



CASE 2178/GC 161/1+

323314

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE NUEVAS METANOBENZAZO-
CINAS SUBSTITUIDAS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G.
domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

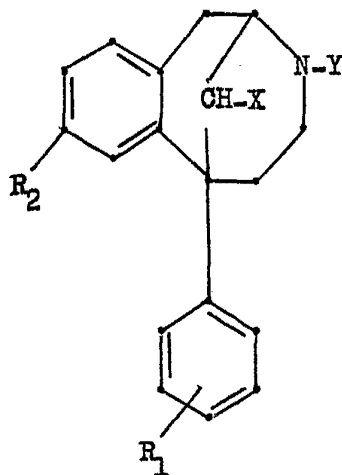
Este invento se refiere a un procedimiento para la síntesis de nuevos derivados de metanobenzazocina y de sus sales, dotados de valiosas propiedades farmacológicas.

Las metanobenzazocinas fenil-substituidas en
5. posición 6 no se conocían antes. Ahora se ha descubierto, sorprendentemente, que los compuestos de la fórmula general
I



326314

5.



(I)

10.

en la que

15.

R_1 significa hidrógeno, halógeno, el grupo trifluorometílico o el grupo hidroxílico,

R_2 significa hidrógeno, el grupo hidroxílico o un radical alcoílico o alcanoiloxílico inferior,

20.

Y significa hidrógeno o un radical alquílico, alquénico o alquinílico inferior, pudiendo el radical alquílico o alquénico estar substituido por un átomo de halógeno, un grupo hidroxílico o un radical fenílico, nitrofenílico o aminofenílico, o bien Y significa un radical cicloalquilmetílico y

X significa hidrógeno o un radical alquílico inferior,

25.

así como sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, poseen valiosas propiedades farmacológicas, en particular actividad



326314

- analgésica. Muchos de estos compuestos, al contrario que la morfina y otras metanobenzazocinas conocidas, están sorprendentemente desprovistos de propiedades productoras de hábito. Las nuevas 6-fenilmetanobenzazocinas manifiestan además acción antitusiva, y algunas de ellas son antagonistas de la morfina. Estos compuestos pueden emplearse por vía parenteral u oral en una forma ordinaria de administración farmacéutica, o sea en forma de pastillas, cápsulas, polvos, suspensiones, soluciones, jarabes, etc. Particularmente ventajosas son las formas con liberación retardada de la materia activa, las cuales pueden prepararse según cualquiera de los procedimientos conocidos.

- En los compuestos de la fórmula general I, además de hidrógeno, X es un radical alquílico inferior, como en particular el radical metílico, o también el radical etílico, n-propílico o isopropílico. Y, además de hidrógeno, es un radical alquílico inferior, como por ejemplo el radical metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, butílico secundario, butílico terciario o n-pentílico; un radical alquénico inferior, como el radical vinílico, alílico o 3-metil-2-butenílico; un radical alquínico, como el radical etínico, prop-1-ínico o prop-2-ínico; y asimismo el radical fenético, ciclopropilmetílico, ciclopentilmetílico, ciclohexilmetílico, hidroximetílico, beta-hidroxietílico, gamma-hidroxi propílico, p-aminofenético, p-nitro-fenético, 3-cloro-prop-2-enílico o 2-



326314

cloroetílico.

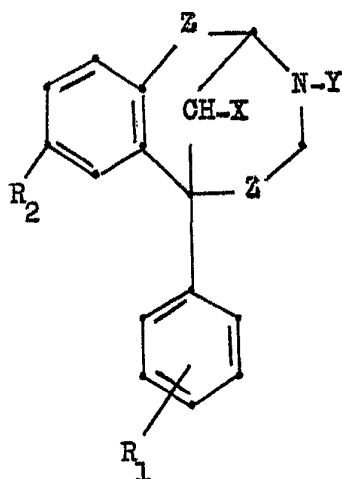
R_1 , además de hidrógeno o un grupo trifluorometílico, es un átomo de flúor, cloro o bromo o el grupo hidroxílico; y R_2 , además de hidrógeno, es el grupo hidroxílico,

- 5. un radical metoxílico, etoxílico, n-propoxílico, isopropoxílico o n-butoxílico o el radical acetoxílico, propionoxílico, butiroxílico, isobutiroxílico, pentanoiloxílico o hexanoiloxílico.

La síntesis de los compuestos de la fórmula general

- 10. I se realiza tratando un compuesto de la fórmula general II

15.



(II)

20.

en la que

una Z significa un grupo carbonílico, mientras la otra significa un grupo metilénico o carbonílico, y

25.

