325859

RAN 4224/47

325859

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA RESOLVER ALFA-HIDROXI-BETA,BETA--DIMETIL-GAMMA-BUTIROLACTONA RACEMICA EN SUS ANTIPODAS OPTICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., domiciliada en Basilea (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un método para resolver la D,L-pantolactona (D,L-alfa-hidroxi-β,β-dimetil-γ-butirolactona) en sus antípodas ópticos. Más particularmente, este invento se refiere a un método para resolver la D,L-pantolactona en el que se emplean, como agentes reso-

POOR QUALITY

lutores, ciertos derivados amínicos de fenantreno.

La D-(-)-pantolactona, que es un precursor del ácido (+)-pantoténicoy del (+)-pantenol, se obtiene por resolución de la lactona racémica en sus antípodas ópticos. La técnica resolutora que probablemente se usa con más frecuencia para la producción comercial de la (-)-lactona consiste en convertir la lactona racémica en sales quinínicas diastereoméricas de ácido α,γ-dihidroxi-β,β-dimetil--butírico, en separar estas sales diastereoméricas una de otra por cristalización fraccionada y en transformar la sal quinínica del antípoda óptico deseado otra vez en lactona. A causa de que la quinina es actualmente una substancia relativamente cara y que con frecuencia no se halla en cantidades adecuadas, la economía de este procedimiento depende en gran escala de las fluctuaciones de la situación del mercado.

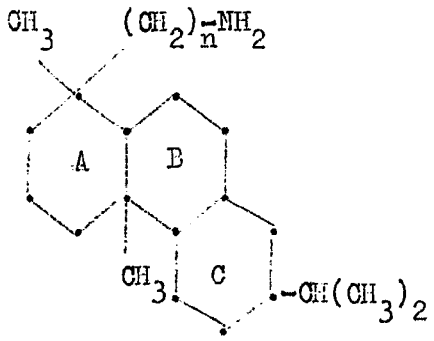
Un objeto del invento que aquí se expone es eliminar las desventajas relacionadas con el uso de la quinina y desarrollar un procedimiento en el que el agente resolutor es una substancia que resulta menos cara y de más fácil asequibilidad que la quinina.

Se ha descubierto, conforme a este invento, que ciertos derivados de 1,4a-dimetil-7-isopropil-octahidro-, -dodecahidro- y -perhidro-fenantreno que se derivan facilmente de la colofonia (un producto secundario de la industria de la trementina) tienen buena aptitud para resolver la

325859

D,L-pantolactona (α-hidroxi-β,β-dimetil-γ-butirolactona racémica) ensus antípodas ópticos, Derivados apropiados de 1,4a-dimetil-7-isopropil-octahidro-, -dodecahidro- y -perhidro-fenantreno son los que están substituidos en la posición 1 con un grupo amino o un grupo aminometilo.

Los derivados de fenantreno que se emplean de acuerdo con este invento están representados por la fórmula general

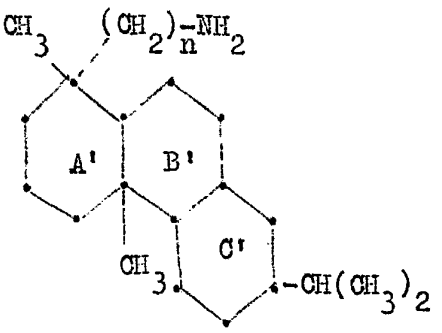


(I)

en la que n es un número entero por valor de 0 a 1, inclusive; y el núcleo fenantrénico es un sistema cíclico octahidrofenantrenico con un anillo C aromático, o bien un sistema cíclico $\Delta^{4b(8a)}$-, Δ^{7}- o Δ^{8}-dodecahidrofenantrénico o un sistema cíclico perhidrofenantrénico.

325859

Una clase preferida de compuestos es la representada por la fórmula siguiente



(II)

en la que n tiene el mismo significado que antes y el núcleo fenantrénico es octahidrofenantreno con un anillo C' aromático, Δ^{8}-dodecahidrofenantreno o perhidrofenantreno.

