



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

196374

(11) (B2)

[22] Přihlášeno 06 07 77

[21] (PV 4514-77)

[32] [31] [33] Právo přednosti od 06 07 76
[702804] Spojené státy americké

[40] Zveřejněno 29 06 79

[45] Vydáno 15 03 83

[51] Int. Cl.³

C 07 D 311/80

A 61 K 31/35

[72]

Autor vynálezu

BLANCHARD WILLIAM BEVAN a

RYAN CHARLES WILBUR, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

[73]

Majitel patentu

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

[54] Způsob výroby 6a,10a-cis-hexahydrodibenzopyranonů

1

Vynález se týká nového způsobu spočívajícího v reakci 5-substituovaného resorcinolu s ketalem 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu v přítomnosti vhodného katalyzátoru, při níž dojde ke kondenzaci za vzniku prakticky výlučně 6a,10a-cis-1-hydroxy-3-subst.-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onu.

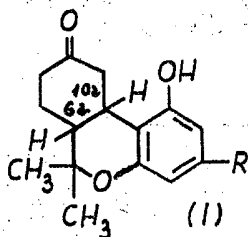
Určité dibenzopyranony jsou užitečnými farmakologickými činidly. V poslední době bylo zjištěno, že 6a,10a-trans-1-hydroxy-3-alkyl-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-ony jsou zvláště užitečné při léčbě bolestivých stavů, úzkostných stavů a depresí (viz patentní spisy US č. 3 928 598, 3 944 673 a 3 953 603). Tyto sloučeniny je možno připravit, v souladu s postupem, který popsali Fahrenholtz, Lurie a Kierstead v J. Am. Chem. Soc. **88**, 2079 (1966) a **89**, 5934 (1967), reakcí 5-alkylresorcinolu s diethyl- α -acetylglutarátem, při níž vznikne ethyl-4-methyl-5-hydroxy-7-alkylkumarin-3-propionát, který se cyklizuje působením hydridu kovu na odpovídající 1-hydroxy-3-alkyl-7,10-dihydro-6H-dibenzo[b,d]pyran-6,9(8H)-dion. Ketalizací 9-ketoskupiny, následující reakcí s methylmagnesiumbromidem a deketalizací se získá odpovídající 1-hydroxy-3-alkyl-6,6-dimethyl-

2

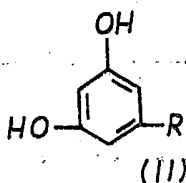
-6,6a,7,8-tetrahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on. Redukcí posledně zmíněné sloučeniny vzniká převážně odpovídající 6a,10a-trans-1-hydroxy-3-alkyl-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on spolu s malým množstvím méně aktivního 6a,10a-cis-isomeru. Tento postup přípravy trans-dibenzopyranonů má nevýhody v tom, že je mnohastupňový a probíhá s nízkým celkovým výtěžkem, a kromě toho je při něm nutné oddělování trans-isomeru od cis-isomeru.

V poslední době bylo zjištěno, že 6a,10a-cis-hexahydrodibenzopyranony je možno převést na odpovídající trans-isomery a cis-hexahydrodibenzopyranony připravit ve vysokém výtěžku v jediném stupni, zejména že 6a,10a-cis-1-hydroxy-3-subst.-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on je možno podrobit reakci s halogenidem hlinitým v organickém rozpouštědle, při níž dojde k epimerizaci za vzniku odpovídajícího 6a,10a-trans-hexahydrodibenzopyranonu. Tento postup je předmětem vynálezu našeho souvisejícího československého patentního spisu se stejným datem přihlášení jako má tento vynález.