R_1 , R_2 , X e Y tienen el significado ya expuesto antes,

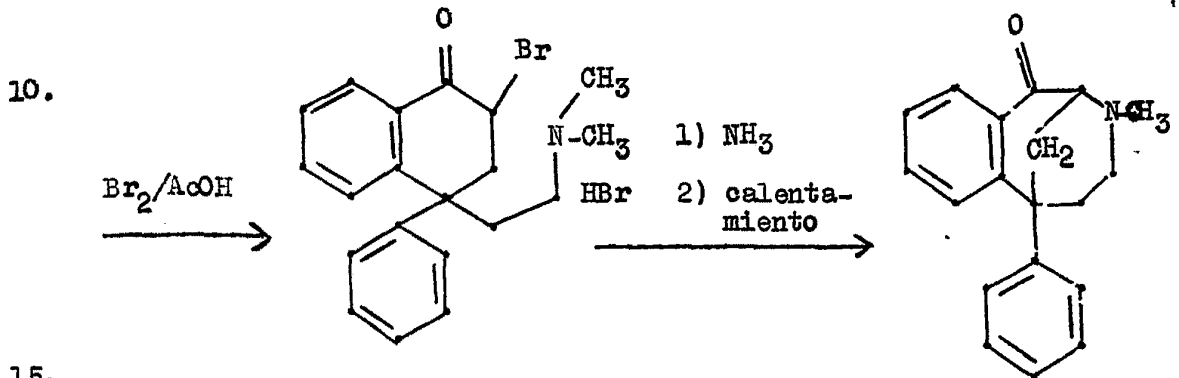
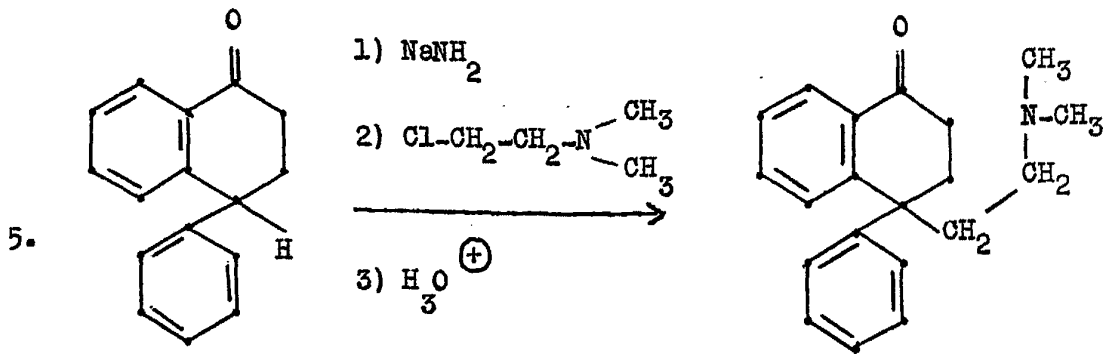
326314



5. con un agente reductor apto para la reducción de un grupo carbonílico a grupo metilénico y, si se quiere, convirtiendo un compuesto de la fórmula I en el que R_2 significa un radical inferior de alcoxilo o alcanoiloxilo, por disociación con éter o bien hidrólisis, en un compuesto englobado igualmente en la fórmula I, en el que R_2 significa el grupo hidroxílico; y, si se quiere, transformando al compuesto, por tratamiento con un agente de alquilación o alcanoilación correspondiente al significado de R_2 , en un compuesto de la
10. fórmula I en el que R_2 significa un radical inferior de alcoxilo o alcanoiloxilo; y, si se quiere, transformando el compuesto así obtenido en una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico.

15. Como agente de reducción apto para reducir un grupo carbonílico Z a grupo metilénico entra en consideración la hidracina en presencia de una base, en las condiciones de la reducción de Wolff-Kishner. Otro agente reductor apto para esta conversión lo constituye el zinc amalgamado, en presencia de ácido clorhídrico (reducción de Clemmensen). De las citadas reacciones de reducción se han publicado en la literatura
20. modificaciones que en el caso actual también pueden hallar empleo.

- Las materias de partida de la fórmula general
- II necesarias para la reacción según este invento son a su vez
25. materias nuevas, cuya síntesis puede indicarse ilustrativamente por medio de las fórmulas siguientes:



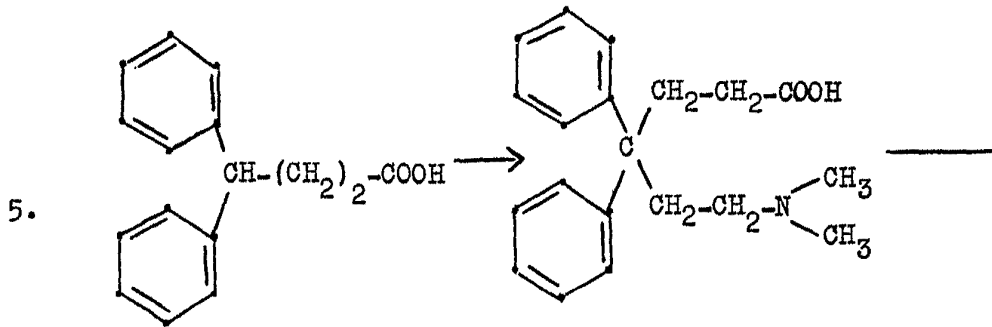
20. De manera análoga se consigue la síntesis de los compuestos de partida de la fórmula general II substituidos conforme a la definición de X, Y, R_1 y R_2 , como se explica también en los ejemplos.