Los derivados fenantrénicos que especialmente se prefieren incluyen el 1-β,4aβ-dimetil-1α-aminometil--7-isopropil-1,2,3,4,4a,9,10,10aα-octahidrofenantreno (dehidroabietilamina), el 1β,4aβ-dimetil-1α-amino--7-isopropil-1,2,3,4,4a,9,10,10aα-octahidrofenantreno (dehidroabietan-1-amina), el 1β-4aβ-dimetil-1α--aminometil-7α-isopropil-1,2,3,4,4a4bα,5,6,7β,9, 10,10aα-dodecahidrofenantreno (dihidroabietilamina) y el

1β ,4aβ -dimetil-1α -aminometil-7β -isopropil--1,2,3,4,4a,4b α ,5,6,7 α ,8,8aβ ,9,10,10aα -tetradecahidrofenantreno (1β ,4aβ -dimetil-1α -aminometil-7β --isopropil-perhidrofenantreno o tetrahidroabietilamina), con particular predilección por la dehidroabietilamina y la dehidroabietan-1-amina.

Estos derivados fenantrénicos son todos derivables de la colofonia. Asi, el ácido abietínico (1-carboxi-1,4-a--dimetil-7-isopropil-1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-decahidrofenantreno) se produce por tratamiento de la colofonia con ácido o base. Este ácido se convierte luego, mediante desproporcionación térmica, en los compuestos de ácido octa, dodeca y perhidro. Además, los compuestos dodeca y perhidrato se obtienen mediante hidrogenación parcial o completa del ácido abietínico Los derivados 1-amino se obtienen luego con la secuencia reaccional siguiente:

$$X\text{-}CO_2H \longrightarrow X\text{-}CONH_2 \longrightarrow X\text{-}NCO \longrightarrow \longrightarrow X\text{-}NH_2$$

donde X representa el núcleo dimetilisopropilfenantrénico de los compuestos de la fórmula I anterior.

Los correspondientes derivados 1-aminometílicos se

obtienen de acuerdo con la secuencia reaccional siguiente:

$$X\text{-}CO_2H \dashrightarrow X\text{-}CONH_2 \dashrightarrow X\text{-}CN \dashrightarrow X\text{-}CH_2NH_2$$

donde X tiene el mismo significado que antes.

La resolución de este invento se produce pasando por las sales diastereoméricas de ácido alfa,gamma-dihidroxi-β,β-dimetilbutírico de los derivados fenantrénicos antes citados. Más particularmente, la resolución se efectua formando primeramente una sal alcalinometálica (por ejemplo, lítica, potásica o sódica) de ácido α, γ-dihidroxi-β,β-dimetilbutírico racémico, verbigracia por tratamiento de la pantolactona racémica con un hidróxido alcalinometálico, de preferencia el hidróxido sódico. La sal alcalinometálica resultante se pone en contacto, en medio acuoso, con una sal de adición de ácido de los derivados fenantrénicos antes descritos, en proporción molar de derivado fenantrénico a sal alcalinometálica de 0,5:1 aproximadamente a 0,6:1 aproximadamente, y de preferencia de 0,55: 1 a 0,57:1 . La mezcla reaccional resultante se equilibra para formar la sal alcalinometálica, más soluble, de ácido D-(+)-alfa,gamma-dihidroxi-β,β-dimetilbutírico y la sal de derivado fenantrénico, menos

soluble, de ácido L-(-)-alfa,gamma-dihidroxi-β,β--dimetilbutírico. La sal de derivado fenantrénico que se precipita de la mezcla reaccional se separa por filtración, y la sal alcalinometálica soluble se convierte luego en D-(-)-pantolactona de manera conocida.

La actuación del procedimiento de este invento se explica a continuación con mayor detalle, empleando PD para denotar los derivados fenantrénicos de la fórmula (I) e ilustrándola con el uso del sodio como metal alcalino y el clorhidrato como sal de adición de ácido de derivado fenantrénico. Asi pues, se hace reaccionar un mol de D,L-pantolactona con un mol de hidróxido sódico, lo que forma un mol de alfa,gamma--hidroxi-beta,beta-dimetilbutirato sódico. Después de añadir medio mol de clorhidrato de PD, se obtiene un cuarto de mol de la sal PD del ácido D-(+)-α,γ-dihidroxi-β,β--dimetilbutírico, un cuarto de mol de la sal PD del ácido L-(-)-α,γ-dihidroxi-β,β-dimetilbutírico, un cuarto de mol de D-(+)-α,γ-dihidroxi-β,β-dimetilbutirato sódico, un cuarto de mol de L-(-)-α,γ-dihidroxi--β,β-dimetilbutirato sódico y medio mol de cloruro sódico. Esta mezcla acuosa se equilibra luego para formar medio mol de la sal PD del ácido L-(-)-α,γ-dihidroxi-β,β--dimetilbutírico (que se precipita en esta forma) y medio mol de D-(+)-α,γ-dihidroxi-β,β-dimetilbutirato sódico (que permanece en solución). Después de filtrar para separar

