

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

180230

Nemzetközi osztályozás:

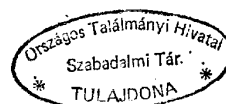
(51)
NSZO₃
C 07 D 311/86

Bejelentés napja: 1978. II. 07. (EI-777)

Elsőbbsége: 1977. V. 26. (800,673, 800,674)
Amerikai Egyesült Államok

Közzététel napja: 1982. VI. 29.

Megjelent: 1987. II. 15.



Feltalálók(k):

Flaugh Michael Edward vegyész,
Hall David Alfred vegyész, Indianapolis,
Indiana, Heiney Richard Eugene kutatóvegyész
Greenwood, Indiana, Amerikai Egyesült Államok

Szabadalmaz:

ELI LILLY and Co., Indianapolis,
Indiana, Amerikai Egyesült Államok

Eljárás dihidro- és hexahidrobenzopiranoxantenonok előállítására

A találmány antiandrogén hatású új dihidro- és hexahidrobenzopiranoxantenonok előállítására alkalmas eljárásra vonatkozik.

A találmány szerinti vegyületek az antiandrogén hatású vegyületek új osztályát alkotják. Az androgének olyan anyagok, amelyek a másodlagos nemi jelleget stimulálják himnemüeknél. Bár ezek az anyagok nagy fiziológiai jelentőségűek, bizonyos nem kívánatos mellékhatásokkal rendelkeznek, ezért nagyon előnyös lenne ezeket a hatásokat profilaktikus vagy terápiás kezeléssel csökkenteni vagy megszüntetni. Androgéneknek a prosztatára kifejtett stimuláló hatásai már néhány évtizede ismertek. A jóindulatu prosztatata-nagyobbodás /BPH = benign prostatic hypertrophy/ és/vagy a prosztatatarák /PC = prostatic cancer/ kór-fejlődése nem teljesen ismert, de úgy tűnik, hogy mindkét tünetcsoportnak befolyása van az androgénekre. A szőrtüszőgyulladás, ideszámítva a faggyumirigyek gyulladását is, amely főként felnőtteknél jelentkezik, a faggyukiválástól és így az androgénhatástól függ. Más androgéntől függő állapotok a rendellenes szőrösödés és bizonyos rákos megbetegedések, ideszámítva a mellrák egyes típusait is.

Az androgének szteroid-szerkezetű hormonális anyagok. Az androgénhatást egyidőben más szteroidok beadásával próbálták gátolni. Ilyen szteroidok beadása hatásosan csökkentti ugyan az androgénhatást, beadásuk azonban általában más nem várt mellékhatásokat is eredményez, ezek pedig korlátozzák használhatóságukat. A ciproteronacetát például hatásos szteroid-szerkezetű

antiandrogén anyag. Ez a vegyület klinikailag hatásos ugyan mind jóindulatu prosztata-nagyobbodás, mind pedig prosztatarák ellen, nem alkalmazható azonban huzamosabban az embergyógyászatban hormonális mellékhatása miatt, mivel gátolja a mellékvese funkcióját, valamint nagymérvű progeszteron mellékhatást okoz.

Szükség van tehát olyan anyagokra, amelyek nem szteroid-szerkezetűek, és amelyek nagymérvű antiandrogén hatást fejtenek ki. A találmány szerinti eljárás a vegyületek ilyen osztályára irányul. A szakterületen csak nagyon korlátozott számú nem-szteroid-szerkezetű antiandrogén hatású vegyület ismert. A 3,857.953 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás az arilidenciklanonok egy osztályát ismerteti. Ezek a vegyületek nem szteroid-szerkezetűek és antiandrogén hatásúak. A találmány tehát nem-szteroid-szerkezetű antiandrogén hatású vegyületek előállítására vonatkozik.

A találmány tárgya eljárás /I/ általános képletű új benzopiranoxantenonok előállítására - ebben a képletben

R hidrogénatom, 1 - 4 szénatomos alkil-csoport, 1 - 4 szénatomos alkoxi-csoport vagy hidroxil-csoport, mimellett a két R szubsztituens egymással megegyezik és szimmetrikusan helyezkedik el;

R₁ valamely 1 - 3 szénatomos alkil-csoport és

R₂ metil-csoport; vagy

R₁ és R₂ együtt egy $-\text{CH}_2/\text{n}$ általános képletű láncot alkot, ahol n jelentése 4 - 6 értékű egész szám;

míg 1/ X_c és X_d hidrogénatom, vagy X_a és Y_a, valamint X_b és Y_b együtt egy-egy kettőskötést alkot, azzal a megszorítással, hogy amennyiben R₁ jelentése 1 - 3 szénatomos alkil-csoport és metil-csoporttól eltér, akkor X_c X_d és R₁ szubsztituensek valamennyien α -konfigurációban vannak; vagy

2/ X_a, X_b, X_c, X_d, Y_a és Y_b jelentése hidrogénatom, azzal a megszorítással, hogy X_c és X_d α -konfigurációban van, X_a és X_b szubsztituensek mindegyike α -konfigurációju vagy β -konfigurációju, és R₁ amennyiben 1 - 3 szénatomos alkil-csoport, akkor α -konfigurációban van -

az eljárásra az jellemző, hogy valamely /II/ általános képletű 2-hidroxibenzaldehidet, ahol R_a hidrogénatom, 1 - 4 szénatomos alkil-csoport, 1 - 4 szénatomos alkoxi-csoport, egy /III/ általános képletű 2,5-ciklohexadiénnel reagáltatunk valamely közbős oldószerben 0 °C és 65 °C közötti hőmérsékleten pirrolidin vagy klór-atommal, brómatommal vagy 1 - 3 szénatomos alkil-csoporttal mono- vagy diszubsztituált pirrolidin és valamely 1 - 7 szénatomos karbonsav jelenlétében és az /I/ általános képlet körébe tartozó /IV/ általános képletű dihidrobenzopiranoxantenont, ahol R_a, R₁ és R₂ jelentése a fenti, X_c és X_d pedig α , α - vagy α , β -konfigurációju, kinyerjük, és ha biológiailag aktív /I/ általános képletű dihidrobenzopiranoxantenont kívánunk előállítani, és a /II/ és /III/ álta-

lános képletű vegyületek reakcióját környezeti hőmérsékletnél alacsonyabb hőmérsékleten végeztük, akkor a /IV/ általános képletű vegyületet környezeti hőmérséklet és 100 C° között melegítjük és a kapott /V/ általános képletű vegyületet, amely az /I/ és /IV/ általános képlet körébe tartozik, és ahol R_a , R_1 és R_2 jelentése a fenti, X_c és X_d pedig α, α -konfigurációja, elkülönítjük,

és ha olyan /I/ általános képletű vegyületet kívánunk előállítani, ahol R hidroxil-csoport, akkor az olyan /V/ általános képletű vegyületet, ahol R_a jelentése 1 - 4 szénatomos alkoxi-csoport, bórtribromiddal reagáltatjuk valamely közömbös oldószerben és a keletkező olyan /V/ általános képletű megfelelő vegyületet, ahol R_a jelentése R, kinyerjük, és ha olyan /I/ általános képlet körébe tartozó vegyületet kívánunk előállítani, ahol X_a , X_b , Y_a és Y_b hidrogénatom, azaz /VI/ általános képletű hexahidrobenezopoxantenont akarunk készíteni, ahol R, R_1 és R_2 jelentése a fenti, akkor olyan /V/ általános képletű vegyületet, ahol R_a jelentése R, redukálunk, mimellett a redukciót platínadioxid jelenlétében végezzük és a redukciós terméket piridiniumklórkromáttal, nátriumbikromáttal vagy káliumbikromáttal reagáltatjuk.

A /IV/, /V/ és /VI/ általános képletű vegyületek, ahogy már említettük, az /I/ általános képletű vegyületek körébe tartoznak.

Az /I/ általános képletű vegyületekben a 6-os helyzetű szénatom egy C_5-C_7 spiro-gyűrűt egészít ki, vagy mindkettő metil-csoporttal / R_2 / vagy R_1 csoporttal, amely 1 - 3 szénatomos alkil-csoport, van helyettesítve. Az "1 - 3 szénatomos alkil-csoport" megjelölés metil-, etil-, n-propil- vagy izo-propil-csoportra vonatkozik, R_1 előnyösen metil-csoport és ekkor egy 6,6-dimetil-vegyületről van szó.

Abban az esetben azonban, ha R_1 valamely 1 - 3 szénatomos alkil-csoport ugyan, de metil-csoporttól eltér, akkor a 6-os helyzetben lévő szubsztituensek különbözőek. Ennélfogva egynél több izomer lehetséges. Ebben az esetben a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek olyanok, amelyekben a metil-csoport / R_2 / általában axiális helyzetben van a gyűrűhöz képest, míg az R_1 csoport általában ekvatoriális helyzetű a gyűrűhöz viszonyítva.

Az előző képletekben R hidrogénatomot, 1 - 4 szénatomos alkil-csoportot, 1 - 4 szénatomos alkoxi-csoportot, hidroxil-csoportot, képvisel. Az itt alkalmazott "1 - 4 szénatomos alkil-csoport" megjelölés metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butyl-, izobutyl-, szekbutyl- és terc-butyl-csoportot jelent. Az "1 - 4 szénatomos alkoxi-csoport" megjelölés metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izo-propoxi-, n-butoxi-, szek-butoxi- és terc-butoxi-csoportra vonatkozik. R fenti jelentései közül a hidrogénatom, metoxi-, etoxi-csoport előnyös.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek mindegyikében az R /vagy R_2 / szubsztituens két ponton jelenik meg. Egyes találmány szerinti vegyületekben a csoport a molekulában mindkét ponton ugyanazt a részt képviseli. Ezen túlmenően egyes találmány szerinti vegyületekben a csoportok szimmetrikusan helyezkednek el, mégpedig a 2-es és a 10-es helyze-

tekben, a 3-as és a 9-es helyzetekben vagy a 4-es és a 8-as helyzetekben.

A /IV/ és az /V/ általános képletű dihidrobenzopiranoxantenonokban a hidrogénatom mind az 5a, mind pedig a 6a helyzetben megjelenik. Annak érdekében, hogy a vegyület antiandrogén hatást fejtsen ki, nagyon fontos az, hogy ezeknek a hidrogénatomoknak a sztereokonfigurációja olyan legyen, hogy egymáshoz képest cisz-helyzetben legyenek, azaz a molekula nagyobb síkjához viszonyítva ugyanazon az oldalon helyezkednek el. Más szavakkal mindkét hidrogénatomnak α -helyzetben kell lennie.

A /IV/ általános képletű dihidrobenzopiranoxantenonok, amelyekben az 5a és 6a helyzetű hidrogénatomok egymáshoz képest transz helyzetben vannak, azaz azok a vegyületek, amelyekben az egyik hidrogénatom α -helyzetben és a másik β -helyzetben van, nem hatásosak, mint antiandrogének. Ezek a vegyületek azonban könnyen epimerizálhatók az aktív dihidrobenzopiranoxantenonokká ezeknek szobahőmérséklet feletti hőmérsékleten való melegítésével. Ennélfogva tehát ezek a vegyületek közbenső termékek a biológiailag aktív dihidrobenzopiranoxantenonok előállításánál.

A /VI/ általános képletű hexahidrobenzopiranoxantenonok annyiban különböznek a dihidro-vegyületektől, hogy a 12 és a 13a szénatomoknál lévő kettőskötések hidrogénezve vannak. A keletkező /VI/ általános képletű hidrogénezett termékek hidrogénatomokat tartalmaznak az 5a, 6a, 12, 12a, 13a és a 14 szénatomokon. Az 5a, 6a, 12a és a 13a szénatomokon lévő hidrogénatomok egymáshoz viszonyított különleges sztereokonfigurációja fontos tényező a találmány meghatározásában. A különböző sztereokémiai kombinációk közül, amelyek lehetségesek ebből a négy hidrogénből, két kombináció képviseli a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületeket. A hexahidrobenzopiranoxantenonok /1/ és /2/ általános képletű részei beletartoznak a találmány meghatározásába. Ezekből a képletekből látható, hogy a /VI/ és /I/ általános képletű hexahidrobenzopiranoxantenonok azok a vegyületek, amelyekben /1/ az 5a és 6a helyzetű szénatomokon lévő hidrogénatomok egymáshoz viszonyítva cisz-helyzetben vannak, és amelyekben /2/ a 12a és 13a helyzetű szénatomokon lévő hidrogénatomok egymáshoz képest szintén cisz-helyzetűek.

Ezenkívül az /I/ általános képletű vegyületek sztereokonfigurációjának a fenti korlátozásaihoz egy további megszorítás is járul. Az R_1 szubsztituens valamely 1 - 3 szénatomos alkilcsoport lehet. Olyan esetekben, ahol R_1 metil-csoport, egy 6,6-dimetil-vegyület lehetséges és további sztereokonfiguráció nem lehetséges. Abban az esetben azonban, ha R_1 jelentése metil-csoporttól eltér, akkor egy 6-metil-6-etil-, egy 6-metil-6-n-propil- vagy egy 6-metil-6-izopropil-vegyület is létezik. Ezek a vegyületek valamennyien az /I/ általános képlet körébe tartoznak, sztereokonfiguráció szempontjából azonban azok az /I/ általános képletű vegyületek érdekesek, amelyekben az R_1 szubsztituens a gyűrűszerkezethez viszonyítva ekvatoriális helyzetű, a metil-csoport / R_2 / pedig axiális helyzetben van a gyűrűszerkezethez képest. Más szavakkal kifejezve, azok a találmány szerinti vegyületek, amelyekben R_1 jelentése 1 - 3 szénatomos alkil-csoport, de metil-csoporttól eltérő, azok a vegyületek, amelyek, amelyekben az 5a és 6a helyzetű hidrogének és az R_1 csoport α -helyzetben vannak.

E vegyületek szintézisének első lépését a /II/ és a /III/ általános képletű vegyületek reakciója alkotja. Abban az esetben, ha a reakciót környezeti hőmérsékleten vagy ez alatti hőmérsékleten végezzük, a keletkező termék főként a /IV/ általános képletű 5a α , 6a α - és 5a β , 6a α -optikai izomerek elegye. Ezek a vegyületek hasznos közbenső termékek és előállításuk szintén a találmány körébe tartozik. Ezt a terméket, amennyiben szobahőmérséklet feletti hőmérsékleten melegítjük, átalakíthatjuk 5a α , 6a α -izomer terméké, amely az /V/ általános képlet körébe tartozik és hatásos antiandrogén.

Abban az esetben, ha a 2-hidroxibenzaldehydnek valamely 4-helyettesített-2,5-ciklohexadienonnal való kondenzálását környezeti hőmérséklet felett, általában 55 °C és 65 °C között végezzük, akkor az 5a α , 6a α -izomer terméket közvetlenül elkülöníthetjük a reakcióelegyből.

A fenti reakció eredményeként kapott termékekből látható, hogy legalább 2 : 1 molarányban kell alkalmazni a kiindulási 2-hidroxibenzaldehydet és a 4-helyettesített-2,5-ciklohexadienont.

A kondenzálást szokásosan olyan oldószerben végezzük, amely közömbös a reakcióban résztvevő anyagokkal szemben és megfelelő mértékben oldja azokat. Ahhoz, hogy az epimerizációval együtt az 5a α , 6a α -izomer közvetlen izolálását is elvégezhessük, az oldószer forráspontjának elég magasnak kell lennie ahhoz, hogy ez az eredmény bekövetkezzék, azaz az oldószernek környezeti hőmérséklet felett kell forrnia, ha légköri nyomáson dolgozunk. Alkalmazható oldószerek erre a célra az aromás szénhidrogének, így a benzol, toluol és hasonló, valamint az éterek, így a tetrahidrofuran.

Valamely 1 - 7 szénatomos karbonsav alkalmazása esetén általában legalább mólegyenértéknyi mennyiségű aldehidet kell használni. Erre a célra megfelelő karbonsavak az ecetsav, a propionsav, a vajsav és a benzoésav. Az előnyös sav az ecetsav. Ezenkívül pirrolidin vagy helyettesített pirrolidin is használható. Ilyen pirrolidinek a 2-metilpirrolidin, 3-klórpirrolidin, 2,3-dibrómpirrolidin és a 3-propilpirrolidin. Az előnyös amin a pirrolidin.

A kondenzáció végrehajtásánál a reakcióban résztvevő anyagokat összekeverjük a választott oldószerrel. A reakciópartnerek alkalmazási sorrendjének nincs döntő jelentősége, rendes körülmények között azonban a ciklohexadienont adagoljuk utoljára. Az elegyet ezután a megfelelő hőmérsékleten reagálni hagyjuk és a terméket a szokásos módszerekkel elkülönítjük.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek kiindulási anyagaiként szalicilaldehidet vagy valamely /II/ általános képletű helyettesített szalicilaldehidet és egy /III/ általános képletű 4-helyettesített-2,5-ciklohexadienont használunk.

Szalicilaldehidet, valamint 3-, 4- vagy 5-helyettesített-szalicilaldehideket a szakterületen jól ismert módszerekkel állíthatunk elő. Ilyen aldehideket például Reimer-Tiemann reakció útján állíthatunk elő, amely abban áll, hogy megfelelően helyettesített fenolt kloroformmal és valamely alkálifémhidroxiddal, különösen nátriumhidroxiddal, kezelünk.

A dienonokat két viszonylag komplex reakciófolyamatban állíthatjuk elő. A 4-helyettesített-ciklohexanonoknak metilvinilketonból és a megfelelő aldehiddől való előállítása jól ismert

a következő irodalmi helyeken leírtakból: E.L. Eliel és C. Lu-kach, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 5986 /1957/; Y. Chan és W.W. Epstein, *Org. Syn.* **53**, 48 /1973/; C.H. Heathcock és mtsai. *Tetrahedron Letters* 4995 /1971/.

A metilvinilketonnak aldehiddel való kondenzálása könnyen szabályozható. Mőlegyenértéknyi mennyiségő metilvinilketont és aldehidet vagy kis, legfeljebb 10 %, feleslegben alkalmazunk aldehidet, előnyösen savas reakciókörülmények között. A kondenzáció exoterm.

A 4-helyettesített-ciklohexenonnak a kívánt terméké való átalakítását két uton végezhetjük. A közvetlen ut abban áll, hogy a vegyületet dihidrogénezünk diklórdicianokinon használat mellett, ahogy H.E. Zimmerman és mtsai. leírták a *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 3653 /1971/ irodalmi helyen. Más változat szerint az átalakítás közvetett uton is végezhető H. Plieninger és mtsai. által a *Chem. Ber.* **94**, 2115 /1961/ irodalmi helyen megadott reakciólépéseket követve. Ezek a reakciólépések a következő módon alakulnak: a 4-helyettesített-ciklohexanont propen-2-ol-acetáttal kezeljük savas reakciókörülmények között, a kapott 2-acetoxi-5-helyettesített-1,3-ciklohexadiént N-brómszukcinimiddal reagáltatjuk, majd a keletkező 4-helyettesített-6-bróm-ciklohex-2-enont dehidrobromozzuk hexametilfoszforsavtriamiddal és így a kívánt ciklohexadienont kapjuk.