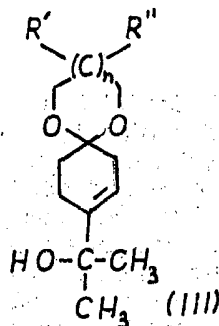
Předmětem vynálezu je nový způsob výroby 6a-10a-cis-hexahydrodibenzopyranonů obecného vzorce I



ve kterém R znamená alkylovou skupinu s 5 až 10 atomy uhlíku, a kde atomy vodíku v polohách 6a a 10a jsou ve vzájemné orientaci cis, vyznačující se tím, že se 5-substituovaný resorcinol obecného vzorce II



ve kterém R má shora uvedený význam, nechá reagovat s ketalem 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexenonu, obecného vzorce III



ve kterém

n má hodnotu 0 nebo 1 a

R' a R'' jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, methylovou a ethylovou skupinu, v přítomnosti katalyzátoru vybraného ze skupiny zahrnující bortrifluorid a chlorid cínitý, v organickém rozpouštědle při teplotě od -20 do 100 °C, po dobu od 0,5 do 8 hodin.

Vynález poskytuje účelný způsob přípravy 6a,10a-cis-hexahydro-dibenzo[b,d]pyran-9-onů. Používaný výraz „6a,10a-cis“ se týká vzájemné orientace vodíkových atomů navázaných v polohách 6a a 10a sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I. V souhlase s tím tedy sloučeninami označenými „6a,10a-cis“ jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde vodíkové atomy navázané v

polohách 6a a 10a se necházejí na stejné straně roviny molekuly.

Je zřejmé, že označení „6a,10a-cis“ zahrnuje nejméně dva isomery. Tak oba vodíkové atomy v polohách 6a a 10a se mohou nacházet nad rovinou molekuly, v kterémžto případě se jejich absolutní konfigurace označuje 6aβ a 10aβ. Alternativně se pak mohou oba vodíkové atomy v polohách 6a a 10a nacházet pod rovinou molekuly, v kterémžto případě se označují 6aα a 10aα.

Absolutní konfigurace vodíkového atomu v poloze 6a a vodíkového atomu v poloze 10a nebude v dalším textu uváděna; je třeba pouze zdůraznit, že označení „6a,10a-cis“ zahrnuje jak samostatné „zrcadlové“ isomery sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, tak i jejich směs. Tak například 6a,10a-cis-derivát připravený způsobem podle vynálezu zahrnuje 6aα,10aα-isomer, 6aβ,10aβ-isomer i směs těchto zrcadlových obrazů. Takováto směs isomerů odpovídajících zrcadlovým obrazům, která při práci způsobem podle vynálezu obvykle vzniká, bude nadále označována obvyklým způsobem jako dl-směs.

Produktem rezultujícím při práci způsobem podle vynálezu je prakticky výlučně dl-6a,10a-cis-isomer, 1-hydroxy-3-subst.-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onu, i když v reakčním produktu je obecně možno nalézt i malé množství (řádově cca 1 až 5 % hmotnostních) odpovídajícího dl-6a,10a-trans-isomeru. Čištění reakční směsi za účelem odstranění trans-isomeru není nutné, jelikož převládající produkt, kterým je dl-cis-hexahydrodibenzopyranon, se působením halogenidu hlinitého obecně přemění na čistý dl-trans-isomer, jak bude detailněji popsáno níže.

V souhlase se způsobem podle vynálezu se ketal 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu podrobuje reakci s 5-substituovaným resorcinolem v přítomnosti vhodného katalyzátoru a v organickém rozpouštědle. Při práci způsobem podle vynálezu se obvykle používají zhruba ekvimolární množství derivátu cyklohexenonu a derivátu resorcinolu, je-li to však žádoucí, lze použít i nadbytku kterékoli z reakčních komponent.

Substituentem navázaným v poloze 5 výchozího resorcinolu a v poloze 3 produktu obecného vzorce I je tatáž skupina, označená ve shora uvedených obecných vzorcích symbolem R. Symbol R je definován jako alkylová skupina s 5 až 10 atomy uhlíku, kteréžto označení zahrnuje například 1,1-dimethylpentyllovou, n-pentyllovou, isohexyllovou, n-hexyllovou, 1-methylhexyllovou, 1-ethyl-2-methylhexyllovou, 1,2-dimethylheptylovou, 1,1-dimethylheptylovou, n-oktylovou, 1,2,3-trimethylheptylovou, 1-methylnonylovou, n-decyllovou, 1,1-dimethyloktylovou a 1-ethyl-1-methylhexyllovou skupinu.

