



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 08.02.78 (P.204508)

Pierwszeństwo: 26.05.77 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 02.01.79

Opis patentowy opublikowano: 30.09.1981

Int: Cl.³ C07D 493/04
C07D 311/78

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych sześciowodorobenzopiranoksantenonów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych sześciowodorobenzopiranoksantenonów, znajdujących zastosowanie jako środki przeciwandrogenowe.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nową grupę związków, posiadających aktywność przeciwandrogenową. Androgeny są substancjami aktywnymi, które powodują pojawienie się drugorzędowych cech płciowych u mężczyzn. Chociaż substancje te mają oczywiste duże znaczenie fizjologiczne, mogą one wywoływać różne niepożądane działania uboczne. Dlatego też byłoby bardzo korzystne profilaktyczne lub terapeutyczne eliminowanie lub zmniejszanie do minimum tego działania.

Na przykład, pobudzające działanie androgenów na gruczoł krokowy znane jest od wielu dziesiętników lat. Patogeneza łagodnego rozrostu prostaty (BPH) i/lub nowotworu prostaty (PC) nie jest w pełni rozpoznana, jednakże przyjmuje się, że oba zespoły znajdują się pod wpływem androgenów.

Ponadto, przypuszcza się, że trądzik, schorzenia zapalne wywołane przez gruczoły łojowe i obserwowane głównie u dorastających chłopców, jest zależne od wydzielania łoju, które z kolei zależy od działania androgenów. Do innych stanów zależnych od androgenów należy nadmierne owłosienie i pewne typy nowotworów, w tym nowotwór piersi.

Androgeny są steroidowymi czynnikami hormonalnymi. Aktywność androgenów próbowano przez pewien czas regulować drogą podawania innych steroidów. Chociaż podawanie tych steroidów może skutecznie obniżać działanie androgenów, jednakże z reguły towarzyszą temu niepożądane działania uboczne, co ogranicza ich użyteczność. Na przykład, octan cyproteronu jest silnie działającym

2

steroidowym środkiem przeciwandrogenowym. Chociaż klinicznie wykazano jego skuteczność przeciw łagodnemu rozrostowi prostaty, jak również wobec nowotworu prostaty, nie jest on rutynowo stosowany do leczenia ludzi z powodu ubocznych działań hormonalnych. Są wzmianki, że powoduje on zanikanie funkcji gruczołu nadnercza jak również, że wywiera silne uboczne działanie przedciążowe.

Dlatego też jest wysoce korzystne odkrycie substancji o strukturze niesterydowej, które wykazywałyby działanie przeciwandrogenowe. Taką grupę związków wytwarza się sposobem według wynalazku. Znana jest bardzo ograniczona ilość niesterydowych związków o działaniu przeciwandrogenowym.

W opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3857953 przedstawiono grupę aryldenocykloalkanonów. Są to związki niesterydowe, wykazujące aktywność przeciwandrogenową.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe benzopiranoksantenony o ogólnym wzorze 1, w którym każdy R oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, alkoksylową o 1—4 atomach węgla, hydroksylową, cyjanową lub atom chlorowca, przy czym obydwa podstawniki R są identyczne i rozmieszczone symetrycznie, R₁ oznacza grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, a R₂ oznacza grupę metylową lub R₁ i R₂ tworzą razem grupę o wzorze -(CH₂)_n, w którym n oznacza liczbę całkowitą 4—6, a X_a, X_b, X_c, X_d, Y_a i Y_b oznaczają atom wodoru z tym, że obydwa X_c i X_d mają konfigurację α, obydwa X_a i X_b mają konfigurację α lub β, a R₁, jeśli oznacza grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, ma konfigurację α.

Sposób według wynalazku polega na tym, że redukuje się nowy związek o ogólnym wzorze 5, w którym R , R_1 , R_2 , X_c i X_d mają wyżej podane znaczenie, przy czym jeżeli redukcję prowadzi się w obecności dwutlenku platyny, produkt redukcji poddaje się dalszej reakcji z chlorochromianem pirydynowym, dwuchromianem sodowym lub dwuchromianem potasowym.

Nowe związki wyjściowe o ogólnym wzorze 5 wytwarza się w procesie polegającym na reakcji 2-hydroksybenzaldehydu o wzorze 2, w którym R_a oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, alkoksylową o 1—4 atomach węgla, cyjanową lub atom chlorowca, z cykloheksadienem-2,5 o wzorze 3, w obecności pirolidyny ewentualnie jedno- lub dwupodstawionej atomami chloru, bromu lub grupami alkilowymi o 1—3 atomach węgla oraz kwasu karboksylowego o 1—7 atomach węgla, w obojętnym rozpuszczalniku i w temperaturze 0—65°C. W reakcji tej otrzymuje się dwuwodorobenzopiranoksantenon o wzorze 4, w którym R_a , R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a X_c i X_d mają konfigurację α , α lub α , β .

Jeśli reakcję związków o wzorze 2 i 3 prowadzi się w temperaturze niższej od temperatury otoczenia, związek o wzorze 4 ogrzewa się do temperatury pomiędzy temperaturą otoczenia i 100°C otrzymując odpowiedni związek o wzorze 5, w którym R ma znaczenie podane dla R_a , a X_c i X_d mają konfigurację α , α .

W przypadku wytwarzania związku o wzorze 5, w którym R oznacza grupę hydroksylową, związek o wzorze 4, w którym R_a oznacza grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla poddaje się reakcji z trójbromkiem boru w obojętnym rozpuszczalniku, otrzymując odpowiedni związek o wzorze 5, w którym R oznacza grupę hydroksylową.

W związkach o wzorze 1, atom węgla w pozycji 6 uzupełnia pierścień spiranowy pomiędzy atomami węgla w pozycji 5 i 7 lub jest podstawiony grupą metylową (R_2) i grupą R_1 oznaczającą alkil o 1—3 atomach węgla.

Określenie grupa alkilowa o 1—3 atomach węgla oznacza grupę metylową, etylową, n-propylową lub izopropylową. Korzystnie, R_1 oznacza grupę metylową i w tym przypadku związek jest pochodną 6,6-dwumetylową. Jeśli natomiast R_1 oznacza grupę alkilową inną niż metylowa, podstawnik przy atomie węgla w pozycji 6 są różne i dlatego możliwy jest więcej niż jeden izomer. W takich przypadkach do związków wytwarzanych sposobem według wynalazku należą te, w których grupa metylowa R_2 zajmuje zwykle pozycję aksjalną w stosunku do pierścienia, a grupa R_1 pozycję ekwatorialną.

W powyższych wzorach, podstawnik R oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, alkoksylową o 1—4 atomach węgla, hydroksylową, cyjanową lub atom chlorowca.

Określenie grupa alkilowa o 1—4 atomach węgla oznacza grupę metylową, etylową, n-propylową, izopropylową, n-butyłową, izobutyłową, II-rz.-butylową i III-rz.-butylową.

Określenie grupa alkoksylowa o 1—4 atomach węgla oznacza grupę metoksylową, etoksylową, n-propoksylową, izopropoksylową, n-butoksylową, izobutoksylową, II-rz.-butoksylową i III-rz.-butoksylową.

Określenie chlorowlec oznacza atom chloru, fluoru i bromu. Z powyższych grup, podstawnik R korzystnie oznacza atom wodoru, grupę metoksylową, etoksylową lub cyjanową.

W każdym ze związków wytwarzanych sposobem według wynalazku podstawnik R występuje w dwóch pozycjach: W każdym poszczególnym związku R w obu pozycjach

cząsteczki oznacza taką samą grupę. Ponadto, w każdym z poszczególnych związków grupy te są rozmieszczone symetrycznie i znajdują się w pozycjach 2 i 10, 3 i 9 lub 4 i 8.

Dwuwodorobenzopiranoksantenony o wzorze 4, w których atomy wodoru w pozycji 5a i 6a znajdują się względem siebie w położeniu trans, to znaczy takie, w których jeden atom wodoru ma położenie α , a drugi atom wodoru ma położenie β , ulegają łatwo epimeryzacji do dwuwodorobenzopiranoksantenonów o wzorze 5 na drodze prostego ogrzewania w temperaturze wyższej od temperatury pokojowej.

Sześciowodorobenzopiranoksantenony o ogólnym wzorze 1 różnią się od związków dwuwodorowych uwodornieniem podwójnych wiązań w pozycjach 12 i 13a. Uwodornione produkty o wzorze 1 zawierają atomy wodoru w pozycjach 5a, 6a, 12, 12a, 13a i 14. Konfiguracja przestrzenna atomów wodoru w pozycjach 5a, 6a, 12a, 13a względem siebie jest zasadniczym czynnikiem, określającym przynależność do związków wytwarzanych sposobem według wynalazku. Dwie z różnych konfiguracji przestrzennych możliwych dla powyższych czterech atomów wodoru, dają wytwarzane związki.

W zakresie związków wytwarzanych sposobem według wynalazku wchodzi związek zawierające ugrupowania o wzorach 6 i 7. Ze wzorów tych widać, że do sześciowodorobenzopiranoksantenonów o wzorze 1 należą te związki, w których (1) atomy wodoru w pozycjach 5a i 6a są położone cis względem siebie i (2) atomy wodoru w pozycjach 12a i 13a są również położone cis względem siebie.

Oprócz powyższych ograniczeń, dotyczących konfiguracji przestrzennej związków o wzorze 1, występują także inne ograniczenia. Podstawnik R_1 może oznaczać grupę alkilową o 1—3 atomach węgla.

W przypadku, gdy R_1 oznacza grupę metylową, związek jest pochodną 6,6-dwumetylową i nie występują wtedy inne problemy związane z konfiguracją przestrzenną. Jednakże jeśli R_1 oznacza grupę inną niż metylowa, otrzymuje się pochodną 6-metylo-6-etylową, 6-metylo-6-n-propylową lub 6-metylo-6-izopropylową.

Wszystkie powyższe pochodne reprezentują związek o ogólnym wzorze 1, z tym, że ograniczają się one do takich w których R_1 zajmuje położenie ekwatorialne w stosunku do pierścienia, a grupa metylowa R_2 położenie aksjalne w stosunku do pierścienia. Innymi słowy, do związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, w których R_1 oznacza grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, inną niż metylowa, należą także, w których atomy wodoru w pozycjach 5a i 6a oraz grupa R_1 mają położenie α .

Pierwszym etapem syntezy związków wyjściowych jest reakcja pomiędzy związkami o wzorze 2 i 3. Jeśli reakcję prowadzi się w temperaturze otoczenia lub niższej, produktem jest głównie mieszanina izomerów optycznych 5a α , 6a β oraz 5a β , 6a α związku o wzorze 4. Są one użytecznymi półproduktami i po poddaniu działaniu temperatury wyższej od temperatury otoczenia ulegają przegrupowaniu do izomeru 5a α , 6a α związku o wzorze 5.

W przypadku, gdy kondensację 2-hydroksybenzaldehydu z podstawionym w pozycji 4 cykloheksadien-5,2-onem prowadzi się w temperaturze wyższej od temperatury otoczenia, zwykle w zakresie 55—65°C, z mieszaniny reakcyjnej wyodrębnia się bezpośrednio izomer 5a α , 6a α . Jak widać z produktów otrzymywanych w powyższej reakcji stosunek molowy 2-hydroksybenzaldehydu do

podstawionego w pozycji 4 cykloheksadien-2,5-onu powinien wynosić co najmniej 2:1.

Kondensację można prowadzić w dowolnym rozpuszczalniku, obojętnym w stosunku do reagentów i zapewniającym wystarczającą ich rozpuszczalność. W przypadku, gdy pożądana jest epimeryzacja pozwalająca na bezpośrednie wyodrębnianie izomeru 5aa, 6aa, temperatura wrzenia rozpuszczalnika musi być dostatecznie wysoka dla osiągnięcia takiego wyniku, to znaczy temperatura wrzenia musi być wyższa od temperatury pokojowej, jeśli stosuje się ciśnienie otoczenia. Do typowych stosowanych rozpuszczalników należą węglowodory aromatyczne, takie jak benzen, toluen i podobne oraz estry takie jak czterowodorofuran.

W reakcji stosuje się kwas karboksylowy o 1—7 atomach węgla, na ogół w ilości co najmniej równomolowej w stosunku do ilości aldehydu. Typowymi kwasami karboksylowymi są takie jak kwas octowy, propionowy, masłowy i benzoowy, przy czym korzystny jest kwas octowy. Poza tym w reakcji stosuje się piroolidynę lub podstawioną piroolidynę taką jak 2-metylopiroolidyna, 3-chloropiroolidyna, 2,3-dwubromopiroolidyna i 3-propylopiroolidyna. Korzystną aminą jest piroolidyna.

W celu przeprowadzenia kondensacji, reagenty miesza się w wybranym rozpuszczalniku. Kolejność dodawania reagentów nie ma zasadniczego znaczenia, jednakże zwykle cykloheksadienon dodaje się ostatni. Reakcję prowadzi się w ustalonej temperaturze i wyodrębnia produkt zwykłymi sposobami.

Jako związki wyjściowe stosuje się aldehyd salicylowy lub podstawiony aldehyd salicylowy o wzorze 2 i podstawiony w pozycji 4 cykloheksadien-2,5-on o wzorze 3.

Aldehyd salicylowy oraz aldehydy salicylowe podstawione w pozycji 3, 4 lub 5 otrzymuje się znanymi sposobami. Można je na przykład otrzymywać w reakcji Reimer-Tiemanna, polegającej na działaniu na odpowiednio podstawiony fenol chloroformem i wodorotlenkiem metalu alkalicznego, zwłaszcza wodorotlenkiem sodu.

Dienon można otrzymywać w jednej z dwóch stosunkowo złożonych reakcji. Wytwarzanie podstawionych w pozycji 4 cykloheksanonów z ketonu metylowowinyloвого i odpowiedniego aldehydu jest znane i opisane przez E.L. Eliela i C. Lukacha w *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 5986 (1957). I. Chana i W. W. Epsteina w *Org. Syn.* 53, 48 (1973) i C. H. Heathcocka i współpracowników w *Tetrahedron Letters*, 4995 (1971).

Kondensacja ketonu metylowowinyloвого jest łatwa do kontrolowania. Na ogół stosuje się równomolowe ilości ketonu metylowowinyloвого i aldehydu lub umiarkowany nadmiar do około 10% aldehydu, przy czym proces korzystnie prowadzi się w warunkach kwaśnych. Kondensacja jest reakcją egzotermiczną.

Przekształcenie podstawionego w pozycji 4 cykloheksanonu w żądany produkt można prowadzić dwoma metodami. Bezpośrednie przekształcenie polega na odwodornianiu za pomocą dwuchlorodwucyanochinonu sposobem opisanym przez H. E. Zimmermana i współpracowników w *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 3653 (1971). Ewentualnie, przekształcanie można prowadzić metodą niebezpośrednią w cyklu reakcji opisanych przez H. Plieningera i współpracowników w *Chem. Ber.*, 94, 2115 (1961). Proces ten polega na tym, że na podstawiony w pozycji 4 cykloheksanon działa się octanem propen-2-ylu w warunkach kwaśnych, otrzymując podstawiony w pozycji 5 2-acetoksycykloheksadien-1,3. Na związek ten działa się N-bromoimidem kwasu bursztynowego, otrzymując podstawiony w pozycji 4 6-bromocyklo-

heksen-2-on, z którego odszczepia się bromowodór za pomocą sześciometylotrójamidu kwasu fosforowego i otrzymuje się żądany cykloheksadienon.