Az olyan /I/ általános képletű vegyületeket, amelyekben az R szubsztituens hidroxil-csoportot képvisel, olyan megfelelő vegyületek demetilezésével állíthatjuk elő, amelyekben R /vagy Ra/ jelentése metoxi-csoport. A demetilezést úgy végezzük, hogy a dimetoxi-vegyületet bórtribromiddal kezeljük. Rend szerint három mőlegyenértéknyi bórtribromidot adunk a dimetoxi-vegyület és valamely közömbös oldószer elegyéhez. A hozzáadást a lehető leggyorsabban végezzük és közben a reakcióelegy hőmérsékletét 0 °C alatt tartjuk. A hozzáadás befejezése után az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni és ezen a hőmérsékleten tartjuk 4 - 16 óra hosszat. A terméket oly módon nyerjük ki, hogy az elegyet jeges vízbe öntjük és utána a terméket megfelelő oldószerekkel, például metilénkloriddal vagy etilacetáttal extraháljuk.

Az olyan /I/ általános képletű vegyületeket, amelyekben R jelentése alkoxi-csoport, azokból a megfelelő vegyületekből állítjuk elő, amelyekben R jelentése hidroxil-csoport. A hidroxil-vegyületeket nagy feleslegben jelenlévő káliumkarbonáttal és megfelelő alkilbromiddal kezeljük hexametilfoszforsavtriamid jelenlétében, amely oldószerként szolgálhat. A reakciót emelt hőmérsékleten, előnyösen 50 - 100 °C-on, 1 - 20 óra alatt végezzük.

A /VI/ általános képletű hexahidrobenzopiranoxantenonokat a dihidrobenzopiranoxantenonok redukálásával állítjuk elő. A redukciót katalitikus uton végezzük, mégpedig valamely megfelelő oldószerekben szabványos katalizátorok, így Raney-nikkel, szénre felvitt palládium, platinadioxid, szénre felvitt platina és hasonló katalizátorok, felett. A redukciót általában szobahőmérsékleten vagy kissé emelt hőmérsékleten, így 25 - 50 °C-on, és 2 - 4 atmoszféra nyomáson végezzük. A katalitikus redukció általában 4 - 48 óra alatt, valószínűleg 24 óra elteltével, végbemegy. A redukciót légköri nyomáson is végezhetjük, ebben az esetben azonban a reakcióidő meghosszabbodik.

A redukciót valamely oldószer jelenlétében hajtjuk végre. Megfelelő oldószerek az éterek, így a tetrahidrofurán; az észterek, így az etilacetát; az aromás szénhidrogének, így a benzol és a toluol, valamint az alkoholok, így a metanol és az etanol. Az éterek, különösen a tetrahidrofurán, nagyon előnyös oldószerek.

A katalizátor mennyisége a dihidrobenzopiranoxantenonra számítva általában 10 súly %-tól 100 súly %-ig terjed. Egymáshoz viszonyítva általában nagyobb mennyiségű Raney-nikkelt alkalmazunk, mint platina- vagy palládium-katalizátort.

A redukció epimer ketonok elegyét eredményezheti. Jól-lehet a 12a és 13a helyzetekben lévő hidrogénatomok egymáshoz képest cisz helyzetűek, ezek a hidrogének az 5a és 6a helyzetű hidrogénekhez viszonyítva mind α , mind β helyzetűek lehetnek. Abban az esetben, ha Raney-nikkelt vagy palládiumot használunk, akkor megközelítőleg az epimer 80:20 arányu elegyét kapjuk, amelyben a 12a α , 13a α -izomer van túlsúlyban. Abban az esetben, ha palládiumot alkalmazunk katalizátorként, akkor a termék ténylegesen teljes egészében 12a α , 13a α -izomer.

A katalitikus redukciónál a 13-as helyzetű keto-csoport legalább részben redukálódik és a megfelelő hidroxi-vegyület keletkezik. Ily módon változó mennyiségű megfelelő alkoholt kapunk. A Raney-nikkel és a palládium katalizátorok körülbelül 30 - 50 %-os túlredukciót okoznak. A túlredukció platina-katalizátor használatánál ennél nagyobb és lényegében teljes platinadioxid alkalmazása esetén.

A termékelegy alkoholrésze a kívánt /VI/ általános képletű hexahidro-termékké visszaoxidálható oly módon, hogy az elegyet legalább egy egyenértéknyi piridiniumklórkromáttal, nátriumbikromáttal vagy káliumbikromáttal kezeljük. Ilyen visszaoxidálásra szükség van akkor, ha platinadioxidot használunk katalizátorként a redukciónál. Előnyös, ha az alkoholt elkülönítjük a visszaoxidálás előtt, ez azonban nem szükséges és a termékelegyet az oxidáció körülményei között kezelhetjük. Az oxidálást szobahőmérsékleten valamely oldószerben, így metilénkloridban vagy bármely fent leírt oldószerben végezhetjük. Abban az esetben, ha piridiniumklórkromátot használunk, az oxidálást 24 óra elteltével befejezhetjük. A visszaoxidálás bikromát használata esetén 1 - 4 óra alatt teljessé válik.

A dihidrobenzopiranoxantenonokat elektrolitikus redukcióval is a megfelelő hexahidrobenzopiranoxantenonokká alakíthatjuk. Ez a módszer elég szelektív és a fent leírt túlredukálás nem történik meg.

Az elektrolitikus redukciót úgy végezzük, hogy a dihidrobenzopiranoxantenont valamely szerves közegben vagy víz és szerves oldószer elegyében oldjuk vagy szuszpendáljuk. A vizes szerves elegy emulzióként vagy elegyíthető kombinációként is jelen lehet. Jellegzetes szerves közegek az amidok, például az N,N-dimetilformamid és az N,N-dimetilacetamid; a nitrilek, így az acetonitril; az alkoholok, például a metanol és az etanol; aromás szénhidrogének, így a benzol és a toluol; a halogénezett szénhidrogének, így a metilénklorid és a kloroform. A találmány szerinti elektrolitikus redukciónál előnyösen alkalmazott szerves közegek az amidok, nitrilek és az alkoholok. Elsősorban előnyös közegek az N,N-dimetilformamid, az acetonitril és a metanol. Különösen előnyös szerves közeg a metanol.

Ezenkívül elektrolitot is adunk az elegyhez. Használható elektrolitok a sók, így a halogenidek, tozilátok és az alkálifémek, például a lítium, nátrium és a kálium perklorátjai. Más használható elektrolitok a kvaterner ammóniumsók, így a halogenidek és a perklorátok. Ilyen vegyületek például a tetraalkilammónium, a trialkilaralkilammónium, a dialkildiaralkilammónium vagy az alkiltriaralkilammónium vegyületek, amelyek némelyike 10 - 28 szénatomot tartalmaz a kation részben. Egy előnyös só a tetrabutilammóniumsó.

Az elektrolitok egy további osztályát alkotják a tercier-aminsók, így a halogenidek, tozilátok és perklorátok, a trialkilaminok, dialkilaralkilaminok, alkildiaralkilaminok és a triaralkilaminok, amelyek némelyike 7 - 21 szénatomot tartalmaz a kation részben. Egy előnyös tercier-aminsó a tributilamin és különösen a p-toluolszulfonsavsó.

Jellegzetes elektrolitok például a következők: lítiumperklorát, káliumperklorát, nátriumperklorát, lítiumklorid, káliumbromid, nátrimfluorid, nátriumjodid, lítiumjodid, trikaprililmetilammóniumklorid, benziltributilammóniumklorid, benziltrietylammóniumbromid, benziltrietylammóniumklorid, benziltrimetylammóniumbromid, cetilmetilammóniumbromid, metiltributilammóniumjodid, mirisztiltrimetylammóniumbromid, tetrabutilammóniumbromid, tetrabutilammóniumklorid, tetrabutilammóniumjodid, dibenzildietilammóniumklorid, dibenzildipropilammóniumbromid, fenetiltributilammóniumklorid, difenetildipentilammóniumbromid, tribenziletillammóniumklorid, tetrahexilammóniumklorid, triheptilbenzilammóniumbromid, tripropilfenetilammóniumjodid, tributilfenetilammóniumklorid, N,N-diizopropil-N-etilaminperklorát, tri-n-hexilaminbromid, N-benzil-N,N-dietilamin-p-toluolszulfonát, N-benzil-N,N-dibutilaminbromid, N,N-dibenzil-N-butilaminperklorát, N,N-dibenzil-N-etilaminklorid, tribenzilamin-p-toluolszulfonát és tributilaminklorid.

Ezen túlmenően valamely proton-forrás a reakcióközegben is lehet. Viszonylag gyenge savak, így az olyan savak, amelyek pK_a értékei 2-től 6-ig terjednek, így a benzoésav és az ecetsav, a legjobb eredményeket adják.

Az elektrolitikus redukciónál az /V/ általános képletű dihidrobenzopiranoxantenon szokásosan 1 - 15 mg mennyiségben van jelen a reakcióközeg 1 ml-nyi mennyiségében. Az elektrolit általában 0,01 móltól 1,0 mólra terjedő mennyiségben van jelen, míg a sav mennyisége 1 - 5 % a közeg térfogatára vonatkoztatva. Az elektrolitikus redukciót általában 5 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten, kényelmesen pedig 20 - 30 °C-on végezzük.

A keletkező elegyet, amely a dihidrobenzopiranoxantenont, a protonforrást, az elektrolitot és a szerves vagy szerves-vizes közeget tartalmazza, érintkezésbe hozzuk az elektrolizáló cella katódjával. A fenéken lévő üritőnyílás egy pontjának megfelelő feszültséget alkalmazunk. A feszültséget úgy határozzuk meg, hogy egy áram-feszültség-görbét készítünk a közegben működő elektróda az elektrolízis előtt. A megállapított feszültségnél ezután áramot bocsátunk át a cellán mindaddig, ameddig olyan mennyiségű áram nem halad át rajta, amely a négy elektron redukciójához szükséges Faradays szám egy-kétszeresének felel meg. Az elektrolízis egy megfelelő katódredukciós folyamat, amely könnyen végbemegy valamely szokásos felépítésű elektrolizáló készülékben. Az eljárást például valamely hagyományos

elektrolizáló cella alkalmazásával végezhetjük. Ilyen cellákat írt le M.J. Allen szerző az Organic Electrode Processes című munkájában /Reinhold Publishing Corporation, New York, 1958/. Ezek a hagyományos elektrolizáló cellák a könyv 33. oldalán vannak leírva, amelyek hiddal elkülönített megfelelő katódot és anódot tartalmaznak. Ennél a folyamatnál higanyt használunk katódként. Az anód platina vagy szén lehet. A platinafém előnyös anód különösen akkor, ha az fémszál vagy fémháló formájában kerül alkalmazásra. A szén, mivel nem költséges, szintén előnyös anód.

A katódot és az anódot összekötő híd valamely hagyományos sóhíd, például 4 %-os vizes elegy, amely káliumkloriddal van telítve. A híd valamely megfelelő porusos membrán, például ioncserélő-membrán, kerámia-membrán vagy kis és közepes porusu szinterelt üvegmembrán, lehet. Ilyen membránokat M.J. Allen ír le és tárgyal, amelyek jól alkalmazhatók.

Valamely jellegzetes elektrolizáló cella egy kettősfalu üveghengeres katódtérrel rendelkezik. Ebben a katódtérben egy üveg-anódtér van elhelyezve, amelynek része egy üvegfritt. A katód higany, amely általában gyűrűként van kialakítva. Az anódtér általában egy zsugorított üveghenger vagy kör alakú kettősfalu üvegcső, amelynek az alsó végében egy kör alakú üvegfritt-zár van elhelyezve. Az anódtér általában egy platinaszállal rendelkezik, amely ugyanabba a szerves oldószerből vagy szerves-vizes közegből és elektrolitból álló elegybe merül, mint amelyet a katódtérben alkalmazunk. Rendes körülmények között az elektrolizáló cella fedéllel van betakarva, amelyen keresztül egy légtelenítő fritt, egy vonatkoztatási elektród-szonda és egy hőmérő nyulik be. A vonatkoztatási elektródszonda egy szál-csatlakozót tartalmazó üvegcső, amelyben egy kalomelelektrod van elhelyezve.

A gyakorlatban úgy járunk el, hogy a szerves vagy szerves-vizes közeget, az elektrolitot és a proton-donort a katódtérbe helyezzük. Az elegyhez keverés közben előre meghatározott mennyiségű /körülbelül 1 - 15 mg/ml/ dihidrobenzopiranoxantenont adunk és a kör alakú anódtérre, amely a szerves vagy szerves-vizes közeget és az elektrolitot tartalmazza, az elektrolizáló cella-fedővel együtt egészen a katódhoz helyezzük. Ezután argont vezetünk keresztül a légtelenítő fritten és a katódtéren, amelyet keverünk. A légmentesítés befejezése után /körülbelül 15 perc elteltével/ a légtelenítő frittet felemeljük a katódot felcsúsztatva fölé és az argon bevezetését folytatjuk az elektrolízis folyamán. Meghatározott feszültséget kapcsolunk a cellára, amely lehetővé teszi olyan árammenyiség áthaladását, amely közelítőleg kétszerese a négy elektron redukciójához szükséges Faradays számnak. A rendszeren áthaladó coulomb-szám coulométerrel meghatározható és a rendszer vékonyrétegekromatográfia vagy nagynyomású folyadékkromatográfia segítségével is ellenőrizhető. E módszerek bármelyike alkalmazható a reakció mértékének a megállapítására. Az elektrolízis befejezése után a katód-oldatot elkülönítjük.

A reakcióelegyet szokásos módszerekkel dolgozhatjuk fel. Első lépésként általában eltávolítjuk vákuumban a szerves vagy vizes-szerves közeg nagyobb részét. A keletkező szirupos maradékot ezután etilacetátban oldjuk. Az etilacetátos oldatot néhányszor mossuk egyenlő térfogatú vízzel az elektrolit és a proton-donor eltávolítása érdekében. Az etilacetátos fázist ez-

után megfelelő szárító anyag, például vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk és szűrjük. Az etilacetát oldószert ezt követően eltávolítjuk és a maradékot néhány óra hosszat vákuumban 45 °C-on szárítjuk. A kívánt hexahidrobenzopiranoxantenon terméket ezután úgy kapjuk, hogy a maradékot megfelelő oldószerszisztémából kikristályosítjuk.

Az elektrolit kationja nagyon jelentős tényező az elektrolitikus reakcióban. Felismertük azt, hogy a /VI/ általános képletű hexahidrobenzopiranoxantenon sztereokonfigurációja nagy mértékben függ az alkalmazott elektrolittól. Amennyiben az elektrolit olyan só, amely olyan kationnal rendelkezik, amely nagy mértékben asszociált ionpárt alkot, így lítium-, nátrium- vagy kálium-kation, akkor a termék főképpen 5a α , 6a α , 12a β , 13a β konfigurációjú hexahidrobenzopiranoxantenon. Ellenkezőleg, ha az elektrolit olyan, hogy gyenge ionpárt alkotó kationokkal rendelkezik, így kvaterner ammóniumsó vagy tercier aminsó, akkor az elektrolitikus redukciónál olyan terméket kapunk, amely főként 5a α , 6a, α 12a α , 13a α konfigurációjú hexahidrobenzopiranoxantenonból áll. Mivel általában az $\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -izomer sokkal aktívabb antiandrogén, mint ennek a párja az $\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -izomer, nagyon előnyös, ha kvaterner ammóniumsót vagy tercier aminsót használunk elektrolitként.

Antiandrogén hatású vegyületek előállításánál közbelső termékként használatos /IV/ általános képletű dihidrobenzopiranoxantenonok közül példaképpen a következők említhetők meg:

5a α , 6a β /-6,6a-dihidro-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano
[3,2-b] xantén-13-on;
5a α , 6a β /-6,6a-dihidro-4,8-dimetil-6,6-dimetil-5aH,13H-
/1/benzopirano [3,2-b] xantén-13-on;
5a α , 6a β /-6,6a-dihidro-3,9-dietil-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/
benzopirano [3,2-b] xantén-13-on;
5a α , 6a β /-6,6a-dihidro-2,10-di-n-propil-6,6-dimetil-5aH,
13H-/1/benzopirano [3,2-b] xantén-13-on;
5a α , 6a β /-6,6a-dihidro-2,10-di-terc-butil-6,6-dimetil-
5aH,13H-/1/benzopirano [3,2-b] xantén-13-on;
5a α , 6a β /-6,6a-dihidro-3,9-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-
/1/benzopirano [3,2-b] xantén-13-on;
5a α , 6a β /-6,6a-dihidro-4,8-dietoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-
/1/benzopirano [3,2-b] xantén-13-on;
5a α , 6a β /-6,6a-dihidro-4,8-diizopropoxi-6,6-dimetil-5aH,
13H-/1/benzopirano [3,2-b] xantén-13-on;
5a α , 6a β /-6,6a-dihidro-3,9-di-n-butoxi-6,6-dimetil-5aH,
13H-/1/benzopirano [3,2-b] xantén-13-on;
5a α , 6a β /-6,6a-dihidrospiro [5aH,13H-/1/benzopirano] 3,2-b]
xantén-6,1'-ciklopentan]-13-on;
5a α , 6a β /-6,6a-dihidro-4,8-dimetilspiro [5aH,13H-/1/ben-
zopirano [3,2-b] xantén-6,1'-ciklohexan]-13-on;
5a α , 6a β /-6,6a-dihidro-3,9-dietilspiro [5aH,13H-/1/ben-
zopirano [3,2-b] xantén-6,1'-cikloheptan]-13-on;
5a α , 6a β /-6,6a-dihidro-2,10-di-n-propilspiro [5aH,13H-/1/
benzopirano [3,2-b] xantén-6,1'-ciklopentan]-13-on;
5a α , 6a β /-6,6a-dihidro-3,9-dimetoxispiro [5aH,13H-/1/ben-
zopirano [3,2-b] xantén-6,1'-ciklohexan]-13-on;
5a α , 6a β /-6,6a-dihidro-4,8-dietoxispiro [5aH,13H-/1/ben-
zopirano [3,2-b] xantén-6,1'-ciklopentan]-13-on;

/5a α , 6a α /-6,6a-dihidro-4,8-dihidroxispiro[5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-6,1'-ciklohexan]-13-on;

Antiandrogén hatása /V/ általános képletű dihidrobenzopiranoxantetonok példáulként a következő vegyületek emlithetők meg:

/5a α , 6a α /-6,6a-dihidro-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/ benzopirano[3,2-b]xantén-13-on;

/5a α , 6a α /-6,6a-dihidro-6 β -metil-6 α -etil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on;

/5a α , 6a α /-6,6a-dihidro-6 β -metil-6 α -n-propil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on;

/5a α , 6a α /-6,6a-dihidro-6 β -metil-6 α -izopropil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on;

/5a α , 6a α /-6,6a-dihidro-4,8-dimetil-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on;

/5a α , 6a α /-6,6a-dihidro-3,9-dietil-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on;

/5a α , 6a α /-6,6a-dihidro-2,10-di-n-propil-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on;

/5a α , 6a α /-6,6a-dihidro-2,10-di-terc-butil-6 β -metil-6 α -etil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on;

/5a α , 6a α /-6,6a-dihidro-3,9-dietoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on;

/5a α , 6a α /-6,6a-dihidro-4,8-dietoxi-6 β -metil-6 α -izopropil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on;

/5a α , 6a α /-6,6a-dihidro-4,8-diizopropoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on;

/5a α , 6a α /-6,6a-dihidro-3,9-di-n-butoxi-6 β -metil-6 α -n-propil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on;

