu z příkladu 8 ve 49 ml tetrahydrofuranu se hydrogenuje v přítomnosti 0,5 g kysličníku platičitého za tlaku 343 kPa 16 hodin při teplotě místnosti. Katalyzátor se odfiltruje, filtrát se za vakua odpaří a zbytek se překrystaluje ze směsi benzenu a hexanu. Získá se 0,41 gramů (40 %) hexahydrosloučeniny, jejíž karbonylskupina v poloze 13 byla redukována na hydroxyskupinu, teplota tání 222 až 223 °C.

IČ ($CHCl_3$) 3550 cm^{-1} (OH),

λ_{max} (MeOH) 274 nm (ε 2 760).

Analýza pro $C_{25}H_{30}O_5$:

vypočteno:
C 73,15, H 7,37 %;

nalezeno:
C 72,91, H 7,53 %.

K 6 ml kyseliny octové se přidá 400 mg (0,98 mmolu) tohoto alkoholu. Směs se ochladí v ledové lázni a pak se na ni působí předem vychlazeným roztokem 258 mg dihydrátu dvojchromanu sodného ve 13 ml kyseliny octové. Směs se nechá 4 hodiny stát a pak se vlije do 150 ml ledové vody. Výsledná sraženina je příliš jemná, aby se dala oddělit, proto se extrahuje několika dávkami methylenchloridu. Methylenchloridový extrakt se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozpustí v malé dávce ethylacetátu a nanese na malý sloupec křemičitanu hořečnatého. Shromáždí se produkt, ale nelze ho přivést ke krystalizaci. Proto se produkt chromatografuje na silikagelu za použití benzenu jako elučního činidla. Získaná látka se shromáždí a překrystaluje ze směsi benzenu a hexanu. Získá se titulní sloučenina ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 191 až 192 °C.

IČ ($CHCl_3$) 1733 cm^{-1} (C=O),

λ_{max} (MeOH) 276 (ε 3 070), 281 inflexe nm (ε 3 030),

NMR ($CDCl_3$) δ

1,11 (t, J = 7Hz, 3H, Et),
1,64 (s, 3H, CH_3),
1,90 (qt, J = 7Hz, 2H, Et),
2,75 (rozšířený qt, J = 8 a 17Hz, 2H, 12β-H a 14β-H),
3,31 (rozšířený qt, J = 8 a 2,5Hz, 2H, 12a-H a 13a-H),
3,39 (rozšířený d, J = 17Hz, 2H, 12α-H a 14α-H),
3,78 (s, 6H, OCH_3),
4,29 (d, J = 2,5 Hz, 2H, 5a-H a 6a-H),
6,68 (m, 6H, Ar-H).

Analýza pro $C_{25}H_{28}O_5$:

vypočteno:
C 73,51, H 6,91 %;

nalezeno:
C 73,28, H 7,00 %.

Příklad 9

(5aα,6aα)-6,6a-dihydrospiro[5aH,13H-(1)-benzopyrano(3,2-b)xanthen-6,1'-cyklohexan]-13-on

K 85 ml benzenu se přidá 7,52 g (61,6 mmolu) salicylaldehydu, 5,5 g pyrrolidinu a 3,7 gramu kyseliny octové. Směs se ochladí a přidá se 5,00 g (30,8 mmolu) 4-cyklohexanspiro-2,5-cyklohexadienonu. Směs se 2 dny míchá pod dusíkem při 55 °C, pak se ochladí a vlije do velkého objemu ledové vody. Výsledná organická vrstva se oddělí a dvakrát promyje 1% vodnou kyselinou octovou, třikrát 1 N hydroxidem sodným a pak nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a benzen se odpaří v rotačním odpařováku. Zbytek se překrystaluje z methanolu, značné množství produktu však zůstane v matečném louhu. Matečný louh se proto zkoncentruje a zbytek se chromatografuje na silikagelu za

použití benzenu jako elučního činidla. Spojený produkt (překrystalovaná a chromatografovaná látka) se překrystaluje ze směsi chloroformu a methanolu. Získá se 3,62 g (32 %) titulní sloučeniny o bodu tání 162 až 163 °C.