Otra posibilidad para la síntesis de materias de partida de la fórmula general II igualmente con un grupo oxo en la posición 1 está representada por la sinopsis formulativa siguiente:

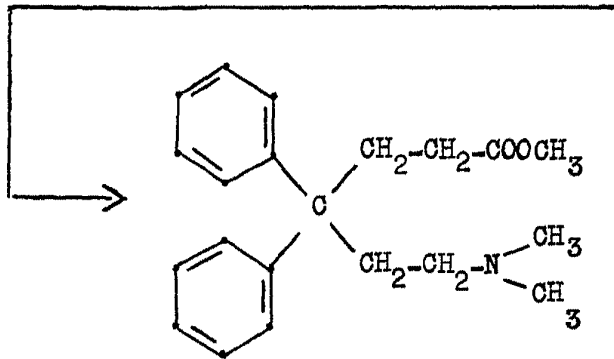
326314



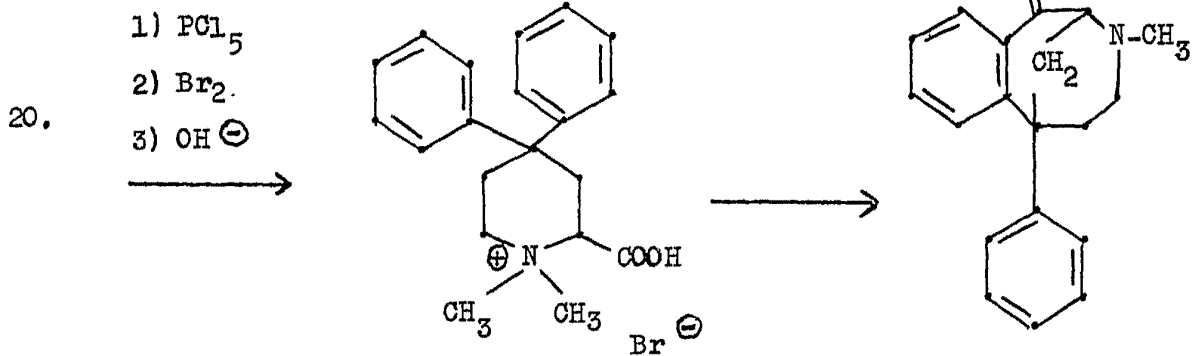
1968



10.



15.



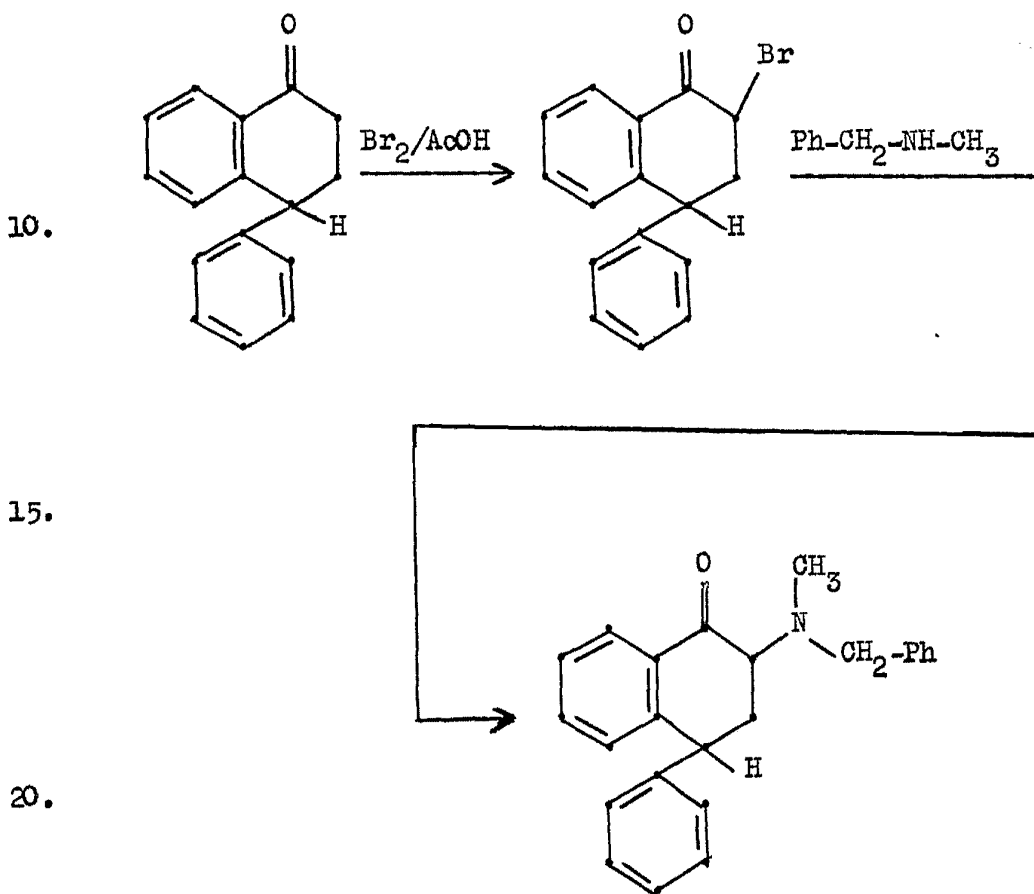
25.