/5a α , 6a α /-6,6a-dihidro-4,8-dihidroxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on;

/5a α , 6a α /-6,6a-dihidrospiro[5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-6,1'-ciklohexan]-13-on;

/5a α , 6a α /-6,6a-dihidro-4,8-dimetilspiro[5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-6,1'-ciklopentan]-13-on;

/5a α , 6a α /-6,6a-dihidro-3,9-dietilspiro[5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-6,1'-cikloheptan]-13-on;

/5a α , 6a α /-6,6a-dihidro-3,9-dietoxispiro[5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-6,1'-ciklohexan]-13-on;

/5a α , 6a α /-6,6a-dihidro-4,8-dietoxispiro[5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-6,1'-ciklopentan]-13-on;

/5a α , 6a α /-6,6a-dihidro-4,8-dihidroxispiro[5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-6,1'-ciklohexan]-13-on;

A /VI/ általános képletű hexahidrobenzopiranoxantenonok példáulként a következő vegyületek emlithetők:

/5a α , 6a α , 12a α , 13a α /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on;

/5a α , 6a α , 12a α , 13a α /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-6 β -metil-6 α -etil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on;

/5a α , 6a α , 12a α , 13a α /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-6 β -metil-6 α -n-propil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on;

/5a α , 6a α , 12a α , 13a α /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-6 β -metil-6 α -izopropil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on;

/5a α ,6a α ,12a α ,13a α /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-
 dimetil-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]-xantén-13-on;
 /5a α ,6a α ,12a α ,13a α /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-3,9-di-
 etil-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]-xantén-13-on;
 /5a α ,6a α ,12a α ,13a α /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-2,10-
 -di-n-propil-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]-xantén-
 13-on;
 /5a α ,6a α ,12a α ,13a α /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-
 -2,10-di-terc-butil-6 β -metil-6 α -etil-5aH,13H-/1/-benzopirano
 [3,2-b]-xantén-13-on;
 /5a α ,6a α ,12a α ,13a α /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-
 -3,9-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]-xantén-
 13-on;
 /5a α ,6a α ,12a α ,13a α /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-
 -4,8-dietoxi-6 β -metil-6 α -etil-5aH,13-/1/benzopirano[3,2-b]-xan-
 tén-13-on;
 /5a α ,6a α ,12a α ,13a α /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-
 diizopropoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]-xantén-
 13-on;
 /5a α ,6a α ,12a α ,13a α /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-3,9-
 -di-n-butoxi-6 β -metil-6 α -izopropil-5aH,13H-/1/benzopirano
 [3,2-b]-xantén-13-on;
 /5a α ,6a α ,12a α ,13a α /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-
 dihidroxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]-xantén-
 13-on;
 /5a α ,6a α ,12a β ,13a β /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-6,6-
 dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]-xantén-13-on;
 /5a α ,6a α ,12a β ,13a β /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-6 β -me-
 til-6 α -etil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]-xantén-13-on;
 /5a α ,6a α ,12a β ,13a β /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-6 β -me-
 til-6 α -n-propil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]-xantén-13-on;
 /5a α ,6a α ,12a β ,13a β /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-di-
 etil-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]-xantén-13-on;
 /5a α ,6a α ,12a β ,13a β /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-di-
 metil-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]-xantén-13-on;
 /5a α ,6a α ,12a β ,13a β /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-3,9-di-
 etil-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]-xantén-13-on;
 /5a α ,6a α ,12a β ,13a β /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-
 2,10-di-n-propil-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]-xan-
 tén-13-on;
 /5a α ,6a α ,12a β ,13a β /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-2,10-
 di-terc-butil-6 β -metil-6 α -etil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]-
 xantén-13-on;
 /5a α ,6a α ,12a β ,13a β /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-
 3,9-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]-xantén-
 13-on;
 /5a α ,6a α ,12a β ,13a β /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-
 dietoxi-6 β -metil-6 α -etil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]-xantén-
 13-on;
 /5a α ,6a α ,12a β ,13a β /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-
 diizopropoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]-xantén-
 13-on;
 /5a α ,6a α ,12a β ,13a β /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-3,9-di-
 n-butoxi-6 β -metil-6 α -izopropil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]-xan-
 tén-13-on;
 /5a α ,6a α ,12a β ,13a β /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-
 dihidroxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]-xantén-13-on;

/5a α , 6a α , 12a α , 13a α /-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidrospiro
 [5aH, 13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-6,1'-ciklohexan]-13-on;
 /5a α , 6a α , 12a α , 13a α /-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidrospiro
 [5aH, 13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-6,1'-ciklopentan]-13-on;
 /5a α , 6a α , 12a α , 13a α /-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4,8-di-
 metilspiro[5aH, 13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-6,1'-ciklohexan]-
 -13-on;
 /5a α , 6a α , 12a α , 13a α /-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-3,9-di-
 metilspiro[5aH, 13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-6,1'-ciklohexan]-
 -13-on;
 /5a α , 6a α , 12a α , 13a α /-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4,9-di-
 etoxispiro[5aH, 13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-6,1'-ciklohep-
 tan]-13-on;
 /5a α , 6a α , 12a α , 13a α /-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4,8-
 dihidroxispiro[5aH, 13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-6,1'-ciklo-
 hexan]-13-on;
 /5a α , 6a α , 12a α , 13a α /-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidrospiro
 [5aH, 13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-6,1'-ciklopentan]-13-on;
 /5a α , 6a α , 12a α , 13a α /-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidrospiro
 [5aH, 13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-6,1'-ciklohexan]-13-on;
 /5a α , 6a α , 12a α , 13a α /-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4,8-di-
 metilspiro[5aH, 13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-6,1'-ciklohexan]-
 -13-on;
 /5a α , 6a α , 12a α , 13a α /-6, 6-a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-
 3,9-dietilspiro[5aH, 13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-6,1'-ciklo-
 heptan]-13-on;
 /5a α , 6a α , 12a α , 13a α /-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-3,9-
 dimetoxispiro[5aH, 13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-6,1'-ciklo-
 pentan]-13-on;
 /5a α , 6a α , 12a α , 13a α /-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4,8-
 dietoxispiro[5aH, 13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-6,1'-ciklohe-
 an]-13-on;
 /5a α , 6a α , 12a α , 13a α /-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4,8-di-
 hidroxispiro[5aH, 13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-6,1'-ciklohep-
 tan]-13-on;

Az /V/ általános képletű 5a α , 6a α -dihidropiranoxantenonok és a /VI/ általános képletű hexahidropiranoxantenonok antiandrogén hatást fejtenek ki 0,05 - 100 mg/testsúlykilógram nagyságu adagok beadása esetén. Ennélfogva ezek a vegyületek androgén-okozta vagy androgéntől függő állapotok, így jóindulatu prosztata-nagyobbodás, szőrtüszőgyulladás, prosztatarák és hasonló, kezelésére és enyhítésére használhatók.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket orálisan tabletták, kapszulák, elixírek és hasonló készítmények alakjában adhatjuk be. Ezek a vegyületek parenterális injekciók formájában is beadhatók. Ezenkívül a vegyületek kupok és öblítő oldatok alakjában is használhatók. Tablettaként a vegyületeket valamely közömbös gyógyszerészeti vivőanyaggal, amely megfelelő kötőanyagot, például gumit, keményítőt és cukrot, tartalmaz, keverjük. A hatóanyagok zselatinkapszulákba is beágyazhatók vagy elixíreként formázhatók, amelyek előnyösen valamely illatosító anyaggal, így természetes vagy szintetikus illatosítószert, hozzáadása útján illatosná tehetők. A hatóanyagok vi-
 zes szuszpenziókként is beadhatók parenterálisan.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek 0,05 - 100 mg/testsúlykilógram napi adag beadása esetén anti-

androgén hatást mutatnak. A készítmények előnyösen olyan arányban tartalmazzák az alkotókat, hogy a hatóanyagmennyiség dózisegységenként 1 mg és 500 mg között változik. Az előnyös egységdózisok 50 - 250 mg hatóanyagot tartalmaznak. A készítményeket előnyösen orálisan adjuk be.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek antiandrogén hatását patkányokkal végzett in vivo kísérleten mutatjuk be, amelyhez kasztrált, kifejletlen him patkányokat alkalmazunk. A kísérletet szokásosan végezzük kifejletlen, rendszerint 21 napos, him patkányokkal, amelyeket kasztrálunk és három napig kezeletlenül hagyunk. Ez elegendő idő arra, hogy az endogén androgének átalakulása és a másodlagos nemijelleg visszafejlődése megkezdődjék. A kasztrált patkányokat ezután legalább három csoportra osztjuk. Tíz patkánynak szubkután módon naponta egyszer 0,02 mg, kukoricacsira-olajban szuszpendált, tesztoszteron-propionátot /TP/ fecskendezünk be. Ezek a patkányok androgén-stimulált kontroll-csoportként szolgálnak. Egy öt állatból álló második csoportnak ugyancsak szubkután uton naponta egyszer kukoricacsiraolaj vivőanyagot fecskendezünk be, ezek az állatok kasztrált kontroll-csoportként szolgálnak. A harmadik csoport öt patkányból áll. Ezeknek az állatoknak mindegyike 0,02 mg TP-t kap szubkután uton és vizsgálandó vegyületet adunk be nekik orálisan vagy szubkután naponta egyszer,. Külön-külön kísérleti csoportokat használunk minden egyes vizsgálandó vegyülethez és minden egyes dózis-szinthez. Valamennyi állatot hét egymást követő napon kezeljük. A nyolcadik napon az összes patkányt, amelyek rendszerint 28 naposak, leöljük és felboncoljuk. A boncoláskor az ondóhólyagokat /SV/ és a hasi prosztatamirigyeket /VP/ kiveszjük és megmérjük. A kasztrált kontroll-csoport SV- és VP-súlyát kivonjuk az androgén-stimulált csoport SV- és VP-súlyából annak érdekében, hogy megállapítsuk az exogén TP beadásból származó androgén-stimulációt. Az egyes kísérleti csoportok SV- és VP-súlyát kivonjuk az androgén-stimulált csoport SV- és VP-súlyából, majd a különbséget elosztjuk magából a TP kezelésből származó, szervben észlelt növekedéssel. Ezeket a különbségeket a gátlási százalékként fejezzük ki.

A beadott vegyületek exogén TP stimuláló hatására gyakorolt befolyását bizonyítja a mért belső elválasztású mirigyek súlyosökkenése a TP stimulált patkányoknál, amelyek nem kaptak vizsgálandó vegyületet, kimutatott súlynövekedéshez képest.

A következő táblázat a találmány szerinti vegyületek androgén-gátló hatását mutatja be.

Táblázat

Antiangdrogén aktivitás

/I/ általános képletű vegyület

Kísér- let- csoport ¹	Vegyület		R ₂	Sztereoalkonfiguráció	Adag, ² mg/nap ²	Változás, %	
	R	R ₁				VP	SV
1	H	-CH ₃	-CH ₃	dihidro; 5aα, 6aα	0,03 /s.c./	-62	-75
1	2,10-di-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	dihidro; 5aα, 6aα	0,03 /s.c./	-68	-64
1	3,9-di-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	dihidro; 5aα, 6aα	0,03 /s.c./	-71	-82
1	4,8-di-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	dihidro; 5aα, 6aα	0,03 /s.c./	-69	-70
1	4,8-di-OH	-CH ₃	-CH ₃	dihidro; 5aα, 6aα	0,10 /s.c./	-45	-56
1	H	-CH ₃	-CH ₃	hexahidro; 5aα, 6aα, 12aα, 13aα	0,03 /s.c./	-80	-86
1	2,10-di-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	hexahidro ³	0,03 /s.c./	-78	-87
1	3,9-di-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	hexahidro ³	0,03 /s.c./	-83	-73
1	4,8-di-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	hexahidro; 5aα, 6aα, 12aα, 13aα	0,10 /s.c./	-47	-44
1	4,8-di-OH	-CH ₃	-CH ₃	hexahidro; 5aα, 6aα, 12aα, 13aα	0,10 /s.c./	-26	-50
1	4,8-di-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	hexahidro; 5aα, 6aα, 12aα, 13aα	0,03 /s.c./	-77	-74
2	2,10-di-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	hexahidro; 5aα, 6aα, 12aα, 13aα	0,03 /orális/	-14	-17
2	3,9-di-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	hexahidro; 5aα, 6aα, 12aα, 13aα	0,03 /orális/	-14	-18
2	3,9-di-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	hexahidro; 5aα, 6aα, 12aα, 13aα	0,03 /orális/	-20	-18
2	4,8-di-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	hexahidro; 5aα, 6aα, 12aα, 13aα	0,03 /orális/	+6	+10

Táblázat /folytatás/

Kisér- let csoportl	Vegyület			R ₂	Sztereoalkonfiguráció	Adag, 2 mg/nap ²	Változás, %	
	R	R ₁					VP	SV
2	4,8-di-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	hexahidro;	5aα, 6aα, 12aα, 13aα	0,03 /orális/	-49	-40
3	4,8-di-OH	-CH ₃	-CH ₃	dihidro;	5aα, 6aα	0,03 /orális	-54	-63
3	4,8-di-OH	-CH ₃	-CH ₃	hexahidro;	5aα, 6aα, 12aα, 13aα	0,03 /orális/	-58	-60
3	4,8-di-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	hexahidro;	5aα, 6aα, 12aα, 13aα	0,03 /orális/	-56	-49
4	4,8-di-OC ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	dihidro;	5aα, 6aα	0,03 /orális/	-45	-55
4	4,8-di-OC ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	hexahidro;	5aα, 6aα, 12aα, 13aα	0,03 /orális/	-40	-44
4	4,8-di-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	hexahidro;	5aα, 6aα, 12aα, 13aα	0,03 /orális/	-49	-50
5	H	-C ₂ H ₅	-CH ₃	dihidro;	5aα, 6aα	0,03 /orális/	-61	-63
5	H	-C ₂ H ₅	-CH ₃	hexahidro;	5aα, 6aα, 12aα, 13aα	0,03 /orális/	-50	-34
5	4,8-di-OCH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	dihidro;	5aα, 6aα	0,03 /orális/	-57	-60
5	4,8-di-OCH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	hexahidro;	5aα, 6aα, 12aα, 13aα	0,03 /orális/	-66	-63
5	H	-C ₅ H ₁₀	-CH ₃	dihidro;	5aα, 6aα	0,03 /orális/	-53	-56

Táblázat /folytatás/

Kísér- let csoport ¹	Vegyület			Sztereoalkonfiguráció	Adag, mg/nap ²	Változás, %	
	R	R ₁	R ₂			VP	SV
5	H	-C ₅ H ₁₀ -		hexahidro; 5α,6α,12α,13α	0,03 /orális/	-58	-45
5	4,8-di-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	hexahidro; 5α,6α,12α,13α	0,03 /orális/	-72	-71

Megjegyzések:

1. Egy kísérletnél vizsgált vegyületeket jelöl. Mivel e kísérlet érzékenysége egyik vizsgálattól a másikig változik, egy adott vegyület hatása ugyanabban a vizsgálatban összehasonlítható egy másik vegyület hatásával. Erre a célra 6,6α,12,12α,13α,14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5αH,13H-1/benzopirano[3,2-b]xanten-13-ont használunk szabványos vegyületként és ez a vegyület mindegyik vizsgált csoportnál szerepel.

2. a.c. = szubkutan

3. Hexahidro-epimerek elegye /a/ 5α,6α,12α,13α és /b/ 5α,6α,12α,13α

A következő példák a kiindulási vegyületek előállítását mutatják be.

A. példa

4,4-dimetil-2-ciklohexenon

Egy 3 literes lombikban 743 ml /630 g, 8 mól/ frissen desztillált metilvinilketon és 1250 ml /940 g, 13,7 mól/ izobutiraldehid elegyét készítjük el. Az elegyhez két perc alatt hozzáadunk 9 ml tömény kénsavat és az egészet mágneses keverővel keverjük, közben jeges vízben hűtjük avégett, hogy 45 - 50 °C-os belső hőmérsékletet tartsunk fenn. A fürdőt egy óra múlva eltávolítjuk és az elegyet visszafolyatás közben forraljuk három óra hosszat egy Dean-Stark csapda alkalmazása mellett. Ezt követően a reakcióelegyet egy rövid Vigreux-oszlopon 15 Hgmm nyomáson desztilláljuk. A főfrakció /fp.₁₅ = 70 - 77 °C/ teljesen tiszta termék, amely esetleg kis mennyiségű izobutiraldehidet tartalmaz. Kitermelés 751 g /67 %/. Ujradesztillálásnál pontosabb forráspontu /fp.₁₅ = 74 - 79 °C/ terméket kapunk, amely mentes izobutiraldehidtől.

B. példa

4,4-dimetil-2,5-ciklohexadienon

a. Módszer Kiindulási anyagként 2,3-diklór-5,6-dicianobenzokinont használunk.

1,5 liter toluolhoz hozzáadunk 134,9 g /1,1 mól/ 4,4-dimetil-2-ciklohexenont és 249 g /1,21 mól/ 2,3-diklór-4,5-dicianobenzokinont /DDQ/. A kapott elegyet visszafolyatás közben melegítjük 3,5 óra hosszat. Ez idő alatt 2,3-diklór-4,5-dicianohid-rokinon /DDH/ csapódik ki a kezdetben sötétvörös oldatból. A reakcióelegyet ezután lehűtjük és a DDH-t szűrővel elkülönítjük. A toluol nagyobb részét rotációs bepárlón eltávolítjuk és a kapott maradékot éterben oldjuk. Az éteres oldatot 1 n nátriumhidroxid-oldattal addig mossuk, ameddig átlátszó mosófolyadékot nem kapunk. Ezután vízzel mossuk az éteres oldatot, majd szárítjuk és betöményítjük, így a cimszerinti vegyületet kapjuk nyerstermék alakjában. A nyersterméket desztilláljuk és így 82,6 g tiszta cimszerinti vegyületet kapunk, amelynek a forráspontja 58 - 61 °C/5 Hgmm.

b. Módszer Közvetett sorrend

1. 2-acetoxi-5,5-dimetil-1,3-ciklohexadién

465 g /3,75 mól/ 4,4-dimetil-2-ciklohexenon 1,5 liter izopropenilacetáttal készített oldatához hozzáadunk 6 g p-toluolszulfonsavat. Az elegyből éjszakán át /körülbelül 16 óra alatt/ lassan acetont desztillálunk ki egy 35,6 cm-es Vigreux-oszlopon. A hőmérsékletet ezután emeljük azért, hogy ledesztilláljuk az izopropenilacetát legnagyobb részét. Ezt követően a kapott elegyet csökkentett nyomáson desztilláljuk és így 484 g cimszerinti vegyületet kapunk nyerstermék alakjában, amelynek a forráspontja 45-65 °C /4 Hgmm. A nyersterméket ujradesztillálással tisztítjuk és így a cimszerinti vegyületet tiszta termék

alakjában kapjuk, amelynek a forráspontja 80–84 °C/7 Hgmm.