Związki o wzorze 5, w którym R oznacza grupę hydroksylową, wytwarza się drogą odmetylowania odpowiednich związków, w których R lub R_a oznacza grupę metoksyłową. Odmetylowanie prowadzi się działając na pochodną dwumetyksylową trójbromkiem boru. W typowym przypadku, do mieszaniny pochodnej dwumetyksylowej w obojętnym rozpuszczalniku dodaje się trzy równoważniki molowe trójbromku boru. Dodawanie przeprowadza się możliwie jak najszybciej, utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej w granicach 0°C. Po zakończeniu dodawania, temperaturę doprowadza się do pokojowej i pozostawia w tych warunkach w ciągu 4—16 godzin. Wyodrębnianie produktu polega na tym, że mieszaninę dodaje się do lodowato zimnej wody, a następnie ekstrahuje odpowiednim rozpuszczalnikiem, takim jak na przykład chlorek metylenu lub octan etylu.

Związki o wzorze 5, w którym R oznacza grupę alkoksylową można również otrzymywać ze związków, w których R oznacza grupę hydroksylową. Pochodne hydroksylowe poddaje się reakcji z dużym nadmiarem węgla potasowego i odpowiednim bromkiem alkilu, w obecności sześciometylotrójamidu kwasu fosforowego, który służy także jako rozpuszczalnik. Reakcję prowadzi się w temperaturze podwyższonej 50—100°C, w ciągu 1—20 godzin.

Sześciowodorobenzopiranoksantenony o wzorze 1 wytwarza się na drodze redukcji dwuwodorobenzopiranoksantenonów. Można stosować redukcję katalityczną. Redukcję można na przykład prowadzić w odpowiednim rozpuszczalniku, nad katalizatorem, takim jak nikiel Raneya, pallad na węglu, dwutlenek platyny, platyna na węglu lub podobny. Redukcję prowadzi się na ogół w temperaturze pokojowej lub nieco podwyższonej 25—50°C pod ciśnieniem do około 2,1—4,2 atm. Redukcja katalityczna trwa zwykle od około 4—48 godzin, najczęściej 24 godziny. Redukcję można prowadzić pod ciśnieniem atmosferycznym, ale wtedy czas jej trwania bardzo się wydłuża.

Redukcję prowadzi się w obecności rozpuszczalnika. Do typowych rozpuszczalników należą estry, takie jak czterowodorofuran, estry, takie jak octan etylu, węglowodory, takie jak benzen i toluen, alkohole, takie jak metanol i etanol. Najbardziej korzystnym rozpuszczalnikiem jest eter, zwłaszcza czterowodorofuran.

Katalizator stosuje się na ogół w ilości wynoszącej 10—100% wagowych w stosunku do dwuwodorobenzopiranoksantenonu. Z reguły stosuje się większą ilość nikielu Raneya niż katalizatorów platynowych lub palladowych.

W procesie redukcji może powstawać mieszanina epimerycznych ketonów. Chociaż atomy wodoru przyłączone w pozycjach 12a i 13a zajmują pozycję cis względem siebie to mogą one mieć konfigurację zarówno α, jak i β względem atomów wodoru obecnych w pozycjach 5a i 6a. Jeśli stosuje się nikiel Raneya lub pallad, otrzymuje się mieszaninę epimerów w stosunku wynoszącym w przybliżeniu 80:20, w której głównym składnikiem jest izomer 12aa, 13aa. Jeśli jako katalizator stosuje się platynę, produktem jest prawie wyłącznie izomer 12aa, 13a.

Podczas redukcji katalitycznej może zachodzić co najmniej częściowo redukcja grupy keto w pozycji 13 z wytworzeniem odpowiedniej pochodnej hydroksylowej. Otrzymuje się więc różne ilości odpowiedniego alkoholu. W przypadku stosowania nikielu Raneya i palladu nadmierna redukcja zachodzi około 30—50%. W przypadku katalizatorów

platynowych nadmierna redukcja jest jeszcze wyższa i dochodzi do prawie całkowitej przy stosowaniu jako katalizatora dwutlenku platyny.

Składnik alkoholowy mieszaniny reakcyjnej utlenia się z powrotem do żadanego związku sześciowodorowego, stosując co najmniej jeden równoważnik chlorochromianu pirydyniowego, dwuchromianu sodowego lub dwuchromianu potasowego. Takie utlenianie jest konieczne w przypadku stosowania w procesie redukcji dwutlenku platyny jako katalizatora. Chociaż korzystnie jest wyodrębnić alkohol przed poddaniem go utlenianiu, jednak nie ma to zasadniczego znaczenia i mieszanie produktów można utleniać bezpośrednio. Utlenianie prowadzi się w temperaturze pokojowej, w rozpuszczalniku, takim jak chlorek metylenu lub inny z wyżej opisanych. Jeśli stosuje się chromochromian pirydyniowy, utlenianie jest zakończone po 24 godzinach. Szybciej, bo w ciągu około 1—4 godzin, zachodzi reakcja w przypadku stosowania dwuchromianu.

Dwuwodorobenzopiranoksantenony można także przekształcać w odpowiednie sześciowodorobenzopiranoksantenony drogą redukcji elektrolitycznej. Sposób ten jest dostatecznie selektywny tak, że nie zachodzi opisana wyżej nadmierna redukcja.

Redukcję elektrolityczną prowadzi się stosując roztwór lub zawiesinę dwuwodorobenzopiranoksantenonu w środowisku organicznym lub w mieszaninie wodno-organicznej. Mieszanina ta ma postać emulsji lub roztworu.

Typowymi rozpuszczalnikami organicznymi są takie, jak amidy, na przykład N,N-dwumetyloformamid i N,N-dwumetyloacetamid, nityle, na przykład acetonitryl, alkohole, na przykład metanol i etanol, węglowodory aromatyczne, takie jak benzen i toluen, chlorowcowęgłowodory, takie jak chlorek metylenu i chloroform.

Z organicznych rozpuszczalników w procesie elektrolizy sposobem według wynalazku korzystnie stosuje się N,N-dwumetyloformamid, acetonitryl i metanol, przy czym szczególnie korzystny jest metanol. Do mieszaniny dodaje się ponadto elektrolit. Użytecznymi elektrolitami są sole, takie jak halogenki, p-toluenosulfoniany i nadchlorany metali alkalicznych, takich jak lit, sód i potas.

Innymi użytecznymi elektrolitami są czwartorzędowe sole amoniowe, takie jak halogenki, nadchlorany. Należą do nich sole czteroalkiloamoniowe, trójkalkiloaryloamoniowe, dwualkilodwuaryloamoniowe lub alkilotrójaryloalkiloamoniowe, zawierające łącznie 10—28 atomów węgla w reszcie kationowej. Korzystną solą jest sól czterobutyloamoniowa.

Innymi elektrolitami są sole trzeciorzędowych amin, takie jak halogenki, p-toluenosulfoniany i nadchlorany trójkalkilamin, dwualkilaryloalkilamin, alkilodwuaryloalkilaminy i trójaryloalkilamin, zawierające łącznie 7—21 atomów węgla w reszcie kationowej. Korzystną solą trzeciorzędowej aminy jest sól trójbutylaminy, zwłaszcza p-toluenosulfonian.

Przykładami typowych elektrolitów są następujące: nadchloran litowy, nadchloran potasowy, nadchloran sodowy, chlorek litowy, bromek potasowy, fluorek sodowy, jodek sodowy, jodek litowy, chlorek trójkaprylometyloamoniowy, chlorek benzylotrójbutylamoniowy, bromek benzylotrójetyloamoniowy, chlorek benzylotrójetyloamoniowy, bromek benzylotrójmetyloamoniowy, bromek cetylotrójmetyloamoniowy, jodek metylotrójbutylamoniowy, bromek mirystylotrójmetyloamoniowy, bromek czterobutyloamoniowy, chlorek czterobutyloamoniowy, jodek czterobutyloamoniowy, chlorek dwubenzylodwuetyloamoniowy, bromek dwubenzylodwupropylamoniowy, chlorek fenylotrójbutylamoniowy, bromek dwufenylodwupentyloamoniowy, chlorek trójbenzylotetyloamoniowy, chlorek czteroheksyloamoniowy, bromek trójiheptylobenzylamoniowy, jodek trójiheptylobenzylamoniowy, chlorek trójbutylotetyloamoniowy, nadchloran N,N-dwulzopropyl-N-etyloaminy, bromek trój-n-heksyloaminy, p-toluenosulfonian N-benzyl-N,N-dwuetyloaminy, bromek N-benzyl-N,N-dwubutyloaminy, nadchloran N,N-dwubenzyl-N-butyloaminy, chlorek N,N-dwubenzyl-N-etyloaminy, p-toluenosulfonian trójbenzylaminy i chlorek trójbutylaminy.

Poza tym, do środowiska reakcji dostarcza się źródła protonów. Najlepsze wyniki osiąga się stosując względnie słabe kwasy o wartości pKa 2—6, takie jak kwas benzoowy i kwas octowy.

W procesie redukcji elektrolitycznej dwuwodorobenzopiranoksantenon o wzorze 5 stosuje się zwykle w ilości 1—15 mg/ml. Elektrolit stosuje się na ogół w ilości 0,01—1,0 mola, a kwas na ogół w ilości około 1—5% wagowych w stosunku do objętości medium. Redukcję elektrolityczną prowadzi się zwykle w temperaturze 5—80°C, zazwyczaj w zakresie 20—30°C.

Sporządzoną mieszaninę zawierającą dwuwodorobenzopiranoksantenon, źródło protonów, elektrolit i rozpuszczalnik organiczny lub wodno-organiczny, poddaje się zetknięciu z katodą w elektrolizerze i przykłada potencjał odpowiadający punktowi podstawowemu wydzielania. Potencjał ten wyznacza się z krzywej zależności prądu od potencjału, sporządzonej dla elektrody roboczej w danym środowisku, przed rozpoczęciem elektrolizy. Następnie przepuszcza się prąd odpowiadający oznaczonemu potencjałowi, w ilości odpowiadającej 1 do 2-krotnej ilości kulombów potrzebnych dla czteroelektronowej redukcji.

Elektroliza jest szczególnie wygodnym procesem redukcji na katodzie, zachodzącym łatwo w zwykłych aparatach do elektrolizy. Można ją na przykład prowadzić w znanym elektrolizerze takim, jak opisany przez M.J.Allena w Organic Electrode Processes, Reinhold Publishing Corporation New York, 1958. Elektrolizery te są opisane na str. 33 powyższej publikacji i zawierają odpowiednią katodę i anodę, które są oddzielone mostkiem. Katodą stosowaną w procesie jest rtec. Materiałem anodowym może być platyna i węgiel. Korzystnym materiałem anodowym jest platyna, zwłaszcza w postaci drobnej siatki. Innym korzystnym materiałem jest węgiel ze względu na niską cenę.

Mostek łączący katodę i anodę, może być zwykłym mostkiem zawierającym sól, takim na przykład jak 4% roztwór wodny nasycony chlorkiem potasowym. Jako mostek można również stosować odpowiednio porowatą membranę, taką na przykład, jak membrana z wymienniczą jonowego, membrana ceramiczna lub membrana ze szkła spiekanego o średniej porowatości. Można stosować którąkolwiek z membran opisanych w powyższej publikacji M. J. Allena.

Typowy elektrolizer składa się z osłoniętego płaszczem cylindra szklanego stanowiącego przestrzeń katodową, w którym jest zanurzony również szklany cylinder będący przestrzenią anodową, zawierający spiek szklany.

Na ogół katodą jest zbiornik rtęci w kształcie pierścienia. Przestrzeń anodową zwykle stanowi cylinder z wkładką ze szkła spiekanego lub okrągła rurka szklana dwuścienna, posiadająca okrągły spiek szklany na dole.

Anodą jest na ogół drut platynowy zanurzony w takiej samej mieszaninie organicznej lub wodno-organicznej

zawierającej elektrolit, jaka znajduje się w przestrzeni katodowej. Zazwyczaj elektrolizer zamykany jest przykrywką, przez którą przechodzi rurka odpowietrzająca ze spleciem, naczynie z odnośnikiem i termometr. Naczynie elektrody odniesienia składa się z rurki szklanej, zawierającej wkładkę łączącą, w której osadzona jest nasyciona elektroda kalomelowa.

W praktyce, w przestrzeni katodowej umieszcza się odpowiednią mieszaninę zawierającą rozpuszczalnik organiczny lub wodno-organiczny, elektrolit i źródło protonów. Do tej mieszaniny dodaje się podczas mieszania wcześniej wyliczoną ilość dwuwodorobenzopiranoksantenonu (około 1—15 mg/ml) i następnie pomieszczenie anodowe zawierające mieszaninę organiczną lub wodno-organiczną z elektrolitem umieszcza się w odpowiedniej pozycji względem katody. Następnie przez rurkę odpowietrzającą wprowadza się do mieszaniny katodowej argon. Po zakończeniu odpowietrzania (około 15 minut) rurkę unosi się ponad powierzchnię roztworu katodowego i kontynuuje się przepuszczanie argonu podczas elektrolizy. Do elektrolizera przykładają się wcześniej ustalony potencjał i przepuszcza prąd w ilości odpowiadającej w przybliżeniu podwójnej ilości kulombów potrzebnej dla przeprowadzenia czteroelektronowej redukcji.

Ilość kulombów przepuszczanych przez układ można obliczyć za pomocą kulometru, a przebieg procesu można kontrolować za pomocą chromatografii cienkowarstwowej lub wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej. Każda z tych metod daje możliwość oznaczenia postępu reakcji. Po zakończeniu elektrolizy zbiera się roztwór katolitu.

Do przerobu mieszaniny reakcyjnej stosuje się zwykłe metody. Na ogół, najpierw większość rozpuszczalnika organicznego lub wodno-organicznego usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość o konsystencji syropu rozpuszcza się w octanie etylu. Roztwór octanowy przemywa się kilkakrotnie równymi objętościami wody w celu usunięcia elektrolitu i źródła protonów. Roztwór octanowy suszy się nad odpowiednim środkiem suszącym, takim jak bezwodny siarczan magnezu, po czym sączy. Usuwa się octan etylu, a pozostałość suszy się w ciągu kilku godzin w suszarce próżniowej, w temperaturze około 45°C. Po krystalizacji z odpowiedniego układu rozpuszczalników otrzymuje się żądany sześciowodorobenzopiranoksantenon.

Rodzaj kationu w elektrolicie jest bardzo ważnym czynnikiem podczas reakcji elektrolizy. Stwierdzono, że konfiguracja przestrzenna powstającego sześciowodorobenzopiranoksantenonu zależy w dużym stopniu od rodzaju stosowanego elektrolitu. Jeśli elektrolitem jest sól o kationie tworzącym silnie związane pary jonowe, takim jak kation litu, sodu lub potasu, głównym produktem jest sześciowodorobenzopiranoksantenon o konfiguracji 5 $\alpha\alpha$, 6 $\alpha\alpha$, 12 $\alpha\beta$, 13 $\alpha\beta$.