325859

la sal PD precipitada, se acidifica el filtrado (por ejemplo, mediante la adición de ácido sulfúrico) para convertir la sal sódica soluble en D-(-)-pantolactona. La lactona ópticamente activa se recupera de cualquier modo conveniente (por ejemplo, mediante extracción de la solución acuosa con un disolvente apropiado, como el éter).

La sal PD del ácido L-(-) α , γ -dihidroxi- β, β -dimetilbutírico se convierte fácilmente en la base PD libre y un L-(-)- α , γ -dihidroxi- β , β -dimetilbutirato alcalinometálico por tratamiento con un hidróxido alcalinometálico, por ejemplo hidróxido sódico. Después de separarla de la sal alcalinometálica, la base PD libre puede ser convertida ensu sal de adición de ácido y volverse a emplear como agente resolutor. La sal alcalinometálica puede tratarse con ácido mineral, para formar L-(+)-pantolactona, que puede racemizarse de manera conocida convirtiéndola en DL-lactona, seguido por ulterior resolución. Procediendo de este modo, cabe obtener D-(-)-pantolactona ópticamente activa con gran rendimiento (85 a 90%). Además, el agente resolutor PD, que se recupera con rendimiento práctico del 100%, puede reciclizarse repetidamente a la resolución (hasta 25 veces o aún más) sin necesidad de purificarlo.

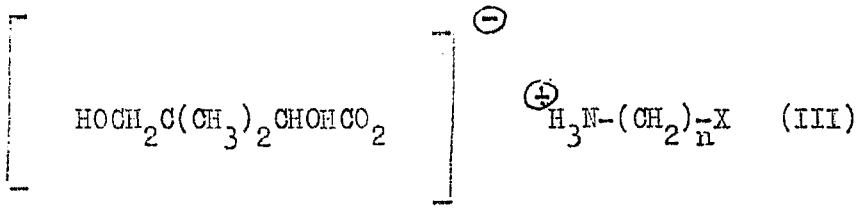
El equilibramiento de la mezcla de sal PD y sal alcalinometálica se efectua fácilmente calentando la mezcla

reaccional acuosa a temperaturas elevadas, por un período suficiente para efectuar el equilibramiento. El tiempo necesario para el equilibramiento varía en proporción inversa a la temperatura. Por ejemplo, se requieren por lo menos 75 minutos a 85°C, pero solo 30 minutos a 100°C, en medios acuosos. La necesidad de calentamiento puede evitarse, sin embargo, añadiendo a la mezcla reaccional un disolvente orgánico polar, miscible en el agua, como un alcanol inferior (por ejemplo, metanol, etanol, etc.); una di-(alquilo inferior)-cetona (como la acetona, la metiletilcetona, etc.); un nitrilo de alquilo inferior (como acetonitrilo, etc.); una amida de ácido di(alquilo inferior)-alcanoico inferior (como dimetilformamida, dimetilacetamida, etc.); o un sulfóxido de di-(alquilo inferior) (como sulfóxido de dimetilo, etc.). Cuando se añade un disolvente de este tipo, el equilibramiento es completo al cabo de pocos minutos, aún a la temperatura ambiente.

Los ácidos empleados para formar las sales de adición de ácido de los derivados fenantrénicos utilizados según este invento no son críticos, pero se emplean de preferencia los ácidos alcanoicos inferiores, en especial el ácido acético, o los ácidos minerales, en especial el cloruro de hidrógeno o el bromuro de hidrógeno.