326314

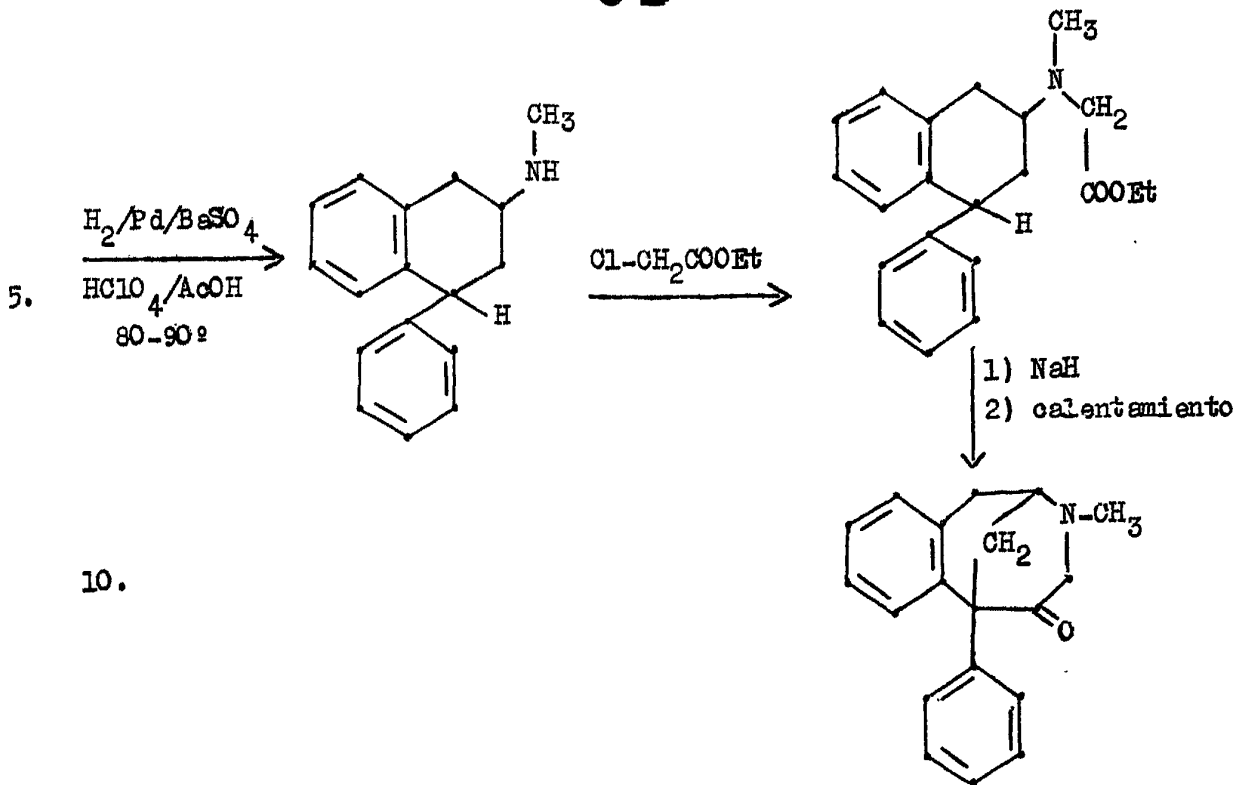
La síntesis de los compuestos de la fórmula general II en que Z significa en posición 5 un grupo carbonílico y Z significa en posición 1 un grupo metilénico, se ilustra mediante la siguiente sinopsis formulativa:

5.





326314



15. De manera análoga son asequibles otros de estos compuestos de partida con substituyentes que corresponden al significado de X, Y, R₁ y R₂.

Asimismo se preparan de manera análoga compuestos de la fórmula general II en los que ambas Z significan cada una un grupo carbonílico.

20.

La eventual disociación etérea para la conversión de un radical alcoxílico del substituyente R₂ en el radical hidroxílico se efectúa por métodos ya conocidos, en particular por tratamiento con ácido bromhídrico al 48%, hirviendo. La eventual conversión de un radical alcanoiloxílico del substituyente R₂ en el grupo hidroxílico se lleva a cabo por hidrólisis, igualmente de manera ya conocida.

25.



5. Como agentes de alquilación, o sea agentes para la conversión de un grupo 8-hidroxílico en un grupo alcoxílico inferior, entran particularmente en cuenta los diazoalcanos, como por ejemplo el diazometano. Asimismo sirven para ello los haluros de fenil-trialquilamonio, como por ejemplo el cloruro de feniltrimetilamonio, en presencia de sodio en alcohol absoluto.

10. Como agentes de alcanoilación, o sea agentes para la conversión del grupo 8-hidroxílico en un grupo alcanoiloxílico inferior, son aptos sobre todo los derivados funcionales reactivos de ácidos alcancooxílicos inferiores, como por ejemplo los anhídridos y los haluros. Cabe citar: el anhídrido acético, el anhídrido propiónico, el cloruro de acetilo, el bromuro de acetilo y asimismo el cloruro de propionilo.

15. Como se ve por la fórmula I, los compuestos de este invento pueden hallarse en formas ópticamente isómeras. Así, la presencia de un átomo de carbono asimétrico en el anillo metanobenzazocínico da origen a formas dextróginas y levóginas. Cuando X en la fórmula I es un radical alquílico, son
20. posibles estereo-isómeros, en cuyo caso el grupo alquílico puede estar ligado en situación cis o trans respecto al grupo fenílico en posición 6. Otras formas isómeras se originan cuando el grupo representado por Y no tiene ningún plano de simetría. En todos estos casos, sin embargo, las formas geométricas o
25. estereoisómeras pueden separarse aprovechando la diferencia de sus propiedades, es decir, mediante cristalización fraccionada



326314

o mediante destilación.