IČ ($CHCl_3$) 1671 (C=C), 1622 cm^{-1} (C=C),

λ_{max} (MeOH) 218 (ε 35 800), 256 (ε 9 900), 322 (ε 13 100), 388 nm (ε 12 900),

NMR ($CDCl_3$) δ

1,8 (široký m, 10H, CH_2),
5,03 (d, J = 2Hz, 2H, 5a-H a 6a-H),
7,1 (m, 8H, Ar-H),
7,53 (d, J = 2Hz, 2H, 12-H a 14-H).

Analýza pro $C_{25}H_{22}O_3$:

vypočteno:
C 81,06, H 5,99 %;

nalezeno:
C 31,13, H 6,12 %.

Příklad XI

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydrospiro[5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-6,1'-cyklohexan]-13-on

Roztok 2,0 g (0,55 mmolu) produktu z příkladu 9 v 97 ml tetrahydrofuranu se hydrogenuje v přítomnosti 1,0 g kysličníku platičitého za tlaku 343 kPa 16 hodin při teplotě místnosti. Katalyzátor se odfiltruje, filtrát se za vakua odpaří a zbytek se překrystaluje ze směsi benzenu a hexanu. Získá se 1,10 gramu (54 %) hexahydrosloučeniny, jejíž karbonylskupina v poloze 13 byla redukována na hydroxylskupinu, teplota tání 236 až 238 °C.

IČ ($CHCl_3$) 3580 cm^{-1} (OH),

λ_{max} (MeOH) 277 nm (ε 4 150).

Analýza pro $C_{25}H_{28}O_3$:

vypočteno:
C 79,76, H 7,50 %;

nalezeno:
C 79,49, H 7,68 %.

K 20 ml kyseliny octové se přidá 1,00 g (2,66 mmolu) tohoto alkoholu. Směs se ochladí v ledové lázni a přidá se ochlazený roztok 0,70 g (1,75 mmolu) dihydrátu dvojchromanu sodného v 3,5 ml kyseliny octové. Směs se 4 hodiny udržuje při teplotě místnosti a pak se pomalu vlije do 500 ml ledové vody. Výsledná sraženina se odfiltruje. Látka se pak rozpustí v malém množství ethylacetátu a chromatografuje se na křemičitanu hořečnatém, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Ethylacetátová frakce se odpaří a zbytek se překrystaluje ze směsi benzenu a hexanu. Získá se 385 mg (38 %) titulní sloučeniny o teplotě tání 226 °C.

IČ (v suspenzi) 1720 cm^{-1} (C=O),

λ_{max} (MeOH) 274 (ε 3 450), 282 nm (ε 3 450).

Analýza pro $C_{25}H_{24}O_3$:

vypočteno:
C 80,18, H 7,00 %;

nalezeno:
C 80,43 , H 6,77 %.

Příklad 10

(5aα,6aβ)-6,6a-dihydro-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on

Roztok 8,72 g (71,4 mmolu) stlicylaldehydu v 60 ml benzenu se ochladí a přidá se k němu 8,2 g (115 mmolu) pyrrolidinu a pak 4,7 g (77 mmolů) kyseliny octové. Po 15 minutách míchání se přidá 4,36 g (35,7 mmolu) 4,4-dimethyl-2,5-cyklohexadienonu a roztok se přes noc míchá pod dusíkem při 50 °C. Po ochlazení se směs vlije do ledové vody a extrahuje se benzenem. Extrakty se promyjí zředěným roztokem hydroxidu sodného a pak roztokem chloridu sodného. Po vysušení extraktu síranem sodným se rozpouštědlo za vakua odstraní. Ze surového produktu se krystalizací ze směsi benzen-hexan získají celkem dva podíly 5aα,6aα-isomeru o celkové hmotnosti 4,43 g. Matečný louh se odpaří do sucha a chromatografuje na sloupci 100 gramů silikagelu stupně aktivity I. Eluce se provádí benzenem. Ze sloupce se získají tři hlavní frakce. První frakce obsahuje dalších 0,18 g čistého 5aα,6aα-isomeru. Druhá frakce obsahuje 0,97 g 1:2 směsi 5aα,6aα-isomeru a titulní sloučeniny. Třetí frakce obsahuje 0,66 g čisté titulní sloučeniny. Tento produkt se nechá vykrystalovat z hexanu, teplota tání je 121 až 123 °C.

IČ ($CHCl_3$) 1670 (C=O), 1622 cm^{-1} (C=C),

NMR ($CDCl_3$) δ

1,32 (s, 6H, CH_3),
4,79 (d, J = 2Hz, 2H, 5a-H a 6a-H),
7,11 (m, 6H, Ar-H),
7,50 (d, J = 2Hz, 2H, 12-H a 14-H).