Jeśli natomiast, elektrolitem jest związek o kationie tworzącym słabe pary jonowe, taki jak czwartorzędowa sól amoniowa lub sól aminy trzeciorzędowej, produkt składa się głównie z sześciowodorobenzopiranoksantenonu o konfiguracji 5 $\alpha\alpha$, 6 $\alpha\alpha$, 12 $\alpha\alpha$, 13 $\alpha\alpha$. Ponieważ z reguły izomer $\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ jest bardziej aktywny przeciwandrogenowo niż izomer $\alpha, \alpha, \beta, \beta$, jako elektrolit korzystnie stosuje się czwartorzędową sól amoniową lub sól aminy trzeciorzędowej.

Przykładem dwuwodorobenzopiranoksantenonów o wzorze 4, użytecznych jako półprodukty do wytwarzania związków o działaniu przeciwandrogenowym, są następujące pochodne:

(5 $\alpha\alpha$, 6 $\alpha\beta$) -6,6a-dwuodoro-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1)benzopirano(3,2-b)ksantenon-13,

(5 $\alpha\alpha$, 6 $\alpha\beta$) -6,6a-dwuodoro-4,8-dwumetylo-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13,

5 (5 $\alpha\alpha$, 6 $\alpha\beta$) -6,6a -dwuodoro-3,9 -dwumetylo-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13,

(5 $\alpha\alpha$, 6 $\alpha\beta$) -6,6a-dwuodoro-2,10 -dnu-n-propylo-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b)ksantenon-13,

10 (5 $\alpha\alpha$, 6 $\alpha\beta$) -6,6a-dwuodoro-2,10 -dnu-III-rz.-butylo-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-ksantenon-13,

(5 $\alpha\alpha$, 6 $\alpha\beta$) -6,6a-dwuodoro-3,9 -dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b)ksantenon-13,

15 (5 $\alpha\alpha$, 6 $\alpha\beta$) -6,6a-dwuodoro-4,8-dwuetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b)ksantenon-13,

(5 $\alpha\alpha$, 6 $\alpha\beta$) -6,6a-dwuodoro-4,8-dwuzopropoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

20 (5 $\alpha\alpha$, 6 $\alpha\beta$) -6,6a-dwuodoro -3,9-dwu-n-butoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b)ksantenon-13,

(5 $\alpha\alpha$, 6 $\alpha\beta$) -6,6a-dwuodoro -3,9-dwucyjano-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

25 (5 $\alpha\alpha$, 6 $\alpha\beta$) -6,6a-dwuodoro -4,8-dwuchloro-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13,

(5 $\alpha\alpha$, 6 $\alpha\beta$) -6,6a-dwuodoro-4,8-dwufluoro-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13,

(5 $\alpha\alpha$, 6 $\alpha\beta$) -6,6a-dwuodoro-2,10-dwubromo-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13,

30 (5 $\alpha\alpha$, 6 $\alpha\beta$) -6,6a-dwuodorospiro [5aH, 13H-(1)benzopirano(3,2-b)ksanteno-6,1'-cyklopetan] -on-13,

(5 $\alpha\alpha$, 6 $\alpha\beta$) -6,6a-dwuodoro-4,8-dwumetylospiro [5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksanteno-6,1'-cykloheksan] -

35 -on-13,

(5 $\alpha\alpha$, 6 $\alpha\beta$) -6,6a-dwuodoro-3,9-dwuetylospiro [5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksanteno-6,1'-cykloheptan] -on-13,

(5 $\alpha\alpha$, 6 $\alpha\beta$) -6,6a-dwuodoro-2,10-dwu-n-propylospiro [5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksanteno-6,1'-cyklopentan] -on-13,

(5 $\alpha\alpha$, 6 $\alpha\beta$) -6,6a-dwuodoro-3,9-dwumetoksypiro [5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksanteno-6,1'-cykloheksan] -on-13,

45 (5 $\alpha\alpha$, 6 $\alpha\beta$) -6,6a-dwuodoro-4,8-dwuetoksypiro [5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksanteno-6,1'-cyklopentan] -on-13,

(5 $\alpha\alpha$, 6 $\alpha\beta$) -6,6a-dwuodoro-4,8-dwuhydoksypiro [5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksanteno-6,1'-cykloheksan] -on-13.

50 Przykładem dwuwodorobenzopiranoksantenonów o wzorze 5 są następujące związki:

(5 $\alpha\alpha$, 6 $\alpha\alpha$) -6,6a-dwuodoro-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1)benzopirano(3,2-b)ksantenon-13,

55 (5 $\alpha\alpha$, 6 $\alpha\alpha$) -6,6a-dwuodoro-6 β -metylo -6 α -etylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13,

(5 $\alpha\alpha$, 6 $\alpha\alpha$) -6,6a-dwuodoro-6 β -metylo-6 α -n-propylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13,

60 (5 $\alpha\alpha$, 6 $\alpha\alpha$) -6,6a-dwuodoro-6 β -metylo-6 α -izopropylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13,

(5 $\alpha\alpha$, 6 $\alpha\alpha$) -6,6a-dwuodoro-4,8-dwumetylo-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13,

65 (5 $\alpha\alpha$, 6 $\alpha\alpha$) -6,6a-dwuodoro-3,9-dwumetylo-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa) -6,6a-dwuwodoro-2,10-dwu-n-propylo-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa) -6,6a-dwuwodoro-2,10-dwu-III-rz.-butylo-6 β -metylo-6a-etylo -5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa) -6,6a-dwuwodoro-3,9-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa) -6,6a-dwuwodoro-4,8-dwuetoksy-6 β -metylo-6a-izopropylo -5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa) -6,6a-dwuwodoro-4,8-dwuizopropoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa) -6,6a-dwuwodoro-3,9-dwu-n-butoksy-6 β -metylo-6a-n-propylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa) -6,6a-dwuwodoro-4,8-dwuhydroksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa) -6,6a-dwuwodoro-3,9-dwucyjano-6 β -metylo-6a-etylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa) -6,6a-dwuwodoro-4,8-dwuchloro-6 β -metylo-6a-izopropylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa) -6,6a-dwuwodoro-4,8-dwufluoro-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa) -6,6a-dwuwodorospiro [5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-6,1'-cykloheksan] -on-13,

(5aa, 6aa) -6,6a-dwuwodoro-4,8-dwumetylospiro [5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-6,1'-cyklopentan] -on-13,

(5aa, 6aa) -6,6a-dwuwodoro-3,9-dwuetylospiro [5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-6,1'-cykloheptan] -on-13,

(5aa, 6aa) -6,6a-dwuwodoro-3,9-dwumetoksyspiro [5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-6,1'-cykloheksan] -on-13,

(5aa, 6aa) -6,6a-dwuwodoro-4,8-dwuetoksyspiro [5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-6,1'-cyklopentan] -on-13,

(5aa, 6aa) -6,6a-dwuwodoro-4,8-dwuhydroksyspiro [5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-6,1'-cykloheksan] -on-13,

(5aa, 6aa) -6,6a-dwuwodoro-2,10-dwubromo-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13.

Przykładem sześciowodorobenzopiranoksantenonów o wzorze 1 są następujące związki:

(5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-6 β -metylo -6a-etylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-6 β -metylo -6a-n-propylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-6 β -metylo-6a-izopropylo-5aH, 13H(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwumetylo-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-3,9-dwuetylo-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-2,10-dwu-n-propylo -6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro -2,10-dwu-III-rz.-butylo -6 β -metylo-6a-etylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-3,9-dwumetoksy -6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwuetoksy -6 β -metylo-6a-etylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwuizopropoksy -6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro -3,9-dwu-n-butoksy -6 β -metylo-6a-izopropylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro -4,8-dwuhydroksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-3,9-dwucyjano -6 β -metylo-6a-etylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwufluoro -6 β -metylo-6a-izopropylo -5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwufluoro-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-2,10-dwubromo-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa, 12a β , 13a β)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro -6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa, 12a β , 13a β)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-6 β -metylo-6a -etylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa, 12a β , 13a β)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-6 β -metylo-6a -n-propylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa, 12a β , 13a β)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro -4,8-dwuetylo-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa, 12a β , 13a β)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwumetylo 6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa, 12a β , 13a β)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-3,9-dwuetylo -6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa, 12a β , 13a β)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-2,10-dwu-n-propylo -6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa, 12a β , 13a β)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-2,10-dwu-III-rz. -butylo-6 β -metylo-6a-etylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa, 12a β , 13a β)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-3,9-dwumetoksy -6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa, 12a β , 13a β)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwuetoksy-6 β -metylo-6a-etylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

(5aa, 6aa, 12a β , 13a β)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwuetoksy-6 β -metylo-6a-etylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13,

13

wodoro-4,8 -dwuizopropoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b)ksantenon-13,
(5a*a*, 6a*a*, 12a*β*, 13a*β*)-6,6*a*, 12, 12*a*, 13*a*, 14-sześciowodoro-3,9-dwu-n-buroksy-6*β*-metylo-6*a*-izopropyllo-5aH, 13H-(1)benzopirano (3,2-b)ksantenon-13,
(5a*a*, 6a*a*, 12a*β*, 13a*β*)-6,6*a*, 12, 12*a*, 13*a*, 14-sześciowodoro-4,8-dwuhydroksy -6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b)ksantenon-13,
(5a*a*, 6a*a*, 12a*β*, 13a*β*)-6,6*a*, 12, 12*a*, 13*a*, 14-sześciowodoro-3,9 -dwucyjano-6*β*-metylo-6*a*-etyllo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b)ksantenon-13,
(5a*a*, 6a*a*, 12a*a*, 13a*c*)-6,6*a*, 12, 12*a*, 13*a*, 14-sześciowodorospiro [5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-6,1'-cykloheksan] -on-13,
(5a*a*, 6a*a*, 12a*a*, 13a*a*)-6,6*a*, 12, 12*a*, 13*a*, 14-sześciowodorospiro [5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-6,1'-cyklopentan] -on-13,
(5a*a*, 6a*a*, 12a*a*, 13a*a*)-6,6*a*, 12, 12*a*, 13*a*, 14-sześciowodoro -4,8-dwumetylospiro [5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b)ksantenon-6,1'-cykloheksan] -on-13,
(5a*a*, 6a*a*, 12a*a*, 13a*a*)-6,6*a*, 12, 12*a*, 13*a*, 14-sześciowodoro-3,9 -dwumetoksyspiro [5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b)ksantenon-6,1'-cykloheksan] -on-13,
(5a*a*, 6a*a*, 12a*a*, 13a*a*)-6,6*a*, 12, 12*a*, 13*a*, 14-sześciowodoro-4,9 -dwuetoksyspiro [5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b)ksantenon-6,1'-cykloheptan] -on-13,
(5a*a*, 6a*a*, 12a*a*, 13a*a*)-6,6*a*, 12, 12*a*, 13*a*, 14-sześciowodoro-4,8-dwuhydroksyspiro [5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b)ksantenon-6,1'-cykloheksan] -on-13,
(5a*a*, 6a*a*, 12a*a*, 13a*a*)-6,6*a*, 12, 12*a*, 13*a*, 14-sześciowodoro -4,8-dwuchlorospiro [5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b)ksantenon-6,1'-cyklopentan] -on-13,
(5a*a*, 6a*a*, 12a*a*, 13a*a*)-6,6*a*, 12, 12*a*, 13*a*, 14-sześciowodoro-2,10 -dwubromospiro [5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b)ksantenon-6,1'-cykloheptan] -on-13,
(5a*a*, 6a*a*, 12a*β*, 13a*β*)-6,6*a*, 12, 12*a*, 13*a*, 14-sześciowodorospiro [5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-6,1'-cykloheksan] -on-13,
(5a*a*, 6a*a*, 12a*β*, 13a*β*)-6,6*a*, 12, 12*a*, 13*a*, 14-sześciowodoro -4,8-dwumetylospiro [5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b)ksantenon-6,1'-cykloheksan] -on-13,
(5a*a*, 6a*a*, 12a*β*, 13a*β*)-6,6*a*, 12, 12*a*, 13*a*, 14-sześciowodoro -3,9-dwuetylospiro [5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b)ksantenon-6,1'-cykloheptan] -on-13,
(5a*a*, 6a*a*, 12a*β*, 13a*β*)-6,6*a*, 12, 12*a*, 13*a*, 13-sześciowodoro -3,9-dwumetoksyspiro [5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b)ksantenon-6,1'-cyklopentan] -on-13,
(5a*a*, 6a*a*, 12a*β*, 13a*β*)-6,6*a*, 12, 12*a*, 13*a*, 14-sześciowodoro -4,8-dwuetylospiro [5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b)ksantenon-6,1'-cykloheksan] -on-13,
(5a*a*, 6a*a*, 12a*β*, 13a*β*)-6,6*a*, 12, 12*a*, 13*a*, 14-sześciowodoro-4,8-dwuhydroksyspiro [5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b)ksantenon-5,1'-cykloheptan] -on-13,
(5a*a*, 6a*a*, 12a*β*, 13a*β*)-6,6*a*, 12, 12*a*, 13*a*, 14-sześciowodoro-3,9-dwucyjanospiro [5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b)ksantenon-6,1'-cyklopentan] -on-13,
(5a*a*, 6a*a*, 12a*β*, 13a*β*)-6,6*a*, 12, 12*a*, 13*a*, 14-sześciowodoro -4,8-dwuchlorospiro [5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-6,1'-cykloheksan] -on-13,
(5a*a*, 6a*a*, 12a*β*, 13a*β*)-6,6*a*, 12, 12*a*, 13*a*, 14-sześciowodoro -4,8-dwuchloro-6*β*-metylo-6*a*-izopropyllo-5aH, 13H-(1)benzopirano (3,2-b)ksantenon-13,

14

(5a, 6a, 12a, 13a)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwufluoro-6,6-dwumetylo -5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b'kzantenon-13,

(5a α , 6a α , 12a β , 13a β)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-2,10-dwubromo-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b)ksantenon-13.

Sześciorodopiranoksanteny o wzorze I wykazują działanie przeciwdrożdżowe przy podawaniu w dawce wynoszącej 0,05—100 mg/kg ciężaru ciała. Są one tym samym użyteczne w zwalczaniu wywoływanych przez *androgeny* lub zależnych od *androgenów* schorzeń, takich jak łagodny rozrost prostaty, nowotwór prostaty i podobne.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku można podawać doustnie w postaci tabletek, kapsulek, eliksirów i podobnych. Można je również podawać pozajelitowo, drogą iniekcji. Poza tym można je podawać w postaci czopków i płynów do przemywania. W postaci tabletek są one mieszane z obojętnym nośnikiem farmaceutycznym, który może zawierać odpowiednie substancje wiążące, takie jak gumy, skrobie i cukry. Można także umieszczać w żelatynowych kapsułkach lub sporządzić eliksiry, których zaletą jest możliwość nadawania im odpowiedniego smaku i zapachu poprzez dodawanie typowych naturalnych lub syntetycznych środków smakowych i zapachowych. Podawać je także można w postaci wodnych zawiesin do podawania pozajelitowego.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują działanie przeciwandrogenowe przy podawaniu w ilości 0,05–100 mg/kg ciężaru ciała dziennie. Korzystnie, preparaty są tak przygotowane, by dawka jednostkowa wynosiła od około 1 do około 500 mg związku aktywnego. Szczególnie korzystne dawki jednostkowe wynoszą 50–250 mg. Korzystne jest podawanie doustne.