Si se quieren separar formas enantiomorfas, se forman de la manera ordinaria, con empleo de un ácido ópticamente activo, las sales diastereo-isómeras. Todas estas formas isómeras son igualmente objeto del invento.

Con los ácidos inorgánicos y los ácidos orgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido beta-hidroxi-etansulfónico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido láctico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético y el ácido mandélico, los compuestos de la fórmula general I forman sales que tienen en parte buena solubilidad en agua.

Los ejemplos que siguen explican la realización de los procedimientos de este invento, pero no constituyen en absoluto las únicas modalidades. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

E J E M P L O 1

Clorhidrato de 3-metil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina

a) Acido 4,4-difenilbutírico

A una solución de 1 mol de metiuro sódico de di-



326314

fenilo (preparado por adición de 168 g de difenilmetano en éter a una solución de 1 mol de amida sódica en amoníaco líquido) se agrega una solución etérea de 76,5 g de ácido 3-bromopropiónico. En la última adición del ácido se desvanece el color anaranjado del metiuro de difenilo. Después de evaporar el amoníaco, se separa por filtración la materia sólida, se la disuelve en agua y se acidifica la solución acuosa con ácido clorhídrico. Después de recristalizar en etanol acuoso el ácido blanco precipitado, se obtienen 96 g (80%) de una materia sólida blanca, con punto de fusión de 104°.

b) 4-fenil-1-tetralona

A 250 g de ácido polifosfórico, calentado a 125°, se añaden 66 g de ácido 4,4-difenilbutírico. Se agita la mezcla y se calienta durante 30 minutos a 120-130°. Se enfría la solución, de color pardo rojizo, y se añaden hielo y agua. Se separa por filtración el precipitado amarillo, se le agita con hidróxido sódico diluido, se le lava con agua y se le recristaliza en etanol acuoso. Se obtienen 49,5 g (83%) de una materia sólida de color amarillo pálido, con punto de fusión de 74,5-76°.

c) 4-(2-dimetilaminoetil)-4-fenil-1-tetralona

A una solución de 0,02 moles de amida potásica en amoníaco líquido, se añade una solución etérea de 2,22 g de 4-fenil-1-tetralona. Se agita durante 15 minutos la solución de color rojo pardusco y se agrega una solución etérea de cloruro de dimetileminometilo (preparada por sacudimiento del clor-



326314

- hidrato con una base y éter y secado consecutivo del extracto etéreo sobre hidróxido potásico) hasta que desaparece la coloración roja. La solución de color verde oliváceo que se origina se agita durante 20 minutos y se añade un exceso de cloruro amónico. Se deja evaporar el amoníaco y se agita el residuo con éter y agua. Se combina la capa etérea con un extracto etéreo de la capa acuosa, y se extrae con ácido clorhídrico 1-n. Se neutraliza la solución ácida con hidróxido sódico 1-n y se la extrae con éter. El extracto etéreo se seca sobre sulfato sódico y se concentra, lo que da 1,46 g (47%) de un aceite de color amarillo pálido. Se disuelve este aceite en 30 cc de éter y se insufla en la solución cloruro de hidrógeno hasta precipitación completa. Después de recristalizar la materia sólida blanca en acetona/éter de petróleo, se obtienen 0,87 g (26%) de una materia sólida blanca, con un punto de fusión superior a 230°.

d) Bromhidrato de 2-bromo-4-dimetilaminoetil-4-fenil-1-tetralona

20. A una solución caliente de 40 g de 4-dimetilaminoetil-4-fenil-1-tetralona en 100 cc de ácido acético se añade despacio una solución de 7 cc (21,8 g) de bromo en 20 cc de ácido acético. Se agita la solución, se la calienta durante 35 minutos justamente debajo del punto de ebullición y se la deja enfriar hasta la temperatura ambiente. Se precipita una materia sólida de color amarillo oscuro. Se separa por filtración esta materia sólida y se la lava con etanol. La mate-

326314



ria sólida de color amarillo pálido que así se obtiene pesa 30 g (49%).

e) 3-metil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocin-1-ona

5.

Se agita a la temperatura ambiente una mezcla de 30 g de bromhidrato de 2-bromo-4-dimetilaminoetil-4-fenil-1-tetralona, 200 cc de agua, 50 cc de metanol y 5 cc de hidróxido amónico concentrado. Al cabo de 3 horas se añaden otros

10.