Analýza pro $C_{22}H_{18}O_3$:

vypočteno:
C 79,88, H 5,49 %;

nalezeno:
C 80,24, H 5,61 %.

Příklad 11

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-onu

Roztok 50 mg (5aα,6aα)-6,6a-dihydro-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-onu v 5 ml toluenu se pod dusíkem vaří přes noc pod zpětným chladičem. Analýza vzorku chromatografií v tenké vrstvě ukazuje, že konverze na titulní sloučeninu je úplná. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se chromatografuje v krátké silikagelové koloně. Jako elučního činidla se používá benzenu. Z benzenového eluátu se izoluje 48 mg produktu, který se překrystaluje ze směsi benzen-hexan. Získá se 45 mg (5aα,6aα)-6,6a-dihydro-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-onu o teplotě tání 183 až 184 °C. Produkt se znovu překrystaluje ze směsi benzenu a hexanu a získá se čistá sloučenina o teplotě tání 211 až 212 °C.

Příklad 12

(5aα 6aβ)-6,6a-dihydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)-xanthen-13-on

Roztok 100 g (0,66 molu) 3-methoxycalicylaldehydu v 800 ml toluenu se ochladí a přidá se k němu 60 g (0,85 molu) pyrrolidinu a pak 39,4 g (0,66 molu) kyseliny octové. Směs se ochladí na 0 °C a přidá se 40 g (0,33 molu) 4,4-dimethyl-2,5-cyklohexadienonu. Směs se přes noc míchá pod dusíkem a pak se nechá postupně ohřát na teplotu místnosti. Směs se vlije do ledové vody. Organická vrstva se promyje postupně dvěma dávkami 1% kyseliny octové, třemi dávkami 1 M roztoku hydroxidu sodného, několika dávkami 1 M kyseliny chlorovodíkové (až do extrakce malého množství barvy), dalšími třemi dávkami 1 M hydroxidu sodného a jednou dávkou nasyceného roztoku chloridu sodného. Během těchto extrakcí se jako pomocné rozpouštědlo přidává methylenchlorid. Po vysušení organického roztoku síranem sodným se rozpouštědlo za vakua odpaří. Získaný krystalický zbytek váží po promytí hexanem a usušení na vzduchu 14 g (11 %) a má bod tání 175 až 180 °C (má tendenci téměř ihned znovu ztuhnout). Spektrální analýzou se zjistí, že produkt je tvořen téměř čistou titulní sloučeninou, která je znečištěna méně než 5 % 5aα,6aα-isomeru. Pokusy odstranit tuto nečistotu opatrným překrystalováním ze směsi benzen-hexan byly neúspěšné.

IČ ($CHCl_3$) 1665 (C=O), 1620 cm^{-1} (C=C),

λ_{max} (EtOH) 223 (ε 45 400), 350 nm (ε 24 400),

NMR ($CDCl_3$)

1,39 (s, 6H, CH_3),
3,86 (s, 6H, OCH_3),
4,82 (d, J = 2Hz, 2H, 5a-H a 6a-H),
6,90 (s, 6H, Ar-H),
7,51 (d, J = 2Hz, 2H, 12-H a 14-H).

Analýza pro $C_{21}H_{22}O_5$:

vypočteno:
C 73,83, H 5,68 %;

nalezeno:
C 73,97, H 5,76 %.

Příklad 13

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on

Roztok 100 mg (5aα,6aβ)-6,6a-dihydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-onu v 5 ml benzenu se přes noc vaří pod dusíkem pod zpětných chladičem. Analýza vzorku chromatografií v tenké vrstvě ukazuje, že reakce je úplná. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se chromatografuje v krátké silikagelové koloně za použití směsi 10 % ethylacetátu v benzenu jako elučního činidla. Produkt (89 mg) se izoluje z eluátu a dvakrát překrystaluje ze směsi benzen-hexan. Získá se (5aα,6aα)-6,6a-dihydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-onu o teplotě tání 237 až 239 °C.

