

358360



358360

358360

RAN PE 4080/9

SOCIETÀ TECNICA	
SOCIETÀ SVEVICA S.p.A.	
C	07
SOCIETÀ C	

PATENTE  
DE  
INVENCION

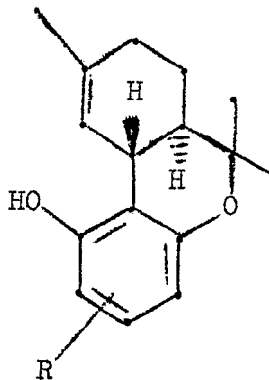
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS TRICICLICOS", a favor de Don THEODOR PETRZILKA, residente en 6 Rigistrasse Erlenbach /ZH (Suiza). Nacionalidad suiza.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparaci3n de compuestos triciclicos de la f3rmula general

5.



I

10.

POOR QUALITY

= 2 = 358360

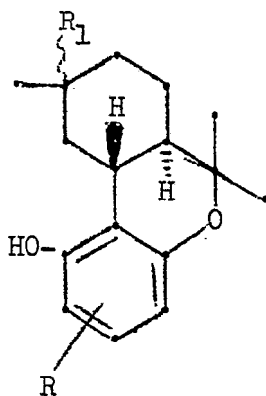


en la que R es hidrógeno, halógeno  
o alquilo con 1 a 10 átomos de carbono.

Los compuestos obtenidos según este procedimiento  
son nuevos, salvo el compuesto en que R es n-amilo en posi-  
ción 3.

5.

El procedimiento se caracteriza por tratarse un  
compuesto de la fórmula general



10.

II

15.

en la que R tiene el mismo significado que antes  
y R<sub>1</sub> es cloro o bromo,  
en un disolvente aromático, con amilato potásico terciario.

En la forma como se usa en toda esta descripción,  
la expresión "alquilo" comprende los grupos, tanto lineales  
como de cadena ramificada, que contienen de 1 a 10 átomos  
de carbono, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo,  
n-butilo, butilo terciario, n-heptilo, n-octilo, etc. La  
expresión "halogeno" incluye todos los cuatro halógenos,

20.

358360

= 3 = 358360



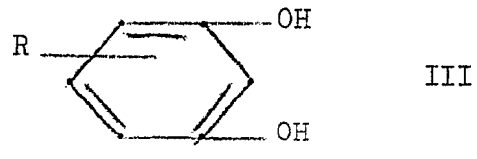
o sea cloro, bromo, flúor y yodo; se prefieren el cloro y el bromo.

Según una modalidad preferida de este invento, R es un radical alquílico situado en la posición 3 del compuesto de la fórmula I anterior.

5.

Los compuestos de la fórmula II anterior utilizados como materiales de partida en el procedimiento de este invento pueden sintetizarse condensando, en presencia de un agente ácido, un resorcinol de la fórmula

10.



en la que R tiene el significado expuesto antes,

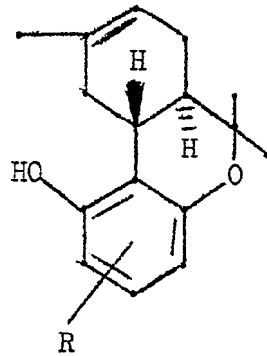
15.

con 1,5,8-mentatrieno o con (+)-cis y/o (+)-trans-p-mentadien-(2,8)-ol-(1) y tratando a continuación el (-)- $\Delta^{8,9}$ -6a,10a-trans-tetrahidro-dibenzo(b,d)-pirano resultante, de la fórmula general

358360



= 4 =



IV

5.

en la que R tiene el mismo significado  
que antes,

10. en un disolvente hidrocarburo inerte, con un ácido clorhídrico en presencia de un haluro metálico.

La condensación de los compuestos de la fórmula III con 1,5,8-mentatrieno o con (+)-cis y/o (+)-trans-p-mentadien-(2,8)-ol-(1) puede efectuarse en un disolvente

15. inerte convencional.

Entre los disolventes preferidos se incluyen los hidrocarburos alifáticos o aromáticos, como el éter de petróleo, el benceno, el tolueno, etc.; los hidrocarburos alifáticos o aromáticos halogenados, como el cloruro de metileno, el cloroformo, el tetracloruro de carbono, el clorobenceno, etc.; los hidrocarburos nitrados, como el nitrobenceno, etc.; y los éteres, como el éter dietílico, el tetrahidrofurano, el dioxano, etc. Entre los otros

20.