3 cc de hidróxido amónico y a continuación se añade metanol suficiente para disolver la mayor parte de la materia sólida. Se prosigue la agitación durante la noche y, después de concentrar la solución líquida, se obtienen 28 g (estimativamente, el 90%) de una materia sólida de color amarillo pálido. Se añaden a esta

15.

materia sólida 200 g de nonanol y se hierve la mezcla en reflujo hasta la disolución completa de la materia sólida y luego 30 minutos más. Se captan en un separador de agua (Dean starktrap) 8 cc de agua, que verosímilmente proceden de la sal cuaternaria. Se diluye la solución con éter y se extrae la mezcla con agua. Se extrae la solución orgánica 3 veces con ácido clorhídrico 1-n, se extrae la solución ácida 2 veces con éter y a continuación se neutraliza con hidróxido sódico 6-n. Se extrae la solución básica dos veces con éter, se seca la solución etérea sobre sulfato sódico y se la concentra, con lo que

20.

se obtienen 9,3 g (66%, corregido para bromuro amónico y agua) de una materia sólida de color amarillo pálido. Después de re-

25.

crystalización en metanol/éter/hexano, la materia sólida pre-



326314

senta un punto de fusión de 131-132°.

f) Clorhidrato de 3-metil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina

5. Se calienta a 170-180°, en un baño de aceite y durante 2 horas, una mezcla de 1,2 g de la cetona citada antes, 1,1 cc de hidrato de hidracina al 85% y 1 g de hidróxido potásico en polvo en 10 cc de dietilenglicol. Se enfría la mezcla, se la vierte en hielo y se la extrae en éter. La solución etérea se extrae con ácido clorhídrico diluido. Se alcaliniza la solución ácida, se la extrae con éter, se seca la solución etérea sobre sulfato sódico y se la concentra. El aceite amarillo obtenido cristaliza con el reposo. Se disuelve este aceite en éter y se insufla cloruro de hidrógeno en la solución hasta precipitación completa. Después de recrystalizar la materia sólida en metanol/éter, se obtienen 0,34 g (27%) de agujas blancas, con punto de fusión de 241°.
- 10.
- 15.

20. Se obtiene el mismo compuesto, si de manera análoga, se reduce la 3-metil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocin-1,5-diona.

De manera semejante se obtienen:

- a partir de la 3,11-dimetil-8-metoxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocin-1-ona (punto de fusión, 179-181°, de acetona),
25. la 3,11-dimetil-8-metoxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina: punto de fusión del clorhidrato de



la forma dextrógiara: 233-235°;

- a partir de la 3,11-dimetil-8-metoxi-6-(p-clorofenil)-
1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocin-1-ona,

5. la 3,11-dimetil-8-metoxi-6-(p-clorofenil)-1,2,3,4,5,6-
hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina;

- a partir de la 11-etil-3-metil-8-metoxi-6-fenil-1,2,3,4,
5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocin-1-ona,

la 11-etil-3-metil-8-metoxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahi-
dro-2,6-metano-3-benzazocina;

10. y a partir de la 3,11-dimetil-8-metoxi-6-(m-trifluorometil-
fenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocin-1-ona,

la 3,11-dimetil-8-metoxi-6-(m-trifluorometilfenil)-1,2,3,
4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina.

15. La reducción puede también llevarse a cabo en
las condiciones de una reducción de Clemmensen (o sea con zinc
amalgamado, en presencia de ácido clorhídrico).

E J E M P L O 2

20. Clorhidrato de 3,11-dimetil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-
metano-3-benzazocina

a) ácido 3-metil-4,4-difenilbutírico

25. A una solución de 0,1 mol de metiuro potásico
de difenilo en amoníaco líquido (preparada a base de 0,1 mol
de amida potásica y 16,8 g de difenilmetano) se añade una solu-
ción etérea de 8,35 g de ácido 3-bromobutírico. Se agita la so-



326314

lución hasta que se desvanece el colorido y se deja evaporar el amoníaco. Se agita el residuo con éter y agua y se separan las fases. Se lava con éter por una vez la solución acuosa y se la acidifica. El ácido sólido originado presenta un punto de fusión de 114-115° y pesa 2,8 g (22%).

b) 3-metil-4-fenil-1-tetralona

A 5,08 g del ácido citado antes se añaden 250 g de ácido polifosfórico, calentado a 125°. Se agita la mezcla de color pardo, se la calienta una hora, se la enfria hasta la temperatura ambiente y se la vierte en agua helada. Se extrae la mezcla con éter y se lava la solución etérea con bicarbonato sódico concentrado. Se seca la solución etérea sobre sulfato sódico y, concentrándola, se obtienen 4,43 g (95%) de una materia sólida pardusca. Después de recristalización en etanol acuoso, se obtienen agujas de color amarillo pálido, con punto de fusión de 97-98,5°.

c) 3-metil-4-fenil-4-beta-dimetilaminoetil-1-tetralona

A una solución de 0,0314 moles de amida potásica en amoníaco líquido se añaden 3,70 g de la tetralona citada antes. Se agrega una solución etérea de cloruro de dimetilaminoetilo, preparada a partir de cloruro amónico, y se deja evaporar el amoníaco. Se agita el residuo con éter y agua, se separa la solución etérea y se la extrae con ácido clorhídrico 1-n. Se neutraliza la solución ácida con hidróxido sódico y se

21 JUL 1965



326314

la extrae con éter. Se seca sobre sulfato sódico la solución etérea y, concentrándola, se obtienen 0,4 g (8%) de una materia básica.

- 5. d) 3,11-dimetil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocin-1-ona.

La cetona citada antes se bromo en ácido acético de la misma manera que en el ejemplo 1. El bromhidrato de bromocetona se cicliza como antes en metanol/amoniaco y la sal cuaternaria se calienta en nonanol, para suscitar la disociación del bromuro de metilo. La cetona se aísla en forma de materia sólida de color amarillo pálido.