Jako příklady 5-substituovaných resorci-

nolů, které je možno používat při práci způsobem podle vynálezu, se uvádějí:

5-n-hexylresorcinol,
5-n-pentylresorcinol,
5-(1-methyl-2-ethylhexyl)resorcinol,
5-(1,1-dimethyloktyl)resorcinol,
2-(1,2-dimethylbutyl)resorcinol,
5-(1,2-dimethylheptyl)resorcinol,
5-(1-ethyl-2-methylbutyl)resorcinol,
5-n-oktylresorcinol.

Tyto resorcinoly lze připravit postupem, který popsali Adams a spol. v J. Am. Chem. Soc. **70**, 664 (1948).

Jako příklady vhodných dl-6a,10a-cis-dibenzo[b,d]pyranonů obecného vzorce I, které je možno pohodlně připravit způsobem podle vynálezu, se uvádějí:

dl-6a,10a-cis-1-hydroxy-3-n-pentyl-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on a

dl-6a,10a-cis-1-hydroxy-3-(1,2-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]-pyran-9-on.

Způsob podle vynálezu se provádí v přítomnosti vhodného katalyzátoru, jímž je bortrifluorid a chlorid cínčitý. Katalyzátor se při práci způsobem podle vynálezu obecně používá v množství pohybujícím se od ekvimolárního množství do jedno- až šestimolárního nadbytku, přesné množství použitého katalyzátoru však nehráje rozhodující úlohu. Výhodným množstvím katalyzátoru pro práci způsobem podle vynálezu je dvou až čtyřmolární nadbytek.

Způsob podle vynálezu se obvykle provádí v organickém rozpouštědle, jako v halogenovaném uhlovodíku, například v dichlormethanu, chloroformu, 1,1-dichlorethanu, 1,2-dichlorethanu, 1,2-dibromethanu, 1-brom-2-chlorethanu, 1-brompropanu, 1,1-dibromethanu, 2-chlorpropanu, 1-jodpropanu, 1-brom-2-chlorethanu, brombenzenu a 1,2-dichlorbenzenu, v aromatických rozpouštědlech, jako v benzenu, chlorbenzenu, nitrobenzenu, toluenu a xylenu, a v rozpouštědlech etherového typu, jako v diethyletheru, methylethyletheru, dimethyletheru a diisopropyletheru. Zvláště výhodnými rozpouštědly jsou dichlormethan, 1,1-dichlorethan, 1,2-dibrommethan, 1,2-dichlorethan, 1-chlorpropan, 2-brompropan, chlorbenzen, benzen, xylen, toluen, diethylether a methylethylether.

Je-li to žádoucí, lze do reakční směsi přidat i určité množství vody, například řádově 1 mol vody na každý mol vyráběného produktu, je však možno použít i nižší nebo vyšší množství vody, například v rozmezí od 0,1 do 5 mol na každý mol produktu.

Způsob podle vynálezu se normálně provádí při teplotě od -20 do 100 °C, nejúčel-

něji od -10 do 40 °C a zvláště pak od -10 stupňů Celsia do teploty místnosti. Reakce mezi ketalem cyklohexenonu a 5-substituovaným resorcinolem v souhlase se způsobem podle vynálezu je obecně ukončena v době od 0,5 do 8,0 hodin, delší reakční doby však nejsou reakčnímu produktu nijak na závadu a lze je, je-li to žádoucí, použít.

Po ukončení reakce se produkt, kterým je dl-6a,10a-cis-1-hydroxy-3-subst.-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on, snadno izoluje jednoduchým promytím reakční směsi vodou nebo, je-li to žádoucí, postupným promytím reakční směsi zředěnou vodnou bází a zředěnou vodnou kyselinou, a pak odstraněním reakčního rozpouštědla z promyté reakční směsi, například odpařením za sníženého tlaku. Výsledný dl-6a,10a-cis-hexahydrodibenzopyranon není obecně nutno dále čistit.