2. 6-bróm-4,4-dimetil-2-ciklohexenon

484 g /2,92 mól/ 2-acetoxi-5,5-dimetil-1,3-ciklohexadién 4 liter széntetrakloriddal készített oldatához hozzáadunk előbb 421 g /2,92 mól/ N-brómszuccinimidet /NBS/ és ezt követően 0,5 g azo-bisz-izobutironitrilt /AIBN/. A keletkező elegyet keverjük és 2 óra hosszat visszafolyatás közben forraljuk, majd lehűtjük és a széntetraklorid legnagyobb részét vákuumban eltávolítjuk. A maradékot éterben oldjuk és az éteres oldatot kétszer mossuk vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldattal. Ezután az éteres oldatot nátriumsulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A keletkező maradékot desztilláljuk és így 396 g /68 %/ cimszerinti vegyületet kapunk, amelynek a forráspontja 90–102 °C/2 Hgmm.

3. 4,4-dimetil-2,5-ciklohexadienon

218 g /1,09 mól/ 6-bróm-4,4-dimetil-2-ciklohexenon 1000 ml száraz hexametilfoszfortriamiddal /HMPT/ készített oldatát 80 °C-on nitrogéngáz légkörben melegítjük 5 óra hosszat. Ezután az oldatot lehűtjük és hozzáadjuk 3 liter nátriumklorid-oldathoz. A terméket négy adag éterrel extraháljuk és az éteres kivonatokat telített nátriumklorid-oldattal kétszer mossuk. Ezután az étert vákuumban eltávolítjuk és a terméket desztilláljuk /fp. 83–87 °C/. Kitermelés 86 g /65 %/.

C. példa

4-etil-4-metil-2-ciklohexenon

200 ml benzolhoz hozzáadunk 35,0 ml /30,8 g/ frissen desztillált /40 °C/155 Hgmm-en/ metilvinilketont és 50,0 ml /40,1 g/ α -metilbutiraldehidet. Az elegyet jeges fürdőben hűtjük és hozzáadunk 0,5 ml tömény kénsavat. Ezután az elegyet egy óra alatt a visszafolyatás hőmérsékletére melegítjük és három óra hosszat visszafolyatás közben forraljuk egy Dean-Stark vizsapdával ellátott rendszerben. Az elegyet ezt követően jéggel hűtött telített nátriumhidrogénkarbonát-oldathoz adjuk és az egészet éterrel extraháljuk. Az éteres kivonatot elkülönítjük, telített, vizes nátriumklorid-oldattal mossuk és utána nátriumsulfát felett szárítjuk. Az étert rotációs bepárlóban eltávolítjuk és a maradékot csökkentett nyomáson /6 mm/ desztilláljuk. Ily módon 38,5 g /64,6 %/ cimszerinti vegyületet kapunk, amelynek a forráspontja 73–78 °C 7 Hgmm nyomáson.

IR /CHCl₃/ 1668 cm⁻¹ /C=O/; λ max /MeOH/ 228 nm
/E = 16.050/;

NMR /CDCl₃/ δ 0,92 /t, J=7Hz, 3H, Et/, 1,12 /s, 3H, CH₃/, 1,51 /qt, J=7Hz, 2H, Et/, 1,85 /multiplet, 2H, β -CH₂/, 2,45 /t, J=7Hz, 2H, α -CH₂/, 5,84 /d, J=10Hz, 1H, β -CH/, 6,68 /d, J=10Hz, 1H, α -CH/.

Analízis C₉H₁₄O képletre

Számított: C 78,21; H 10,21 %
 Talált: C 77,97; H 9,95 %.

D. példa

4-etil-4-metil-2,5-ciklohexadienon

300 ml toluolhoz hozzáadunk 35,0 g /0,25 mól/ C. példa szerint előállított terméket és 62,4 g /0,275 mól/ 2,3-diklór-4,5-dicianobenzokinont /DDQ/. A kapott elegyet négy óra hosszat visszafolyatás közben forraljuk, utána lehűtjük és a képződött 2,3-diklór-4,5-dicianohidrokinont /DDH/ szűréssel elkülönítjük. A szűrletet rotációs bepárlóban kezeljük a toluol legnagyobb részének eltávolítása érdekében. A maradékot ezután éterben oldjuk és az éteres oldatot előbb néhányszor 1 n nátriumhidroxid-oldattal, majd vízzel mossuk. Az éteres réteget ezután vízmentes nátriumsulfát felett szárítjuk és az étert rotációs bepárlóban eltávolítjuk. A maradékot desztilláljuk és így 23,5 g /69 %/ cimszerinti vegyületet kapunk, amelynek a forráspontja 86-93 °C/7 Hgmm.

IR /CHCl₃/ 1667 /C=O/, 1627 cm⁻¹ /C=C/; $\lambda_{\max}$ /MeOH/ 237 nm / ϵ = 13.900/;

NMR /CDCl₃/ δ 0,61 /t, J=7Hz, 3H, Et/, 1,25 /s, 3H, CH₃/, 1,69 /qt, J = 7Hz, 2H, Et/, 6,28 /d, J=10Hz, 2H, β -CH/, 6,80 /d, J=10Hz, 2H, β -CH/.

Analízis C₉H₁₂O képletre

Számított: C 79,37; H 8,88 %
 Talált: C 79,65; H 8,66 %.

E. példa

4-ciklohexánspiro-2-ciklohexenon

54,3 ml /0,5 mól/ ciklohexánkarboxaldehid és 40,5 ml /0,5 mól/ frissen desztillált metilvinilketon 200 ml benzollal készített oldatát szobahőmérsékleten keverjük és óvatosan hozzáadunk 0,5 ml tömény kénsavat. A keletkező elegyet egy óra leforgása alatt fokozatosan visszafolyatási hőmérsékletre melegítjük. Ezután a reakcióelegyet három óra hosszat visszafolyatás közben forraljuk és a vizet egy Dean-Stark csapdával folyamatosan eltávolítjuk. Ezután az elegyet lehűlni hagyjuk és nátriumhidrogénkarbonát-oldattal mossuk. A mosófolyadékokat éterrel extraháljuk és az egyesített szerves elegyet nátriumsulfát felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és az olajos maradékot desztilláljuk. Ily módon 46,8 g /56 %/ cimszerinti vegyületet kapunk, amelynek a forráspontja 122-126 °C/5 Hgmm.

IR /CHCl₃/ 1670 cm⁻¹ /C=O/;

NMR /CDCl₃/ δ 1,52 [s, 10H, /CH₂/₅], 1,90 6t, J=7Hz, 2H, β -CH₂/, 2,44 /t, J=7Hz, 2H, α -CH₂/, 5,89 /d, J=10Hz, 1H, β -CH/, 6,87 /d, J=10Hz, 1H, α -CH/.

Analízis C₁₁H₁₆O képletre

Számított: C 80,44; H 9,82 %
 Talált: C 80,18; H 9,99 %.

F. példa

4-ciklohexanspiro-2,5-ciklohexadienon

16,4 g /0,1 mól/ E. példa szerint előállított termék és 25 g /0,12 mól/ DDQ 150 ml toluollal készített elegyét nitrogén-gáz légkörben 6 óra hosszat visszafolytatás közben forraljuk. Az elegyet ezután lehütjük és szűrjük, majd a toluol legnagyobb részét eltávolítjuk a szűrletből csökkentett nyomáson. A maradékot éterben oldjuk, az oldatot kétszer mossuk 1 n nátrium-hidroxid-oldattal, egyszer telített, vizes nátriumklorid-oldattal és utána nátriumsulfát felett szárítjuk. Az oldószert eltávolítjuk és a maradékot hexánból átkristályosítjuk és így 9,9 g /61 %/cimszerinti vegyületet kapunk világossárga szilárd anyag alakjában.
 Op. 86-88 °C.

IR /CHCl₃/ 1663 /C=O/, 1622 cm⁻¹ /C=C/; λ_{max} /MeOH/
 242 nm /ε = 14.800/;

NMR /CDCl₃/ δ 1,60 [s, 10H, /CH₂/₅], 6,27 /d, J=10Hz, 2H, β-CH/, 7,98 /d, J=10Hz, 2H, α-CH/.

Analízis C₁₁H₁₄O képletre

Számított: C 81,44; H 8,70 %

Talált: C 80,50; H 8,32 %.

A következő példák néhány /I/ általános képletnek megfelelő vegyület előállítását mutatják be. A találmány azonban nem korlátozódik csupán a bemutatott módszerekre.

1. példa

/5α, 6α/-6,6a-dihidro-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano-[3,2-b]xantén-13-on

30 g /0,25 mól/ szalicilaldehid 150 ml benzollal készített oldatát nitrogén-gáz légkörben hűtjük és először 26,25 g /0,37 mól/ pirrolidinnel, utána pedig 15 ml /0,25 mól/ ecetsavval kezeljük, majd 15 perc elteltével szobahőmérsékleten hozzáadunk 15 g /0,125 mól/ 4,4-dimetil-2,5-ciklohexadienont. Az elegyet ezt követően éjszakán át 60 °C-on melegítjük, majd lehűtjük és nagy mennyiségű jeges vízbe öntjük. A szerves réteget elkülönítjük és előbb kétszer mossuk 1 %-os vizes ecetsavval és utána háromszor 1 mólós nátriumhidroxid-oldattal, végül pedig telített nátriumklorid-oldattal. Ezt követően a szerves oldatot nátriumsulfát felett szárítjuk és a terméket benzol-hexán-elegyből átkristályosítjuk. Kétszeri átkristályosítás után 18,6 g /46 %/ terméket kapunk.

Op. 211-213 °C.

IR /CHCl₃/ 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 /CDCl₃/ δ 1,19 /s, 3H, 6α-CH₃/, 1,49 /s, 3H, 6β-CH₃/, 4,89 /d, J=2,3 Hz, 2H, 5a-H és 6a-H/, 7,07 /m, 8H, Ar-H/,

7,60 /d, J=2,3 Hz, 2H, 12-H és 14-H/.

Analízis $C_{22}H_{18}O_3$ képletre

Számított: C 79,98; H 5,49 %

Talált: C 79,76; H 5,69 %.

2. példa

/5a α ,6a α ,12a α ,13a α /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on

4,0 g /12,1 mmól/ 1. példa szerinti termék 500 ml etilacetáttal készített oldatát 4 g Raney-nikkel felett hidrogénezzük 40 - 60 °C-on 4 atmoszféra nyomáson 5 - 12 óra hosszat [A Raney-nikkelt A.W. Burgstahler módszere szerint állítjuk elő, amely L. Fieser és M. Fieser szerzők Reagents for Organic Synthesis 1, szakkönyv 729. oldalán van leírva /John Wiley and Sons, Inc /1967/]. Szűrés után az oldószert eltávolítjuk és a terméket etanol-víz-elegyből átkristályosítjuk.

Kitermelés 2,45 g /61 %/.

Op. 205-207 °C

IR /CHCl₃/ 1732 cm⁻¹ /C=O/; λ_{max} /EtOH/ 275 / ϵ = 4.300/, 283 sh nm / ϵ = 3.500/;

NMR /CDCl₃/ δ 1,37 /s, 3H, 6 α -CH₃/, 1,56 /s, 3H, 6 β -CH₃/, 2,67 /széles qt, J = 7 és 17 Hz, 2H, 12 β -H és 14 β -H/, 3,24 /széles qt, 2H, 12a-H és 13a-H/, 3,34 /széles d, J=17 Hz, 2H, 12 α -H és 14 α -H/, 4,18 /d, J=2,8 Hz, 2H, 5a-H és 6a-H/, 6,87 /m, 8H, Ar-H/.

Analízis: $C_{22}H_{22}O_3$ képletre

Számított: C 79,02; H 6,63 %

Talált: C 78,76; H 6,63 %.

3. példa

/5a α ,6a α /-6,6a-dihidro-2,10-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on

12,5 g /82 mmól/ 5-metoxisalicilaldehid 100 ml benzollal készített oldatát lehűtjük és hozzáadunk előbb 8,73 g /123 mmól/ pirrolidint, ezt követően pedig 4,92 g /82 mmól/ ecetsavat. Az elegyet néhány percig szobahőmérsékleten keverjük és utána 5,0 g /41 mmól/ 4,4-dimetil-2,5-ciklohexa-dienont adunk hozzá. A reakcióelegyet ezután éjszakán át 60 °C-on melegítjük, utána jeges vízbe visszük és a keletkező szerves réteget elkülönítjük. A szerves réteget egymást követően hig ecetsavval, utána néhány-szor hig nátriumhidroxid-oldattal és végül nátriumklorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. A maradékot benzol-hexán-elegyből kétszer átkristályosítjuk és így 3,75 g /23 %/ címszerűt vegyületet kapunk.

Op. 219-220 °C.

IR /CHCl₃/ 1663 /C=O/, 1620 cm⁻¹ /C=C/; λ_{max} /EtOH/ 221 / ϵ = 36.200/, 336 / ϵ = 20.400/, 472 / ϵ = 11.600/, 453 sh nm / ϵ = 11.400/;

NMR /CDCl₃/ δ 1,18 /s, 3H, 6 α -CH₃/, 1,48 /s, 3H, 6 β -CH₃/,

3,76 /s, 6H, OCH₃/, 4,83 /d, J=2,1 Hz, 2H, 5a-H és 6a-H/, 6,78 /m, 6H, Ar-H/, 7,55 /d, J=2,1 Hz, 12-H és 14-H/.

Analízis C₂₄H₂₂O₅ képletre

Számított: C 73,83; H 5,68 %

Talált: C 73,95; H 5,88 %.

4. példa

/5α,6α/-6,6a-dihidro-3,9-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/-benzopirano[3,2-b]xantén-13-on

14,35 g /94,4 mmól/ 4-metoxiszalicilaldehydet feloldunk 100 ml benzolban. Az oldatot lehűtjük, utána 10 g /141 mmól/ pirrolidint és 5,66 g /94,4 mól/ ecetsavat adunk hozzá. Néhány perc múlva 5 g /41 mmól/ 4,4-dimetil-2,5-ciklohexadienont viszünk az oldatba, majd az egészet 55 °C-on melegítjük nitrogéngáz légkörben éjszakán át. A reakcióelegyet ezt követően jeges vízbe öntjük és a szerves réteget elkülönítjük. Az elkülönített szerves réteget egymást követően hig ecetsavval, néhányszor hig nátriumhidroxid-oldattal és nátriumklorid-oldattal mossuk. A szerves réteget nátriumsulfát felett szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. A maradékot benzol-hexán-elegyből átkristályosítjuk és magnéziumsilikáton kromatografáljuk. Eluálásra benzolt használunk és így 1,5 g cimszerinti vegyületet kapunk. Op. 220-221 °C.

IR /CHCl₃/ 1660 /C=O/, 1608 cm⁻¹ /C=O/; λ_{max} /EtOH/ 213 /ε = 38.400/, 276 /ε = 16.900/, 460 /ε = 23.900/, 446 sh nm /ε = 22.800/;

NMR /CDCl₃/ δ 1,18 /s, 3H, 6α-CH₃/, 1,49 /s, 3H, 6α-CH₃/, 3,82 /s, 6H, OCH₃/, 4,88 /d, J=2,1 Hz, 2H, 5a-H és 6a-H/, 6,44 /m, 4H, Ar-H/, 7,10 /m, 2H, Ar-H/, 7,55 /d, J =2,1 Hz, 2H, 12-H és 14-H/.

Analízis C₂₄H₂₂O₅ képletre

Számított: C 73,83; H 5,68 %

Talált: C 73,79; H 5,78 %.

5. példa

/5α,6α/-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/-benzopirano[3,2-b]xantén-13-on

100 g /0,66 mól/ 3-metoxiszalicilaldehyd 800 ml benzollal készített oldatát nitrogéngáz légkörben hűtjük és először 80 g /1,15 mmól/ pirrolidinnel, majd 60 g /1,0 mól/ ecetsavval kezeljük. Az elegyhez 15 perc elteltével 40 g /0,33 mól/ 4,4-dimetil-2,5-ciklohexadienont adunk szobahőmérsékleten és az egészet éjszakán át 55 - 60 °C-on melegítjük. Ezután az elegyet lehűtjük és nagy mennyiségű jeges vízben öntjük. A szerves réteget kétszer mossuk 1 %-os vizes ecetsav-oldattal, utána pedig háromszor 1 mólós nátriumhidroxid-oldattal. A szerves réteget végül telített nátriumklorid-oldattal mossuk és nátriumsulfát felett szárítjuk. Az oldószert ezután eltávolítjuk és a terméket benzol-hexán-elegyből átkristályosítjuk, így 43 g /33 %/ cimszerinti vegyületet kapunk.

Op. 239-241 °C.

IR /CHCl₃/ 1664 /C=O/, 1619 cm⁻¹ /C=C/; $\lambda_{\max}$ /EtOH/ 225
/ε = 35.400/, 358 /ε = 18.300/, 436 /ε = 8.300/, 454 sh nm
/ε = 6.500/;

NMR /CDCl₃/ δ 1,26 /s, 3H, 6α-CH₃/, 1,61 /s, 3H, 6β-CH₃/,
3,88 /s, 6H, OCH₃/, 4,94 /d, J=2,3 Hz, 2H, 5a-H és 6a-H/, 6,86
/s, 1H, Ar-H/, 7,59 /d, J=2,3 Hz, 2H, 12-H és 14-H/.

Analízis C₂₄H₂₂O₅ képletre

Számított: C 73,83; H 5,68 %

Talált: C 73,79; H 5,62 %.

6. példa

/5α,6α,12α,13α/-6,6a, 12,12a,13a,14-hexahidro-2-10-
dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on

1,0 g /2,56 mmól/ 3. példa szerint előállított termék e-
til-acetáttal készített oldatát Raney-nikkel felett 24 óra hossz-
zat hidrogénezzük. Ezután az elegyet szűrjük és a szűrletet be-
töményítjük az oldószer lepárlása útján. A maradékot metanol-
viz-elegyből kétszer átkristályosítjuk. Ilymódon 0,59 g /58 %/
száraz terméket kapunk, amelynek az olvadáspontja 174 - 178 °C.

A termék NMR analízise azt mutatja, hogy a címszerűnti
termék epimeriek elegye és bizonyos mennyiségű tulredukált ter-
mék is keletkezett.

A fenti termékből 0,35 g-ot éjszakán át keverünk 10 ml me-
tilénkloridban, amely 0,3 g piridiniumkromátot tartalmaz. A ke-
verést nitrogéngáz légkörben végezzük. Az elegyhez ezután hoz-
záadunk 10 ml benzolt és az egészet további 1 óra hossz-
zat keverjük. Ezt követően az elegyet szűrjük és a szűrőn fennmaradt
szilárd anyagot alaposan átmoszuk benzollal és a mosófolyadékot
a szűrlethez adjuk. A szűrletben lévő oldószert eltávolítjuk és
a maradékot etilacetátban oldjuk. Az etilacetátos oldatot ezu-
tán rövid magnéziumszilikát-oszlopon átengedjük. Az eltávozó
folyadékot felfogjuk és a kapott maradékot benzol-hexán-elegy-
ből átkristályosítjuk. Ilymódon 0,18 g /51 %/ címszerűnti ve-
gyületet kapunk, amely 51 %-os kitermelésnek felel meg. A ter-
mék gyengén szennyezett.

Egy 180 cm magas 16 mm átmérőjű nagynyomású folyadék-kro-
matográfiás oszlopot /HPLC/ megtöltünk körülbelül 150 g 10-20 μ
méretű száraz szilikagéllal. Az oszlopot kiegyensúlyozzuk 20:
80 arányú tetrahidrofuran /THF/ - izooktanát - eleggyel. Ezután
adagonként körülbelül 30 mg fenti, kissé szennyezett terméket
adunk metilénkloridban oldva az oszlopra. Az oszlopon 7 menet-
ben mind a 173 mg-ot átvisszük. Összesen 137 mg, amely 30 %
összkitermelésnek felel meg, tiszta címszerűnti terméket kapunk
hexánból való átkristályosítás után.