- 10. e) clorhidrato de 3,11-dimetil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina

La cetona antes citada se reduce, tal como se ha descrito en el ejemplo 1, f), a metano-benzazocina, con hidracina de hidróxido potásico. Se transforma el aceite en el clorhidrato y se obtiene la sal en forma de cristales de punto de fusión 229-231°.

E J E M P L O 3

- 15. 3,11-dimetil-8-hidroxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina.

25. Se calientan a 160-165°, durante 12 minutos,

326314



- 2,0 g de 3,11-dimetil-8-metoxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina con 15 cc de ácido bromhídrico al 48%. Se enfría la solución, se la alcaliniza con hidróxido amónico acuoso y se la extrae con cloroformo. Se secan y concentran
5. los extractos y, recristalizando el residuo en isopropanol, se obtiene la 3,11-dimetil-8-hidroxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina, de punto de fusión 227-228°.

E J E M P L O 4

10. 1-8-acetoxi-3,11-dimetil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina

- Se tratan con solución concentrada de hidróxido amónico 1,97 g de clorhidrato de 1-3,11-dimetil-8-hidroxi-
15. 6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina y se aísla la base libre. Después de secar en una estufa de vacío, se recristaliza la base en éter. Luego se la hierve en reflujo durante 1 hora con 4,50 cc de anhídrido acético. Se concentra la mezcla reaccional en vacío, hasta sequedad, se disuelve el
20. residuo en cloroformo y se le lava con solución saturada de bicarbonato sódico hasta que la fase acuosa da reacción alcalina. Se lava la capa cloroformica, se la seca sobre sulfato sódico anhidro, se la trata con carbón animal, se la filtra y se la concentra hasta sequedad. Quedan 1,58 g de un residuo semi-
25. cristalino. Mediante recristalización en isopropanol, se obtiene el compuesto acetoxílico, cristalino e incoloro, de punto

326314



de fusión 172-174° (rendimiento, 81%).

De manera análoga, empleando los correspondientes anhídridos, se preparan:

5. - la 1-3,11beta-dimetil-8-propionoxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina, de punto de fusión 141-141,5°, $[\alpha]_D^{27}$: -80° C. (c = 4,27, en CHCl₃);
10. - la 1-3,11beta-dimetil-8-isobutiroxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina, de punto de fusión 98,5-100°, $[\alpha]_D^{26}$: -73° (c = 1,20, en metanol);
- y la 1-3,11beta-dimetil-8-pentanoiloxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina, de punto de fusión 94-95°, $[\alpha]_D^{26}$: -79° (c = 5,09 en metanol).

15. EJEMPLO 5

Disociación de la d,1-8-hidroxi-3-metil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina

20. Se encuentra hasta un volumen de 700 cc de una solución de 43,94 g de d,1-8-hidroxi-3-metil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina racémica y 24,04 g de ácido L-(+)-mandélico en 1250 cc de metanol y 500 cc de isopropanol. Esto hace que se segregue en forma de una materia sólida blanca la sal de adición de ácido levógiro diastereómera.
25. Después del enfriamiento de la mezcla, se separa la sal por filtración; punto de fusión, 223-237°, $[\alpha]_D^{20}$: -13,5° (c = 1,0;



326314

R = 2 dm, MeOH).

- La base levógira ópticamente activa se libera disolviendo la sal en parte en 2100 cc de agua hirviente y tratando la solución con 75 cc de amoníaco acuoso al 5%. Al enfriarse, el producto da 18,0 g de cristales blancos, de punto de fusión 263-271°, la recristalización en n-butanol proporciona 11,8 g (61% de rendimiento); punto de fusión, 267-273°; $[\alpha]_D^{20}$: $-92,4 \pm 1,5^\circ$ (c = 0,66, l = 1 dm, MeOH).
- 5.

- La sal dextrógira del ácido mandélico y la base libre correspondiente se aislan de las aguas madres concentrándolas hasta 300 cc y enfriando el concentrado, lo que hace que la sal se precipite; punto de fusión: 187,5-189°; Para liberar la base (23,35 g, punto de fusión 255°), se trata la sal de adición de ácido mandélico con solución acuosa de amoníaco. La recristalización en n-butanol da el producto dextrógiro en forma de prismas, de punto de fusión 274-278°, $[\alpha]_D^{26}$: + 85° (c = 0,623, l = 2 dm, MeOH).
- 10.
- 15.

E J E M P L O 6

20. Disociación de la d,l-8-hidroxi-3,11-dimetil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina racémica con una combinación de ácido acético y ácido mandélico

- Se suspenden en 450 cc de metanol absoluto 58,7 g de 8-hidroxi-3,11-dimetil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina racémica y se calienta la mezcla a 60-75°, mientras se agita. A continuación se trata con 6,0 g de ácido
- 25.



326314

acético en 25 cc de etanol y luego con 15,2 g de ácido L-(+)-mandélico sólido. Los componentes de la reacción se lavan con 75 cc de etanol en el recipiente reaccional.

- Con la adición del ácido L-(+)-mandélico se produce la disolución completa de la mezcla reaccional. La solución límpida, de color amarillo claro, se mantiene algunos minutos a 60-70° y a continuación se la enfría hasta la temperatura ambiente, despacio y agitando. El producto de la reacción precipita a unos 65°. Esto se produce al cabo de unos 10 minutos, cuando se enfría la solución de 75°, y al cabo de 1 minuto aproximadamente, cuando la solución está ya a 60-65°.