Las sales diastereoméricas que se producen por reacción del alfa,gamma-dihidroxi-beta,beta-dimetilbutanoato alcalinometálico y la sal de adición de ácido PD pueden represen-

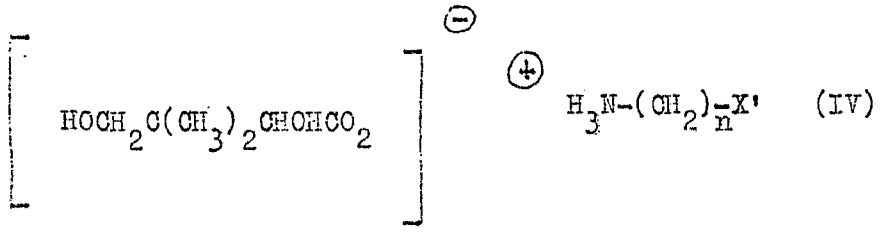
tarse por la fórmula siguiente:



(III)

en la que n y X tienen el mismo significado que antes.

Una clase preferida de las sales diastereoméricas son las sales de la fórmula:



(IV)

en la que n tiene el significado que antes y X' representa el núcleo dimetilisopropilfenantrónico de los derivados fenantrónicos de la fórmula (II).

325859

Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones.

EJEMPLO 1.

A un matraz de cuatro tubuladuras y 1,5 litros de capacidad, provisto de agitador, condensador de reflujo, termómetro y embudo de goteo de 500 mililitros que contenía 78,0 gramos (0,6 moles) de alfa-hidroxi-beta,beta-dimetil--gamma-butirolactona racémica (D,L-pantolactona; recristalizada en estado puro de éter isopropílico, punto de fusión 86-88°C), se añadieron 315 mililitros (0,963 moles) de hidróxido sódico 2-n. Se calentó la solución resultante a 70-80°C durante 20 minutos, se ajustó el pH de la solución a 8,5 por adición de ácido clorhídrico 3-n y, agitando y en el curso de 10 minutos, se añadió la solución resultante a una solución de 114,0 gramos (0,33 moles) de acetato de 1,4aβ-dimetil-1α--aminometil-7-isopropil-1,2,3,4,4a,9,10,10aα-octahidrofenantreno (acetato de dehidroabietilamina), de punto de fusión 135-137°C, en 500 mililitros de agua destilada. Se calentó la mezcla reaccional a 85°C durante 75 minutos y luego se la enfrió hasta 5°C por medio de un baño de hielo. Se precipitó una pasta de cristales, constituída por la sal dehidroabietilamínica del ácido L-(-)-alfa,gamma-dihidroxi-beta,beta--dimetilbutírico, que se separó filtrando por succión y se lavó

con tres porciones de 80 mililitros de agua. Los filtrados combinados se concentraron hasta 250 mililitros en un evaporador giratorio y el precipitado que así se formó fue separado por filtración, lo que dió 100 miligramos más de la sal dehidroabietilamínica de ácido L-(-)-α , γ -dihidroxi-β , β -dimetilbutírico, los cuales se añadieron a la porción principal, previamente separada, del precipitado.

Se acidificó la solución con 20 mililitros de ácido sulfúrico concentrado (pH = 1). Después de una hora de reposo a la temperatura ambiente, se saturó la solución ácida con unos 25 gramos de cloruro sódico y se la extrajo durante 15 horas en un aparato Steudel-Kutscher (Z. Physiol, Chem. 39, 473) con unos 300 mililitros de éter. El extracto, que contenía la D-(-)-alfa-hidroxi-beta,beta-dimetil-gamma-butirolactona, se secó sobre 20 gramos de sulfato sódico, se filtró, se concentró y, para separar el ácido acético, se evaporó dos veces en el evaporador giratorio con porciones de 50 mililitros de tolueno. Se obtuvieron 38,3 gramos de la D-(-)-lactona; $[\alpha]_D^{23}$ = -42,0° (1% en agua). La lactona bruta se recristalizó en 50 mililitros de éter isopropílico y se obtuvieron 30,9 gramos (88%) de D-(-)-lactona pura, de punto de fusión 91-93°C, $[\alpha]_D^{24}$ = -52,0° (1% en agua).