Op. 207-207,5 °C.

IR /CHCl₃/ 1727 cm⁻¹ /C=O/; $\lambda_{\max}$ /MeOH/ 229 nm /ε = 13.800/;

NMR /CDCl₃/ δ 1,37 /s, -3H, 6α-CH₃/, 1,52 /s, 3H, 6β-CH₃/,
2,68 /széles qt, J=7 és 17 Hz, 2H, 12a-H és 14a-H/, 3,23 /szé-
les qt, 2H, 12a-H és 13a-H/, 3,30 /széles d, J=17 Hz, 2H,

12~~α~~-H és 14~~α~~-H/, 3,67 /s, 6H, OCH₃/, 4,12 /d, J=2,7 Hz, 2H,
5a-H és 6a-H/, 6,57 /m, 6H, Ar-H/.

Analízis C₂₄H₂₆O₅ képletre

Számított: C 73,07; H 6,64 %

Talált: C 72,84; H 6,70 %.

7. példa

/5a~~α~~,6a~~α~~,12a~~β~~,13a~~β~~/-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-3,9-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on és /5a~~α~~,6a~~α~~,12a~~β~~,13a~~β~~/-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-3,9-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on

A 6. példában leírt hidrogénezési módszer szerint járunk el és 0,5 g /12,8 mmól/ /5a~~α~~,6a~~α~~/-6,6a-dihidro-3,9-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on vegyületet Raney-nikkel felett redukálunk etilacetátban. Az elegyet szűrjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A keletkező sárgaszínű maradékot etanol-víz-elegyből kétszer átkristályosítjuk, így 0,31 g /61 %/ száraz terméket kapunk, amely 217 °C-on olvad. A száraz termék NMR analízise azt mutatja, hogy a címszerűnti vegyületek aránya a fenti termékekben 1:4.

Analízis C₂₄H₂₆O₅ képletre

Számított C 73,08; H 6,64 %

Talált: C 73,23; H 6,40 %.

Egy 180 cm magas 16 mm átmérőjű nagynyomású folyadék-kromatográfiás oszlopot /HPLC/ megtöltünk körülbelül 150 g 10-20 µ méretű száraz szilikagéllal. Az oszlopot kiegyensúlyozzuk 30:70 arányú TFH-izzoktán-eleggyel. A rendszert 5-6 ml/perc folyási sebesség és körülbelül 2 atmoszféra nyomás alkalmazása mellett használjuk és így a fenti elegyet szétválasztjuk. Az elegyet körülbelül 10-15 mg-os adagokban körülbelül 0,75 ml THF-ben oldva visszük az oszlopra. Hat menetben az összes, körülbelül 70 mg, anyagot viszünk az oszlopra. A két tisztított alkotót hexánból kikristályosítjuk, összegyűjtjük és szárítjuk. Ily módon 15 mg /az össztermelés 13 %-a/ α,α,β,β₂-vegyületet, amelynek az olvadáspontja 219 °C, és 44 mg /az össztermelés 38 %-a/ α,α,α,α₂-vegyületet kapunk, amelynek az olvadáspontja 230-231 °C.

α,α,β,β₂-vegyület

IR /CHCl₃/ 1727 cm⁻¹ /C=O/; λ_{max} /MeOH/ 283 /ε = 7.800/,
289 nm /ε = 7.400/;

NMR /CDCl₃/ δ 1,32 /s, 3H, 6~~α~~-CH₃/, 1,47 /s, 3H, 6~~α~~-CH₃/, 2,90 /m, 6H, H-k 12, 12a, 13a és 14 helyen/, 3,54 /m, 2H, 5a-H és 6a-H/, 3,77 /s, 6H, OCH₃/, 6,45 /d, J=2,5 Hz, 2H, 4-H és 8-H/, 6,48 /qt, J = 2,5 és 9 Hz, 2H, 2-H és 10-H/, 7,02 /d, J=9 Hz, 2H, 1-H és 11-H/.

α,α,α,α₂-vegyület

IR /CHCl₃/ 1727 cm⁻¹ /C=O/; λ_{max} /MeOH/ 284 /ε = 6.500/,
291 nm /ε = 6.000/;

NMR /CDCl₃/ δ 1,39 /s, 3H, 6 α -CH₃/, 1,55 /s, 3H, 6 β -CH₃/, 2,63 /széles qt, J=7 és 16 Hz, 2H, 12 β -H és 14 β -H/, 3,23 /széles qt, 2H, 12 α -H és 13 α -H/, 3,26 /széles d, J=16 Hz, 2H, 12 α -H és 14 α -H/, 3,69 /s, 6H, OCH₃/, 4,18 /d, J=2,8, 2H, 5 α -H és 6 α -H/, 6,27 /d, J=2,5 Hz, 2H, 4-H és 8-H/, 6,36 /qt, J=2,5 és 8 Hz, 2H, 2-H és 10-H/, 6,91 /d, J=8 Hz, 2H, 1-H és 11-H/.

8. példa

/5 α ,6 α /-6,6a-dihidro-4,8-dihidroxi-6,6-dimetil-5 α H,13H-1/-benzopirano[3,2-b]xantén-13-on

5,0 g /12,8 mmól/ /5 α ,6 α /-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5 α H,13H-1/- benzopirano 3,2-b xantén-13-on, amelyet az 5. példa szerint állítottunk elő, 100 ml metilénkloriddal készített oldatát jég-metanol-eleggyel való hűtés közben nitrogéngáz légkörben keverjük és 10 perc leforgása alatt cseppenként hozzáadunk 5 ml bórttribromid-oldatot. A hűtőfürdőt eltávolítjuk és a keletkező sötétlila elegyet éjszakán átkeverjük. Az elegyet ezután jeges vízbe öntjük, etilacetátot adunk hozzá és a két fázist erőteljesen keverjük körülbelül egy óra hosszat. A szerves réteget elkülönítjük és a vizes fázist friss etilacetáttal kétszer extraháljuk. A kivonatokat szűrjük és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert eltávolítjuk és a nyers-terméket acetontól és vízből átkristályosítjuk, így a címszerinti vegyületet kapjuk.

Kitermelés 3,59 g /77 %/. Op. >230 °C /bomlik/.

IR /KBr/ 1660 /C=O/, 1613 cm⁻¹ /C=C/; $\lambda_{\max}$ /MeOH/ 223 / ϵ = 41.600/, 363 / ϵ = 24.050/, 433 sh / ϵ = 10.100/, 455 sh nm / ϵ = 8.000/;

NMR /DMSO-d₆/ δ 1,14 /s, 3H, 6 α -CH₃/, 1,61 /s, 3H, 6 β -CH₃/, 4,98 /d, J=2,0 Hz, 2H, 5 α -H és 6 α H/, 6,88 /s, 6H, Ar-H/, 7,57 /d, J=2,0 Hz, 2H, 12-H és 14-H/, 9,27 /s, 2H, OH/.

Analízis C₂₂H₁₈O₅ képletre

Számított: C 72,92; H 5,01 %

Talált: C 72,66; H 5,23 %

9. példa

/5 α ,6 α , 12 α , 13 α /-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4,8-dihidroxi-6,6-dimetil-5 α H,13H-1/-benzopirano[3,2-b]xantén-13-on

1,0g 8. példa szerinti terméket feloldunk etilacetátban és 1 g frissen készített Raney-nikkel felett hidrogénezzük. A hidrogénezést 1 óra hosszat szobahőmérsékleten 4 atmoszféra nyomáson végezzük. Az elegyet szűrjük és a szűrletet az oldószert eltávolítása útján betöményítjük. A kapott maradékot benzol-etilacetát-elegyből kikristályosítjuk. A terméket összegyűjtjük és ismét átkristályosítjuk benzol-etilacetát-elegyből, ilymódon 0,15 g /körülbelül 15 %-os kitermelés/ címszerinti vegyületet kapunk.

Op. 194-196 °C.

IR /mull/ 3520 /OH/, 1720 cm⁻¹ /C=O/; $\lambda_{\max}$ /MeOH/ 277 / ϵ = 3.400/, 283 nm / ϵ = 3.300/;

NMR /DMSO- d_6 / δ 1,48 /s, 3H, 6 α -CH₃/, 1,66 /s, 3H, 6 β -CH₃/, 2,86 /széles qt, J=7 és 13 Hz, 12 β -H és 14 β -H/, 3,36 /s, OH/, 3,52 /széles m, 4H, 12 α -H, 13 α -H és 14 α -H/, 4,26 /d, 2H, 5 α -H és 6 α -H/, 6,59 /m, 6H, Ar-H/;

Analízis C₂₂H₂₂O₅ képletre

Számított: C 72,12; H 6,05 %

Talált: C 71,91; H 5,86 %.

10. példa

/5 α ,6 α /-6,6 α -dihidro-4,8-dietoxi-6,6-dimetil-5 α H,13H-/1/-benzopirano[3,2-b]xantén-13-on

1,0 g /2,76 mmól/ /5 α ,6 α /-6,6 α -dihidro-4,8-dihidroxi-6,6-dimetil-5 α H,13H-/1/-benzopirano[3,2-b]xantén-13-on 25 ml száraz hexametilfoszforsavtriamiddal /HMPT/ készített oldatát 1 g /7,25 mmól/ káliumkarbonát és 2 ml /2,9 g, 27 mmól/ etilbromiddal kezeljük. Az elegyet nitrogéngáz légkörben 70 °C-on melegítjük éjszakán át, majd lehűtjük és 200 ml hideg vízbe öntjük. A keletkező terméket szűrőn összegyűjtjük és etanol-vizelelegyből átkristályosítjuk. Ily módon 0,54 g /47 %-os kitermelés/ cimszerű vegyületet kapunk.

Op. 211-213 °C.
IR /CHCl₃/ 1680 /C=O/, 1635 cm⁻¹ /C=C/; $\lambda_{\max}$ /MeOH/ 224 / ϵ = 41.200/, 356 / ϵ = 19.800/, 434 / ϵ = 9.100/, 456 sh nm / ϵ = 7.200/;

NMR /CDCl₃/ δ 1,26 /s, 3H, 6 α -CH₃/, 1,42 /t, J=7 Hz, 6H, OEt/, 1,59 /s, 3H, 6 β -CH₃/, 4,06 /qt, J=7 Hz, 4H, OEt/, 4,90 /d, J=2,3 Hz, 2H, 12-H és 14-H/.

Analízis C₂₆H₂₆O₅ képletre

Számított: C 74,62; H 6,26 %

Talált: C 74,92; H 6,51 %.

11. példa

/5 α ,6 α ,12 α ,13 α /-6,6 α , 12,12 α ,13 α ,14-hexahidro-4,8-dietoxi-6,6-dimetil-5 α H, 13H-/1/-benzopirano[3,2-b]xantén-13-on

0,45 g 10. példa szerinti terméket etilacetátban oldunk és Raney-nikkel felett 24 óra hosszat hidrogénezünk. A keletkező elegyet ezután szűrjük és a szűrletet bepároljuk, ily módon halványsárga színű szilárd maradékot kapunk. A keletkező nyerste-terméket 10 ml metilénkloridban oldjuk és az oldathoz hozzáadunk 0,3 g piridiniumklórkromátot, majd a keletkező elegyet nitrogéngáz légkörben éjszakán át keverjük. A keletkező elegyet 10 ml benzollal hígítjuk, 1 óra hosszat keverjük és dekantáljuk. Az oldószert eltávolítjuk és a maradékot etilacetátban oldjuk, az oldatot pedig rövid magnéziumszilikát-oszlopon át szűrjük. Vékonyrétegkromatográfiás vizsgálat /TLC/ elsődlegesen egy foltot mutat, amely a főtermék. Ez a termék nyomokban másik két alkotót tartalmaz. A terméket benzol-hexán-elegy-

ből átkristályosítjuk. A kapott anyagot összegyűjtjük és szárítjuk, ilyen módon 0,23 g /51 %/ cimszerűt vegyületet kapunk. Op. 219-221 °C.

IR /mull/ 1735 cm^{-1} /C=O/; λ_{max} /MeOH/ 277 / ϵ = 3.300/, 282 nm / ϵ = 3.330/;

NMR / CDCl_3 / δ 1,28 /t, J=7 Hz, 6H, OEt/, 1,45 /s, 3H, 6 α -CH₃/, 1,67 /s, 3H, 6 β -CH₃/, 2,73 /qt, J=8 és 17 Hz, 2H, 2H, 12 α -H és 14 α -H/, 3,32 /dt, J=2,8 és 8 Hz, 2H, 12 α -H és 13 α -H/, 3,40 /d, J=17 Hz, 2H, 12 α -H és 14 α -H/, 4,03 /m, 4H, OEt/, 4,16 /d, J=2,8 Hz, 2H, 5 α -H és 6 α -H/, 6,68 /m, 6H, Ar-H/.

Analízis $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_5$ képletre

Számított: C 73,91; H 7,16 %;

Talált: C 73,98; H 7,10 %.

12. példa

/5 α , 6 α , 12 α , 13 α /-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5 α H, 13H-/1/benzopirano[3,2-b]/xantén 13-on

200 g /5 α , 6 α /-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5 α H, 13H-/1/benzopirano[3,2-b]/xantén 13-on 3,7 liter tetrahidro-furánnal készített elegyet 3,5 - 4 atmoszférás kezdeti hidrogén-nyomáson és 50 - 60 °C-on hidrogénezzük 100 g PtO_2 jelenlétében. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, a katalizátort szűréssel elkülönítjük és metilénkloriddal mossuk. A metilénkloridos mosófolyadékot a szűrlethez adjuk és a szűrletet vákuumban betöményítjük. A maradékot hexánnal tritúráljuk és így a hexahidrovegyületet kapjuk, amelyben a 13-as helyzetű karbonil-csoportot hidroxil-csoporttá redukáljuk. A terméket nyerstermékként szintelen szilárd anyag alakjában kapjuk, amelyet toluol-hexán-elegyből átkristályosítunk. A tiszta vegyület olvadáspontja 180-181 °C.

IR / CHCl_3 / 3550 cm^{-1} /OH/;

NMR / CDCl_3 / δ 1,12 /s, 3H, 6 α -CH₃/, 1,66 /s, 3H, 6 β -CH₃/, 2,35 /széles qt, J= 2 és 8 Hz, 2H, 12 α H és 13 α -H/, 2,89 /d, J=17 Hz, 2H, 12 β -H és 14 β -H/, 3,19 /széles qt, J=8 és 17 Hz, 2H, 12 α -H és 14 α -H/, 3,80 /széles s, 9H, OCH₃, 5 α -H, 6 α -H és 13-H/, 6,70 /mult, 6H, Ar-H/.

Analízis $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_5$ képletre

Számított: C 72,89; H 6,88 %

Talált: C 73,01; H 6,71 %.

Egy 12 literes edénybe, amely 3 liter metilénkloridot tartalmaz, beviszünk 250 g /0,16 mól/ piridiniumklórkromátot. A keletkező szuszpenziót erőteljesen keverjük és 250 g /0,63 mól/ fenti terméket adunk hozzá 4 liter metilénkloridban gyors ütemben, szobahőmérsékleten és nitrogéngáz légkörben. Az elegyet 24 óra hosszat keverjük, majd 3 liter toluolt és 300 g szenet adunk hozzá szintelenítés céljából. Ezután az elegyet diatoma-

földágyon szűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük és a koncentrátumot /30 cm x 55 cm nagyságu/ oszlopon, amely 1 kg szilikagélt tartalmaz metilénkloriddal, átengedjük. Az eluálást metilénkloriddal végezzük. Ezután az eluátumot csökkentett nyomáson betöményítjük és így a nyers cimszerűt vegyületet kapjuk. A nyersterméket metilénklorid-hexán-elegyből átkristályosítjuk és szintelen tüalaku kristályos terméket kapunk. Kitermelés 62 %. Op. 208-209 °C.

IR /mull/ 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, 6 α -CH₃/, 1,65 /s, 3H, 6 β -CH₃/, 2,68 /széles qt, J=7 és 17 Hz, 2H, 12 α -H és 14 α -H/, 3,26 /széles qt, 2H, 12 α -H és 13 α -H/, 3,37 /széles d, J=17 Hz, 2H, 12 α -H és 14 α -H/, 3,77 /s, 6H, OCH₃/, 4,15 /d, J=2,8 Hz, 2H, 5 α -H és 6 α -H/, 6,68 /s, 6H, Ar-H/.

Analízis $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_5$ képletre

Számított: C 73,08; H 6,64 %

Talált: C 72,83; H 6,81 %.

13. példa

/5 α , 6 α , 12 α , 13 α /-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano[3,2-b] xantén-13-on

10 g /25,6 mmól/ 5. példa szerinti termék 1 liter etil-acetáttal készített oldatát 10 g Raney-nikkel felett hidrogénezzük 60 °C-on és 4 atmoszféra nyomáson 2 óra hosszat. Ezután az elegyet szűrjük és az oldószert eltávolítjuk. A maradékot 200 ml metilénkloridban oldjuk és az oldatot éjszakán át nitrogéngáz légkörben keverjük 6,0 g piridiniumklórkromáttal együtt. Az elegyet 200 ml benzollal hígítjuk, majd az egészet 30 percig keverjük és az elegyet diatomaföldön át leszivatjuk. A maradékot magnéziumszilikáttal töltött rövid oszlopon átengedjük, az eluálást benzollal végezzük. A terméket benzol-hexán-elegyből kikristályosítjuk és így 7,1 g elegyet kapunk, amelyet nagy-nomású folyadékkromatográfiás uton meghatározunk. Az elegy 70 % /5 α , 6 α , 12 α , 13 α /-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano[3,2-b] xantén-13-on /1/, 19 % /5 α , 6 α , 12 α , 13 α /-6,6-a, 12, 12a, 13, 14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano[3,2-b] xantén-13-on /2/ és 11 % /5 α , 6 α , 12 α , 13 α /-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH, 13H-/1/ benzopirano[3,2-b] xantén-13-on /3/ tartalmaz. További átkristályosítások után az /1/ vegyület aránya 90 % és a /2/ vegyület aránya 10 %. Az elegy olvadáspontja 206-210 °C.

14. példa

/5 α , 6 α , 12 α , 13 α /-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano[3,2-b] xantén-13-on

A 13. példa szerint előállított /2/ és /3/ vegyületekben

feldusult 13. példánál kapott anyalugot nagynyomású folyadék-kromatográfiával tisztítjuk. Egy 180 cm hosszú, 16 mm átmérőjű nagynyomású folyadékkromatográfiás oszlopot 150 g mennyiségű 10-20 μ méretű szilikagéllal töltünk meg. A 100 mg termékelegyet 6 különböző adagban kromatografáljuk, az eluálást 30:70 arányú tetrahidrofurán-izooktán-eleggyel végezzük. Ily módon a 13. példa szerinti vegyületek további hányadát és a többi nyomokban jelenlévő anyagot kapjuk. A /2/ és /3/ vegyületeket tartalmazó frakciót ismét kromatografáljuk, az eluálást 10:90 arányú tetrahidrofurán-izooktán-eleggyel végezzük. A címszerinti vegyületet tartalmazó frakciót elkülönítjük és bepároljuk. A maradékot hexánnal mossuk és éjszakán át vákuumban szárítjuk, így 30 mg címszerinti vegyületet kapunk.
Op. 272-273 °C.