Aktywność · przeciwandrogenową związków wytwarzanych sposobem według wynalazku stwierdzono w typowym teście *in vivo* na niedoroślach kastrowanych szczurach płci męskiej. Badania prowadzono w zwykły sposób, stosując niedojrzałe szczury płci męskiej, zazwyczaj 21-dniowe kastrowane obustronnie i pozostawione przez okres trzech dni przed badaniami. Jest to wystarczający okres czasu, by mógł się zacząć rozwijać endogenny metabolizm i zanik drugorzędnych organów płciowych. Kastrowane szczury dzielono na co najmniej trzy grupy. Dziesięciu szczurom wstrzykiwano podskórnie, jeden raz każdego dnia, 0,02 mg propionianu testosteronu (TP) zawieszonego w oleju kukurydzianym. Była to grupa kontrolna z pobudzaniem wywarzaniem androgenów. Następnej grupie pięciu szczurów wstrzykiwano podskórnie, jeden raz w ciągu każdego dnia, olej kukurydziany stanowiący nośnik. Była to grupa kontrolna szczurów kastrowanych. Trzeciej grupie, składającej się z pięciu szczurów, podawano jeden raz każdego dnia, podskórnie 0,02 mg propionianu testosteronu i badany związek, doustnie lub podskórnie. Oddzielną grupę doświadczalną stosowano dla każdego badanego związku i każdej wielkości dawki. Wszystkim zwierzętom podawano powyższe preparaty w ciągu kolejnych siedmiu dni. Ósmego dnia, wszystkie szczury, mające wtedy 28 dni, zabijano i wykonywano sekcję zwłok. Podczas sekcji izolowano i ważono pęcherzyki nasienne (SV) i brzuszną gruczoły krokowe (VP).

Ciężary SV i VP kastrowanej grupy kontrolnej odejmowano od odpowiednich ciężarów w grupie, w której było pobudzane wytwarzanie androgenów. Miało to na celu oznaczenie pobudzania wytwarzania androgenów w wyniku egzogennego podawania testosteronu. Ciężary SV i VP

w każdej grupie doświadczalnej odejmowano od ciężarów z grupy, w której pobudzano wytwarzanie androgenów i różnicę tę dzielono przez wzrost ciężaru organu po podaniu tylko testosteronu. Wyniki przedstawiono w postaci wielkości procentu hamowania.

Wpływ podawanego związku na działanie pobudzające egzogenego propionianu testosteronu wyraża się brakiem wzrostu ciężaru ważonych gruczołów wewnętrznych, w stopniu stwierdzanym dla pobudzanych podawaniem testosteronu szczurów, które nie otrzymywały żadnego z badanych związków.

W tablicy przedstawiono aktywność hamującą androgeny związków wytwarzanych sposobem według wynalazku.

Podane przykłady ilustrują sposób wytwarzania związków wyjściowych oraz związków o wzorze 1.

Przykład I. A. 4,4-dwumetylocykloheksen-2-on.

W kolbie o pojemności 3 litry sporządza się mieszaninę 5 743 ml (630 g, 8 moli) świeżo destylowanego ketonu metylowinyloowego i 1250 ml (940 g, 13,7 mola) aldehydu izomasłowego. Do mieszaniny wkrępla się w ciągu 2 minut 9 ml stężonego kwasu siarkowego. Całość miesza się za pomocą mieszadła magnetycznego i chłodzi w 10 łaźni z lodem, tak by utrzymać temperaturę wewnętrzną w granicach 45–50°C. Po upływie jednej godziny łaźnię odstawia się i mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu trzech godzin, stosując nasadkę Dean-Starka. Następnie

Tablica
Związki o wzorze 8

Grupa testowa ¹	Związek				Dawka mg/dzień ²	Zmiana w %	
	R	R ₁	R ₂	Konfiguracja przestrzenna		VP	SV
1	2	3	4	5	6	7	8
1	H	CH ₃	CH ₃	sześciowodoro; 5a a, 6a a, 12a a, 13a a	0,03 (ps)	—80	—86
1	2,10-dwu-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	sześciowodoro ³	0,03 (ps)	—78	—87
1	3,9-dwu-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	sześciowodoro ³	0,03 (ps)	—83	—73
1	4,8-dwu-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	sześciowodoro; 5a a, 6a a, 12a, 13a β	0,10 (ps)	—47	—44
1	4,8-dwu-OH	CH ₃	CH ₃	sześciowodoro; 5a a, 6a a, 12a a, 12a a	0,10 (ps)	—26	—50
1	4,8-dwu-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	sześciowodoro; 5a a, 6a a, 12a a, 13a a	0,03 (ps)	—77	—74
2	2,10-dwu-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	sześciowodoro; 5a a, 6a a, 12a a, 13a a	0,03 (d)	—14	—17
2	3,9-dwu-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	sześciowodoro; 5a a, 6a a, 12a a, 13a a	0,03 (d)	—14	—18
2	3,9-dwu-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	sześciowodoro; 5a a, 6a a, 12a β, 13a β	0,03 (d)	—20	—18
2	4,8-dwu-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	sześciowodoro; 5a a, 6a a, 12a a, 13a β	0,03 (d)	+6	+10
2	4,8-dwu-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	sześciowodoro; 5a a, 6a a, 12a a, 13a a	0,03 (d)	—49	—40
3	4,8-dwu-OH	CH ₃	CH ₃	sześciowodoro; 5a a, 6a a, 12a a, 13a a	0,03 (d)	—58	—60
3	4,8-dwu-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	sześciowodoro; 5a a, 6a a, 12a a, 13a a	0,03 (d)	—56	—49
4	4,8-dwu-OC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	sześciowodoro; 5a a, 6a a, 12a a, 13a a	0,03 (d)	—40	—44
4	4,8-dwu-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	sześciowodoro; 5a a, 6a a, 12a a, 13a a	0,03 (d)	—49	—50
5	H	C ₂ H ₅	CH ₃	sześciowodoro; 5a a, 6a a, 13a a, 13a a	0,03 (d)	—50	—34
5	4,8-dwu-OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	sześciowodoro; 5a a, 6a a, 12a a, 13a a	0,03 (d)	—66	—63
5	H	—C ₃ H ₁₀		sześciowodoro; 5a a, 6a a, 12a a, 13a a	0,03 (d)	—58	—45
5	4,8-dwu-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	sześciowodoro; 5a a, 6a a, 12a a, 13a a	0,03 (d)	—72	—71

Uwaga: ¹) Określenie „grupa testowa” oznacza związki badane w danej serii. Ponieważ czułość oznaczeń zmienia się w kolejnych seriach, aktywność danego związku należało porównać z aktywnością innych związków tej samej serii. W tym celu jako standard w każdej grupie testowej przyjęto 6,6a a, 12, 12a a, 13a a, 14-sześciowodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5a aH, 13H-(1)benzopirano (3,2-b)ksantenon-13.

²) Skrót „ps” oznacza podawanie podskórne, a skrót „d” podawanie doustne.

³) Mieszanina epimerów sześciowodorowych a) 5a a, 6a a, 12a a, 13a a i b) 5a a, 6a a, 12a β, 13 β.

mieszaninę destyluje się przez krótką kolumnę Vigreux, pod ciśnieniem 15 mm. Główna frakcja o temperaturze wrzenia 70–77°C/15 mm Hg, jest dosyć czystym produktem, prawdopodobnie zawierającym małą ilość aldehydu izomasłowego. Wydajność 751 g (67%). Po redestylacji otrzymuje się produkt o ostrzejszej temperaturze wrzenia (74–79°C/15 mm Hg), wolny od aldehydu izomasłowego.

B. 4,4-dwumetylocykloheksadien-2,5-on. Metoda a. Zastosowanie 2,3-dwuchloro-5,6-dwucyjano-c'chinonu.

Do 1,5 litra toluenu dodaje się 134,9 g (1,1 mola) 4,4-dwumetylocykloheksen-2-onu i 249 g (1,21 mola) 2,3-dwuchloro-4,5-dwucyjanobenzochinonu (DDQ). Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod azotem w ciągu 3,5 godzin. W tym czasie z początkowo ciemnoczerwonego roztworu wypada osad 2,3-dwuchloro-4,5-dwucyjanohydrochinonu (DDH). Mieszaninę ochładza się wtedy i odsąca DDH. Większość toluenu usuwa się stosując wyparkę obrotową i pozostałość rozpuszcza w eterze. Roztwór eterowy przemywa się wielokrotnie 1n roztworem wodorotlenku sodowego, do chwili uzyskiwania klarownego roztworu przemywającego, a następnie wodą. Roztwór eterowy suszy się i zateża, otrzymując surowy produkt. Po destylacji otrzymuje się 82,6 g czystego związku tytulowego o temperaturze wrzenia 58–61°C/5 mm Hg.

Metoda b. Wieloetapowa. 1) 2-acetoksy-5,5-dwumetylocykloheksadien-1,3.

Do roztworu 465 g (3,75 mola) 4,4-dwumetylocykloheksen-2-onu w 1,5 litra octanu izopropenylu dodaje się 6 g kwasu p-toluenosulfonowego. Z mieszaniny powoli oddestylowuje się w ciągu nocy (około 16 godzin) aceton, przez kolumnę Vigreux o długości 35,6 cm. Następnie temperaturę podwyższa się w celu oddestylowania pozostałego octanu izopropenylu. Pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 484 g surowego związku tytulowego o temperaturze wrzenia 45–65°C/4 mm Hg. Produkt ten oczyszcza się poprzez redestylację, otrzymując czysty związek tytulowy o temperaturze wrzenia 80–84°C/7 mm Hg.

2) 6-bromo-4,4-dwumetylocykloheksen-2-on.

Do roztworu 484 g (2,92 mola) 2-acetoksy-5,5-dwumetylocykloheksadienu-1,3 w 4 litrach czterochlorku węgla, dodaje się 421 g (2,92 mola) N-bromoisochinolinu kwasu bursztynowego (NBS) i 0,5 g azo-bis-izobutyronitrylu (AIBN). Całość miesza się i ogrzewa w temperaturze wrzenia w ciągu 2 godzin. Po ochłodzeniu, większość czterochlorku węgla usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w eterze i roztwór eterowy przemywa się dwukrotnie wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego, po czym suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość destyluje się, otrzymując 396 g (68%) związku tytulowego o temperaturze wrzenia 90–102°C/2 mm Hg.

3) 4,4-dwumetylocykloheksadien-2,5-on.

Roztwór 218 g (1,09 mola) 6-bromo-4,4-dwumetylocykloheksan-2-onu w 1000 ml bezwodnego sześciometylotrójamidu kwasu fosforowego (HMPT) ogrzewa się w temperaturze 90°C, pod azotem, w ciągu 5 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę wylewa się do 3 litrów roztworu chlorku sodowego i ekstrahuje produkt czterema porcjami eteru. Ekstrakty eterowe przemywa się dwukrotnie nasyconym roztworem chlorku sodowego i odparowuje eter pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany produkt destyluje się. Temperatura wrzenia 83–87°C/15 mm Hg. Wydajność 86 g (65%).

C. (5aa, 6aa) -6,6a-dwuwodoro-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1)benzopirano(3,2-b)ksantenon-13.

Do ochłodzonego roztworu 30 g (0,25 mola) aldehydu salicylowego w 150 ml benzenu dodaje się pod azotem 26,25 g (0,37 mola) pirolidyny, a następnie 15 ml (0,25 mola) kwasu octowego. Po upływie 15 minut w temperaturze pokojowej dodaje się 15 g (0,125 mola) 4,4-dwumetylocykloheksadien-2,5-onu i całość ogrzewa się w ciągu nocy w temperaturze 60°C. Po ochłodzeniu, mieszaninę wlewa się do dużej objętości wody. Warstwę organiczną oddziela się i przemywa dwukrotnie 1% roztworem wodnym kwasu octowego, a następnie trzykrotnie 1n roztworem wodorotlenku sodowego i nasyconym roztworem chlorku sodowego. Warstwę organiczną suszy się nad siarczanem sodowym i usuwa rozpuszczalnik. Pozostałość rekrystalizuje się z mieszaniny benzenu i heksanu. Po dwóch rekrystalizacjach otrzymuje się 18,6 g (46%) produktu o temperaturze topnienia 211–213°C.

IR (CHCl₃): 1670 (C=O), 1623 cm⁻¹ (C=O); UV (etanol): λ_{max} 253 (ε=12.400), 119 (ε=13.300), 378 nm (ε=10.300); PMR (CDCl₃) δ: 1,19 (s, 3H, 6a-CH₃), 1,49 (s, 3H, 6β-CH₃), 4,89 (d, J=2,3Hz, 2H, 5aH i 6aH), 7,07 (m, 8H, A-H), 7,60 (d, J=2,3Hz, 2H, 12-H i 14-H).

Analiza elementarna dla C₂₂H₁₈O₃:

obliczono C-79,98, H-5,49
znaleziono C-79,76, H-5,69.

D. (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-6,6-dwumetylo-5H_a, 13H-(1) benzopirano(3,2-b)ksantenon-13.

Roztwór 4,0 g (12,1 milimola) produktu z etapu C w 500 ml octanu etylu uwodornia się nad 4 g niklu Raneya, sporządzonego według sposobu A. W. Burgstahlera opisanego przez L. Fiesera i M. Fiesera w Reagents for Organic Synthesis, 1, str. 729, John Wiley and Sons, Inc. (1967). Proces prowadził się w temperaturze 40–60°C, pod ciśnieniem 4,2 atm, w ciągu 5–12 godzin. Po przesączeniu odparowuje się rozpuszczalnik i rekrystalizuje produkt z etanolu i wody. Wydajność 2,45 g (61%), temperatura topnienia 205–207°C.

IR (CHCl₃): 1732 cm⁻¹ (C=O); UV (etanol): λ_{max} 275 (ε=4.300), 283 nm (przebiegię, ε=3.500); PMR (CDCl₃) δ: 1,37 (s, 3H, 6a-CH₃), 1,56 (s, 3H, 6β-CH₃), 2,67 (poszerzony q, J=7 i 17Hz, 2H, 12β-H i 14β-H), 3,24 (poszerzony q, 2H, 12a-H i 13a-H), 3,34 (poszerzony d, J=17Hz, 2H, 12a-H i 14a-H), 4,18 (d, J=2,8Hz, 2H, 5a-H i 6a-H), 6,87 (m, 8H, ArH).

Analiza elementarna dla C₂₂H₂₂O₃:

obliczono: C-79,02, H-6,63
znaleziono: C-78,76, H-6,63.

Przykład II. A. (5aa, 6aa)-6,6a-dwuwodoro-2,10-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b)ksantenon-13.

Roztwór 12,5 g (82 milimole) aldehydu 5-metoksy-salicylowego w 100 ml benzenu ochładza się i dodaje 8,73 g (123 milimole) pirolidyny, a następnie 4,92 g (82 milimole) kwasu octowego. Całość miesza się w ciągu kilkunastu minut w temperaturze pokojowej, po czym dodaje się 5,0 g (41 milimola) 4,4-dwumetylocykloheksadien-2,5-onu. Mieszaninę ogrzewa się pod azotem w ciągu nocy, w temperaturze 60°C, a następnie wlewa do lodowatej zimnej wody i oddziela warstwę organiczną, przemywa rozcieńczonym kwasem octowym, kilka razy rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego i roztworem chlorku sodowego. Warstwę organiczną suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość rekrystalizuje się

dwukrotnie z mieszaniny benzenu i heksanu. Otrzymuje się 3,75 g (23%) związku tytułowego o temperaturze topnienia 219–220°C.