Příklad XII

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on

K 75 ml acetonitrilu, obsahujícímu 5 % vody, se přidá 15,0 g tributylamin-p-toluensulfonátu a 4,0 g kyseliny benzoové. K výsledné směsi se přidá 1,0 g (5aα,6aα)-6,6a-dihydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-onu. Rozpustnost substrátu při 25 °C je asi 4 až 5 mg/ml, substrát proto zůstane ve směsi ve formě suspenze. Směs se umístí do katodového prostoru elektrolyzéru, obsahujícího vrstvu rtuti jako katodu a platinovou anodu. Na elektrolyzér se vloží potenciál —1,6 V oproti referenční elektrodě, kterou je nasycená kalomelová elektroda, a provádí se tak dlouho elektrolýza, dokud analýza chromatografií v tenké vrstvě neukáže, že reakce je skončena. Reakční směs se vyjme z elektrolyzéru a rozpouštědlo se odstraní. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu a výsledný roztok se promyje po sobě třikrát 1 N kyselinou chlorovodíkovou, třikrát nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným, třikrát 1 N kyselinou chlorovodíkovou, dvakrát nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného

a jednou vodou. Analýza produktu vysokotlakou kapalnou chromatografií (HPLC) ukazuje, že vzniklo asi 65 % (5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-onu. Ethylacetát se odstraní a produkt se vysuší. Produkt se vykrystaluje ze směsi methanolu a chloroformu. Získá se asi v 50% výtěžku shora uvedená sloučenina, jejíž čistota je asi 90 %.

Příklad XIII

(5aα,6aα,12aβ,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on

Používá se postupu popsaného v příkladu XII. Připraví se směs 0,8 g chloristanu lithného a 4,0 ml ledové kyseliny octové v 75 ml acetonitrilu, obsahujícího 5 % vody. K výsledné směsi se přidá 1 g (5aα,6aα)-6,6a-dihydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-onu. Výsledná směs se podrobí elektrolytické redukci v elektrolyzéru obsahujícím jako katodu vrstvu rtuti a jako anodu platinu. Elektrolýza se provádí při 25 °C a při konstantním potenciálu oproti nasycené kalomelové referenční elektrodě — 1,5 V. Po zpracování a krystalizaci ze směsi chloroform-methanol se získá (5aα,6aα,12aβ,13aβ)-6,6a,12,12a,13a,-14-hexahydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on ve formě bílých, až krémově zbarvených destiček. Výtěžek je asi 65 %. Produkt má čistotu asi 92 %. Teplota tání je 235 až 245 stupňů Celsia (odhadem).

Příklad XIV

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on

Používá se postupu popsaného v příkladu XII. K 50 ml N,N-dimethylformamidu obsahujícího 5 % vody se přidají 2 g kyseliny benzoové a taková množství tetrabutylamoniumperchlorátu, aby jeho koncentrace byla 0,2 M. K výsledné směsi se pak přidá 100 mg (5aα,6aα)-6,6a-dihydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-onu. Výsledná směs se podrobí elektrolytické redukci v elektrolyzéru, obsahujícím jako katodu vrstvu rtuti. Elektrolýza se provádí při 25 °C a při konstantním potenciálu oproti nasycené kalomelové referenční elektrodě — 1,6 V. Po zpracování a krystalizaci ze směsi se získá (5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2b)-xanthen-13-onu, přibližně v 70% výtěžku.

Příklad XV

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on

Pracuje se postupem popsaným v příkladu XII. Ke směsi 60 ml methanolu a 4,8 ml ledové kyseliny octové se přidá tetrabutylamoniumchlorid v takovém množství, aby se dosáhlo 0,1 M koncentrace. K výsledné směsi se pak přidá 100 mg (5aα,6aα)-6,6a-dihydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-onu. Výsledná směs se podrobí elektrolytické redukci v elektrolyzéru obsahujícím jako katodu vrstvu rtuti. Elektrolýza se provádí při 25 °C a při konstantním potenciálu oproti nasycené kalomelové referenční elektrodě — 1,4 V. Po zpracování a krystalizaci ze směsi se získá (5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on, přibližně ve výtěžku 85 %.

Příklad XVI

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2b)xanthen-13-on

Postupuje se způsobem popsaným v příkladu XII. Připraví se směs 2,57 g tetrabutylamoniumperchlorátu a 2,5 g kyseliny benzoové v 50 ml toluenu a 25 ml methanolu. K výsledné směsi se přidá 300 mg (5aα,6aα)-6,6a-dihydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-onu. Výsledná směs se podrobí elektrolytické redukci v elektrolyzéru obsahujícím jako katodu vrstvu rtuti. Elektrolýza se provádí při 25 °C a při konstantním potenciálu oproti nasycené kalomelové referenční elektrodě — 1,6 V. Po zpracování a krystalizaci ze směsi se získá (5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on, přibližně v 65% výtěžku.