IR /KBr/ 1720 cm^{-1} /C=O/; λ_{max} /MeOH/ 275 / ϵ = 3.500/, 280 nm / ϵ = 3.300/;

NMR / CDCl_3 / δ 1,40 /s, 3H, 6 α -CH₃/, 1,57 /s, 3H, 6 β -CH₃/, 2,97 /m, 6H, H 12-, 12a-, 13a- és 14-nél/, 3,54 /m, 2H, 5a-H és 6a-H/, 3,85 /s, 6H, OCH₃/, 6,76 /m, 6H, Ar-H/.

Analízis $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_5$ képletre
Számított: C 73,08; H 6,64 %
Talált: C 73,34; H 6,33 %.

15. példa

/5 α ,6 α /-6,6a-dihidro-6 β -metil-6 α -etil-5aH,13H-/1/ benzopirano[3,2-b]xantén-13-on

220 ml benzolhoz jeges fürdőben hozzáadunk 18,2 g /149 mmól/ szalicilaldehidet, 13,3 g pirrolidint és 8,9 g ecetsavat. A keletkező oldathoz ezután hozzáadunk 10,0 g /73,5 mmól/ 4-etil-4-metil-2,5-ciklohexadienont. A kapott elegyet nitrogéngáz légkörben 55 °C-on keverjük öt napon át, ezután lehűtjük és nagy mennyiségű jeges vízbe öntjük. A keletkező szerves réteget elkülönítjük, kétszer mossuk 1 %-os vizes ecetsav-oldattal, háromszor 1 n nátriumhidroxid-oldattal és egyszer telített, vizes nátriumklorid-oldattal. A szerves réteget ezután nátrium-szulfát felett szárítjuk és a benzol-oldószert rotációs bepárlóban eltávolítjuk. A maradékot benzol-hexán-elegyből átkristályosítjuk és így 4,6 g /18,2 %/ címszerinti vegyületet kapunk.
Op. 189-190 °C.

IR /mull/ 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, CH₃/, 2,01 /qt, J=7Hz, 2H, Et/, 5,07 /d, J=2Hz, 2H, 5a-H és 6a-H/, 7,08 /m, 8H, Ar-H/, 7,60 /d, J=2Hz, 2H, 12-H és 14-H/.

Analízis $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_3$ képletre
Számított: C 80,21; H 5,85 %
Talált: C 80,48; H 6,13 %.

16. példa

/5a α , 6a α , 12a α , 13a α /-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-6 β -metil-6 α -etil-5aH, 13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on

1,0 g /0,29 mmól/ 15. példa szerinti terméket 49 ml tetrahidrofuranban oldunk és 0,5 g platinadioxid felett 3,5 atmoszféra nyomáson és szobahőmérsékleten összesen 32 óra hosszat hidrogénezünk. Az elegyet szűrjük és a szűrletet vákuumban betömnyítjük. A maradékot szilikagél felett kromatografáljuk, eluálásra benzolt használunk. Az eluátumot éterből kikristályosítjuk és így 0,28 g /27 %/ hexahidro-vegyületet kapunk, amelynek a 13-as helyzetű karbonil-csoportját hidroxil-csoporttá redukáljuk. Ily módon szintelen szilárd terméket kapunk, amelynek az olvadáspontja 161-162 °C.

Analízis $C_{23}H_{26}O_3$ képletre

Számított: C 78,83; H 7,40 %

Talált: C 78,61; H 7,27 %.

A kapott 0,27 g /0,76 mmól/ terméket 5 ml ecetsavban oldjuk és az oldatot lehütjük. Ezután 20 mg /0,5 mmól/ nátriumbikromát-dihidrát 10 ml ecetsavval készített oldatát, amelyet jeges fürdőben hűtünk, hozzáadjuk az elegyhez. A reakcióelegyet 4,5 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük és utána 100 ml hideg vízbe öntjük. A keletkező csapadékot szűréssel összegyűjtjük és bizonyos mennyiségű visszamaradt terméket a vizes szűrletből metilénkloriddal extrahálunk. A terméket összegyűjtjük és szilikagél felett kromatográfiás szétválasztással tisztítjuk, eluálószerként benzolt használunk. Az eluátumból benzol-hexán-elegyből való átkristályosítással 55,7 mg /21 %/ cimszerinti vegyületet kapunk.

Op. 138-140 °C.

IR /CHCl₃/ 1730 cm⁻¹ /C=O/; λ_{max} /MeOH/ 276 / ϵ = 3.500/, 283 nm / ϵ = 3.140/;

NMR /CDCl₃/ δ 1,07 /t, J=7Hz, 3H, Et/, 1,52 /s, 3H, CH₃/, 1,84 /qt, J=7Hz, 2H, Et/, 2,71 /széles qt, J=7 és 17 Hz, 2H, 12 α -H és 14 β -H/, 3,24 /széles qt, J=2,5 és 7 Hz, 2H, 12a-H és 13a-H/, 3,35 /széles d, J=17Hz, 2H, 12 α -H és 14 α -H/, 4,26 /d, J=2,5 Hz, 2H, 5a-H és 6a-H/, 6,88 /m, 8H, Ar-H/.

Analízis $C_{23}H_{22}O_3$ képletre

Számított: C 79,28; H 6,94 %

Talált: C 79,22; H 6,70 %.

17. példa

/5a α , 6a α /-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6 β -metil-6 α -etil-5aH, 13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on

180 ml benzolhoz hűtés közben hozzáadunk 18,10 g /119 mmól/ 3-metoxiszalicilaldehidet, 10,64 g pirrolidint és 7,12 g ecetsavat. A keletkező oldathoz hozzáadunk 8,00 g /58,6 mmól/ 4-etil-4-metil-2,5-ciklohexadienont. A kapott elegyet két napig keverjük nitrogéngáz légkörben 53 °C-on. Az elegyet ezután le-

hűtjük és nagy mennyiségű jeges vízbe öntjük. A szerves réteget elkülönítjük és kétszer mossuk 1 %-os vizes ecetsav-oldattal és háromszor 1 n nátriumhidroxid-oldattal, majd utána telített, vizes nátriumklorid-oldattal. A szerves réteget nátriumsulfát felett szárítjuk és a benzolt rotációs bepárlóban eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk és így a cimszerinti vegyületet kapjuk, amelyet kloroform-metanolelegyből átkristályosítunk. Így módon 2,18 g /9,2 %/ cimszerinti vegyülethez jutunk.

Op. 203-205 °C.

IR /CHCl₃/ /C=O/, 1622 cm⁻¹ /C=O/; λ_{max}/MeOH/ 225 /ε = 40.800/, 356 /ε = 20.400/, 430 sh nm /ε = 9.340/;

NMR /CDCl₃/ δ 1,12 /t, J=7Hz, 3H, Et/, 1,25 /s, 3H, CH₃/, 2,11 /qt, J=7Hz, 2H, Et/, 3,85 /s, 6H, OCH₃/, 5,05 /d, J = 2Hz, 2H, 5a-H és 6a-H/, 6,86 /s, 6H, Ar-H/, 7,58 /d, J=2Hz, 2H, 12-H és 14-H/.

Analízis C₂₅H₂₄O₅ képletre

Számított: C 74,24; H 5,98%

Talált: C 74,46; H 5,97 %.

18. példa

/5aα, 6aα, 12aα, 13aα/-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6-metil-6-etil-5aH, 13H-1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on

1,0 g /2,5 mmól/ 17. példa szerint előállított terméket 49 ml tetrahidrofuranban oldunk és 0,5 g platínadioxid felett, 3,5 atmoszféra nyomáson, szobahőmérsékleten 16 óra hosszat hidrogénezünk. Ezután a katalizátort szűréssel elkülönítjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot benzol-hexán-elegyből átkristályosítjuk és így 0,41 g /40 %/ hexahidro-vegyületet kapunk, amelyben a 13-as helyzetű karbonil-csoportot hidroxil-csoporttá redukáljuk.

Op. 222-223 °C.

IR /CHCl₃/ 3550 cm⁻¹ /OH/; λ_{max}/MeOH/ 274 nm /ε = 2.760/.

Analízis C₂₅H₃₀O₅ képletre

Számított: C 73,15; H 7,37 %

Talált: C 72,91; H 7,53 %.

6 ml ecetsavhoz hozzáadunk 400 mg /0,98 mmól/ fenti alkoholt. Az elegyet jeges fürdőben hűtjük és 258 mg nátriumbikromát-dihidrát 13 ml ecetsavval készített és előzőleg hirtelen lehűtött oldatával kezeljük. Az elegyet 4 óra hosszat kezeljük és utána 150 ml hideg vízbe öntjük. A keletkező csapadék túlságosan finom ahhoz, hogy szűrőn összegyűjtsük, ezért metilénkloriddal néhányszor extraháljuk. A metilénkloridos kivonatot nátriumsulfát felett szárítjuk és az oldószeret lepároljuk. A maradékot kis mennyiségű etilacetátban oldjuk és rövid magnéziumszilikát-oszlopra visszük. A terméket összegyűjtjük, amely nem kristályosodik ki. A terméket szilikagélen kromatografáljuk,

az eluálást benzollal végezzük. A kapott anyagot összegyűjtjük és benzol-hexán-elegyből átkristályosítjuk, így a cimszerinti vegyületet kapjuk szintelen kristályok alakjában.
Op. 191-192 °C.

IR /CHCl₃/ 1733 cm⁻¹ /C=O/; λ_{max}/MeOH/ 276 /ε = 3070/,
281 nm /ε = 3030/;

NMR /CDCl₃/ δ 1,11 /t, J=7Hz, 3H, Et/, 1,64 /s, 3H, CH₃/,
1,90 /qt, J=7Hz, 2H, Et/, 2,75 /széles qt, J=8 és 17 Hz, 2H,
12α-H és 14α-H/, 3,31 /széles qt, J=8 és 2,5 Hz, 2H, 12a-H és
13a-H/, 3,39 /széles d, J=17Hz, 2H, 12α-H és 14α-H/, 3,78 /s,
6H, OCH₃/, 4,29 /d, J=2,5 Hz, 2H, 5a-H és 6a-H/, 6,68 /m, 6H,
Ar-H/.

Analízis	C	H	O	képletre
	25	28	5	
Számított:	C 73,51;	H 6,91 %		
Talált:	C 73,28;	H 7,00 %.		

19. példa

[3,2-b]-5α,6α/-6,6a-dihidrospiro[5aH, 13H-/1/benzopirano
-xantén-6,1'-ciklohexan]-13-on

85 ml benzolhoz hozzáadunk 7,52 g /61,6 mmól/ szalicilaldehydet, 5,5 g pirrolidint és 3,7 g ecetsavat. Az elegyet hűtjük és hozzáadunk 5,00 g /30,8 mmól/ 4-ciklohexánspiro-2,5-ciklohexadienont. Az elegyet ezután két napig keverjük 55 °C-on nitrogéngáz légkörben. Ezután az elegyet lehűtjük és nagy mennyiségű jeges vízbe öntjük. A keletkező szerves réteget elkülönítjük és kétszer mossuk 1 %-os vizes ecetsav-oldattal, háromszor 1 n nátriumhidroxid-oldattal és végül telített, vizes nátriumklorid-oldattal. A szerves fázist nátriumsulfát felett szárítjuk és a benzolt rotációs bepárlóban eltávolítjuk. A maradékot metanolból átkristályosítjuk, de jelentős mennyiségű termék marad az anyalugban. Ezért az anyalugot betöményítjük és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk, az eluálást benzollal végezzük. Az egyesített terméket /átkristályosított és kromatografált anyagok/ kloroform-metanol-elegyből átkristályosítjuk és így 3,62 g /32 %/ cimszerinti vegyületet kapunk, amelynek az olvadáspontja 162-163 °C.

IR /CHCl₃/ 1671 /C=C/, 1622 cm⁻¹ /C=C/; λ_{max}/MeOH/ 218
/ε = 35.800/, 256 /ε = 9900/, 322 /ε = 13.100/, 388 nm /ε =
12.900/;

NMR /CDCl₃/ δ 1,8 /széles m, 10H, CH₂/, 5,03 /d, J=2Hz,
2H, 5a-H és 6a-H/, 7,1 /m, 8H, Ar-H/, 7,53 /d, J=2Hz, 2H, 12-H
és 14-H/

Analízis	C ₂₅ H ₂₂ O ₃	képletre
Számított:	C 81,06;	H 5,99 %
Talált:	C 81,13;	H 6,12 %.

20. példa

/5a α , 6a α , 12a α , 13a α /-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidrospiro
[5aH, 13H-/1/ benzopirano[3,2-b] xantén-6,1'-ciklohexan]-13-on

2,0 g /0,55 mmól/ 19. példa szerinti terméket feloldunk 97 ml tetrahidrofuranban és 1,0 g platinadioxid felett 3,5 atmoszféra nyomáson és szobahőmérsékleten 16 óra hosszat hidrogénezünk. A katalizátort ezután szűréssel eltávolítjuk a reakcióelegyből és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot benzol-hexán-elegyből átkristályosítjuk és így 1,10 g /54 %/ hexahidro-vegyületet kapunk, amelyben a 13-as helyzetű karbonil-csoportot hidroxil-csoporttá redukáljuk.

Op. 236-238 C°.

IR /CHCl₃/ 3580 cm⁻¹ /OH/; $\lambda_{\max}$ /MeOH/ 277 nm / ϵ = 4150/.

Analízis C₂₅H₂₈O₃ képletre

Számított: C 79,76; H 7,50 %

Talált: C 79,49; H 7,68 %.

20 ml ecetsavhoz hozzáadunk 1,00 g /2,66 mmól/ fenti alkoholt. Az elegyet jeges vízben hirtelen lehütjük és 0,70 g /1,75 mmól/ nátriumbikromát-dihidrát 35 ml ecetsavval készített és hirtelen lehűtött oldatát adjuk hozzá. Az elegyet 4 óra hosszat szobahőmérsékleten tartjuk és utána lassu ütemben 500 ml hideg vízbe öntjük. A keletkező csapadékot szűréssel összegyűjtjük. Az anyagot ezután kis mennyiségű etilacetátban oldjuk és magnéziumszilikát felett kromatografáljuk, az eluálást etilacetáttal végezzük. Az etilacetátos frakciókat bepároljuk és a maradékot benzol-hexán-elegyből átkristályosítjuk. Ily módon 385 mg /38 %/ cimszerű vegyületet kapunk.

Op. 226 C°.

IR /mull/ 1720 cm⁻¹ /C=O/; $\lambda_{\max}$ /MeOH/ 274 / ϵ = 3450/,

282 nm / ϵ = 3450/.

Analízis C₂₅H₂₄O₃ képletre

Számított: C 80,18; H 7,00 %

Talált: C 80,43; H 6,77 %.

21. példa

/5a α , 6a α /-6, 6a-dihidro-6, 6-dimetil-5aH, 13H-/1/ benzopirano-
[3,2-b] xantén-13-on

8,72 g /71,4 mmól/ szalicilaldehid 60 ml benzollal készített oldatát hűtjük és hozzáadunk előbb 8,2 g /115 mmól/ pirolidint, ezt követően pedig 4,7 g /77 mmól/ ecetsavat. Az elegyet 15 percig keverjük, utána hozzáadunk 4,36 g /35,7 mmól/ 4,4-dimetil-2,5-ciklohexadienont, majd az oldatot 50 C°-on keverjük nitrogéngáz légkörben éjszakán át. Az elegyet ezután lehütjük, hideg vízbe öntjük és benzollal extraháljuk. A kivonatokat előbb hig nátriumhidroxid-oldattal és utána nátriumklorid-oldattal mossuk, majd nátriumszulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Összesen 4,43 g 5a α , 6a α -izomert kristályosítunk ki a nyerstermékből, amelyet benzol-hexán-elegyben oldunk. Az anyalugot szárazra pároljuk és 100 g I-es aktivitású szilikagél-oszlopon kromatografáljuk, az eluálást

benzollal végezzük. Az oszlopról három frakciót gyűjtünk össze. Az első frakció további 0,18 g tiszta 5a α ,6a α -izomert tartalmaz. A második frakció 0,97 g az 5a α ,6a α -izomer és a cimszerinti vegyület 1:2 arányu elegyét foglalja magában. A harmadik frakció 0,66 g tiszta cimszerinti vegyületet tartalmaz. Ezt a terméket hexánból kikristályosítjuk.

Op. 121-123 °C.

IR /CHCl₃/ 1670 /C=O/, 1622 cm⁻¹ /C=C/;

NMR /CDCl₃/ δ 1,32 /s, 6H, CH₃/, 4,79 /d, J=2Hz, 5a-H és 6a-H/, 7,11 /m, 6H, Ar-H/, 7,50 /d, J=2Hz, 2H, 12-H és 14-H/.

Analízis C₂₂H₁₈O₃ képletre

Számított: C 79,98; H 5,49 %

Talált: C 80,24; H 5,61 %.

22. példa

[3,2-b] 5a α ,6a α -/-6,6a-dihidro-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano-

50 mg 5a α ,6a α -/-6,6a-dihidro-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/-benzopirano[3,2-b]xantén-13-on 5 ml toluollal készített oldatát visszafolyatás közben melegítjük nitrogéngáz légkörben éjszakán át. Az elegy vékonyrétegkromatográfiás vizsgálata azt mutatja, hogy a cimszerinti vegyületté való átalakulás teljes. Ezután az oldószert eltávolítjuk és a maradékot rövid szilikagél-oszlopon kromatografáljuk, eluálásra benzolt használunk. A terméket 48 mg/ kivonjuk a benzolos eluátumból és benzol-hexán-elegyből átkristályosítjuk. Ily módon 45 mg cimszerinti terméket kapunk, amely 183 - 184 °C-on olvad. A kapott anyagot ismét átkristályosítjuk benzol-hexán-elegyből és így a tiszta cimszerinti vegyületet kapjuk.

Op. 211-212 °C.

23. példa

/5a α ,6a α -/-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on

100 g /0,66 mól/ 3-metoxiszalicilaldehid 800 ml toluollal készített oldatát hűtjük és hozzáadunk előbb 60 g /0,85 mól/ pirrolidint, ezt követően pedig 39,4 g /0,66 mól/ ecetsavat. Az elegyet 0 °C alá hűtjük és hozzáadunk 40 g /0,33 mól/ 4,4-dimetil-2,5-ciklohexadienont. Az elegyet éjszakán át keverjük nitrogéngáz légkörben és fokozatosan szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni. Ezután az elegyet jeges vízbe öntjük, a szerves réteget egymásután mossuk előbb két alkalommal 1 %-os ecetsav-oldattal, háromszor 1 mólos nátrium-hidroxid-oldattal, néhány-szor 1 mólos hidrogénklorid-oldattal /ameddig a gyenge elszíneződés meg nem szűnik/, háromszor 1 mólos nátriumhidroxid-oldattal és végül egyszer telített nátriumklorid-oldattal. E műveleteknél metilénkloridot adunk társoldószerként. A szerves fázist nátriumszulfát felett szárítjuk, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot kristályosodni hagyjuk, a kristályokat hexánnal mossuk és levegőn szárítjuk. Ily módon 14 g /11 %/ terméket kapunk, amely 175 - 180 °C-on olvad /hajlamos újbóli megszilárdulásra/. A termék spektális vizsgálata azt mutatja, hogy

csaknem egészen tiszta, csupán 5 %-nál kisebb mennyiségű 5a α , 6a α -izomerrel van szennyezve. E szennyező eltávolítása óvatos átkristályosítással nem vezetett eredményre.