IR (CHCl₃): 1663 (C=O), 1620 cm⁻¹ (C=C); UV (etanol): λ_{max} 221 (ε=36.200), 336 (ε=20.400), 572 (ε=11.600), 453 nm (przebiegłe, ε=11.400); PMR (CDCl₃) δ: 1,18 (s, 3H, 6a-CH₃), 1,48 (s, 3H, 6β-CH₃), 3,76 (s, 6H, OCH₃), 4,83 (d, J=2,1Hz, 2H, 5a-H i 6a-H), 6,78 (m, 6H, Ar-H), 7,75 (d, J=2,1Hz, 12-H i 14-H).

Analiza elementarna dla C₂₄H₂₂O₅:

obliczono: C-73,83, H-5,68

znaleziono: C-73,95, H-5,88.

B. (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciodoro-2,10-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b)ksantenon-13.

Roztwór 1,0 g (2,56 milimola) produktu z etapu A uwodarnia się w octanie etylu nad niklem Raneya, w ciągu 24 godzin. Mieszaninę sączy się i przesacza odparowuje w celu usunięcia rozpuszczalnika. Pozostałość krystalizuje się dwukrotnie z mieszaniny metanolu i wody. Po wysuszeniu otrzymuje się 0,59 (58%) produktu o temperaturze topnienia 174–178°C.

Analiza widma PMR wykazuje, że jest to mieszanina epimerów związku tytułowego i małej ilości produktu zredukowanego do odpowiedniego alkoholu.

Porcję powyższego produktu (0,35 g) miesza się w ciągu nocy w 10 ml chloru metylenu, zawierającego 0,3 g chlo-rochromianu pirydynowego, pod azotem. Następnie dodaje się 10 ml benzenu i całość miesza się dodatkowo w ciągu 1 godziny. Mieszaninę sączy się i osad starannie przemywa benzenem, który następnie dołącza się do przesączu. Rozpuszczalnik odparowuje się i pozostałość rozpuszcza w octanie etylu. Roztwór octanowy przepuszcza się przez kolumnę z Florosilem. Rozpuszczalnik odparowuje się i pozostałość rekrytalizuje z mieszaniny benzenu i rozpuszczalnika Skelly B. Otrzymuje się po wysuszeniu 0,18 g (51%) nieco zanieczyszczonego produktu tytułowego.

Kolumnę o długości 1,823 m i średnicy 1,6 mm, przeznaczoną do wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej (HPLC), załaduje się 150 g żelu krzemionkowego o wymiarach ziarna 10–20 μ. Kolumnę równoważy się mieszaniną czterowodorofuranu i izooktanu. Około 30 mg omawianego uprzednio, nieco zanieczyszczonego produktu rozpuszcza się w chloru metylenu i wprowadza do kolumny. Całość wynosząca 173 mg przepuszcza się przez kolumnę w 7 porcjach. Po rekrytalizacji produktu z kolumny z heksanu otrzymuje się 137 mg (30%) związku o temperaturze topnienia 207–207,5°C.

IR (CHCl₃): 1727 cm⁻¹ (C=O); UV (metanol): λ_{max} 229 nm (ε=13.800); PMR (CDCl₃) δ: 1,37 (s, 3H, 6a-CH₃), 1,52 (s, 3H, 6β-CH₃), 2,68 (poszerzony q, J=7 i 17Hz, 2H, 12β-H i 14β-H), 3,23 (poszerzony q, 2H, 12a-H i 13a-H), 3,30 (poszerzony d, J=17Hz, 2H, 12a-H i 14a-H), 3,67 (s, 6H, OCH₃), 4,12 (d, J=1,7Hz, 2H, 5aH i 6a-H), 6,57 (m, 6H, Ar-H).

Analiza elementarna dla C₂₄H₂₂O₅:

obliczono: C-73,08, H-6,64

znaleziono: C-72,84, H-6,70.

Przykład III. A. (5aa, 6aa)-6,6a-dwuodoro-3,9-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b)ksantenon-13.

Do ochłodzonego roztworu 14,35 g (54,4 milimola) aldehydu 4-metoksy-salicylowego w 100 ml benzenu dodaje się 10 g (141 milimoli) piroldyny i 5,66 g (94,4 milimola)

kwasu octowego. Po kilkunastu minutach dodaje się 5 g (41 milimoli) 4,4-dwumetylocykloheksadien-2,5-onu i całość ogrzewa się w ciągu nocy w temperaturze 55°C, pod azotem. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do lodowato zimnej wody i oddziela warstwę organiczną, przemywa rozcieńczonym kwasem octowym, szereg razy rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego i roztworem chloru sodowego, po czym suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość rekrytalizuje się z mieszaniny benzenu i heksanu i chromatografuje na żelu Florosil, stosując do elucji benzen. Otrzymuje się 1,5 g związku tytułowego o temperaturze topnienia 220–221°C.

IR (CHCl₃): 1660 (C=O), 1608 cm⁻¹ (C=O); UV (etanol): λ_{max} 213 (ε=38.400), 276 (ε=16.900), 460 (ε=23.900), 446 nm (przebiegłe, ε=22.800); PMR (CDCl₃) δ: 1,18 (s, 3H, 6a-CH₃), 1,49 (s, 3H, 6β-CH₃), 3,82 (s, 6H, OCH₃), 4,88 (d, J=2,1Hz, 2H, 5a-H i 6a-H), 6,44 (m, 4H, Ar-H), 7,10 (m, 2H, Ar-H), 7,55 (d, J=2,1Hz, 2H, 12-H i 14-H).

Analiza elementarna dla C₂₄H₂₂O₅:

obliczono: C-73,83, H-5,68

znaleziono: C-73,79, H-5,78.

B. (5aa, 6aa, 12aβ, 13aβ)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciodoro-3,9-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13 i (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciodoro-3,9-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13.

Stosując postępowanie z przykładu II, 0,5 g (12,8 milimola) (5aa, 6aa)-6,6a-dwuodoro-3,9-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenonu-13 redukuje się nad niklem Raneya w octanie etylu. Mieszaninę sączy się i usuwa rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Żółtawą pozostałość rekrytalizuje się dwukrotnie z mieszaniny etanolu i wody. Otrzymuje się 0,31 g (61%) suchego produktu o temperaturze topnienia 217°C. Analiza PMR suchego produktu wykazuje, że jest on mieszaniną związków tytułowych w stosunku około 1:4.

Analiza elementarna dla C₂₄H₂₆O₅:

obliczono: C-73,08, H-6,64

znaleziono: C-73,23, H-6,40.

Kolumnę do wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej o długości 1,823 m i średnicy 1,6 mm załaduje się około 150 g suchego żelu krzemionkowego o wymiarach ziarna 10–20 μ. Kolumnę równoważy się mieszaniną 30:70 czterowodorofuranu i izooktanu. Mieszaninę produktów rozdziela się, stosując szybkość przepływu 5–6 ml/minutę i ciśnienie około 21,1 atm. Mieszaninę podaje się na kolumnę w porcjach po około 10–15 mg, rozpuszczonych w około 0,75 ml czterowodorofuranu. We wszystkich sześciu szarżach przerabia się około 70 mg produktu. Oba oczyszczone składniki krystalizuje się z rozpuszczalnika Skelly B i suszy. Otrzymuje się 15 mg (13%) izomeru α, α, β, β, o temperaturze topnienia 219°C i 44 mg (38%) izomeru α, α, α, α, o temperaturze topnienia 230–231°C.

Izomer α, α, β, β-IR (CHCl₃): 1727 cm⁻¹ (C=O); UV (metanol) λ_{max} 283 (ε=7.800), 289 nm (ε=7.400); PMR (CDCl₃) δ: 1,32 (s, 3H, 6a-CH₃), 1,47 (s, 3H, 6β-CH₃), 2,90 (m, 6H, 12-H, 12a-H, 13a-H i 14-H), 6,45 (d, J=2,5Hz, 2H, 4-H i 8-H), 3,54 (m, 2H, 5a-H i 6a-H), 3,77 (s, 6H, OCH₃), 6,48 (q, J=2,5 i 9Hz, 2H, 2-H i 10-H), 7,02 (d, J=9Hz, 2H, 1-H i 11-H).

Izomer α, α, α, α-IR (CHCl₃): 1727 cm⁻¹ (C=O); UV (metanol): λ_{max} 284 (ε=6.500), 291 nm (ε=6.000); PMR (CDCl₃) δ: 1,39 (s, 3H, 6a-CH₃), 1,55 (s, 3H,

6 β -CH₃), 2,63 (poszerzony q, J=7 i 16Hz, 2H, 12 β -i 14 β -H), 3,23 (poszerzony q, 2H, 12a-H i 13a-H), 3,69 (s, OCH₃), 4,18 (d, J=2,8Hz, 2H, 15a-H i 16a-H), 3,26 (poszerzony d, J=16Hz, 2H, 12a-H i 14a-H), 6,27 (d, J=2,5Hz, 2H, 4-H i 8-H), 6,36 (q, J=2,5 i 8,2Hz, 2-H i 10-H), 6,91 (d, J=8Hz, 2H, 1-H i 11-H).

Przykład IV. A. (5aa, 6aa)-6,6a-dwuwodoro-4,8-dwuhydroksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b)ksantenon-13.

Roztwór 5,0 g (12,8 milimola) (5aa, 6aa)-6,6a-dwuwodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenonu-13 w 100 ml chlorku metylenu, miesza się pod azotem i chłodzi w łaźni z metanolem i suchym lodem. Następnie wkrapla się w ciągu 10 minut 5 ml roztworu trójbromku boru. Łaźnię usuwa się i otrzymującą ciemnofioletową mieszaninę miesza się w ciągu nocy, a następnie wlewa do lodowatej zimnej wody, dodaje octanu etylu i silnie miesza w ciągu około 1 godziny. Warstwę organiczną odziera się, a wodną ekstrahuje dwukrotnie nową porcją octanu etylu. Połączone ekstrakty sączy się i suszy nad siarczanem sodowym. Rozpuszczalniki usuwa się i surowy produkt rekrystalizuje z octanem i wody. Otrzymuje się związek tytułowy o temperaturze topnienia > 230°C (z rozkładem), z wydajnością 3,59 g (77%).

IR (KBr): 1660 (C=O), 1613 cm⁻¹ (C=O); UV (metanol): $\lambda_{\max}$ 223 (ϵ =41.600), 363 (ϵ =24.050), 433 (przebieg, ϵ =10.100), 455 nm (przebieg, ϵ =8.000); PMR (DMSO-d₆) δ : 1,14 (s, 3H, 6a-CH₃), 1,61 (s, 3H, 6 β -CH₃), 4,98 (d, J=2,0Hz, 2H, 5a-H i 6a-H), 6,88 (s, 6H, Ar-H), 7,57 (d, J=2,0Hz, 2H, 12-H i 14-H), 9,27 (s, 2H, OH).

Analiza elementarna dla C₂₂H₁₈O₅:

obliczono: C-72,92, H-5,01

znaleziono: C-72,66, H-5,23.

B. (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwuhydroksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b)ksantenon-13.

Roztwór 1,0 g produktu z etapu A w octanie etylu uwodarnia się nad 1 g świeżo przygotowanego niklu Raneya. Wodorolizę prowadzi się w ciągu jednej godziny, w temperaturze pokojowej, pod ciśnieniem 4,2 atm. Mieszaninę sączy się i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość krystalizuje się z benzenu i octanu etylu, po czym rekrystalizuje też z benzenu i octanu etylu. Otrzymuje się 0,15 g (około 15%) związku tytułowego o temperaturze topnienia 194—198°C.

IR (zawiesina): 3520 (OH), 1720 cm⁻¹ (C=O); UV (metanol): $\lambda_{\max}$ 277 (ϵ =3.400), 283 nm (ϵ =3.300); PMR (DMSO-d₆) δ : 1,48 (s, 3H, 6a-CH₃), 1,66 (s, 3H, 6 β -CH₃), 2,86 (poszerzony q, J=7 i 13Hz, 12 β -H i 14 β -H), 3,36 (s, OH), 3,52 (szeroki m, 4H, 12a-H, 13a-H i 14a-H), 4,26 (d, 2H, 5a-H i 6a-H), 6,59 (m, 6H, Ar-H).

Analiza elementarna dla C₂₂H₂₂O₅:

obliczono: C-72,12, H-6,05

znaleziono: C-71,91, H-5,86.

Przykład V. A. (5aa, 6aa)-6,6a-dwuwodoro-4,8-dwuetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b)ksantenon-13.

Do roztworu 1,0 g (2,76 milimola) (5aa, 6aa)-6,6a-dwuwodoro-4,8-dwuhydroksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenonu-13 w 25 ml bezwodnego sześciometylotrójamidu kwasu fosforowego (HMPT) dodaje się 1 g (7,25 milimola) węglanu potasowego i 2 ml (2,9 g, 27 milimoli) bromku etylu. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 70°C. pod azotem, w ciągu nocy. Po ochłodzeniu mieszaninę wlewa się do 200 ml zimnej wody.

Otrzymany produkt oddziela się i rekrystalizuje dwukrotnie z etanolu i wody. Otrzymuje się 0,54 g (47%) związku tytułowego o temperaturze topnienia 211—213°C.

IR (CHCl₃): 1680 (C=O), 1635 cm⁻¹ (C=C); UV (metanol): $\lambda_{\max}$ 224 (ϵ =41.200), 356 (ϵ =19.800), 434 (ϵ =9.100), 456 (przebieg, ϵ =7.200); PMR (CDCl₃) δ : 1,26 (s, 3H, 6a-CH₃), 1,42 (t, J=7Hz, 6H, OC₂H₅), 1,59 (s, 3H, 6 β -CH₃), 4,06 (q, J=7Hz, 4H, OC₂H₅), 4,90 (d, J=2,3Hz, 2H, 5a-H i 6a-H), 6,87 (m, 6H, Ar-H), 7,58 (d, J=2,3Hz, 2H, 12-H i 14-H).

Analiza elementarna dla C₂₆H₂₆O₅:

obliczono: C-74,62, H-6,26

znaleziono: C-74,92, H-6,51.

B. (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwuetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b)ksantenon-13.

Roztwór 0,45 g produktu z etapu A w octanie etylu uwodarnia się nad niklem Raneya w ciągu 24 godzin. Mieszaninę sączy się i przesącza odparowując, otrzymując bladeżółtą stałą pozostałość. Surowy produkt rozpuszcza się w 10 ml chlorku metylenu. Do roztworu dodaje się 0,3 g chlorochromianu pirydynowego i całość miesza się w ciągu nocy pod azotem. Mieszaninę rozcieńcza się 10 ml benzenu, miesza w ciągu jednej godziny i dekantuje. Rozpuszczalniki usuwa się i pozostałość rozpuszcza w octanie etylu i przesącza przez krótką kolumnę z krzemianem magnetycznym.

Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje obecność jednej głównie substancji z bardzo małymi śladami dwóch innych składników. Produkt rekrystalizuje się z mieszaniny benzenu i heksanu. Otrzymany produkt suszy się, otrzymując 0,23 g (51%) związku tytułowego o temperaturze topnienia 219—221°C.

Widmo IR (zawiesina): 1735 cm⁻¹ (C=O); UV (metanol): $\lambda_{\max}$ 277 (ϵ =3.300), 282 nm (ϵ =3.330), PMR (CDCl₃) δ : 1,28 (t, 6H, J=7Hz, OC₂H₅), 1,45 (s, 3H, 6a-CH₃), 1,67 (s, 3H, 6 β -CH₃), 2,73 (J=8 i 17Hz, 2H, 12 β -H i 14 β -H), 3,32 (q, J=2,8 i 8Hz, 2H, 12a-H i 13a-H), 3,40 (d, J=17Hz, 2H, 12a-H i 14-H), 4,03 (m, 4H, OC₂H₅), 4,16 (d, J=2,8Hz, 2H, 5a-H i 6a-H), 6,68 (m, 6H, Ar-H).