Ketaly 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu, obecného vzorce III, se obecně připravují reakcí Grignardova činidla obsahujícího methylový zbytek, jako methylmagnesiumbromidu, s příslušným ketalem 4-methoxykarbonyl-3-cyklohexen-1-onu. Ketaly 4-methoxykarbonyl-3-cyklohexen-1-onu se získají postupem, který popsali Danishefsky a spol. J. Am. Chem. Soc. **96**, 7807 (1974) a J. Org. Chem. **40**, 538 (1975). Konkrétně reakcí 1-methoxy-3-trimethylsilyloxy-1,3-butadienu s methylakrylátem se získá 3-methoxy-4-methoxykarbonyl-1-trimethylsilyloxy-1-cyklohexen.

Reakce posledně zmíněné sloučeniny s glykolem, jako 1,2-ethandiolem, 1,3-propandiolem, 2,2-dimethyl-1,3-propandiolem, 2-methyl-2-ethyl-1,3-propandiolem nebo 2,2-diethyl-1,3-propandiolem, v přítomnosti kyseliny, jako p-toluensulfonové kyseliny, vede k odštěpení methanolu, hydrolýze trimethylsilylové skupiny a k současné ketalizaci za vzniku odpovídajícího ketalu 4-methoxykarbonyl-3-cyklohexen-1-onu. Reakcí tohoto ketalu s methylmagnesiumbromidem v přítomnosti diethyletheru při teplotě od 0 do 25 °C se pak získá odpovídající terciární alkohol, tedy ketal 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu obecného vzorce III.

Tak například reakcí 2,2-dimethyl-1,3-propandiolketalu 4-methoxykarbonyl-3-cyklohexen-1-onu s methylmagnesiumbromidem v rozpouštědle, jako v diethyletheru, po dobu cca 2 hodiny, následujícím zpracováním reakční směsi vodným roztokem chloridu amonného a odstraněním reakčního rozpouštědla se získá odpovídající terciární alkohol, tedy 2,2-dimethyl-1,3-propandiolketal 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu odpovídající obecnému vzorci III, ve kterém n má hodnotu 1 a R' a R" znamenají methylové skupiny. Takto připravené sloučeniny obvykle nepotřebují další čištění, je-li to však žádoucí, lze je destilovat

nebo chromatografovat za normálních podmínek.

Jak již bylo uvedeno výše, jsou dl-6a,10a-cis-1-hydroxy-3-subst.-6,6'-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-ony obecného vzorce. I farmakologicky účinné a jsou rovněž užitečné pro přípravu léčiv proti úzkostným stavům a proti depresím.

Tak například při reakci dl-6a,10a-cis-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onu s chloridem hlinitým v dichlormethanu proběhne úplná isomerizace na odpovídající dl-6a,10a-trans-derivát, tj. na dl-6a,10a-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on. Posledně zmíněná sloučenina je zvláště účinná při aplikaci v denní dávce zhruba od 0,1 do 100 mg při léčbě pacientů trpících úzkostí a/nebo depresí.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklady A a B ilustrují přípravu výchozích látek, příklady 1 až 6 vlastní způsob podle vynálezu.

Příklad A

α,α -Dimethyl-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-methanol, tj. ethylenketal 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu

K roztoku 110 mmol methylmagnesiumbromidu v diethyletheru se za míchání během 30 minut přikape roztok 11,0 g ethylenketalu 4-methoxykarbonyl-3-cyklohexen-1-onu ve 100 ml toluenu. Reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě cca 15 °C, pak se ochladí na 5 °C a vnese se do 100 ml 1,3 molárního vodného roztoku chloridu amonného. Organická fáze se oddělí, promyje se vodou, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 6,6 g ethylenketalu 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu.

Analýza: pro $C_{11}H_{18}O_3$

vypočteno:

66,64 % C, 9,15 % H, 24,21 % O;

nalezeno:

66,68 % C, 9,05 % H 24,30 % O.

NMR (deuterochloroform, hodnoty δ):

1,3 [s, 6H, S(CH₃)₂]

2,6 (s, 1H, OH).