Příklad XVII

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on

Pracuje se postupem popsaným v příkladu XII. K 75 ml acetonitrilu obsahujícího 5 % kyseliny octové a 5 % vody se přidá tetra-n-hexylamoniumchlorid v takovém množství, aby se dosáhlo 0,1 M koncentrace. K výsledné směsi se pak přidá 200 mg (5aα,6aα)-6,6a-dihydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-onu. Výsledná směs se podrobí elektrolytické redukci v elektrolyzéru obsahujícím jako katodu vrstvu rtuti. Elektrolýza se provádí při 25 °C a při konstantním potenciálu vůči nasycené kalomelové referenční elektrodě — 1,7 V. Vysokotlaká kapalná chromatografie ukazuje

přítomnost (5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,-13a,14-hexahydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen--13-onu, přibližně v 65 až 70% výtěžku.

Příklad XVIII

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H--(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on

Postupuje se způsobem popsaným v příkladu XII. K 75 ml acetonitrilu, obsahujícího 5 % kyseliny octové, se přidá methyltrioktylamoniumchlorid (aliquot 336) v takovém množství, aby se dosáhlo 0,1 M koncentrace. K výsledné směsi se pak přidá 200 mg (5aα,6aα)-6,6a-dihydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-onu. Výsledná směs se podrobí elektrolytické redukci v elektrolyzéru obsahujícím jako katodu vrstvu rtutí. Elektrolýza se provádí při 25 °C a při konstantním potenciálu vůči nasycené kalomelové referenční elektrodě — 1,6 V. Vysokotlaká kapalná chromatografie ukazuje přítomnost (5aα,6aα,-12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-4,8--dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-onu přibližně v 65 až 70% výtěžku.

Příklad XIX

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H--(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on

Postupuje se způsobem popsaným v příkladu XII. K 67 ml acetonitrilu, obsahujícího 5 % vody a 1,5 % kyseliny octové, se přidá N,N-diisopropylethylamintosylát v množství postačujícím pro dosažení 0,1 M koncentrace. K výsledné směsi se pak přidá 100 mg (5aα,6aα)-6,6a-dihydro-4,8-dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-onu. Výsledná směs se podrobí elektrolytické redukci v elektrolyzéru obsahujícím jako katodu vrstvu rtuti. Elektrolýza se provádí při 25 °C a při konstantním potenciálu vůči nasycené kalomelové referenční elektrodě — 1,5 V. Vysokotlaká kapalná chromatografie ukazuje přítomnost (5aα,6aα,-12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-4,8--dimethoxy-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-onu přibližně v 60 až 65% výtěžku.

Příklad 14

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-3,9-dikyan-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen--13-on

Postupuje se podle sledu reakcí popsaného v příkladu 1 a nechá se reagovat 4-kyansalicylaldehyd s 4,4-dimethyl-2,5-cyklohexadienonem v přítomnosti pyrrolidinu a kyseliny octové. Produkt se přečistí způsobem popsaným v příkladu 1. Požadovaný produkt se získá v dobrém výtěžku.

Příklad 15

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-3,9-diethyl-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on

Postupuje se podle sledu reakcí popsaného v příkladu 1 a nechá se reagovat 4-ethylsalicylaldehyd a 4,4-dimethyl-2,5-cyklohexadienonem v přítomnosti pyrrolidinu a kyseliny octové, pod atmosférou dusíku. Produkt se izoluje a surový produkt se překrystaluje obecným způsobem, popsaným v příkladu 1. Dosáhne se slušného výtěžku požadovaného produktu.

Příklad 16

(5aα,6aα)-6,6a-dihydro-2,10-dichlor-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on

Na roztok 5-chlorsalicylaldehydu se působí pyrrolidinem a kyselinou octovou a pak se provede reakce s 4,4-dimethyl-2,5-cyklohexadienonem, způsobem obecně popsaným v příkladu 1. Po izolaci a přečištění způsobem podle příkladu 1 se získá požadovaný produkt v dobrém výtěžku.