Analiza elementarna dla C₂₆H₃₀O₅:

obliczono: C-73,91, H-7,16

znaleziono: C-73,98, H-7,10.

Przykład VI. (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b)ksantenon-13.

Mieszaninę 200 g (5aa, 6aa)-6,6a-dwuwodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenonu-13 w 3,7 litra czterowodorofuranu uwodarnia się pod początkowym ciśnieniem wodoru wynoszącym 3,5—4,2 atm i w temperaturze 50—60°C, w ciągu 24 godzin, w obecności 100 g PtO₂. Mieszaninę reakcyjną ochładza się, odsącza katalizator i przemywa go dobrze chlorkiem metylenu. Chlorek metylenu z przemycia dodaje się do przesącza i zateża razem pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość uciera się z heksanem i otrzymuje pochodną sześciowodorową, w której grupa karbonylowa w pozycji 13 została zredukowana do grupy hydroksylowej. Otrzymuje się produkt w postaci surowego bezbarwnego osadu. Po rekrystalizacji z toluenu i heksanu otrzymuje się czysty związek o temperaturze topnienia 180—181°C.

IR (CHCl₃): 3550 cm⁻¹ (OH); PMR (CDCl₃) δ : 1,12 (s, 3H, 6a-CH₃), 1,66 (s, 3H, 6 β -CH₃), 2,35 (poszerzony q, J=2 i 8Hz, 2H, 12a-H i 13a-H), 2,89 (d, J=17Hz, 2H, 12a-H i 14a-H), 3,19 (poszerzony q, J=8 i 17, Hz, 2H,

12a-H i 14β-H), 3,80 (szeroki s, 9H, OCH₃, 5a-H, 6a-H i 13H), 6,70 (m, 6H, Ar-H).

Analiza elementarna dla C₂₄H₂₈O₅:

obliczono: C-72,89, H-6,88

znaleziono: C-73,01, H-6,71.

Do kolby o pojemności 12 litrów, zawierającej 3 litry chlorku metylenu dodaje się 250 g (0,16 mola) chlorochromianu pirydyniowego. Otrzymaną zawiesinę miesza się silnie i dodaje szybko w pokojowej temperaturze i pod azotem, 250 g (0,63 mola) otrzymanego powyżej produktu. Całość miesza się w ciągu 24 godzin, po czym dodaje się 3 litry toluenu i 300 g węgla aktywnego. Otrzymaną mieszaninę sączy się przez warstwę ziemi okrzemkowej. Przesączając zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość przepuszcza przez kolumnę o wymiarach 30×55 cm, zawierającą jeden kilogram żelu krzemionkowego, załadowanego z chlorkiem metylenu. Do elucji stosuje się również chlorek metylenu. Eluat zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymuje surowy związek tytułowy. Surowy produkt rekrytalizuje się z mieszaniny chlorku metylenu i heksanu. Otrzymuje się 62% wydajnością produkt w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 208–209°C

IR (zawiesina): 1718 cm⁻¹ (C=O); UV (etanol): λ_{max} 275 (ε=3.660), 280 nm (ε=3.630); PMR (CDCl₃) δ: 1,34 (s, 3H, 6a-CH₃), 1,65 (s, 3H, 6β-CH₃), 2,68 (poszerzony q, J=7 i 17Hz, 2H, 12β-H i 14a-H), 3,26 (poszerzony q, 2H, 12a-H i 13a-H), 3,37 (poszerzony d, J=17Hz, 2H, 12a-H i 14a-H), 3,77 (s, 6H, OCH₃), 4,15 (d, J=2,8Hz, 2H, 5a-H i 6a-H), 6,68 (s, 6H, Ar-H).

Analiza elementarna dla C₂₄H₂₆O₅:

obliczono: C-73,08, H-6,64

znaleziono: C-72,83, H-6,81.

Przykład VII. A. (5aa, 6aa)-6,6a-dwuwodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b)ksantenon-13.

Do ochłodzonego pod azotem roztworu 100 g (0,66 mola) aldehydu 3-metoksylacylowego w 800 ml benzenu, dodaje się 80 g (1,15 mola) piralidyny, a następnie 60 g (1,0 mol) kwasu octowego. Całość pozostawia się w ciągu 15 minut w temperaturze pokojowej, po czym dodaje się 40 g (0,33 mola) 4,4-dwumetylocykloheksadien-2,5-onu i ogrzewa się w ciągu nocy w temperaturze 55–60°C. Mieszaninę ochładza się i wlewa do dużej objętości lodowato zimnej wody. Warstwę organiczną przemywa się dwukrotnie 1% roztworem wodnym kwasu octowego, a następnie trzykrotnie 1n roztworem wodorotlenku sodowego i w końcu nasyconym roztworem chlorku sodowego. Warstwę organiczną suszy się nad siarczanem sodowym, usuwa rozpuszczalnik i pozostałość rekrytalizuje z mieszaniny benzenu i heksanu. Otrzymuje się 43 g (33%) związku tytułowego o temperaturze topnienia 239–241°C.

IR (CHCl₃): 1664 (C=O), 1619 cm⁻¹ (C=O); UV (etanol): 225 (ε=35.400), 358 (ε=18.300), 436 (ε=8.300), 454 nm (przebiecie, ε=6.500); PMR (CDCl₃) δ: 1,26 (m, 3H, 6a-CH₃), 1,61 (s, 3H, 6β-3H₃), 3,88 (s, 6H, OCH₃), 4,94 (d, J=2,3Hz, 2H, 5a-H i 6a-H), 6,86 (s, 6H, Ar-H), 7,59 (d, J=2,3Hz, 2H, 12-H i 14-H).

Analiza elementarna dla C₂₄H₂₂O₂:

obliczono: C-73,83, H-5,68

znaleziono: C-73,79, H-5,62.

B. (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b)ksantenon-13.

Roztwór 10 g (25,6 milimola) produktu z etapu A w 1 litrze octanu etylu uwodornia się nad 10 g niklu. Ra-

neya, w temperaturze 60°C i pod ciśnieniem 4,2 atn, w ciągu 2 godzin. Po przesączeniu usuwa się rozpuszczalnik i pozostałość rozpuszcza w 200 ml chlorku metylenu. Całość miesza się w ciągu nocy pod azotem z 6,0 g chlorochromianu pirydyniowego. Mieszaninę rozcieńcza się 200 ml benzenu i miesza w ciągu 30 minut, a następnie sączy pod zmniejszonym ciśnieniem przez ziemię okrzemkową. Rozpuszczalnik usuwa się i pozostałość przepuszcza przez krótką kolumnę z krzemianem magnezu, eluując benzen. Po rekrytalizacji z mieszaniny benzenu i heksanu otrzymuje się 7,1 g mieszaniny, składającej się zgodnie z wysokociśnieniową chromatografią cieczową (HPLC), z 70% (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b)ksantenon-13 (1), 19% (5aa, 6aa, 12aβ, 13aβ)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b)ksantenon-13 (2) i 11% (5aa, 6aa, 12aa, 13aβ)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH 13H-(1) benzopirano(3,2-b)ksantenon-13 (3). Po dalszej rekrytalizacji otrzymuje się mieszaninę, zawierającą 90% związku (1) i 10% związku (2), o temperaturze topnienia 206–210°C.

Przykład VIII. (5aa, 6aa, 12aβ, 13aβ)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8 dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b)ksantenon-13.

Ług macierzysty otrzymany z oczyszczenia produktu z przykładu VII i wzbogacony w związki (2) i (3) z tegoż przykładu, oczyszcza się stosując wysokociśnieniową chromatografię cieczową. Kolumnę do HPLC o długości 1,823 m i średnicy 1,6 mm załadowuje się około 150 g suchego żelu krzemionkowego o wymiarach ziarna 10–20μ. 100 mg mieszaniny produktów chromatografuje się w 6 oddzielnych porcjach, stosując do elucji mieszaninę 30:70 czterowodorofuranu i izooktanu. W ten sposób oddziela się resztki związku tytułowego z przykładu VII i inne śladowe substancje. Frakcje zawierające związki (2) i (3) chromatografuje się powtórnie, stosując do elucji mieszaninę 10:90 czterowodorofuranu i izooktanu. Frakcje zawierające związek tytułowy zbiera się i odparowuje. Pozostałość przemywa się heksanem i suszy w ciągu nocy pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 30 mg związku tytułowego o temperaturze topnienia 272–273°C.

IR (KBr): 1720 cm⁻¹ (C=O); UV (metanol): λ_{max} 275 (ε=3.500), 280 nm (przebiecie, ε=3.300); PMR (CDCl₃) δ: 1,40 (s, 3H, 6a-CH₃), 1,57 (s, 3H, 6β-CH₃), 2,97 (m, 6H, 12-H, 12a-H, 13a-H i 14-H), 3,54 (m, 2H, 5aH i 6a-H), 3,85 (s, 6H, OCH₃), 6,76 (m, 6H, Ar-H).

Analiza elementarna dla C₂₄H₂₆O₅:

obliczono: C-73,08, H-6,64

znaleziono: C-73,34, H-6,33.

Przykład IX. A. 4-etylo-4-metylocykloheksen-2-on.

Do 200 ml benzenu dodaje się 35,0 ml (30,8 g) ketonu metylowowinyloвого świeżo destylowanego w temperaturze 40°C (155 mm Hg) i 50,0 ml (40,1 g) aldehydu α-metylomasłowego. Mieszaninę ochładza się w łaźni lodowej i dodaje 0,5 ml stężonego kwasu siarkowego. Temperaturę mieszaniny podnosi się powoli do temperatury wrzenia w ciągu jednej godziny i ogrzewa w tej temperaturze w ciągu 3 godzin, stosując nasadkę Dean-Starka. Mieszaninę dodaje się następnie do lodowato zimnego nasyconego roztworu wodorowęglanu sodowego i ekstrahuje eterem. Ekstrakt eterowy oddziela się i przemywa nasyconym roztworem wodnym chlorku sodowego, po czym suszy nad siarczanem sodowym. Eter odparowuje

się na wyparce obrotowej. Pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 38,5 g (64,6%) związku tytulowego o temperaturze wrzenia 73–78°C/7 mm Hg.

IR (CHCl₃): 1668 cm⁻¹ (C=O); UV (metanol): λ_{max} 228 nm (ε=16.050); PMR (CDCl₃) δ: 0,92 (t, J=7Hz, 3H, grupa etylowa), 1,12 (s, 3H, CH₃), 1,51 (q, J=7Hz, 2H, grupa etylowa), 1,85 (m, 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).

Analiza elementarna dla wzoru C₉H₁₄O:

obliczono: C-78,21, H-10,21

znaleziono: C-77,97, H-9,95.

B. 4-etylo-4-metylocykloheksadien-2,5-on.

Do 300 ml toluenu dodaje się 35,0 g (0,25 mola) produktu z etapu A i 62,4 g (0,275 mola) 2,3-dwuchloro-4,5-dwucyanobenzochinonu (DDQ). Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod azotem, w ciągu czterech godzin. Następnie mieszaninę ochładza się i odsąca wytworzony 2,3-dwuchloro-4,5-dwucyanohydrochinon (DDH). Większość toluenu usuwa się stosując wyparkę obrotową, a pozostałość rozpuszcza się w eterze. Roztwór eterowy przemywa się kilkakrotnie 1n roztworem wodorotlenku sodowego i wodą. Warstwę eterową suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje eter na wyparce obrotowej. Pozostałość destyluje się otrzymując 23,5 g (69%) związku tytulowego o temperaturze wrzenia 86–93°C/7 mmHg.

IR (CHCl₃): 1667 (C=O), 1627 cm⁻¹ (C=C); UV (metanol): λ_{max} 237 nm (ε=13.900); PMR (CDCl₃) δ: 0,61 (t, J=7Hz, 3H grupa etylowa), 1,25 (s, 3H, CH₃), 1,69 (q, J=7Hz, 2H, grupa etylowa), 6,28 (d, J=10Hz, 2H, β-CH), 6,80 (d, J=10Hz, 2H, α-CH).

Analiza elementarna dla C₉H₁₂O:

obliczono: C-79,37, H-8,88

znaleziono: C-79,65, H-8,66.

C. (5a*a*, 6a*a*)-6,6a-dwuwodoro-6β-metylo-6*a*-etylo-5aH, 13H-(1)benzopirano (3,2-*b*)ksantenon-13.

Do 220 ml chłodzonego w łaźni z suchym lodem benzenu dodaje się 18,2 g (149 milimola) aldehydu salicylowego, 13,3 g pirolidyny i 8,9 g kwasu octowego. Do otrzymanego roztworu dodaje się 10,0 g (73,5 milimola) 4-etylo-4-metylocykloheksadien-2,5-onu. Całość miesza się pod azotem w temperaturze 55°C, w ciągu pięciu dni. Mieszaninę ochładza się i wlewa do dużej objętości lodowato zimnej wody. Warstwę organiczną oddziela się, przemywa dwukrotnie 1% roztworem wodnym kwasu octowego, trzykrotnie 1n roztworem wodnym kwasu octowego, trzykrotnie 1n roztworem wodorotlenku sodowego i jednorazowo nasyconym roztworem wodnym chlorku sodowego. Warstwę organiczną suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje benzen za pomocą wyparki obrotowej. Pozostałość rekrytalizuje się z mieszaniny benzenu i heksanu. Otrzymuje się 4,6 g (18,2%) związku tytulowego o temperaturze topnienia 189–190°C.

IR (zawiesina): 1665 (C=O), 1622 cm⁻¹ (C=C); UV (metanol): λ_{max} 217 (ε=35.800), 257 (ε=11.700), 324 (ε=13.800), 430 nm (ε=11.800); PMR (CDCl₃) δ: 1,03 (t, J=7Hz, 3H, grupa etylowa), 1,20 (s, 3H, CH₃), 2,01 (q, J=7Hz, 2H, grupa etylowa), 5,07 (d, J=2H 5a-H i 6a-H), 7,08 (m, 8H, Ar-H), 7,60 (d, J=2Hz, 2H, 12-H i 14H).

Analiza elementarna dla C₂₃H₁₈O₃:

obliczono: C-80,21, H-5,85

znaleziono: C-80,48, H-6,13.

D. (5a*a*, 6a*a*, 12a*a*, 13a*a*)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-6β-metylo-6*a*-etylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-*b*)ksantenon-13.

Roztwór 1,0 g (0,29 milimola) produktu z etapu C w 49 ml czterowodorofuranu uwodarnia się nad 0,5 g tlenku platyny pod ciśnieniem 3,5 atm, w temperaturze pokojowej, w ciągu 32 godzin. Mieszaninę sączy się i przesącza odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym, stosując do elucji benzen. Po krystalizacji z eteru otrzymuje się 0,28 g (27%) związku sześciowodorowego z grupą karbonylową w pozycji 13 zredukowaną do grupy hydroksylowej. Produkt ma postać bezbarwnego osadu o temperaturze topnienia 161–162°C.

Analiza elementarna dla C₂₃H₂₀O₃:

obliczono: C-78,83, H-7,40

znaleziono: C-78,61, H-7,27.