Příklad B

$\alpha,\alpha,3,3$ -Tetramethyl-1,5-dioxaspiro[5,5]undec-5-en-9-methanol, tj. 2,2-dimethyl-1,3-propanediolketal 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu

Pracuje se stejným postupem jako v příkladu A pouze s tím rozdílem, že se reakce provádí při teplotě 25 °C. Získá se 80 g 2,2-dimethyl-1,3-propanediolketalu 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu o teplotě tání 110 °C.

Analýza: pro $C_{14}H_{24}O_3$

vypočteno:

69,96 % C, 10,07 % H, 19,97 % O;

nalezeno:

70,17 % C, 10,11 % H, 20,07 % O.

NMR (deuterochloroform, hodnoty δ):

1,3 (s, 6H, C(CH₃)₂-OH)

1,0 [2 s, každý 3H, C-C(CH₃)₂-C].

Příklad 1

dl-6a,10a-cis-1-Hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on

Roztok 2,30 g ethylenketalu 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu a 2,12 g 5-(1,1-dimethylheptyl)resorcinolu v 50 ml dichlormethanu obchodní jakosti se za míchání ochladí v chladiči lázni tvořené pevným kyslíčným uhlíkem v acetonu na -10 °C a k ochlazené směsi se za míchání přikape během 5 minut 3,6 ml chloridu cínitého. Během přidávání chloridu cínitého vystoupí teplota reakční směsi z -10 na 0 °C. Po skončení přidávání chloridu cínitého se reakční směs za udržování teploty na 0 až 5 °C míchá ještě 4 hodiny, pak se směs ohřeje na cca 25 °C a míchá se ještě další 2 hodiny. Reakční směs se promyje vodou a 1 N roztokem hydroxidu sodného vysuší se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Pevný zbytek poskytne po krystalizaci z 20 ml n-hexanu 2,66 g dl-6a,10a-cis-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onu o teplotě tání 160 až 162 °C, o čistotě 89 %.

Příklad 2

dl-6a,10a-cis-1-Hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on

K roztoku 840 mg 2,2-dimethyl-1,3-propanediolketalu 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu a 750 mg 5-(1,1-dimethylheptyl)resorcinolu ve 40 ml dichlormethanu obchodní jakosti se za míchání a chlazení na -10 °C přidá v jediné dávce 0,82 ml chloridu cínitého, reakční směs se ohřeje na 0 až 5 °C, při této teplotě se 4 hodiny míchá, pak se zahřeje na cca 25 °C a míchá se ještě další 3 hodiny. Výsledná směs se promyje vodou a 1 N roztokem hydroxidu

sodného, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 830 mg dl-6a,10a-cis-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onu. Takto získaný produkt taje po krystalizaci z 10 ml n-hexanu při 159 až 161 °C.

Příklad 3

dl-6a,10a-cis-1-Hydroxy-3-n-pentyl-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on

Roztok 1,8 g 5-n-pentylresorcinolu a 2,4 g ethylenketalu 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu v 50 ml dichlormethanu se ochladí na -10 °C a za míchání se k němu během 15 minut přikape 1,8 ml chloridu cínčitého. Během přidávání chloridu cínčitého vystoupí teplota reakční směsi na -4 °C. Výsledná směs se pak ohřeje na 0 až 5 °C a 6 hodin se míchá, pak se několikrát promyje vodou, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek poskytne krystalizaci z 5 mililitrů methylcyklohexanu obsahujícího 2 mililitry isopropylalkoholu 500 mg dl-6a,10a-cis-1-hydroxy-3-n-pentyl-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onu o teplotě tání 152 až 154 °C.