5476

= 5 = 358360



disolventes convencionales que se prefiere utilizar en el procedimiento de este invento se incluyen la dimetilformamida, el sulfóxido de dimetilo o el dióxido de azufre líquido.

- La reacción para producir el compuesto de la fórmula IV anterior se efectua en presencia de cualquier agente ácido convencional, orgánico o inorgánico. Entre los agentes ácidos preferidos que pueden utilizarse para efectuar esta reacción se incluyen los ácidos de Lewis, como el trifluoruro de boro, el cloruro de zinc, el cloruro de aluminio, el tetracloruro de estaño, etc.; los ácidos minerales, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido fluorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, los ácidos polifosfóricos, etc.; y los ácidos orgánicos, como el ácido p-toluensulfónico, el ácido metansulfónico, el ácido fórmico, el ácido acético glacial, el ácido trifluoroacético, el ácido tricloroacético, el ácido oxálico, el ácido maleico, etc.
5. Cuando se utiliza como medio disolvente el dióxido de azufre líquido, la reacción se desarrolla sin adición de ningún otro agente ácido.

10. Al efectuarse la reacción para producir el compuesto de la fórmula IV anterior, la temperatura y la presión no son críticas, y esta reacción puede realizarse a la temperatura ambiente y con presión atmosférica. Si se desea, pueden utilizarse temperaturas más bajas o más altas. Esta reacción
15. de condensación se efectua con ventaja a temperatura desde



0°C aproximadamente hasta 120°C aproximadamente. En una modalidad preferida, la reacción se efectúa, de preferencia, en presencia de ácido p-toluensulfónico en benceno, por calentamiento a temperatura de unos 80°C, durante 2 horas, en condiciones de reflujo.

- Los compuestos de la fórmula II anterior se preparan a partir del compuesto de la fórmula IV anterior por tratamiento del compuesto de la fórmula IV anterior con un ácido halohídrico, en presencia de un haluro metálico.
10. En esta reacción, el grupo haluro del haluro metálico debe ser el mismo que el grupo haluro del ácido. El haluro metálico puede formarse a base de cualquier metal del grupo II, del grupo III o del grupo IV del sistema periódico. Entre los haluros metálicos que pueden utilizarse se incluyen el bromuro de aluminio, el cloruro de aluminio, el cloruro estánnico, el trifluoruro de boro, el cloruro de magnesio, el cloruro de titanio, el cloruro férrico, etc. El haluro metálico que se utiliza preferentemente según este invento es el cloruro de zinc.
15. Puede utilizarse cualquier ácido halohídrico convencional, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, etc. Por lo general, esta reacción se efectúa en presencia de un disolvente orgánico inerte. Puede utilizarse cualquier disolvente orgánico inerte convencional. Los disolventes preferidos son
20. los disolventes de hidrocarburo halogenado, como el cloruro
- 25.

5476

= 7 =

358360



de metileno. Al efectuarse esta reacción, la temperatura ... y la presión no son críticas, y esta reacción puede efectuarse a la temperatura ambiente y con presión atmosférica. Si se desea, pueden utilizarse temperaturas más altas o más bajas.

5. Según una modalidad preferida, el compuesto de la fórmula IV anterior se convierte en un compuesto de la fórmula II anterior por tratamiento del compuesto de la fórmula IV anterior con cloruro de zinc en una solución de cloruro de metileno saturada con cloruro de hidrógeno.
10. La conversión de los compuestos de la fórmula II anterior en compuestos de la fórmula I anterior se realiza tratando los compuestos de la fórmula II con amilato potásico terciario, en presencia de un disolvente hidrocarburo aromático inerte. Puede utilizarse cualquier disolvente hidrocarburo aromático convencional. Entre los disolventes hidrocarburos aromáticos preferidos se incluyen el tolueno, el benceno, el xileno, etc. El disolvente preferido es el benceno. Al efectuarse esta reacción, la temperatura y la presión no son críticas, y esta reacción puede efectuarse a la temperatura ambiente y con presión atmosférica. Si se desea, pueden utilizarse temperaturas y presiones elevadas o reducidas. Sin embargo, pueden utilizarse temperaturas tan bajas como 0°C y tan altas como 100°C según el punto de congelación y de ebullición del disolvente. No obstante,
20. por lo general se prefiere efectuar la reacción a temperatura
- 25.