- Se separa por filtración el precipitado cristalino, se le lava con etanol y se le seca en vacío hasta constancia de peso. El rendimiento es de 38,4 g (86% del teórico).
15. Punto de fusión, 220-223° (descomposición), $[\alpha]_D^{27} = -2,5^{\circ}$ (c = 1,4; MeOH). La recristalización de 18,4 g de producto bruto en 350 cc de etanol al 92% (en volúmenes) da 11,7 g de sal levógira pura de adición de ácido L-(+)-mandélico a 8-hidroxi-3,11-dimetil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina, de punto de fusión 227-228° (descomposición), $[\alpha]_D^{28} : -41^{\circ}$ (c = 1,78; MeOH).

E J E M P L O 7

25. 8-metoxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina

Se obtiene 8-metoxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahi-



326314

- dro-2,6-metano-3-benzazocina por adición de 100 cc de solución etérea de diazometano recién preparada (a partir de 20 g de N-nitrosometilurea se preparan 250 cc de la solución) a una suspensión de 5,31 g de 8-hidroxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina en 50 cc de mezcla de cloroformo/metanol (1:1). Se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 15 horas y se obtiene así una solución límpida. Eliminando el disolvente, queda un residuo que, después de tratamiento con éter, da 8-metoxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina, de punto de fusión 191-201°. El clorhidrato de la base se recristaliza a partir de etanol absoluto. Punto de fusión 330°.
- 5.
- 10.

- - - - -



526314

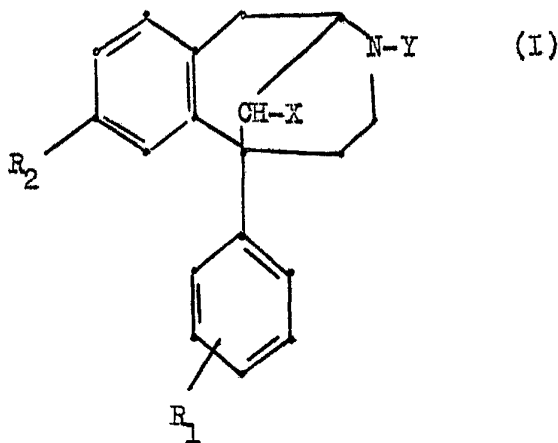
N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense N° 453.472 del 5 de mayo de 1965.

5.

1. Procedimiento para la síntesis de nuevas metano-benzazocinas substituidas, de la fórmula general I

10.



15.

20.

en la que

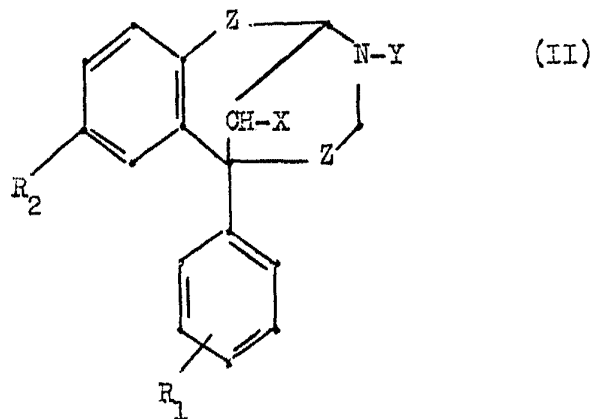
R_1 significa hidrógeno, halógeno, el grupo trifluorometílico o el grupo hidroxílico,



026314

5. R_2 significa hidrógeno, el grupo hidroxílico o un radical alcoxílico o alcancioxílico inferior, Y significa hidrógeno o un radical alquílico, alquénfílico o alquinfílico inferior, pudiendo el radical alquílico o alquénfílico estar substituído por un átomo de halógeno, un grupo hidroxílico o un radical fenílico, nitrofenílico o aminofenílico, o significa un radical cicloalquilmetílico y
10. X significa hidrógeno o un radical alquílico inferior,
- y de sus sales de adición de ácido, caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula general II

15.



20.

25.

en la que

una Z significa un grupo carbonílico, mientras la otra significa un grupo metilénico o carbonílico, y



526314

- R_1 , R_2 , X e Y tienen el significado ya expuesto, con un agente reductor apto para la reducción de un grupo carbonílico a grupo metilénico y, si se quiere, convertirse un compuesto de la fórmula I en el que R_2 significa un radical inferior de alcoxilo o alcanoiloxilo, por disociación con éter o bien por hidrólisis, en un compuesto englobado igualmente en la fórmula I en el que R_2 significa el grupo hidroxílico; y, si se quiere, transformarse el compuesto en cuestión, por tratamiento con un agente de alquilación o alcanoilación correspondiente al significado de R_2 , en un compuesto de la fórmula I en el que R_2 significa un radical inferior de alcoxilo o alcanoiloxilo; y, si se quiere, transformarse un compuesto así obtenido en una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico.

15.

2. Procedimiento para la síntesis de nuevas metano-benzazocinas substituídas..

- Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 26 páginas foliadas y escritas a máquina por una cara.

20.

Madrid, a 4 de mayo de 1.966.

p. a. JAIME ISERN

b. p.

FIRMANTE: LUIS REY PADILLA