Los precipitados combinados obtenidos tal como se ha descrito antes y constituidos por la sal dehidroabietilamí-

nica del ácido L-(-)-α , γ -dihidroxi-β,β-dimetilbutírico se suspendieron en 200 mililitros de agua en un embudo separador y la suspensión obtenida se recubrió con 200 mililitros de éter. Añadiendo unos 35 mililitros de sosa cáustica al 40% (hasta reacción alcalina de fenolftaleina), se liberó de la sal la base dehidroabietilamínica. Después de sacudimiento enérgico, se separaron una de otra la fase orgánica y la acuosa, se ajustó la fase acuosa a pH 1 con unos 10 mililitros de ácido sulfúrico concentrado y se la dejó reposar a la temperatura ambiente durante 1 hora. Después de saturar con cloruro sódico y de extraer en un aparato Steudel-Kutscher (tal como se ha descrito antes para la D-(-)-lactona), se obtuvieron 39,4 gramos (92%) de la L-(+)-lactona; $[\alpha]_D^{23}$ = +45,7°C (1% en agua). Esta L-(+)-lactona puede racemizarse de manera conocida, después de lo cual el racemato puede reciclizarse otra vez.

Las propiedades físicas de las sales diastereoméricas de dihidroabietilamina con ácido α, γ-dihidroxi-β,β-dimetilbutírico obtenidas antes, son las siguientes:

Sal del ácido D-(+)- punto de fusión 157-158°C (sin corregir, cristalizando en agua) y 154-156°C (sin corregir, cristalizando en etanol); $[\alpha]_D^{24}$ = + 38,6° (5% en metanol); solubilidad en agua a 25°C, 1,5 gramos/litro.

Sal del ácido L-(-): punto de fusión 185-186°C (sin corregir, cristalizando en agua) y 185-187°C (sin corregir, cristalizando en etanol), $[\alpha]_D^{24}$ = +17,2° (1% en metanol); solubilidad en agua a 25°C, 1,4 gramos/10 litros.

EJEMPLO 2.

A un matraz de cuatro tubuladuras y 1,5 litros de capacidad, provisto de agitador, condensador de reflujo, termómetro y embudo de goteo de 500 mililitros que contenía 78,0 gramos (0,60 moles) de D,L-pantolactona racémica, se añadieron 310 mililitros de hidróxido sódico 2-n. La solución resultante se calentó a 70-80°C durante 20 minutos, se ajustó su pH a 8,5 por adición de ácido clorhídrico 1-n y, después de añadir 100 mililitros de agua, se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente. Luego se agregó una solución de 118,16 gramos (0,342 moles) de acetato de dehidroabietilamina en 400 mililitros de etanol. Al cabo de 15 minutos de reposo a la temperatura ambiente, el equilibramiento resultó completo, según evidencia del punto de fusión (181-183°C) del precipitado pastoso de la sal dehidroabietilamínica de ácido L-(-)-alfa, gamma-dihidroxi-beta,beta-dimetilbutírico. Se separó el precipitado filtrando por succión y se le lavó con tres porciones

325859

de 80 mililitros de agua. Los filtrados, combinados, se concentraron hasta 250 mililitros en un evaporador giratorio y el precipitado así obtenido de sal dehidroabietilamínica de ácido L-(-)-alfa,gamma-hidroxi-beta,beta-dimetilbutírico, después de filtrado para separarlo del concentrado, se añadió a la porción principal del producto obtenido antes.

El filtrado resultante se acidificó con 20 mililitros de ácido sulfúrico concentrado y, después de una hora de reposo a la temperatura ambiente, se extrajo con 300 mililitros de éter en un aparato Steudel-Kutscher. El extracto, que contenía D-(-)-pantolactona, se secó sobre sulfato sódico, se concentró y, para separar el ácido acético, se evaporó dos veces en un evaporador giratorio con porciones de 50 mililitros de tolueno, lo que dió 32,9 gramos de D-(-)-pantolactona bruta; $[\alpha]_D^{24} = -47°$ (1% en agua). Por recristalización en 50 mililitros de éter isopropílico, se obtuvieron 29,4 gramos (87,7% de rendimiento) de D-(-)-pantolactona pura; $[\alpha]_D^{25} = -51,7°$ (3% en agua).

EJEMPLO 3.