IR /CHCl₃/ 1665 /C=O/, 1620 cm⁻¹ /C=C/; $\lambda_{\max}$ /EtOH/ 223 / ϵ = 45.400/, 350 nm / ϵ = 24.400/;

NMR /CDCl₃/ δ 1,39 /s, 6H, CH₃/, 3,86 /s, 6H, OCH₃/, 4,82 /d, J=2Hz, 2H, 5a-H és 6a-H/, 6,90 /s, 6H, Ar-H/, 7,51 /d, J = 2Hz, 2H, 12-H és 14-H/.

Analízis C₂₄H₂₂O₅ képletre
Számított: C 73,83; H 5,68 %
Talált: C 73,97; H 5,76 %.

24. példa

/5a α , 6a α /-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on

100 mg /5a α , 6a α /-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on 15 ml benzollal készített oldatát nitrogéngáz légkörben visszafolyatás közben meglegitjük éjszakán át. Az elegy vékonyrétegkromatográfiás vizsgálata azt mutatja, hogy a reakció teljes. Ezután az oldószert eltávolítjuk és a maradékot rövid szilikagél-oszlopon kromatografáljuk, eluálásra 10 % etilacetátot tartalmazó benzolt használunk. A kapott 89 mg terméket kinyerjük az eluátumból és kétszer átkristályosítjuk benzol-hexán-elegyből, így a címszerűtlen vegyületet kapjuk.
Op. 237-239 C°.

25. példa

/5a α , 6a α , 12a α , 13a α /-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on

75 ml acetonitrilhez, amely 5 % vizet tartalmaz hozzáadunk 15,0 g tributilamin-p-toluolszulfonátot és 4,0 g benzoésavat. A keletkező elegyhez hozzáadunk 1,0 g /5a α , 6a α /-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-ont. Az anyag oldhatósága 25 C°-on 4 - 5 mg/ml, ezért az elegyben szuszpenzióként marad vissza. Az elegyet egy elektrolizáló cella katódterébe visszük, a cella higany anóddal és platina-katóddal rendelkezik. Telített kalomel-elektroddhoz viszonyítva -1,6 Volt feszültséget kapcsolunk a cellára és az elektrolízist addig folytatjuk, ameddig a vékonyrétegkromatográfiás elemzés azt nem mutatja, hogy a reakció teljes. Ezután a reakcióelegyet eltávolítjuk az elektrolizáló cellából és az oldószert elkülönítjük. A maradékot etilacetátban oldjuk és a keletkező oldatot egymást követően mossuk háromszor 1 n hidrogén-klorid-oldattal, háromszor telített, vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldattal, háromszor 1 n hidrogénklorid-oldattal, kétszer telített, vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldattal és egyszer vízzel. A termék nagynyomású folyadékkromatográfiás /HPLC/ analízise azt mutatja, hogy körülbelül 65 % /5a α , 6a α , 12a α , 13a α /-6,6a,

12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano [3,2-b] xantén-13-on képződött. Ezután az etilacetátot eltávolítjuk és a terméket szárítjuk, majd metanol-kloroform-elegyből kikristályosítjuk. Ilymódon a fenti terméket 50 %-os kitermeléssel kapjuk mintegy 90 %-os tisztaságban.

26. példa

/5aX,6aX,12aX,13aX/-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano [3,2-b] xantén-13-on

A 25. példában leírt módon járunk el, 0,8 g litiumper-kloráttól és 4,0 ml jégecetből, valamint 75 ml 5 % vizet tartalmazó acetonitrilből elegyet készítünk. A keletkező elegyhez hozzáadunk 1 g /5aX,6aX/-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano [3,2-b] xantén-13-ont. A keletkező elegyet elektrolitikusan redukáljuk higany-katód és platina-anód között, 25 °C-on és -1,5 Volt feszültség mellett telített kalomel-elektrodra vonatkoztatva. Ezután az elegyet feldolgozzuk és a terméket kloroform-metanol-elegyből kikristályosítjuk, így /5aX,6aX,12aX,13aX/-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano [3,2-b] xantén-13-ont kapunk fehéres-krémszínű lapocskák alakjában közelítőleg 65 %-os kitermeléssel. A termék közel 92 %-os tisztaságú. Op. 235-245 °C.

27. példa

/5aX,6aX,12aX,13aX/-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano [3,2-b] xantén-13-on

A 25. példában megadott módon járunk el, 50 ml 5 % vizet tartalmazó N,N-dimetilformamidhez hozzáadunk 2 g benzoésavat és olyan mennyiségű tetrabutilammóniumperklorátot, hogy a koncentrációja 0,2 mólos legyen. A keletkező elegyet ezután 100 mg /5aX,6aX/-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano [3,2-b] xantén-13-onnal elegyítjük és elektrolitikusan redukáljuk higany-katód használata mellett 25 °C-on -1,6 Volt konstans feszültség mellett telített kalomel-elektrodra vonatkoztatva. Ezután az elegyet feldolgozzuk és a terméket kikristályosítjuk, így /5aX,6aX,12aX,13aX/-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano [3,2-b] xantén-13-ont kapunk közelítőleg 70 %-os kitermeléssel.

28. példa

/5aX,6aX,12aX,13aX/-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano [3,2-b] xantén-13-on

A 25. példában leírt módon járunk el, 60 ml metanol és 4,8 ml jégcet elegyéhez annyi tetrabutilammóniumkloridot adunk, hogy 0,1 mólos koncentrációju legyen. Az elegyhez ezután hozzáadunk 100 mg /5aX,6aX/-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano [3,2-b] xantén-13-ont. A keletkező elegyet elektrolitikusan redukáljuk higanykatód használata mellett 25 °C-on -1,4 Volt konstans feszültség alkalmazásával telített kalomel-elektrodhoz viszonyítva. Ezután az elegyet feldolgozzuk

és a terméket kikristályosítjuk, így /5a α ,6a α ,12a α ,13a α /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-ont kapunk közelítőleg 85 %-os kitermeléssel.

29. példa

/5a α ,6a α ,12a α ,13a α /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on

A 25. példában leírt módon járunk el, 2,57 g tetrabutilammóniumperklorátot és 2,5 g benzoésavat feloldunk 50 ml toluol és 25 ml metanol elegyében. A keletkező elegyhez hozzáadunk 300 mg /5a α ,6a α /-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-ont. A keletkező elegyet elektrolitikusan redukáljuk higany-katód alkalmazásával 25 C^o-on-1,6 Volt konstans feszültség mellett telített kalomel-elektrodhoz viszonyítva. Ezt követően az elegyet feldolgozzuk és a terméket kikristályosítjuk, ily módon /5a α ,6a α ,12a α ,13a α /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-ont kapunk közelítőleg 65 %-os kitermeléssel.

30. példa

/5a α ,6a α ,12a α ,13a α /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on

A 25. példában megadott módon járunk el, 75 ml 5 % ecetsavat tartalmazó acetonitrilhez hozzáadunk olyan mennyiségű /336 aliquot/ metiltrioktilammóniumkloridot, amely 0,1 mólos koncentráció eléréséhez elegendő. A kapott elegyhez ezután hozzáadunk 200 mg /5a α ,6a α /-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-ont. Az elegyet elektrolitikusan redukáljuk higany-katód alkalmazásával 25 C^o-on-1,6 Volt konstans feszültség mellett kalomel-elektrodhoz viszonyítva. Nagynyomású folyadékkromatográfiával kimutatjuk, hogy termékként /5a α ,6a α ,12a α ,13a α /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on van jelen az elegyben közelítőleg 65 - 70 %-os kitermelésnek megfelelő mennyiségben.

32. példa

/5a α ,6a α ,12a α ,13a α /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on

A 25. példában megadott módon járunk el, 67 ml 5 % vizet tartalmazó acetonitrilhez, amely még 1,5 % ecetsavat is tartalmaz, hozzáadunk annyi N,N-diizopropiletilamin-tozilátot, amennyi elegendő a 0,1 mólos koncentráció eléréséhez. Az elegyhez ezután hozzáadunk 100 mg /5a α ,6a α /-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-ont. A keletkező elegyet elektrolitikusan redukáljuk higany-katód alkalmazásával 25 C^o-on-1,5 Volt konstans feszültség mellett kalomel-elektrodhoz viszonyítva. Nagynyomású folyadékkromatográfiával

kimutatjuk, hogy terméként közelítőleg 60 - 65 % /5a α ,6a α ,12a α ,13a α /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano[3,2-b] xantén-13-on van jelen az elegyben.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás /I/ általános képletű új benzopiranoxantenonok előállítására - e képletben

R hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxycsoport vagy hidroxilcsoport, mimellett a két R szubsztituens egymással megegyezik és szimmetrikusan helyezkedik el;

R₁ valamely 1-3 szénatomos alkilcsoport, és

R₂ metilcsoport, vagy

R₁ és R₂ együtt egy - /CH₂/_n - általános képletű láncot alkot,

ahol n jelentése 4-6 értékű egész szám;

mig 1/ X_c és X_d hidrogénatom, X_a és Y_a, valamint X_b és Y_b együtt egy-egy kettőskötést alkot, azzal a kikötéssel, hogy amennyiben R₁ jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport, de metilcsoporttól eltér, akkor az X_c, X_d és R₁ szubsztituensek valamennyien α -konfigurációban vannak; vagy

2/ X_a, X_b, X_c, X_d, Y_a és Y_b jelentése hidrogénatom, azzal a megszorítással, hogy X_c és X_d α -konfigurációju, X_a és X_b vagy α -konfigurációju vagy β -konfigurációju és R₁ amennyiben 1-3 szénatomos alkilcsoport, akkor α -konfigurációju - azzal jellemezve, hogy

a/ az /I/ általános képlet körébe tartozó /IV/ általános képletű dihidrobenzopiranoxantenon-származékok előállítására, ahol R_a hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxycsoport, R₁ és R₂ jelentése a fenti, X_c és X_d pedig α,α - vagy α,β -konfigurációju, valamely /II/ általános képletű 2-hidroxí-benzaldehidet, ahol R_a hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxycsoport, egy /III/ általános képletű 2,5-ciklohexadiénnel reagáltatunk valamely közömbös oldószerben 0°C és 65°C közötti hőmérsékleten pirrolidin vagy klóratommal, brómatommal vagy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált pirrolidin és valamely 1-7 szénatomos karbonsav jelenlétében, vagy

b/ az /I/ általános képletű dihidrobenzopiranoxantenon-származékok körébe tartozó /V/ általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_a, R₁ és R₂ jelentése a fenti, X_c és X_d pedig α,α -konfigurációju, a /II/ és /III/ általános képletű vegyületeket, ahol R_a, R₁ és R₂ a fenti, szobahőmérsékletnél alacsonyabb hőmérsékleten reagáltatjuk, majd a kapott /IV/ általános képletű vegyületet szobahőmérséklet és 100 °C között

melegítjük, és kívánt esetben /I/ általános képletű vegyületek előállítására ahol R hidroxilcsoport, és R_1 , R_2 , Y_a , Y_b , X_a , X_b a fenti, a kapott /V/ általános képletű vegyületet, ahol R_a jelentése 1-4 szénatomos alkoxycsoport, bórtribromiddal reagáltatjuk valamely közömbös oldószerben, vagy

c/ az /I/ általános képlet körébe tartozó /VI/ általános képletű hexahidrobenezopiranoxantenon-származékok előállítására, ahol R, R_1 és R_2 jelentése a fenti, egy olyan /V/ általános képletű vegyületet, ahol R_a jelentése R, és R_1 , R_2 , X_c és X_d a fenti, redukálunk, a redukciót platinadioxid jelenlétében véghez-
 zük, és a redukciós terméket piridiniumklórkromáttal, nátriumbikromáttal vagy káliumbikromáttal reagáltatjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti a/ eljárás fogatosítási módja az /I/ általános képlet szűkebb körét képező olyan /IV/ általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_a , R_1 és R_2 jelentése az 1. igénypontban megadott, X_c és X_d pedig α, α' - vagy α, β' -konfigurációban van, azzal jellemezve, hogy valamely /II/ általános képletű vegyületet egy /III/ általános képletű vegyülettel, ahol R_a , R_1 és R_2 jelentése a fenti, reagáltatunk pirrolidin vagy klór-atommal, brómatommal vagy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált pirrolidin és valamely 1-7 szénatomos karbonsav jelenlétében, közömbös oldószerben 0 °C és 65 °C közötti hőmérsékleten.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja azzal jellemezve, hogy a reakciót pirrolidin jelenlétében véghez-
 zük.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót ecetsav jelenlétében véghez-
 zük.

5. A 2. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót ecetsav jelenlétében véghez-
 zük.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót pirrolidin jelenlétében véghez-
 zük.

7. Az 1 - 6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót szobahőmérséklet és 65 °C között hajtjuk végre.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót 55 °C és 65 °C között véghez-
 zük.

9. Az 1 - 8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja azzal jellemezve, hogy a reakciót valamely közömbös oldószerben, előnyösen aromás oldószerben vagy éterben véghez-
 zük.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy közömbös oldószerként benzolt használunk.

11. Az 1. igénypont szerinti b/ eljárás, vagy a 2 - 6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja,

azzal jellemezve, hogy a reakciót $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és szobahőmérséklet között végezzük és olyan /V/ általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_a , R_1 és R_2 jelentése az 1. igénypontban megadott X_0 és X_d pedig α, α' -konfigurációban van, a kapott /IV/ általános képletű vegyületet szobahőmérséklet és $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ között melegítjük.

12. Az 1. igénypont szerinti a/ eljárás fogatosítási módja az /I/ általános képlet szűkebb körét képező /VI/ általános képletű vegyületek előállítására, ahol R , R_1 és R_2 jelentése az 1. igénypontban megadott, azzal jellemezve, hogy olyan /V/ általános képletű vegyületet, ahol R_a jelentése megegyezik R jelentésével, redukálunk, és adott esetben oxidálunk.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a redukciót katalitikus hidrogénezéssel végezzük.

14. A 13. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a katalitikus hidrogénezést Raney-nikkel jelenlétében végezzük.

15. A 13. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a katalitikus hidrogénezést platina-dioxid jelenlétében végezzük és a katalitikus hidrogénezési terméket piridiniumklórkromáttal, nátriumbikromáttal vagy káliumbikromáttal kezeljük.

16. A 13 - 15. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót $25-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on végezzük.

17. A 12. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a redukciót elektrolitikus redukció útján végezzük $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten szerves vagy szerves-vizes közegben higany-katód alkalmazásával valamely proton-forrás jelenlétében valamely fémsó, a kation-részben összesen 10 - 28 szénatomot tartalmazó kvaterner-ammóniumsó vagy a kation-részben 7 - 21 szénatomot tartalmazó tercier-aminsó, elektrolit alkalmazása mellett.

18. A 17. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy elektrolitként alkálifémsót használunk.

19. A 17. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy elektrolitként a 17. igénypontban megadott kvaterner-ammóniumsót vagy tercier-aminsót használunk.

20. A 19. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy elektrolitként a 17. igénypontban megadott kvaterner-ammóniumsót használunk.

21. A 20. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy elektrolitként tetrabutylammóniumsót használunk.

22. A 19. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy elektrolitként egy a 17. igénypontban megadott tercier-aminsót használunk.

23. A 22. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy elektrolitként tributilaminsót használunk.

24. A 17 - 23. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy protonforrásként olyan savat használunk, amelynek a pK_a értéke 2 és 6 között van.

25. A 24. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy 20 - 30 °C hőmérsékleten dolgozunk.

26. Az 1. igénypont szerinti a/ eljárás, vagy a 2 - 7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja az /I/ általános képlet szűkebb körét képező olyan /IV/ általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_a , R_1 és R_2 jelentése az 1. igénypontban megadott, X_c és X_d pedig α, β -konfigurációban van, azzal jellemezve, hogy valamely /II/ és /III/ általános képletű vegyületet, ahol R_a , R_1 és R_2 jelentése az előzőekben megadott, pirrolidin vagy klóratommal, brómatommal vagy 1 - 3 szénatomos alkil-csoporttal mono- vagy diszubsztituált pirrolidin és valamely 1 - 7 szénatomos karbonsav jelenlétében, közömbös oldószerben 0 °C és szobahőmérséklet között reagáltatunk egymással.

27. Az 1. igénypont szerinti a/ és b/ eljárások, vagy a 2 - 11. vagy 26. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja a /I/ általános képlet szűkebb körét képező olyan /IV/ vagy /V/ általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_a jelentése az 1. igénypontban megadott, R_1 és R_2 együtt pedig egy $-CH_2/n-$ láncot alkot, ahol n jelentése 4 és 6 közötti egész szám, azzal jellemezve, hogy valamely /II/ általános képletű vegyületet, ahol R_a jelentése az 1. igénypontban megadott, egy /III/ általános képletű vegyülettel, ahol R_1 és R_2 jelentése a fenti, reagáltatunk pirrolidin vagy klóratommal, brómatommal vagy 1 - 3 szénatomos alkil-csoporttal mono- vagy diszubsztituált pirrolidin és valamely 1 - 7 szénatomos karbonsav jelenlétében, közömbös oldószerben 0 °C és 65 °C közötti hőmérsékleten, és a /II/ és /III/ általános képletű vegyületek reakcióját szobahőmérséklet alatt végezzük, a /IV/ általános képletű vegyületet szobahőmérséklet és 100 °C között melegítjük és a megfelelő /V/ általános képletű vegyületet, ahol R_a , R_1 és R_2 jelentése a fenti, elkülönítjük.

28. A 12 - 25. igénypontok bármelyike szerinti eljárás az /I/ általános képlet szűkebb körét képező olyan /VI/ általános képletű vegyületek előállítására, ahol R jelentése az 1. igénypontban megadott, R_1 és R_2 pedig együtt egy $-CH_2/n-$ általános képletű láncot alkot, ahol n jelentése 4 és 6 közötti egész szám, azzal jellemezve, hogy valamely /V/ általános képletű vegyületet, ahol R_a , R_1 és R_2 jelentése a fenti, redukálunk, azzal a feltétellel, hogy - amennyiben a redukciót platínadioxid jelenlétében végeztük - a redukciós terméket tovább reagáltatjuk piridiniumklórkromáttal, nátriumbikromáttal vagy káliumbikromáttal.

29. Az 1. igénypont szerinti a/ és b/ eljárások vagy a 2 - 11. vagy 26. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatási módja az /I/ általános képlet szűkebb körét képező olyan /IV/ vagy /V/ általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_a jelentése az 1. igénypontban megadott, R_1 valamely 1 - 3 szénatomos alkil-csoport és R_2 metil-csoport, azzal jellemezve, hogy olyan /II/ általános képletű vegyületet, ahol R_a jelentése az 1. igénypontban megadott, egy /III/ általános képletű vegyülettel, ahol R_1 és R_2 jelentése a fenti, reagáltatunk, pirrolidin vagy klóratommal, brómatommal vagy 1 - 3 szénatomos alkil-csoporttal mono- vagy diszubsztituált pirrolidin és valamely 1 - 7 szénatomos karbonsav jelenlétében, közömbös oldószerben 0 °C és 65 °C közötti hőmérsékleten, és a /II/ és /III/ általános képletű vegyületek reakcióját szobahőmérsékletnél alacsonyabb hőmérsékleten végeztük, a kapott /IV/ általános képletű vegyületet szobahőmérséklet és 100 °C között melegítjük és a megfelelő /V/ általános képletű vegyületet, ahol R_a , R_1 és R_2 jelentése a fenti, elkülönítjük.