358360



= 8 =

de 50°C a 70°C.

Los compuestos de la fórmula I anterior son útiles como agentes psicomiméticos, sedantes, analgésicos y bactericidas.

5. Los compuestos de la fórmula I anterior se usan en forma de preparados farmacéuticos convencionales que contienen dichos compuestos en combinación con vehículos farmacéuticos convencionales, orgánicos o inorgánicos, aptos para la administración interna. Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la fórmula I anterior pueden administrarse por vía parenteral u oral, y las dosificaciones pueden ajustarse a las necesidades individuales; por ejemplo, estos compuestos pueden administrarse en dosis de 0,1 mg/kg, aproximadamente, a 5 mg/kg, aproximadamente, por día. Estas dosis pueden administrarse en una forma de dosificación unitaria o en forma de dosificación dividida. Las composiciones farmacéuticas pueden contener vehículos convencionales inertes, orgánicos o inorgánicos, tales como agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden hallarse en las formas sólidas convencionales, tales como pastillas, grageas, supositorios o cápsulas, o en las formas líquidas convencionales, tales como soluciones, suspensiones o emulsiones. Las
- 10.
- 15.
- 20.
25. composiciones farmacéuticas pueden someterse a expedientes

358360

= 9 = 358360



farmacéuticos convencionales, tales como esterilización, y/o pueden contener aditivos farmacéuticos convencionales, tales como agentes de preservación, agentes estabilizadores, agentes humectantes, agentes emulgentes, sales para ajustar la presión osmótica, amortiguadores, etc. Asimismo pueden contener otros materiales de utilidad terapéutica.

Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones, pero no limitaciones, de este invento. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados. El éter utilizado en los ejemplos es el éter dietílico. La presión utilizada en los ejemplos se indica en mm de Hg.

EJEMPLO 1

Se disuelven en 15 cc de benceno absoluto 1,080 g de (-)-1-hidroxi-3-n-amil-9-cloro-6,6,9-trimetil-6a,10a-  
 15. -trans-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-dibenzo(b,d)-pirano oleoso. La solución resultante se añade a gotas, agitando y bajo atmósfera de argón, a una solución de 10 cc de amilato potásico terciario 1-molar en benceno absoluto, que está enfriada hasta 5°C. Después de la instilación, se calienta la solución reaccional amarilla a 65°C durante 15 minutos y luego  
 20. se la enfría con hielo. Una vez enfriada la solución, se hace pasar por ella anhídrido carbónico durante 30 minutos aproximadamente, lo que la decolora en parte. Se distribuye



- la solución entre 80 cc de éter y 80 cc de agua helada y se neutraliza el pH a 7 por adición de solución de bicarbonato sódico. Se seca la fase etérea sobre sulfato sódico y se la evapora. Después de secar en alto vacío a 0,001 mm de Hg,
5. quedan 970 mg de (-)-1-hidroxi-3-n-amil-6,6,9-trimetil-6a,10a-trans-6a,7,8,10a-tetrahidro-dibenzo(b,d)-pirano.  $[\alpha]_D^{20} = -150,5^\circ$  (c = 0,53/CHCl<sub>3</sub>).
- El (-)-1-hidroxi-3-n-amil-9-cloro-6,6,9-trimetil-6a,10a-trans-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-dibenzo(b,d)-pirano
10. utilizando como producto de partida puede prepararse así:
- Se trata con 300 mg de cloruro de zinc anhidro una solución de 1,046 g de (-)-1-hidroxi-3-n-amil-6,6,9-trimetil-6a,10a-trans-6a,7,10,10a-tetrahidro-dibenzo(b,d)-pirano oleoso, que se hace secado en alto vacío, en 20 cc
15. de cloruro de metileno absoluto. La mezcla incolora se satura con cloruro de hidrógeno a 0° en un aparato seco y cerrado, durante la noche y a la temperatura ambiente, y se la deja reaccionar con agitación. Al cabo de 15 horas todo el aceite ha entrado en disolución. A la solución que ahora
20. es de color amarillo profundo se añaden 80 cc de cloruro de metileno. Terminada la adición, se trata la mezcla una vez con 80 cc de agua helada y luego con solución de bicarbonato sódico hasta la precipitación insipiente de hidróxido de zinc. Después de este tratamiento, se extrae la mezcla
25. una vez con 50 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico

5476

= 11 = 358360



la fase de cloruro de metileno, casi incolora, y se la evapora a la temperatura ambiente. Después de secar en alto vacío, se obtienen 1,210 g de (-)-1-hidroxi-3-n-amil-9-cloro-6,6,9-trimetil-6a,10a-trans-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-dibenzo(b,d)-pirano oleoso.

$$[\alpha]_D^{20} = -78,5^{\circ} \quad (c = 0,28/\text{CHCl}_3).$$

#### EJEMPLO 2

Se disuelve en 10 cc de benceno absoluto 1,00 g de (-)-1-hidroxi-3-[hexil(2)]-9-cloro-6,6,9-trimetil-6a,10a-trans-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-dibenzo(b,d)-pirano. Se añade esta solución, a gotas y bajo atmósfera de argón, a 10 cc de amilato potásico terciario 1-molar en benceno absoluto, enfriado hasta temperatura de 5°. Después de esta adición, se calienta a 65° por 15 minutos la solución amarilla resultante y luego se la enfría con hielo. Después del enfriamiento, se introduce en la solución anhídrido carbónico durante 30 minutos aproximadamente, lo que la decolora en parte. A continuación se distribuye la solución 80 cc de éter y 80 cc de agua helada y se neutraliza el pH a 7 por adición de una solución de bicarbonato sódico. Se seca la fase etérea sobre sulfato sódico y se la evapora. Después de secar en alto vacío a 0,001 mm, resultan 0,90 g de (-)-1-hidroxi-3-[hexil(2)]-6,6,9-trimetil-6a,10a-trans-

= 12 = 358360



-6a,7,8,10a-tetrahydro-dibenzo(b,d)-pirano,  
[alfa]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -146,0° (c = 0,46 en etanol).

5. El (-)-1-hidroxi-3-[hexil(2)]-9-cloro-6,6,9-trimetil-6a,10a-trans-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-dibenzo(b,d)-pireno utilizado como material de partida puede prepararse según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir de (-)-1-hidroxi-3-[hexil(2)]-6,6,9-trimetil-6a,10a-trans-6a,7,8,9,10,10a-tetrahydro-dibenzo(b,d)-pirano, por tratamiento por cloruro de zinc y ácido clorhídrico en cloruro de metileno.
- 10.

[alfa]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -73,0° (c = 2,3 en cloroformo).

### EJEMPLO 3

15. Por el procedimiento del Ejemplo 2, se convierte (-)-1-hidroxi-3-[3-metiloctil(2)]-9-cloro-6,6,9-trimetil-6a,10a-trans-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-dibenzo(b,d)-pirano en (-)-1-hidroxi-3-[3-metiloctil(2)]-6,6,9-trimetil-6a,10a-trans-6a,7,8,10a-tetrahydro-dibenzo(b,d)-pirano.

20. [alfa]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -128,0° (c = 0,49 en etanol).

El (-)-1-hidroxi-3-[3-metiloctil(2)]-9-clo-



= 12a =

- 6,6,9-trimetil-6a,10a-trans-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-dibenzo(b,d)-pirano utilizado como material de partida puede prepararse a partir de (-)-1-hidroxi-3-[3-metiloctil(2)]-6,6,9-trimetil-6a,10a-trans-6a,7,10,10a-tetrahidro-dibenzo(b,d)-pirano, utilizando cloruro de zinc y ácido clorhídrico en cloruro de metileno, por el procedimiento que se ha reseñado en el Ejemplo 1. Las constantes físicas para este material de partida son:
- 5.
10.  $[\alpha]_D^{20} = 62,0^{\circ}$  (c = 0,39 en cloroformo).

EJEMPLO 4

- Se disuelven en 5 cc de benceno absoluto 300 mg de (-)-1-hidroxi-3-[2-metilhexil-(2)]-9-cloro-6,6,9-trimetil-6a,10a-trans-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-dibenzo(b,d)-pirano oleoso. La solución así obtenida se añade a gotas y con agitación constante a 5 cc de una solución de amilato potásico terciario 1-molar de benceno. Durante la adición a gotas, la solución de amilato potásico terciario se mantiene bajo atmósfera de argón. Terminada esta adición, se obtiene una solución de color rojo oscuro. Se calienta a 65°C, por 15 minutos, la mezcla resultante y luego se la enfría con hielo y se hace burbujear en ella anhídrido
- 15.
- 20.