Se calentó a 65-70°C durante 20 minutos, en un matraz de cuatro tubuladuras y 300 mililitros de capacidad, provisto de agitador, condensador de reflujo y embudo de goteo, una solución de 13,0 gramos (0,10 moles) de D,L-pantolactona en

52 mililitros de hidróxido sódico 2-n. Se ajustó a 8,5 el pH de la mezcla resultante y se añadieron a ésta 17,5 gramos (0,057 moles) de clorhidrato de 1β,4aβ-dimetil-1α-amino-7-isopropil-1,2,3,4,4a,9,10,10aα-octahidrofenantreno (clorhidrato de dehidroabitan-1-amina; punto de fusión, 280-285°C, $[\alpha]_D^{23}$ = +48° (3% en metanol)) suspendidos en 20 mililitros de etanol, además de 70 mililitros de agua. Se agitó la mezcla reaccional durante 10 minutos, en reflujo, se filtró por succión la sal dehidroabitan-1-amínica del ácido L-(-)-alfa,gamma-dihidroxi-beta,beta-dimetilbutírico (punto de fusión, 157-159°C) y se la lavó cuidadosamente con agua.

Los filtrados, combinados, se concentraron hasta 50 mililitros en un evaporador giratorio, y el precipitado resultante se añadió al producto principal. Se acidificaron los filtrados hasta pH 1 con 3,5 mililitros de ácido sulfúrico y, después de una hora de reposo a la temperatura ambiente, se extrajeron con éter en un aparato Steudel-Kutscher. Se secó el extracto etéreo sobre sulfato sódico, se le filtró y se le evaporó en un baño de vapor, lo que dió 7,3 gramos de D-(-)pantolactona bruta, $[\alpha]_D^{22}$ = 35° aproximadamente (1% en agua; resultó dificil obtener un valor exacto a causa de la turbidez). La lactona producida, después de dos recristalizaciones en éter isopropílico, pesó 5,0 gramos (87%); $[\alpha]_D^{24}$ = -52° (3% en agua).

El clorhidrato de dehidroabietan-1-amina se obtiene

por tratamiento de la dehidroabietan-l-amina, ya conocida, con ácido clorhídrico. La dehidroabietan-l-amina se obtiene de manera conocida a partir del ácido dehidroabiet[illegible]nico.

Los datos físicos de las dos sales diastereoméricas de dehidroabietan-l-amina con ácido α , γ-dihidroxi-β , β-dimetilbutírico son los siguientes:

Sal del ácido D-(+): se sublima a 220°C; $[\alpha]_D^{25}$ = +51° (3% en metanol), solubilidad en agua a 20°C: 1 grano/230 ml.

Sal del ácido L-(-): punto de fusión, 157-159°C; $[\alpha]_D^{24}$ = +25° (3% en metanol), solubilidad en agua a 20°C: 1 grano/500 ml.

EJEMPLO 4.

Se calentó a 70°C durante 20 minutos, en un matraz de cuatro tubuladuras y 200 mililitros de capacidad, provisto de agitador, condensador de reflujo y filtro de goteo, una mezcla de 2,61 gramos (0,020 moles) de D,L-pantolactona, 10 mililitros de hidróxido sódico 2-n y 10 mililitros de agua. A 75°C, se añadió a las sales sódicas resultante una suspensión de 3,76 gramos (0,011 moles) de clorhidrato de 1β,4aβ-

-dimetil-1 α -aminometil-7 α -isopropil-1,2,3,4,4a,4b α ,5,6,7 β ,9,10,10a α -dodecahidrofenantreno (clorhidrato de dihidroabietilamina), de punto de fusión 261-264°C; $[\alpha]_D^{23} = -29°$ (1% en metanol), en 65 mililitros de agua, y luego 15 mililitros de agua. Se mantuvo la mezcla reaccional a 85°C durante 60 minutos, en un baño de aceite, y luego se la enfrió hasta la temperatura ambiente en un baño de agua. Los cristales pastosos resultantes de sal dihidroabietilamínica de ácido L-(-)alfa,gamma-dihidroxi-beta,beta-dimetilbutírico (punto de fusión, 152-153°C) se filtraron por succión y se lavaron cuidadosamente con agua.

Los filtrados, combinados, se condensaron hasta 50 mililitros en un evaporador giratorio, y el precipitado así obtenido se separó por filtración y se combinó con el producto principal. Se acidificó el filtrado a pH 1 con ácido sulfúrico y, después de una hora de reposo a la temperatura ambiente, se extrajo con éter en un aparato Steudel-Kutscher. Se secó la solución etérea sobre sulfato sódico, se la filtró y se la evaporó en un baño de vapor, lo que dió 2 gramos de D-(-)pantolactona bruta, $[\alpha]_D^{22} = 26°$ (3% en agua). Después de cristalización en éter isopropílico, se obtuvo 1 grano de producto $[\alpha]_D^{26} = -49,5°$ (3% en agua).