0,27 g (0,76 milimola) powyższego produktu rozpuszcza się i chłodzi w 5 ml kwasu octowego. Następnie dodaje się ochłodzoną mieszaninę 20 mg (0,5 milimola) dwuwodnianu dwuchromianu sodowego w 10 ml kwasu octowego. Całość pozostawia się i miesza w ciągu 4,5 godziny w temperaturze pokojowej, po czym wlewa do około 100 ml lodowato zimnej wody. Wytrącony osad odsąca się, a resztę produktu ekstrahuje z przesącza chlorkiem metylem. Otrzymany produkt oczyszcza się chromatograficznie na żelu krzemionkowym, stosując do elucji benzen. Po rekrytalizacji z mieszaniny benzenu i heksanu otrzymuje się 55,7 mg (21%) związku tytulowego o temperaturze topnienia 138–140°C.

IR (CHCl₃): 1730 cm⁻¹ (C=O); UV (metanol): λ_{max} 276 (ε=3.500), 283 nm (ε=3.140); PMR (CDCl₃) δ: 1,07 (t, J=7Hz, 3H, grupa etylowa), 1,52 (s, 3H, CH₃), 1,84 (q, J=7Hz, 2H, grupa etylowa), 2,71 (poszerzony q, J=7+17Hz, 2H, 12β-H i 14β-H), 3,24 (poszerzony q, J=2,5+7Hz, 2H, 12a-H i 13a-H), 3,35 (poszerzony d, J=17Hz, 2H, 12a-H, i 14a-H), 4,26 (d, J=2,5Hz, 2H, 5aH-H i 6aH), 6,88 (m, 8H, Ar-H).

Analiza elementarna dla C₂₃H₂₂O₃:

obliczono: C-79,28, H-6,94

znaleziono: C-79,22, H-6,70.

Przykład X. A. (5a*a*, 6a*a*)-6,6a-dwuwodoro-4,8-dwumetoksy-6β-metylo-6*a*-etylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-*b*)ksantenon-13.

Do 180 ml benzenu dodaje się podczas chłodzenia 18,10 g (119 milimoli) aldehydu 3-metoksyalicylowego, 10,64 g pirolidyny i 7,12 g kwasu octowego. Do otrzymanego roztworu dodaje się 8,00 g (58,6 milimoli) 4-etylo-4-metylocykloheksadien-2,5-onu. Całość miesza się w ciągu dwóch dni pod azotem, w temperaturze 53°C, po czym ochładza i wlewa do dużej objętości lodowato zimnej wody. Warstwę organiczną oddziela się i przemywa dwukrotnie 1% roztworem wodnym kwasu octowego, trzykrotnie 1n roztworem wodorotlenku sodowego i nasyconym roztworem wodnym chlorku sodowego. Warstwę organiczną suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje benzen za pomocą wyparki obrotowej. Pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym i otrzymuje związek tytulowy. Po rekrytalizacji z mieszaniny chloroformu i metanolu otrzymuje się 2,18 g (9,2%) związku tytulowego o temperaturze topnienia 203–205°C.

IR (CHCl₃): 1668 (C=O), 1622 cm⁻¹ (C=C); UV (metanol): λ_{max} 225 (ε=40.800), 356 (ε=20.400), 430 nm (przebiegię, ε=9.340); PMR (CDCl₃) δ: 1,12 (t, J=7Hz, 3H, grupa etylowa), 1,25 (s, 3H, CH₃), 2,11 (q, J=7Hz,

2H, grupa etylowa), 3,85 (s, 6H, OCH₃), 5,05 (d, J=2Hz, 2H, 5a-H, 6a-H), 6,86 (s, 6H, Ar-H), 7,58 (d, J=2Hz, 2H, 12-H i 14-H).

Analiza elementarna dla C₂₅H₃₄O :

obliczono: C-74,24, H-5,98

znaleziono: C-74,46, H-5,97.

B. (5a*a*, 6a*a*, 12a*a*, 13a*a*)-6,6*a*, 12, 12*a*, 13*a*, 14-sześciodorodro -4,8-dwumetoksy-6β-metylo -6*a*-etylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-*b*) ksantenon-13.

Roztwór 1,0 g (0,25 milimola) produktu z etapu A w 49 ml czterowodorofuranu, uwodarnia się nad 0,5 g tlenku platyny, pod ciśnieniem 3,5 atm, w temperaturze pokojowej, w ciągu 16 godzin. Katalizator odsąca się i przesącz odprowadza pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rekrystalizuje się z mieszaniny benzenu i heksanu, otrzymując 0,41 g (40%) związku sześciowodorowego, w którym grupa karbonylowa w pozycji 13 została zredukowana do grupy hydroksylowej. Temperatura topnienia 222–223 °C.

IR (CHCl₃): 3550 cm⁻¹ (OH); UV (metanol): λ_{max} 274 nm (ε=2760).

Analiza elementarna dla C₂₅H₃₀O₅:

obliczono: C-73,15, H-7,37

znaleziono: C-72,91, H-7,53.

400 mg (0,98 milimola) powyższego alkoholu dodaje się do 6 ml kwasu octowego. Mieszaninę chłodzi się w łaźni lodowej i dodaje ochłodzony roztwór 258 mg dwuwodnianu dwuchromianu sodowego w 13 ml kwasu octowego. Mieszaninę pozostawia się w ciągu 4 godzin, a następnie wlewa do 150 ml zimnej wody. Otrzymuje się osad zbyt drobny, by można go było sączyć i dlatego ekstrahuje się go wieloma porcjami chlorku metylenu. Ekstrakty organiczne suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się w małej ilości octanu etylu i podaje na małą kolumnę z krzemianem magnezu. Zebrany produkt nie krystalizował i poddano go chromatografii na żelu krzemionkowym, stosując do elucji benzen. Wyizolowany materiał rekrystalizowano z mieszaniny benzenu i heksanu, otrzymując związek tytułowy w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 191–192 °C.

IR (CHCl₃): 1733 cm⁻¹ (C=O); UV (metanol): λ_{max} 276 (ε=3070), 281 nm (przebiegię, ε=3030); PMR (CDCl₃) δ: 1,11 (t, J=7Hz, 3H, grupa etylowa), 1,64 (s, 3H, CH₃), 1,90 (q, J=7Hz, 2H, grupa etylowa), 2,75 (poszerzony q, J=8 i 17Hz, 2H, 12β-H i 14β-H), 3,31 (poszerzony q, J=8+2,5Hz, 2H, 12a-H i 13a-H), 3,39 (poszerzony d, J=17Hz, 2H, 12a-H i 14a-H), 3,78 (s, 6H, OCH₃), 4,29 (d, J=2,5Hz, 2H, 5a-H i 6a-H), 6,68 (m, 6H, Ar-H).

Analiza elementarna dla C₂₅H₃₀O₅:

obliczono: C-73,51, H-6,91

znaleziono: C-73,28, H-7,00.

Przykład XI. A. 4-cykloheksanospiro-cykloheksen-2-on.

Roztwór 54,3 ml (0,5 mola) cykloheksanokarboksyaldehydu i 40,5 (0,5 mola) świeżo destylowanego ketonu metylowinylowego, w 200 ml benzenu, miesza się w temperaturze pokojowej i dodaje ostrożnie 0,5 ml stężonego kwasu siarkowego. Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się powoli, w ciągu około jednej godziny, do temperatury wrzenia i ogrzewa w tej temperaturze w ciągu trzech godzin, zbierając wodę w nasadce Dean-Starka. Mieszaninę pozostawia się do ochłodzenia i przemywa rozcieńczonym roztworem wodorowęglanu sodowego. Roztwór węglanowy z przemywania ekstrahuje się eterem. Połączone ekstrakty organiczne

suszy się nad siarczanem sodowym, po czym usuwa rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość destyluje się otrzymując 46,8 g (56%) związku tytułowego o temperaturze wrzenia 122–126 °C/5 mm Hg.

IR (CHCl₃): 1670 cm⁻¹ (C=O); PMR (CDCl₃) δ: 1,52 (s, 10H, (CH₂)₅), 1,90 (t, 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).

Analiza elementarna dla C₁₄H₁₄O:

obliczono: C-80,44, H-9,82

znaleziono: C-80,18, H-9,99.

B. 4-cykloheksanospiro-cykloheksadien-2,5-on.

Mieszaninę 16,4 g (0,1 mola) produktu z etapu A i 25 g (0,12 mola) DDQ w 150 ml toluenu, ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod azotem, w ciągu 6 godzin. Otrzymaną mieszaninę ochładza się i sączy. Większość toluenu odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w eterze. Roztwór eterowy przemywa się dwukrotnie 1n roztworem wodorotlenku sodowego, a następnie jednokrotnie nasyconym roztworem wodnym chlorku sodowego i suszy nad siarczanem sodowym. Rozpuszczalnik usuwa się i pozostałość rekrystalizuje z heksanu. Otrzymuje się 9,9 g (61%) związku tytułowego w postaci jasnożółtego osadu o temperaturze topnienia 86–88 °C.

IR (CHCl₃): 1663 (C=O), 1622 cm⁻¹ (C=C); UV (metanol): λ_{max} 242 nm (ε=14.800); PMR (CDCl₃) δ: 1,60 (s, 10H, (CH₂)₅), 6,27 (d, J=10Hz, 2H, β-CH), 7,98 (d, J=10Hz, 2H, α-CH).

Analiza elementarna dla C₁₄H₁₄O:

obliczono: C-81,44, H-8,70

znaleziono: C-80,50, H-8,32.

C. (5a*a*, 6a*a*)-6,6*a*-dwuwodorospiro[5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-*b*)ksanteno-6,1'-cykloheksan]-on-13.

Do 85 ml benzenu dodaje się 7,52 g (61,6 milimola) aldehydu salicylowego, 5,5 g piroolidyny i 3,7 g kwasu octowego. Całość chłodzi się i dodaje 5,00 g (30,8 milimoli) 4-cykloheksanospiro-cykloheksadien-2,5-onu. Całość miesza się w ciągu dwóch dni w temperaturze 55 °C, pod azotem, po czym ochładza i wlewa do dużej objętości lodowatej zimnej wody. Warstwę organiczną oddziela się i przemywa dwukrotnie 1% roztworem wodnym kwasu octowego, trzykrotnie 1n roztworem wodorotlenku sodowego i nasyconym roztworem wodnym chlorku sodowego. Roztwór organiczny suszy się nad siarczanem sodowym, a następnie odparowuje benzen za pomocą wyparki obrotowej. Pozostałość rekrystalizuje się z metanolu, przy czym znaczna część produktu pozostaje w ługach macierzystych, które zatęcza się i pozostałość chromatografuje na żelu krzemionkowym, stosując do elucji benzen. Połączone produkty (z rekrystalizacji i z kolumny) rekrystalizuje się z mieszaniny chloroformu i metanolu. Otrzymuje się 3,62 g (32%) związku tytułowego o temperaturze topnienia 162–163 °C.

IR (CHCl₃): 1671 (C=C), 1622 cm⁻¹ (C=C); λ_{max} (metanol): 218 (ε=35.800), 256 (ε=9900), 322 (ε=13.100), 388 nm (ε=12.900); PMR (CDCl₃) δ: 1,8 (szeroki m, 10H, CH₂), 5,03 (d, J=2Hz, 2H, 5a-H i 6a-H), 7,1 (m, 8H, Ar-H), 7,53 (d, J=2Hz, 2H, 12-H i 14-H).

Analiza elementarna dla C₂₅H₂₂O₃:

obliczono: C-81,06, H-5,99

znaleziono: C-81,13, H-6,12.

D. (5a*a*, 6a*a*, 12a*a*, 13a*a*)-6,6*a*, 12, 12*a*, 13*a*, 14-sześciodorodrospiro [5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-*b*) ksanteno-6,1'-cykloheksan]-on-13.

Roztwór 2,0 g (0,55 milimola) produktu z etapu C

w 97 ml czterowodorofuranu uwodarnia się nad 1,0 g tlenku platyny, pod ciśnieniem 3,5 atm, w temperaturze pokojowej, w ciągu 16 godzin. Katalizator odsącza się i przesącza zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rekrytalizuje się z mieszaniny benzenu i heksanu. Otrzymuje się 1,10 g (54%) związku sześciowodorowego, w którym grupa karbonylowa w pozycji 13 została zredukowana do grupy hydroksylowej. Temperatura topnienia 236—238°C.

IR (CHCl_3): 3580 cm^{-1} (OH); UV (metanol): λ_{max} 277 nm ($\epsilon=4150$).

Analiza elementarna dla $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3$:

obliczono: C-79,76, H-7,50

znaleziono: C-79,49, H-7,68.

Do 20 ml kwasu octowego dodaje się 1,00 g (2,66 milimola) otrzymanego powyżej alkoholu. Do ochłodzonej w łaźni wodnej mieszaniny dodaje się ochłodzony roztwór 0,70 g (1,75 milimola) dwuwodnianu dwuchloromianu sodowego w 35 ml kwasu octowego. Mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej w ciągu 4 godzin, po czym powoli wlewa do 500 ml zimnej wody. Wytrącony osad odsącza się i osad rozpuszcza w małej ilości octanu etylu i chromatografuje na krzemianie magnezu, stosując do elucji octan etylu. Zebrane frakcje octanowe odparowuje się i pozostałość rekrytalizuje z mieszaniny benzenu i heksanu. Otrzymuje się 385 mg (38%) związku tytułowego o temperaturze topnienia 226°C.

IR (zawiesina): 1720 cm^{-1} ; λ_{max} (metanol): 274 ($\epsilon=3450$), 282 nm ($\epsilon=3450$).

Analiza elementarna dla $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3$:

obliczono: C-80,18, H-7,00

znaleziono: C-80,43, H-6,77.

Przykład XII. (5aa, 6a β)-6,6a-dwuwodoro-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13.

Roztwór 8,72 g (71,4 milimola) aldehydu salicylowego w 60 ml benzenu ochładza się i dodaje 8,2 g (115 milimoli) pirolidyny, a następnie 4,7 g (77 milimoli) kwasu octowego. Całość miesza się w ciągu 15 minut i dodaje 4,36 g (35,7 milimola) 4,4-dwumetylocykloheksadien-2,5-onu, po czym miesza pod azotem w ciągu nocy, w temperaturze 50°C. Po ochłodzeniu mieszaninę wlewa się do zimnej wody i ekstrahuje benzenem. Ekstrakt przemywa się rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego i roztworem chlorku sodowego, po czym suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt rekrytalizuje się z mieszaniny benzenu i heksanu, otrzymując dwie szarże, łącznie 4,43 g, izomeru 5aa, 6aa. Ługi macierzyste odparowuje się do sucha i chromatografuje na kolumnie załadowanej 100 g żelu krzemionkowego o aktywności I, stosując do elucji benzen. Z kolumny zbiera się główne frakcje. Pierwsza frakcja zawiera 0,18 g czystego izomeru 5aa, 6aa. Druga frakcja zawiera 0,97 g mieszaniny 1:2 izomeru 5aa, 6aa i związku tytułowego. Trzecia frakcja zawiera 0,66 g związku tytułowego. Po rekrytalizacji z heksanu temperatura topnienia wynosi 121—123°C.

IR (CHCl_3): 1670 ($\text{C}=\text{O}$), 1622 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$); PMR (CDCl_3): 1,32 (s, 6H, CH_3), 4,79 (d, $J=2\text{Hz}$, 2H, 5a-H i 6a-H), 7,11 (m, 6H, Ar-H), 7,50 (d, $J=2\text{Hz}$, 2H, 12-H i 14-H).