carbónico por unos 30 minutos. Durante esta adición se produce una decoloración parcial de la solución. Terminada esta adición, se extrae la solución con éter, se seca la fase eterea y se la evapora. Después de secar en alto

5. vacío a 0,001 mm de Hg y a 20°C por 12 horas, quedan 271 mg de (-)-1-hidroxi-3-[2-metilhexil-(2)]-6,6,9-trimetil-6a,10a-trans-6a,7,8,10a-tetrahidro-dibenzo(b,d)-pirano.  
[alfa]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -171,3° (c = 0,29 en cloroformo).

El (-)-1-hidroxi-3-[2-metilhexil-(2)]-9-cloro-

10. -6,6,9-trimetil-6a,10a-trans-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-dibenzo(b,d)-pirano utilizado como material de partida puede prepararse por el procedimiento siguiente:

Se hierve en reflujo durante 2.1/4 horas una mezcla de 350 mg de 2-(3,5-dihidroxifenil)-2-metilhexano,

15. 260 mg de (+)-trans-p-mentadien-(2,8)-ol-(1) en 20 cc de benceno y 40 mg de monohidrato de ácido p-toluensulfónico. Luego se enfría con hielo la mezcla reaccional y a la solución enfriada se añade un poco de una solución acuosa de bicarbonato sódico. Se extrae de esta solución el producto
20. de la condensación, con éter dietílico, se seca el extracto y se le evapora. Después de secar y evaporar, quedan 640 mg de un aceite amarillo. El aceite amarillo obtenido se cromatografía en 20 g de gel de sílice y, después de elución con benceno y destilación en alto vacío, se obtienen 535 mg de
25. (-)-1-hidroxi-3-[2-metilhexil-(2)]-6,6,9-trimetil-6a,10a-

5476

= 14 =

358360



- trans-6a,7,10,10a-tetrahidro-dibenzo(b,d)-pirano. El índice  $R_F$  del tetrahidro-dibenzopirano obtenido es de 0,59 (cromatograma de capa fina sobre gel de sílice en cloroformo). El punto de ebullición de este compuesto es de 170°C/0,001 mm de Hg.
- 5.
- 330 mg del (-)-1-hidroxi-3-[2-metilhexil-(2)]-6,6,9-trimetil-6a,10a-trans-6a,7,10,10a-tetrahidro-dibenzo(b,d)-pirano oleoso se disuelven en 25 cc de cloruro de metileno absoluto. A esta solución se añaden 100 mg de cloruro de zinc anhidro y se satura la mezcla con cloruro de hidrógeno a 0°C. Se cierra el aparato que contiene esta mezcla y se deja que la mezcla saturada reaccione durante la noche, mientras se la mantiene en agitación constante a la temperatura ambiente. Después de esto se diluye la mezcla reaccional con cloruro de metileno y se la trata con agua helada. Después del tratamiento con agua helada, se añade a la mezcla solución de bicarbonato sódico hasta la cantidad que causa la precipitación insipiente del hidróxido de zinc. Se seca la fase de cloruro de metileno y se la evapora.
- 10.
- 15.
20. Después de secar en alto vacío (0,001 mm de Hg) a 20°C por 12 horas, quedan 362 mg de (-)-1-hidroxi-3-[2-metilhexil-(2)]-9-cloro-6,6,9-trimetil-6a,10a-trans-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-dibenzo(b,d)-pirano. Este pirano tiene un índice  $R_F$  (cromatograma de capa fina sobre gel de sílice en cloroformo) de 0,63 y  $[\alpha]_D^{20} = -70,5^\circ$  (c = 0,69 en cloroformo).
- 25.