El clorhidrato de dihidroabietilamina se obtiene por tratamiento de la base correspondiente con ácido clorhí-

325859

drico. La dihidroabietilamina se obtiene a partir del ácido dihidroabiotínico, ya conocido, pasando consecutivamente por el cloruro de ácido, la amida y, por último, los intermediarios de nitrilo. El ácido dihidroabietínico se obtiene a partir del ácido abietínico por hidrogenación parcial, de manera conocida.

Las propiedades físicas de la sal dihidroabietilamínica del ácido L-(-)-α,γ-dihidroxi-β,β-dimetilbutírico son las siguientes: punto de fusión 152-153°C; $[\alpha]_D^{23}$ = -24,5° (2% en etanol); solubilidad en agua a 20°C; 1 grano/16 litros.

EJEMPLO 5.

En un matraz de 4 tubuladuras y 200 mililitros de capacidad, equipado con agitador, condensador de reflujo y filtro de goteo, se calentó a 65-70°C, durante 20 minutos, una solución de 3,25 granos (0,025 moles) de D,L-pantolactona en 13 mililitros de hidróxido sódico 2-n. Después de ajustar el pH de la mezcla resultante a 8,5 por adición de ácido clorhídrico 1-n, se añadió una suspensión de 4,57 granos (0,0142 moles) de clorhidrato de 1β, 4aβ-dimetil-1α-aminometil-7β-isopropil-1,2,3,4,4a,4bα,5,6,7α,8,8aβ,9,10,10aα-tetradecahidrofenantreno (clorhidrato de tetrahidro-

abietilamina; punto de fusión, 265-270°C, $[\alpha]_D^{26}$ = +13,8 (3% en agua)) en 20 mililitros de agua, seguido por 30 mililitros de alcohol. Agitando, se calentó la mezcla reaccional a 80°C durante 1 1/2 horas y luego se la enfrió hasta la temperatura ambiente. Los cristales pastosos resultantes de sal tetrahidroabietilamínica de ácido L-(-)-α, γ-dihidroxi-β, β-dimetilbutírico (punto de fusión, 186-188°C) se filtraron en vacío y se trataron cuidadosamente con agua.

Los filtrados, combinados, se concentraron hasta 20 mililitros en un evaporador giratorio y luego se acidificaron (pH = 1) con ácido sulfúrico. Después de una hora de reposo a la temperatura ambiente, se extrajo la solución con éter durante la noche, en un aparato de extracción Steudel-Kustcher. Luego se secó la solución etérea sobre sulfato sódico, se la filtró y se la evaporó en baño de vapor. El residuo pesó 1,7 gramos; $[\alpha]_D^{24}$ = -37° (1% en agua). El producto bruto, recristalizado en éter isopropílico, dió 1,0 grano de D-(-)-pantolactona (71,4%); $[\alpha]_D^{25}$ = -50,6° (3% en agua).

El clorhidrato de tetrahidroabietilamina se obtiene por tratamiento de la base correspondiente con ácido clorhídrico. La tetrahidroabietilamina se obtiene a partir del ácido tetrahidroabietínico, ya conocido, pasando sucesivamente por el cloruro de ácido, la amida y los intermediarios de nitrilo. El ácido tetrahidroabietínico se obtiene por hidrogenación del ácido abietínico.

Sal del ácido D-(+): punto de fusión, 155-157° C; $[\alpha]_D^{25}$ = +25,0° (3% en metanol); solubilidad en agua a 20° C: 1 grano/7 litros.

5. Sal del ácido L-(-): punto de fusión, 186-188° C; $[\alpha]_D^{26}$ = -3° (0,5% en metanol); solubilidad en agua a 20° C: 1 grano/28 litros.

= . =

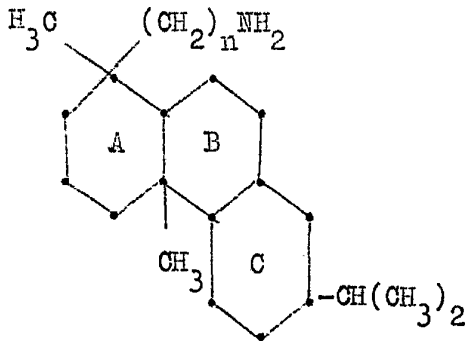
325859

REIVINDICACIONES.