Příklad XX

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-3,9-dikyan-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)-benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on

Produkt z příkladu 14 se redukuje způsoby popsanými v předcházejících příkladech. V dobrém výtěžku se získá (5aα,6aα,12aα,-13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-3,9-dikyan-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano-(3,2-b)xanthen-13-on

Příklad XXI

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-3,9-diethyl-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)-benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on

Produkt z příkladu 15 se redukuje způsoby popsanými ve shora uvedených příkladech. V dobrém výtěžku se získá (5aα,6aα,-12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-3,9--diethyl-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on.

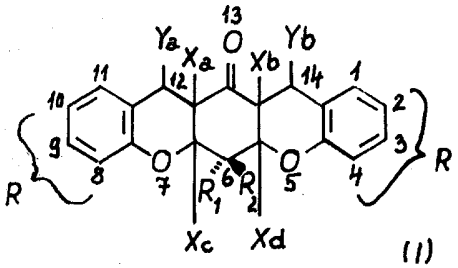
Příklad XXII

(5aα,6aα,12aα,13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-2,10-dichlor-6,6-dimethyl-5aH,13H--(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on

Způsoby popsanými ve shora uvedených příkladech se redukuje produkt z příkladu 16. V dobrém výtěžku se získá (5aα,6aα,12aα,-13aα)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahydro-2,10-dichlor-6,6-dimethyl-5aH,13H-(1)benzopyrano(3,2-b)xanthen-13-on.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy nových hexahydrobenzopyranoxanthenonových sloučenin obecného vzorce I,



(I)

kde představuje každý ze symbolů

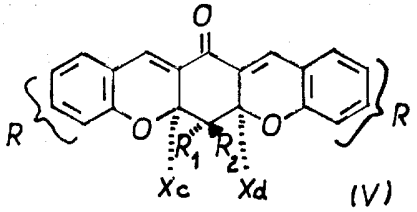
R vodík, C1-C4 alkyl- C1-C4-alkoxy-, hydroxy-, kyan- nebo halogenskupinu, přičemž obě skupiny R jsou identické a jsou umístěny symetricky,

R1 C1-C3 alkylskupinu a

R2 methylskupinu, nebo

R1 a R2 dohromady představují skupinu $(CH_2)_n$, kde **n** představuje celé číslo od 4 do 6, a

Xa, Xb, Xc, Xd, Ya a Yb představují atomy vodíku, s tou podmínkou, že obě skupiny Xc a Xd jsou v α-konfiguraci, obě skupiny Xa a Xb jsou v α- nebo v β-konfiguraci a R1, pokud znamená C1-C3 alkylskupinu, je v α-konfiguraci, vyznačený tím, že se redukuje sloučenina obecného vzorce V,



(V)

kde

R, R1, R2, Xc a Xd mají shora uvedený význam, katalytickou hydrogenací při teplotě 25 až 50 °C nebo elektrolyticky při teplotě 5 až 80 °C v organickém nebo vodně-organickém prostředí na rtuťové katodě v přítomnosti zdroje protonů a elektrolytu zvoleného ze skupiny zahrnující soli alkalických kovů, kvartérní amoniové soli obsahující 10 až 28 atomů uhlíku v kationtu a soli terciárních aminů obsahujících celkem 7 až 21 atomů uhlíku v kationtu, přičemž když se redukce provádí katalyticky v přítomnosti kysličníku platičitého, působí se na produkt redukce dále pyridiniumchlorchromátem, dvojchromanem sodným nebo dvojchromanem draselným.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se katalytická hydrogenace provádí v přítomnosti Raneyova niklu.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se katalytická hydrogenace provádí v přítomnosti kysličníku platičitého a produkt katalytické hydrogenace se nechá dále reagovat s chlorchromátem pyridinia, dvojchromanem sodným nebo dvojchromanem draselným.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se při elektrolytické redukci jako elektrolytu používá soli alkalického kovu.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se při elektrolytické redukci jako elektrolytu použije kvartérních amoniových solí nebo solí terciárních aminů definovaných v bodě 1.

6. Způsob podle bodu 5, vyznačený tím, že se jako elektrolytu použije tetrabutylamoniové soli.

7. Způsob podle bodu 5, vyznačený tím, že se jako elektrolytu použije soli tributylaminu.

8. Způsob podle bodů 1 a 4 až 7, vyznačený tím, že se při elektrolytické redukci jako zdroje protonů použije kyseliny, která má hodnotu pKa 2 až 4.

9. Způsob podle bodu 8, vyznačený tím, že se pracuje při teplotě 20 až 30 °C.