EJEMPLO 5

- Se añade a gotas, bajo atmósfera de argón, una solución que contiene 140 mg de (-)-1-hidroxi-3,9-dicloro-6,6,9-dimetil-6a,10a-trans-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-
5. -dibenzo(b,d)-pirano en 5 cc de benceno absoluto a una solución de 2 cc de amilato potásico terciario 1-molar en benceno absoluto. Durante la adición se mantiene a 5°C la solución de amilato potásico terciario y se agita constantemente. Terminada la adición, se calienta la mezcla a 65° por
10. 15 minutos. La solución anaranjada resultante se enfría con hielo y a continuación se hace burbujear en ella anhídrido carbónico por unos 30 minutos. Durante la introducción del ácido carbónico se produce decoloración de la solución. Luego se extrae la solución con éter, se neutraliza el extracto
15. etéreo hasta pH 7 por adición de una solución de bicarbonato sódico, se seca la fase etérea sobre sulfato sódico y se la evapora. Después de secar en alto vacío a 20°C/0,001 mm de Hg, se obtienen 123 mg de (-)-1-hidroxi-3-cloro-6,6,9-
20. -trimetil-6a,10a-trans-6a,7,8,10a-tetrahidro-dibenzo(b,d)-pirano. Este pirano tiene un índice  $R_F$  de 0,33 (cromatograma de capa fina sobre gel de sílice en cloroformo) y  $[\alpha]_D^{20} = -166,2^\circ$  (c = 0,35 en cloroformo).

El (-)-1-hidroxi-3,9-dicloro-6,6,9-trimetil-6a,10a-trans-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-dibenzo(b,d)-pirano

75476



utilizado como material de partida puede producirse por el procedimiento siguiente:

- Se mezclan 280 mg de 5-cloro-resorcinol con 300 mg de (+)-trans-p-mentadien-(2,8)-ol-(1) disueltos en 20 cc de benceno. Se somete esta mezcla a reflujo por 2 horas con 40 mg de monohidrato de ácido p-toluensulfónico. Luego se enfría la solución en hielo y se le añaden éter dietílico y una solución diluida de bicarbonato sódico. La fase etérea que resulta se seca y se evapora y el residuo resultante se cromatografía en 30 g de gel de sílice. Después de elución con benceno y destilación en alto vacío se obtienen 130 mg de (-)-1-hidroxi-3-cloro-6,6,9-trimetil-6a,10a-trans-6a,7,10,10a-tetrahidro-dibenzo(b,d)-pirano. Este pirano tiene un punto de ebullición de 170°C/0,001 mm de Hg y un índice  $R_F$  (cromatograma de capa delgada sobre gel de sílice en cloroformo) de 0,35;  $[\alpha]_D^{20} = -278^\circ$  (c = 0,13 en cloroformo).
- 150 mg del (-)-1-hidroxi-3-cloro-6,6,9-trimetil-6a,10a-trans-6a,7,10,10a-tetrahidro-dibenzo(b,d)-pirano se disuelven en 20 cc de cloruro de metileno absoluto y se añaden a esta solución 50 mg de cloruro de zinc anhidro. La mezcla resultante se satura con cloruro de hidrógeno a 0°C y esta mezcla saturada se deja en agitación durante una noche a la temperatura ambiente. La solución amarilla resultante se diluye con cloruro de metileno y la solución diluida

= 17 = 358360



- se trata una vez con solución de bicarbonato sódico hasta la cantidad que causa la precipitación insipiente del hidróxido de zinc. Después de la extracción, se seca la fase orgánica resultante y se la evapora. Secando en alto vacío, se obtienen 171 mg de (-)-1-hidroxi-3,9-dicloro-6,6,9-trimetil-6a,10a-trans-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-dibenzo(b,d)-pirano.

#### EJEMPLO 6

- Se añaden a gotas a una solución de 10 cc de amilato potásico terciario 1-molar en benceno absoluto
10. 790 mg de (-)-1-hidroxi-3,6,6,9-tetrametil-9-cloro-6a,10a-trans-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-dibenzo(b,d)-pirano disueltos en 15 cc de benceno absoluto. Esta adición se efectúa bajo atmósfera de argón y mientras la solución de amilato potásico terciario se agita constantemente y se enfría por
15. medio de agua helada. Después de la adición, se calienta la mezcla reaccional por 15 minutos a temperatura de 65 a 70°C. A continuación se enfría con hielo y se hace burbujear en la solución anhídrido carbónico por unos 30 minutos. Se distribuye la mezcla entre éter y agua helada, se neutraliza el
20. pH de la mezcla hasta 7 por adición de una solución de bicarbonato sódico y se seca la fase etérea. La destilación en alto vacío da 690 mg de (-)-1-hidroxi-3,6,6,9-tetrametil-6a,10a-trans-6a,7,8,10a-tetrahidro-dibenzo(b,d)-pirano. Este



producto está en forma de un aceite amarillo, con un índice  $R_F$  (cromatograma de capa fina sobre gel de sílice en cloroformo) de 0,46 y un punto de ebullición de 160°C/0,001 mm de Hg;  $[\alpha]_D^{20} = -229^\circ$  ( $c = 0,4/\text{CHCl}_3$ ).