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza Nº 5703/65 del 23 de abril de 1.965.

1. Procedimiento para resolver alfa-hidroxi-beta,beta--dimetil-gamma-butirolactona racémica en sus antípodas ópticos, caracterizado por usarse como agente resolutor un derivado de 1,4a-dimetil-7-isopropil-octahidro-, dodecahidro- o perhidro--fenantreno, que esté substituido en posición 1 con un grupo amino o un grupo aminometilo.

2. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que el derivado de fenantreno es de la fórmula general



(I)

325859

en la que n representa cero o el número entero 1; y el núcleo fenantrénico es un sistema cíclico octahidrofenantrenico con un anillo C aromático, un sistema cíclico $\Delta^{4b(8a)}$-, Δ^{7}- o Δ^{8}-dodecahidrofenantrénico o un sistema cíclico perhidrofenantrénico.

3. Procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado en que se usa, como agente resolutor, un derivado de 1,4a-dimetil-7-isopropil-octahidro-fenantreno que está substituido en posición 1 con un grupo amino.

4. Procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizado en que el derivado fenantrénico usado como agente resolutor es uno obtenido por tratamiento químico de la colofonia.

5. Procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2 o 4, caracterizado por usarse como agente resolutor 1β,4aβ-dimetil-1α-aminometil-7-isopropil-1,2,3,4,4a, 9,10,10aα-octahidro-fenantreno (dehidroabietilamina) o una sal suya de adición de ácido.

6. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por usarse como agente re-

325859

solutor 1β,4aβ-dimetil-1α-amino-7-isopropil-1,2,3,4a,9,10,10aα-octahidro-fenantreno (dehidroacietan-1-amina) o una sal suya de adición de ácido.

7. Procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2 o 4, caracterizado por usarse como agente resolutor 1β,4aβ-dimetil-1α-aminometil-7α-isopropil-1,2,3,4,4a,4bα-5,6,7β-9,10,10aα-dodecahidro-fenantreno (dihidroabietilamina) o una sal suya de adición de ácido.

8. Procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2 o 4, caracterizado por usarse como agente resolutor 1β,4aβ-dimetil-1α-aminometil-7β-isopropil-1,2,3,4,4a,4bα,5,6,7α,8,8aβ,9,10,10aα-tetradecahidro-fenantreno (tetrahidroabietilamina) o una sal suya de adición de ácido.

9. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por tratarse la alfa-hidroxi-beta,beta-dimetil-gamma-butirolactona racémica con un hidróxido de metal alcalino (en particular, con el hidróxido sódico) para formar una sal alcalinometálica de ácido α,γ-dihidroxi-β,β-dimetilbutírico racémico, después de lo cual la sal resultante se hace reaccionar con 0,5 a 0,6 moles apro-

ximadamente) por mol de sal alcalinometálica, de una sal de adición de ácido del derivado fenantrénico y a continuación se equilibra la mezcla reaccional y la sal alcalinometálica de ácido D-(+)-α , γ -dihidroxi-β ,β -dimetilbutírico que queda en solución se separa del precipitado constitutuido por la sal de derivado fenantrénico de ácido L-(-)-alfa,gamma-dihidroxi--beta,beta-dimetilbutírico y se convierte, de manera conocida, en D-(-)-pantolactona.

10. Procedimiento como se define en la reivindicación 9, caracterizado en que el equilibramiento se efectua por medio del calentamiento de la mezcla reaccional.

11. Procedimiento como se define en la reivindicación 9, caracterizado en que el equilibramiento se efectua añadiendo un disolvente orgánico miscible con el agua.

12. Procedimiento como se define en la reivindicación 9, caracterizado por usarse, en concepto de sal de adición de ácido del derivado fenantrénico, una sal de adición de un ácido carboxílico alifático inferior (en particular, del ácido acético) o una sal de adición de un ácido mineral, tal como el clorhidrato o el bromhidrato.

325859

13. Procedimiento para resolver alfa-hidroxi-beta,beta--dimetil-gamma-butirolactona racémica en sus antípodas ópticos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 26 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 22 ABR. 1966

p. a. JAIME ISERN

Firmado: JOSE RODRIGUEZ