30. A 12 - 25. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatási módja az /I/ általános képlet szűkebb körét képező olyan /VI/ általános képletű vegyületek előállítására, ahol R jelentése az 1. igénypontban megadott, R_1 valamely 1 - 3 szénatomos alkil-csoport és R_2 metil-csoport, azzal jellemezve, hogy valamely /V/ általános képletű vegyület, ahol R_a , R_1 és R_2 jelentése a fenti, redukálunk, azzal a feltétellel, hogy - amennyiben a redukciót platínadioxid jelenlétében végezzük - a redukációs terméket tovább reagáltatjuk piridiniumklórkromáttal, nátriumbikromáttal vagy káliumbikromáttal.

31. Az 1. igénypont szerinti a/ és b/ eljárások, vagy a 2 - 11. vagy 26. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatási módja az /I/ általános képlet szűkebb körét képező olyan /IV/ vagy /V/ általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_a jelentése az 1. igénypontban megadott, R_1 és R_2 mindegyike metil-csoport, azzal jellemezve, hogy olyan /II/ általános képletű vegyületet, ahol R_a jelentése az 1. igénypontban megadott, egy /III/ általános képletű vegyülettel, ahol R_1 és R_2 jelentése a fenti, reagáltatunk pirrolidin vagy klóratommal, brómatommal vagy 1 - 3 szénatomos alkil-csoporttal mono- vagy diszubsztituált pirrolidin és valamely 1 - 7 szénatomos karbonsav jelenlétében, közömbös oldószerben, 0 °C és 65 °C közötti hőmérsékleten, és a /II/ és /III/ általános képletű vegyületek reakcióját szobahőmérséklet alatti hőmérsékleten végeztük, a kapott /IV/ általános képletű vegyületet szobahőmérséklet és 100 °C között melegítjük és a megfelelő /V/ általános képletű vegyületet, ahol R_a , R_1 és R_2 jelentése a fenti, elkülönítjük.

32. A 12 - 25. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatási módja az /I/ általános képlet szűkebb körét képező olyan /VI/ általános képletű vegyületek előállítására, ahol R jelentése az 1. igénypontban megadott, R_1 és R_2 mindegyike pedig metil-csoport, azzal jellemezve, hogy valamely /V/ általános képletű vegyületet, ahol R_a , R_1 és R_2 jelentése a fenti,

redukálunk, azzal a feltétellel, hogy - amennyiben a redukciót platinadioxid jelenlétében végezzük - a redukciós terméket tovább reagáltatjuk piridiniumklórkromáttal, nátriumbikromáttal vagy káliumbikromáttal.

33. Az 1. igénypont szerinti a/ és b/ eljárások, vagy a 2 - 11, 26 - 27, 29. vagy 31. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja az /I/ általános képlet szűkebb körét képező olyan /IV/ vagy /V/ általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_a metoxi-csoport, R_1 és R_2 jelentése pedig az 1. igénypontban megadott, azzal jellemezve, hogy olyan /II/ általános képletű vegyületet, ahol R_a metoxi-csoport, egy /III/ általános képletű vegyülettel, ahol R_1 és R_2 jelentése a fenti, reagáltatunk pirrolidin vagy klóratommal, brómatommal vagy 1 - 3 szénatomos alkil-csoporttal mono- vagy diszubsztituált pirrolidin és valamely 1 - 7 szénatomos karbonsav jelenlétében, közömbös oldószerben, 0 °C és 65 °C közötti hőmérsékleten, és a /II/ és /III/ általános képletű vegyületek reakcióját szobahőmérséklet alatti hőmérsékleten végeztük, a kapott /IV/ általános képletű vegyületet szobahőmérséklet és 100 °C között melegítjük.

34. A 12 - 25, 28, 30. vagy 32. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja az /I/ általános képlet szűkebb körét képező olyan /VI/ általános képletű vegyületek előállítására, ahol R jelentése metoxi-csoport, R_1 és R_2 jelentése pedig az előző igénypontokban megadott, azzal jellemezve, hogy valamely /V/ általános képletű vegyületet, ahol R_a metoxi-csoport, redukálunk, és amennyiben a redukciót platinadioxid jelenlétében végezzük, a kapott redukciós terméket piridiniumklórkromáttal, nátriumbikromáttal vagy káliumbikromáttal tovább reagáltatjuk.

35. Az 1. igénypont szerinti a/ és b/ eljárások, vagy a 2 - 11, 26 - 27, 29. vagy 31. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja az /I/ általános képlet szűkebb körét képező olyan /IV/ vagy /V/ általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_a etoxi-csoport, R_1 és R_2 jelentése pedig az 1. igénypontban megadott, azzal jellemezve, hogy olyan /II/ általános képletű vegyületet, ahol R_a etoxi-csoport, egy /III/ általános képletű vegyülettel, ahol R_1 és R_2 jelentése a fenti, reagáltatunk pirrolidin vagy klóratommal, brómatommal vagy 1 - 3 szénatomos alkil-csoporttal mono- vagy diszubsztituált pirrolidin és valamely 1 - 7 szénatomos karbonsav jelenlétében, közömbös oldószerben, 0 °C és 65 °C közötti hőmérsékleten, és a /II/ és /III/ általános képletű vegyületek reakcióját szobahőmérséklet alatti hőmérsékleten végeztük, a kapott /IV/ általános képletű vegyületet szobahőmérséklet és 100 °C között melegítjük.

36. A 12 - 25, 28, 30. vagy 32. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja az /I/ általános képlet szűkebb körét képező olyan /VI/ általános képletű vegyületek előállítására, ahol R jelentése etoxics csoport, R_1 és R_2 jelentése pedig az 1. igénypontban megadott, azzal jellemezve, hogy

valamely /V/ általános képletű vegyületet, ahol R_a etoxi-csoport, redukálunk, és amennyiben a redukciót platinadioxid jelenlétében végezzük, a kapott redukciós terméket piridiniumklórkromáttal, nátriumbikromáttal vagy káliumbikromáttal tovább reagáltatjuk.

37. Az 1. igénypont szerinti a/ és b/ eljárások, vagy a 2 - 11, 26 - 27, 29. vagy 31. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja az /I/ általános képlet szűkebb körét képező olyan /IV/ vagy /V/ általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_a ciano-csoport, R_1 és R_2 jelentése pedig az 1. igénypontban megadott, azzal jellemezve, hogy olyan /II/ általános képletű vegyületet, ahol R_a ciano-csoport, egy /III/ általános képletű vegyülettel, ahol R_1 és R_2 jelentése a fenti, reagáltatunk pirrolidin vagy klóratommal, brómatommal vagy 1 - 3 szénatomos alkil-csoporttal mono- vagy diszubsztituált pirrolidin és valamely 1 - 7 szénatomos karbonsav jelenlétében, közömbös oldószerben 0 °C és 65 °C közötti hőmérsékleten, és a /II/ és /III/ általános képletű vegyületek reakcióját szobahőmérséklet alatti hőmérsékleten végeztük, a kapott /IV/ általános képletű vegyületet szobahőmérséklet és 100 °C között melegítjük.

38. A 12 - 25, 28, 30. vagy 32. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja az /I/ általános képlet szűkebb körét képező olyan /VI/ általános képletű vegyületek előállítására, ahol R jelentése cianocsoport, míg R_1 és R_2 az 1. igénypontban megadott jelentésű, azzal jellemezve, hogy valamely /V/ általános képletű vegyületet, ahol R_a ciano-csoport, redukálunk, és amennyiben a redukciót platinadioxid jelenlétében végezzük, a kapott redukciós terméket piridiniumklórkromáttal, nátriumbikromáttal vagy káliumbikromáttal tovább reagáltatjuk.

39. Az 1. igénypont szerinti a/ és b/ eljárások, vagy a 2 - 11, 26 - 27, 29. vagy 31. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja az /I/ általános képlet szűkebb körét képező olyan /IV/ vagy /V/ általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_a hidrogénatom, R_1 és R_2 jelentése pedig az 1. igénypontban megadott, azzal jellemezve, hogy olyan /II/ általános képletű vegyületet, ahol R_a hidrogénatom, egy /III/ általános képletű vegyülettel, ahol R_1 és R_2 jelentése a fenti, reagáltatunk pirrolidin vagy klóratommal, brómatommal vagy 1-3 szénatomos alkil-csoporttal mono- vagy diszubsztituált pirrolidin és valamely 1 - 7 szénatomos karbonsav jelenlétében, közömbös oldószerben 0 °C és 65 °C közötti hőmérsékleten, és a /II/ és /III/ általános képletű vegyületek reakcióját szobahőmérséklet alatti hőmérsékleten végeztük, a kapott /IV/ általános képletű vegyületet szobahőmérséklet és 100 °C között melegítjük.

40. A 12 - 25, 28, 30. vagy 32. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja az /I/ általános képlet szűkebb körét képező olyan /VI/ általános képletű vegyületek előállítására, ahol R jelentése hidrogénatom, míg R_1 és R_2 az 1. igénypontban megadott jelentésű, azzal jellemezve, hogy valamely /V/ általános képletű vegyületet, ahol R_a hidrogénatom, redukálunk, és amennyiben a redukciót platinadioxid jelenlétében

végezzük, a kapott redukciós terméket piridiniumklórkromáttal, nátriumbikromáttal vagy káliumbikromáttal tovább reagáltatjuk.

41. Az 1. igénypont szerinti a/ és b/ eljárások és a 2 - 11, 26 - 27, 29. vagy 31. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatosítási módja az /I/ általános képlet szűkebb körét képező olyan /V/ általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_a jelentése megegyezik R jelentésével és az R hidroxil-csoportot képvisel, R_1 és R_2 jelentése pedig az 1. igénypontban megadott, azzal jellemezve, hogy olyan /II/ általános képletű vegyületet, ahol R_a metoxi-csoport, egy olyan /III/ általános képletű vegyülettel^a reagáltatunk, ahol R_1 és R_2 jelentése a fenti, pirrolidin vagy klóratommal, brómatommal vagy 1 - 3 szénatomos alkil-csoporttal mono- vagy diszubsztituált pirrolidin és valamely 1 - 7 szénatomos karbonsav jelenlétében, közömbös oldószerben 0 °C és 65 °C közötti hőmérsékleten, és a /II/ és /III/ általános képletű vegyületek reakcióját szobahőmérséklet alatti hőmérsékleten végeztük, a kapott /IV/ általános képletű vegyületet szobahőmérséklet és 100 °C között melegítjük, és a keletkező /V/ általános képletű vegyületet, ahol R metoxi-csoport bórtribromiddal reagáltatjuk valamely közömbös oldószerben.

42. A 12 - 25, 28, 30, vagy 32. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatosítási módja az /I/ általános képlet szűkebb körét képező olyan /VI/ általános képletű vegyületek előállítására, ahol R jelentése hidroxil-csoport, míg R_1 és R_2 az 1. igénypontban megadott jelentésű, azzal jellemezve, hogy valamely /V/ általános képletű vegyületet, ahol R hidroxil-csoport, redukálunk, és amennyiben a redukciót platínadioxid jelenlétében végezzük, a kapott redukciós terméket piridiniumklórkromáttal, nátriumbikromáttal vagy káliumbikromáttal tovább reagáltatjuk.

43. Az 1 - 10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatosítási módja /5a α , 6a α /-6,6a-dihidro-6,6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano [3,2-b] xantén-13-on előállítására, azzal jellemezve, hogy szalicilaldehidet 4,4-dimetil-2,5-ciklohexadienonnal reagáltatunk környezeti hőmérséklet és 60 °C között.

44. A 12 - 14. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatosítási módja /5a α , 6a α , 12a α , 13a α /-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-6,6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano [3,2-b] xantén-13-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /5a α , 6a α /-6,6a-dihidro-6,6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano [3,2-b] xantén-13-ont katalitikusan hidrogenezünk.

45. Az 1 - 10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatosítási módja /5a α , 6a α /-6,6a-dihidro-3,9-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano [3,2-b] xantén-13-on előállítására, azzal jellemezve, hogy 4-metoxiszalicilaldehidet 4,4-dimetil-2,5-ciklohexadienonnal reagáltatunk környezeti hőmérséklet és 55 °C között.

46. Az 1 - 10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatósítási módja /5a α , 6a α /-6, 6a-dihidro-4, 8-dimetoxi-6, 6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano [3, 2-b] xantén-13-on előállítására, azzal jellemezve, hogy 3-metoxiszalicilaldehidet 4, 4-dimetil-2, 5-ciklohexadienonnal reagáltatunk környezeti hőmérséklet és 60 C° között.

47. A 12 - 14. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatósítási módja /5a α , 6a α , 12a β , 13 β /-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-3, 9-dimetoxi-6, 6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano [3, 2-b] xantén-13-on vagy /5a α , 6a α , 12a α , 13a α /-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-3, 9-dimetoxi-6, 6-dimetil-5aH, 13H-/1/-benzopirano [3, 2-b] xantén-13-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /5a α , 6a α /-6, 6a-dihidro-3, 9-dimetoxi-6, 6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano [3, 2-b] xantén-13-ont katalitikusan hidrogénezünk.

48. Az 1 - 10. vagy 41. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatósítási módja /5a α , 6a α /-6, 6a-dihidro-4, 8-dihidrox-6, 6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano [3, 2-b] xantén-13-on előállítására, azzal jellemezve, hogy 3-metoxi-szalicilaldehidet 4, 4-dimetil-2, 5-ciklohexadienonnal reagáltatunk és a kapott terméket tovább reagáltatjuk bórtribomiddal.

49. A 12 - 14. vagy 42. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatósítási módja /5a α , 6a α , 12a α , 13a α /-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4, 8-dihidrox-6, 6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano [3, 2-b] xantén-13-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /5a α , 6a α /-6, 6a-dihidro-4, 8-dihidrox-6, 6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano [3, 2-b] xantén-13-ont katalitikusan hidrogénezünk.

50. A 12 - 14. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatósítási módja /5a α , 6a α , 12a α , 13a α /-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4, 8-dietoxi-6, 6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano [3, 2-b] xantén-13-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /5a α , 6a α /-6, 6a-dihidro-4, 8-dietoxi-6, 6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano [3, 2-b] xantén-13-ont katalitikusan hidrogénezünk.

51. A 12 - 13. vagy 15. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatósítási módja /5a α , 6a α , 12a α , 13a α /-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4, 8-dimetoxi-6, 6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano [3, 2-b] xantén-13-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /5a α , 6a α /-6, 6a-dihidro-4, 8-dimetoxi-6, 6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano [3, 2-b] xantén-13-ont katalitikusan hidrogénezünk, és a kapott terméket tovább reagáltatjuk piridiniumklórkromáttal.

52. A 12 - 14. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatósítási módja /5a α , 6a α , 12a α , 13a α /-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4, 8-dimetoxi-6, 6-dimetil-5aH, 13H-/1/-benzopirano [3, 2-b] xantén-13-on vagy /5a α , 6a α , 12a β , 13a β /-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4, 8-dimetoxi-6, 6-dimetil-5aH-13H-/1/ benzopirano [3, 2-b] xantén-13-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /5a α , 6a α /-6, 6a-dihidro-4, 8-dimetoxi-6, 6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano [3, 2-b] xantén-13-ont katalitikusan hidrogénezünk.

53. Az 1 - 10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatósítási módja /5a α , 6a α /-6, 6a-dihidro-4, 8-dimetoxi-6 β -metil-6 α -etil-5aH, 13H-/1/benzopirano [3, 2-b] xantén-13-on előállítására, azzal jellemezve, hogy 3-metoxiszalicilaldehidet

4-etil-4-metil-2,5-ciklohexadienonnal reagáltatunk környezeti hőmérséklettől 53 °C-ig terjedő hőmérséklettartományban.

54. A 12 - 13. vagy 15. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja /5a α ,6a α ,12a α ,13 α /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6 β -metil-6 α -etil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /5a α ,6a α /-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6 β -metil-6 α -etil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-ont katalitikusan hidrogénezünk és a kapott terméket tovább reagáltatjuk nátriumbikromáttal.

55. Az 1 - 6.vagy 9. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja /5a α ,6a β /-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on előállítására, azzal jellemezve, hogy 3-metoxi-szalicilaldehidet 4,4-dimetil-2,5-ciklohexadienonnal reagáltatunk 0 °C és környezeti hőmérséklet között.

56. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja /5a α ,6a α /-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /5a α ,6a β /-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-ont valamely aromás oldószerben visszafolyatás közben melegítünk.

57. A 12, 17, 19. vagy 22 - 24. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja /5a α ,6a α ,12 α ,13a α /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /5a α ,6a α /-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-ont elektrolitikusan redukálunk tributilamin-p-toluolszulfonát és benzoészav jelenlétében.

58. A 12, 17 - 18. vagy 24. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja /5a α ,6a α ,12 β ,13 β /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /5a α ,6a α /-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-ont elektrolitikusan redukálunk litiumperklorát és ecetsav jelenlétében.

59. A 12, 17, 19 - 21, vagy 24. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja /5a α ,6a α ,12a α ,13a α /-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /5a α ,6a α /-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-ont elektrolitikusan redukálunk tributilammóniumperklorát és benzoészav jelenlétében.

60. A 12, 17, 19 - 21 vagy 24. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja /5a α ,6a α ,12 α ,13a α /6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /5a α ,6a α /-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-/1/benzopirano[3,2-b]xantén-13-ont elektrolitikusan redukálunk tetrabutilammóniumklorid és ecetsav jelenlétében.

61. A 12, 17, 19 - 20 vagy 24. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatási módja /5a α , 6a α , 12a α , 13a α /-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4, 8-dimetoxi-6, 6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano [3, 2-b] xantén-13-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /5a α , 6a α /-6, 6a-dihidro-4, 8-dimetoxi-6, 6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano [3, 2-b] xantén-13-ont elektrolitikusan redukálunk tetra-n-hexilammoniumklorid és ecetsav jelenlétében.

62. A 12, 17, 19 - 20 vagy 24. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatási módja /5a α , 6a α , 12a α , 13a α /-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4, 8-dimetoxi-6, 6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano [3, 2-b] xantén-13-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /5a α , 6a α /-6, 6a-dihidro-4, 8-dimetoxi-6, 6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano [3, 2-b] xantén-13-ont elektrolitikusan redukálunk metiltrioktilammoniumklorid és ecetsav jelenlétében.

63. A 12, 17, 19, 22 vagy 24. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatási módja /5a α , 6a α , 12a α , 13a α /-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4, 8-dimetoxi-6, 6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano [3, 2-b] xantén-13-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /5a α , 6a α /-6, 6a-dihidro-4, 8-dimetoxi-6, 6-dimetil-5aH, 13H-/1/benzopirano [3, 2-b] xantén-13-ont elektrolitikusan redukálunk N,N-diizopropiletilamintozilát és ecetsav jelenlétében.

2 db rajz

2/1