5. El (-)-1-hidroxi-3,6,6,9-tetrametil-9-cloro-6a,10a-trans-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-dibenzo(b,d)-pirano utilizado como material de partida puede producirse a la manera del Ejemplo 1 a partir de (-)-1-hidroxi-3,6,6,9-tetrametil-6a,10a-trans-6a,7,10,10a-tetrahidro-dibenzo(b,d)-pirano.
10.  $[\alpha]_D^{20} = -98,4^\circ$  ( $c = 0,25/\text{CHCl}_3$ ).

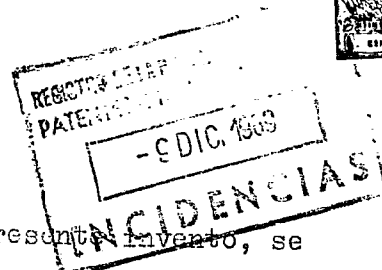
= 19 =

35 83 60  
358360

20



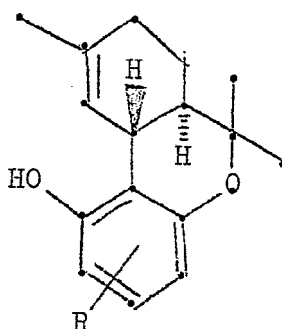
### REIVINDICACIONES



Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 13.303/67 del 21 de Septiembre de 1967.

5. 1. Procedimiento para la preparación de compuestos tricíclicos de la fórmula general

10.

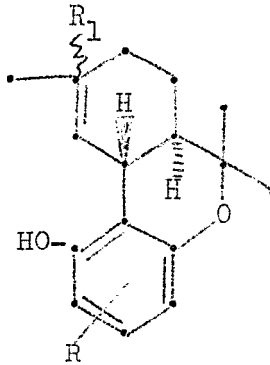
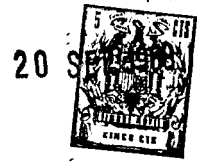


I

15. en la que R es hidrógeno, halógeno o alquilo con 1 a 10 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar de preferencia a temperatura entre 50° y 70°C, un compuesto de la fórmula general

358360

358360



II

5.

10.

20.

en la que R tiene el significado expuesto antes  
 y R<sub>1</sub> es cloro o bromo,  
 con amilato potásico terciario en presencia de un disolvente  
 aromático inerte.

2. Procedimiento según la reivindicación 1,  
 caracterizado por utilizarse un compuesto de la fórmula  
 II en el que R<sub>1</sub> es cloro.

15.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2,  
 caracterizado por utilizarse un compuesto de la fórmula II  
 en el que R es hidrógeno.

4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2,  
 caracterizado por utilizarse un compuesto de la fórmula II en  
 el que R es cloro.

5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2,  
 caracterizado por utilizarse un compuesto de la fórmula II  
 en el que R es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono.

POOR  
QUALITY

= 21 =



358360

358360

6. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 o 5, caracterizado por utilizarse un compuesto de la fórmula II en el que R es n-pentilo.

5. 7. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 o 5, caracterizado por utilizarse un compuesto de la fórmula II en el que R es n-hexilo-(2).

8. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 o 5, caracterizado por utilizarse un compuesto de la fórmula II en el que R es 3-metil-octilo-(2).

10. 9. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 o 5, caracterizado por utilizarse un compuesto de la fórmula II en el que R es 2-metil-hexilo-(2).

15. 10. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 o 5, caracterizado por utilizarse un compuesto de la fórmula II en el que R es metilo.

11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por utilizarse, en concepto de disolvente aromático, el tolueno, el xileno o el benceno.

20. 12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por efectuarse la reacción en un intervalo de temperatura desde 0° aproximadamente hasta 100°C aproximadamente.

**POOR  
QUALITY**

358360

358360

= 22 =



13. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado por efectuarse la reacción primeramente a temperatura entre 0° y 10° y luego a temperatura entre 50° y 70°C.

14. Procedimiento para la preparación de compuestos tricíclicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 22 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 20 de Septiembre de 1968

p.a.

Firmado: JOSE RODRIGUEZ

**POOR  
QUALITY**