Analiza elementarna dla wzoru $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3$:

obliczono: C-79,98, H-5,49

znaleziono: C-80,24, H-5,61.

(5aa, 6aa)-6,6a-dwuwodoro-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1)benzopirano (3,2-b)ksantenon-13.

Roztwór 50 mg (5aa, 6a β)-6,6a-dwuwodoro-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenonu-13 w 5 ml toluenu, ogrzewa się w temperaturze wrzenia, pod azotem, w ciągu nocy. Analiza cienkowarstwowa próbki wykazuje całkowitą konwersję w związek tytułowy. Rozpuszczalnik usuwa się i pozostałość chromatografuje na krótkiej kolumnie z żelem krzemionkowym, stosując do elucji benzen. Z eluatu izoluje się 48 mg produktu, który rekrytalizuje się z mieszaniny benzenu i heksanu, otrzymując 45 mg związku tytułowego o temperaturze topnienia 183—184°C. Po powtórnej rekrytalizacji z mieszaniny benzenu i heksanu otrzymuje się czysty związek o temperaturze topnienia 211—212°C.

(5aa, 6a β)-6,6a-dwuwodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenon-13.

Roztwór 100 g (0,66 mola) aldehydu 3-metoksylacylowego w 800 ml toluenu ochładza się i dodaje 60 g (0,85 mola) pirolidyny, a następnie 39,4 g (0,66 mola) kwasu octowego. Mieszaninę ochładza się do temperatury $<0^\circ\text{C}$ i dodaje 40 g (0,33 mola) 4,4-dwumetylocykloheksadien-2,5-onu. Całość miesza się pod azotem w ciągu nocy, pozwalając by temperatura doszła stopniowo do pokojowej, po czym wlewa do lodowatej zimnej wody. Warstwę organiczną przemywa się kolejno dwoma porcjami 1% kwasu octowego, trzema porcjami 1n roztworu wodorotlenku sodowego, wieloma porcjami 1n kwasu solnego (aż do uzyskania mało zabarwionego roztworu przemylającego), trzema dalszymi porcjami 1n wodorotlenku sodowego i jedną porcją nasyconego roztworu chlorku sodowego. Podczas tych przemylów dodaje się jako współczynnik chlerek metylenu. Roztwór organiczny suszy się nad siarczanem sodowym i usuwa rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 14 g (11%) krystalicznej pozostałości po przemyciu heksanem i wysuszeniu na powietrzu. Temperatura topnienia wynosi 175—180°C (produkt została się powtórnie niedomal natychmiast). Badania spektralne wykazały, że jest to prawie czysty związek, zanieczyszczony w mniej niż 5% izotierem 5aa, 6aa. Próby usunięcia tych zanieczyszczeń za pomocą starannej krystalizacji z benzenu i heksanu zakończyły się niepowodzeniem.

IR (CHCl_3): 1665 ($\text{C}=\text{O}$), 1620 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$); UV (etanol): λ_{max} 223 ($\epsilon=45.400$), 350 nm ($\epsilon=24.400$); PMR (CDCl_3): 1,39 (s, 6H, CH_3), 3,86 (s, 6H, OCH_3), 4,82 (d, $J=2\text{Hz}$, 2H, 5a-H i 6a-H), 6,90 (s, 6H, Ar-H), 7,51 (d, $J=2\text{Hz}$, 2H, 12-H i 14-H).

Analiza elementarna dla $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_5$:

obliczono: C-73,83, H-5,68

znaleziono: C-73,97, H-5,76.

(5aa, 6aa)-6,6a-dwuwodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b)ksantenon-13.

Roztwór 100 mg (5aa, 6a β)-6,6a-dwuwodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano (3,2-b) ksantenonu-13 w 5 ml benzenu ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod azotem, w ciągu nocy. Chromatografia cienkowarstwowa próbki wykazuje, że reakcja zaszła całkowicie. Rozpuszczalnik odparowuje się i pozostałość chromatografuje na krótkiej kolumnie z żelem krzemionkowym, stosując do elucji 10% roztwór octanu etylu w benzenie. Z eluatu wyodrębnia się 89 mg produktu, który następnie rekrytalizuje się dwukrotnie z mieszaniny benzenu i heksanu, otrzymując związek tytułowy o temperaturze topnienia 237—239°C.

(5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b)ksantenon-13.

Do 75 ml acetonitrylu zawierającego 5% wody dodaje się 15,0 g p-toluenosulfonianu trójbutyloaminy i 4,0 g kwasu benzoowego oraz 1,0 g (5aa, 6aa)-6,6a-dwu-wodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenonu-13. Rozpuszczalność substratu w temperaturze 25°C wynosi około 4–5 mg/ml i dlatego znajduje się on w mieszaninie w zawiesinie. Mieszaninę umieszcza się w przestrzeni katodowej elektrolizera, zawierającego jako katodę zbiorniczek z rtęcią, a jako anodę platynę. Do elektrolizera podaje się potencjał — 1,6 V (względem nasyconej kalomelowej elektrody odniesienia) i prowadzi elektrolizę do czasu stwierdzenia za pomocą chromatografii cienkowarstwowej, że reakcja zaszła całkowicie. Mieszaninę reakcyjną usuwa się z elektrolizera i odparowuje się rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu i przemycia roztwór kolejno trzykrotnie 1n kwasem solnym, trzykrotnie nasyconym roztworem wodnym wodorowęglanu sodowego, trzykrotnie 1n kwasem solnym, znów dwukrotnie nasyconym roztworem wodnym wodorowęglanu sodowego i jednokrotnie wodą. Analiza produktu za pomocą wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej (HPLC) wykazuje, że powstaje około 65% (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenonu-13. Octan etylu usuwa się i pozostałość suszy. Produkt krystalizuje się z mieszaniny metanolu i chloroformu, otrzymując około 50% powyższego związku o czystości około 90%.

Przykład XIII. (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13.

Powtarzając postępowanie z przykładu XII, przygotowuje się mieszaninę zawierającą 0,8 g nadchlorku litowego, 4 ml lodowatego kwasu octowego i 75 ml acetonitrylu zawierającego 5% wody. Do mieszaniny tej dodaje się 1 g (5aa, 6aa)-6,6-dwu-wodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenonu-13. Otrzymaną mieszaninę poddaje się redukcji elektrolitycznej wobec ciepłej katody rtęciowej i anody platynowej, w temperaturze 25°C i przy stałym potencjale — 1,5 V (względem nasyconej kalomelowej elektrody odniesienia). Po przerobieniu i rekrystalizacji z chloroformu i metanolu, otrzymuje się z wydajnością około 65% (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13 w postaci kremowych płytek. Czystość produktu wynosi około 92%, temperatura topnienia 235–245°C.

Przykład XIV. (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13.

Stosując sposób postępowania z przykładu XII, do mieszaniny 50 ml N,N-dwumetyloformamidu, zawierającego 5% wody dodaje się 2 g kwasu benzoowego i nadchlorku czterobutyloamoniowego w ilości wystarczającej do uzyskania stężenia wynoszącego 0,2 m. Następnie do otrzymanej mieszaniny dodaje się 100 mg (5aa, 6aa)-6,6a-dwu-wodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenonu-13. Mieszaninę poddaje się redukcji elektrolitycznej przy ciepłej katodzie rtęciowej, w temperaturze 25°C i przy stałym potencjale — 1,6 V względem nasyconej kalomelowej elektrody odniesienia.

Po obróbce i krystalizacji otrzymuje się (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenonu-13 z wydajnością w przybliżeniu 70%.

Przykład XV. (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13.

Stosując sposób postępowania z przykładu XII, do mieszaniny zawierającej 60 ml metanolu i 4,8 ml lodowatego kwasu octowego dodaje się chlorek czterobutyloamoniowy w ilości wystarczającej do uzyskania stężenia 0,1 m. Następnie do otrzymanej mieszaniny dodaje się 100 mg (5aa, 6aa)-6,6a -dwuwodoro-4,8-dwumetoksy -6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13. Mieszaninę poddaje się redukcji elektrolitycznej przy katodzie rtęciowej w temperaturze 25°C i przy stałym potencjale — 1,4 V względem nasyconej kalomelowej elektrody odniesienia. Po obróbce i krystalizacji otrzymuje się (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13 z wydajnością około 85%.

Przykład XVI. (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwumetoksy -6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13.

Stosując sposób postępowania z przykładu XII sporządza się mieszaninę zawierającą 2,57 g nachloranu czterobutyloamoniowego oraz 2,5 g kwasu benzoowego w 50 ml toluenu i 25 ml metanolu. Do mieszaniny tej dodaje się 300 mg (5aa, 6aa)-6,6a-dwu-wodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenonu-13. Otrzymaną mieszaninę poddaje się redukcji elektrolitycznej przy ciepłej elektrodzie rtęciowej, w temperaturze 25°C i przy stałym potencjale — 1,6 V względem nasyconej kalomelowej elektrody odniesienia. Po obróbce i krystalizacji otrzymuje się (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwumetoksy -6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13 z wydajnością około 65%.

Przykład XVII. (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13.

Stosując sposób postępowania z przykładu XII, do mieszaniny zawierającej 75 ml acetonitrylu, 5% kwasu octowego i 5% wody dodaje się chlorek cztero-n-heksyloamoniowy w ilości wystarczającej do uzyskania stężenia 0,1 m. Do mieszaniny tej dodaje się następnie 200 mg (5aa, 6aa)-6,6a-dwu-wodoro-4,8-dwumetoksy -6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13. Otrzymaną mieszaninę poddaje się redukcji elektrolitycznej przy ciepłej katodzie rtęciowej, w temperaturze 25°C i przy stałym potencjale — 1,7 V względem nasyconej kalomelowej elektrody odniesienia. Wysokociśnieniowa chromatografia cieczowa (HPLC) wykazuje obecność (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenonu-13. Wydajność wynosi około 65–70%.

Przykład XVIII. (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13.

Stosując sposób postępowania z przykładu XII, do 75 ml acetonitrylu, zawierającego 5% kwasu octowego dodaje się chlorku metylotrójoktyloaminowego w ilości wystarczającej do uzyskania stężenia 0,1 m. Do mieszaniny tej dodaje się 200 mg (5aa, 6aa)-6,6a-dwu-wodoro-4,8-dwumetoksy -6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano

(3,2-b) ksantenonu-13. Otrzymaną mieszaninę poddaje się redukcji elektrolitycznej przy ciekłej katodzie rtęciowej, w temperaturze 25°C i przy stałym potencjale — 1,6 V względem nasyconej kalomelowej elektrody odniesienia. Wysokociśnieniowa chromatografia cieczowa wykazuje obecność (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenonu-13. Wydajność wynosi około 65—70%.

Przykład XIX. (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13.

Stosując sposób postępowania z przykładu XII, do mieszaniny 67 ml acetonitrylu, zawierającego 5% wody i 1,5% kwasu octowego dodaje się p-toluenosulfonian N,N-dwuzopropylotioaminy w ilości wystarczającej do uzyskania stężenia 0,1 m. Do otrzymanej mieszaniny dodaje się 100 mg (5aa, 6aa)-6,6a-dwuwodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenonu-13. Otrzymaną mieszaninę poddaje się redukcji elektrolitycznej przy ciekłej katodzie rtęciowej w temperaturze 25°C i przy stałym potencjale — 1,5 V względem nasyconej kalomelowej elektrody odniesienia. Wysokociśnieniowa chromatografia cieczowa wykazuje obecność (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenonu-13. Wydajność wynosi około 60—65%.

Przykład XX. A. (5aa, 6aa)-6,6a-dwuwodoro-3,9-dwucyjano-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13.

Stosując ogólny schemat procesu podany w przykładzie I, aldehyd 4-cyjanosalicylowy poddaje się reakcji z 4,4-dwumetylocykloheksadien-2,5-onem w obecności pirolidyny i kwasu octowego. Produkt oczyszcza się również sposobem z przykładu I i otrzymuje się żądany produkt ze znaczną wydajnością.

B. (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-3,9-dwucyjano-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13.

Produkt z etapu A redukuje się sposobami przedstawionymi w powyższych przykładach i otrzymuje się (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-3,9-dwucyjano-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13 z zadowalającą wydajnością.

Przykład XXI. A. (5aa, 6aa)-6,6a-dwuwodoro-3,9-dwumetylo-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13.

Stosując ogólny sposób przedstawiony w przykładzie I, aldehyd 4-etylosalicylowy poddaje się reakcji z 4,4-dwumetylocykloheksadien-2,5-onem w obecności pirolidyny i kwasu octowego, pod azotem. Po wyodrębnieniu surowy produkt poddaje się rekrytalizacji sposobem z przykładu I, otrzymując żądany produkt ze znaczną wydajnością.

B. (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-3,9-dwumetylo-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13.

Sposobami podanymi w powyższych przykładach, re-

dukuje się produkt z etapu A otrzymując (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-3,9-dwumetylo-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13 ze znaczną wydajnością.

Przykład XXII. A. (5aa, 6aa)-6,6a-dwuwodoro-2,10-dwuchloro-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13.

Roztwór aldehydu 5-chlorosalicylowego poddaje się reakcji z 4,4-dwumetylocykloheksadien-2,5-onem w obecności pirolidyny i kwasu octowego według ogólnego schematu z przykładu I. Wyodrębnianie i oczyszczanie prowadzi się również sposobem przedstawionym w przykładzie I, otrzymując żądany produkt z zadowalającą wydajnością.

B. (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-2,10-dwuchloro-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13.

Produkt z etapu A redukuje się sposobami przedstawionymi w powyższych przykładach, otrzymując (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-2,10-dwuchloro-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych sześciowodorobenzopirano-ksantenonów o ogólnym wzorze 1, w którym każdy R oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, alkoksylovą o 1—4 atomach węgla, hydroksylovą, cyjanovą lub atom chlorowca, przy czym obydwie podstawniki R są identyczne i rozmieszczone symetrycznie, R₁ oznacza grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, R₂ oznacza grupę metylovą lub R₁ i R₂ tworzą grupę o wzorze -(CH₂)_n, w którym n oznacza liczbę całkowitą 4—6 a X_a, X_b, X_c, X_d, Y_a i Y_b oznaczają atom wodoru z tym, że obydwie X_c i X_d mają konfigurację α, obydwie X_a i X_b mają konfigurację α lub β, a R₁ jeśli oznacza grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, ma konfigurację α, **znamienny tym**, że redukuje się nowy związek o ogólnym wzorze 5, w którym R, R₁, R₂, X_c i X_d mają wyżej podane znaczenie, przy czym w przypadku gdy redukcję prowadzi się w obecności dwutlenku platyny, produkt redukcji poddaje się reakcji z chlorochromianem pirydyniowym, dwuchromianem sodowym lub dwuchromianem potasowym.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenonu-13, (5aa, 6aa)-6,6a-dwuwodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13 poddaje się katalitycznemu uwodornieniu w obecności niklu Raneya.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6,6a, 12, 12a, 13a, 14-sześciowodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenonu-13, (5aa, 6aa)-6,6a-dwuwodoro-4,8-dwumetoksy-6,6-dwumetylo-5aH, 13H-(1) benzopirano(3,2-b) ksantenon-13 katalitycznie uwodornia się w obecności dwutlenku platyny, po czym otrzymany produkt poddaje się reakcji z chlorochromianem pirydyniowym.