Příklad 4

dl-6a,10a-cis-1-Hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on

Roztok 5,28 g propylenketalu 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu z příkladu B a 4,72 g 5-(1,1-dimethylheptyl)resorcinolu ve 100 ml dichlormethanu stabilizovaného cyklohexanem se ochladí na -20 °C a za udržování konstantní teploty se k němu za míchání přikape během 15 minut 5,2 ml chloridu cínčitého. Směs se 8 hodin míchá při teplotě 0 °C, pak se k ní přidá 100 ml vody, výsledná směs se nechá 16 hodin stát, organická vrstva se oddělí, promyje se dvakrát vždy 100 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové a jednou 100 ml vody, pak se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje

se a odpaří se ve vakuu k suchu. Získá se 7,7 g surového produktu, který po překrystalování z hexanu poskytne 6,75 g dl-6a,10a-cis-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onu o čistotě 90 %, jež je podle NMR spektroskopie identický s produktem připraveným v příkladu 1.

Příklad 5

dl-6a,10a-cis-1-Hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on

Postup popsáný v příkladu 4 se opakuje s tím, že se k reakční směsi přidá 0,36 ml vody a během přidávání chloridu cínčitého se teplota udržuje na -10 °C. Získá se 6,2 g dl-6a,10a-cis-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onu, který podle NMR spektroskopie je identický s produktem připraveným podle příkladu 1.

Příklad 6

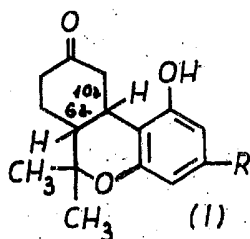
dl-6a,10a-cis-1-Hydroxy-3-n-pentyl-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on

Roztok 2,88 g 2,2-dimethyl-1,3-propandiolketalu 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu a 2,36 g 5-(1,1-dimethylheptyl)resorcinolu ve 100 ml dichlormethanu se ochladí v ledu na 0 °C a za míchání se k němu přidají 3 ml bortrifluorid-diethyletherátu, přičemž teplota vystoupí na 10 °C. Chladicí lázeň se odstraní, směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a při této teplotě se 16 hodin míchá.

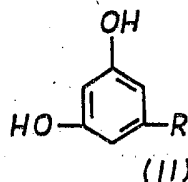
Reakční směs se postupně promyje 100 ml vody, 100 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného, 100 ml vody, 100 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové a znovu 100 ml vody, organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu k suchu. Zbytek se rozmíchá ve 25 ml horkého hexanu a směs se nechá zchladnout na teplotu místnosti. Jako pevný produkt se získá 1,22 g dl-6a,10a-cis-1-hydroxy-3-n-pentyl-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onu o bodu tání 164 až 166 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

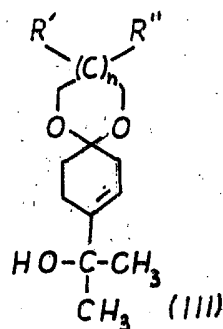
1. Způsob výroby 6a,10a-cis-hexahydrodi-benzopyranonů obecného vzorce I



ve kterém R znamená alkylovou skupinu s 5 až 10 atomy uhlíku, a kde atomy vodíku navázané v polohách 6a a 10a jsou ve vzájemné orientaci cis, vyznačující se tím, že 5-substituovaný resorcinol obecného vzorce II



ve kterém R má shora uvedený význam, nechá reagovat s ketalem 4-[1-hydroxy-1-methylethyl]-3-cyklohexenonu, obecného vzorce III



ve kterém

n má hodnotu 0 nebo 1 a

R' a R'' jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, methylovou a ethylovou skupinu, v přítomnosti katalyzátoru vybraného ze skupiny zahrnující bortrifluorid a chlorid cínčitý, v organickém rozpouštědle při teplotě od -20 do 100 °C, po dobu od 0,5 do 8 hodin.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako organického rozpouštědla použije halogenovaného uhlovodíku.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako katalyzátoru použije chloridu cínčitého.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě od -10 do 40 °C.

5. Způsob podle některého z bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II, ve kterém R znamená 1,1-dimethylheptylovou skupinu, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III.

6. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III, ve kterém n má hodnotu 0.

7. Způsob podle bodu 6, vyznačující se tím, že se jako katalyzátoru použije chloridu cínčitého.

8. Způsob podle bodu 7, vyznačující se tím, že se jako organického rozpouštědla použije dichlormethanu.

9. Způsob podle bodu 8, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě od -10 °C do teploty místnosti.