

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

19 ES	21	NUMERO	460.383
	22	FECHA DE PRESENTACION	4.7.77

20 OCT. 1978

PATENTE DE INVENCION

A1 460.383 781116 CO7D 31/320

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
702.805	6.7.76	Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D / A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BENZOXOCINA

71 SOLICITANTE (ES)

ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

307 McCarty Street - Indianapolis - Indiana - Estados Unidos

72 INVENTOR (ES)

Charles Wilbur Ryan, estadounidense

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

POOR QUALITY

1
5
10
15
20
25
30

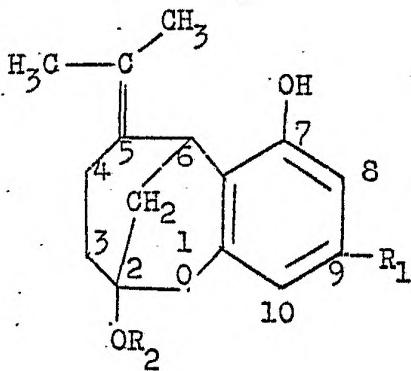
Esta invención proporciona un procedimiento para preparar nuevas 2-oxi-5-isopropiliden-7-hidroxi-9-sustituído-2,6-metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocinas cuyo procedimiento está caracterizado por hacer reaccionar un 5-(sustituído)-resorcinol con un 1-aleoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,4-ciclohexadieno en presencia de un catalizador adecuado. Los nuevos derivados de benzoxocina son útiles en la síntesis de ciertas dibenzo[*b,d*]piran-9-onas, valiosas como medicamentos contra la ansiedad, analgésicos y antidepresivos.

La presente invención pertenece a nuevos compuestos que son los derivados 2-oxi de 5-isopropiliden-7-hidroxi-9-sustituído-2,6-metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocinas. Ciertos derivados de benzoxocina son conocidos en la técnica. La 2-metil-5-isopropenil-7-hidroxi-9-n-pentil-2,6-metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocina ha sido preparada mediante la reacción de eterato de trifluoruro de boro con 2-(3-metil-6-isopropenil-2-ciclohexenil)-5-n-pentil-resorcinol, comúnmente conocido como canabidiol; véase a Gaoni y Mechoulam, Tetrahedron, 22, 1481 (1966), y J. Am. Chem. Soc., 93, 217 (1971). Razdan y Zitko dieron a conocer que el derivado de isopropenilbenzoxocina mencionado anteriormente puede convertirse en el correspondiente derivado de isopropilidenbenzoxocina mediante la reacción con ácido p-toluensulfónico. Estos autores sugirieron adicionalmente que la 2-metil-5-isopropiliden-7-hidroxi-9-n-pentil-2,6-metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocina puede convertirse en el 1-hidroxi-3-n-pentil-6,6,9-trimetil-6a,7,8,10a-tetrahidrodibenzo[*b,d*]pirano bajo condiciones ácidas; véase Tetrahedron Letters, No. 56, 4947 (1959). Re-

cientemente, Razdan y colaboradores dieron a conocer la preparación de la 2-metil-5-isopropiliden-7-hidroxi-9-n-pentil-2,6-metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocina mediante reacción del 5-n-pentil-resorcinol con 1-hidroxi-1-metil-4-isopropenil-2-ciclohexeno; J. Am. Chem. Soc., 96, 5860 (1974).

Todos los derivados de benzoxocina antes mencionados llevan un sustituyente 2-metilo. Dichos compuestos pueden proporcionar, en la transposición, dibenzo α, β piranos que tienen un grupo 9-metilo. Hasta la fecha no se conoce que ningún derivado de benzoxocina se transponga para proporcionar una dibenzo α, β piron-9-ona, debido a que la benzoxocina necesaria requiere un sustituyente oxo en la posición 2 y no un grupo metilo, y dichos compuestos 2-oxo no han sido previamente conseguidos. Ciertas dibenzo α, β piron-9-onas que se pueden preparar a partir de derivados de 2-oxobenzoxocina son de particular importancia como medicamentos antidepresivos y contra la ansiedad, según se describe en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3.928.598; 3.944.673 y 3.953.603. Por lo tanto, un objeto de esta invención consiste en proporcionar 2-oxi-5-isopropiliden-7-hidroxi-9-sustituido-2,6-metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocinas que pueden convertirse en dibenzo α, β piron-9-onas útiles.

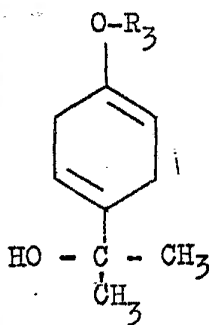
La presente invención proporciona un procedimiento para preparar las 2-oxi-5-isopropiliden-7-hidroxi-9-sustituido-2,6-metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocinas de fórmula



I

10 en donde R_1 es alquilo de C_5-C_{10} alqueno de C_5-C_{10} , cicloalquilo de C_5-C_8 o cicloalqueno de C_5-C_8 , y R_2 es hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 ; cuyo procedimiento está caracterizado por hacer reaccionar un 1-alcóxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,4-ciclohexadieno de fórmula

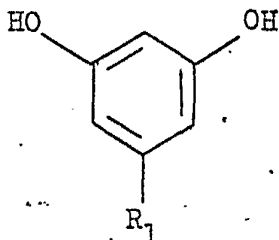
15



III

20

25 en donde R_3 es alquilo de C_1-C_4 , con un resorcinol 5-sustituido de la fórmula



II

30

1 en un disolvente orgánico en presencia de un catalizador
seleccionado de trifluoruro de boro, tribromuro de boro y
cloruro de zinc, con la condición de que cuando el catali-
zador es trifluoruro de boro o tribromuro de boro, y la
5 cantidad de catalizador es mayor de la equimolar, la tempe-
ratura es de 50C. o inferior.

En la condensación puede utilizarse cual-
quiera de un número de resorcínoles 5-sustituídos, en donde
el 5-sustituyente del resorcínol se define por R₁ en la
10 fórmula anterior. Ejemplos representativos de grupos alqui-
lo de C₅-C₁₀ incluyen n-pentilo, n-hexilo, 1-metilpentilo,
isohexilo, 1,1-dimetilheptilo, 1,2,3-trimetilheptilo, iso-
decilo, 1-etilheptilo, 1,1-dietilpentilo y 1,2-dimetilloc-
tilo.

15 Ejemplos de grupos alqueno de C₅-C₁₀ in-
cluyen 2-pentenilo, 3-hexenilo, 1,2-dimetil-1-heptenilo,
4-octenilo, 1,1-dimetil-2-heptenilo, 1-etil-2-metil-2-pen-
tenilo, 1,2,3-trimetil-3-heptenilo y grupos relacionados.

Grupos cicloalquilo de C₅-C₈ típicos inclu-
20 yen ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.
De manera semejante, grupos cicloalqueno de C₅-C₈ típi-
cos incluyen 1-ciclopentenilo, 2-ciclohexenilo, 3-ciclo-
hexenilo, 1-cicloheptenilo y 1-ciclooctenilo.

Ejemplos de resorcínoles 5-sustituídos de
25 la fórmula II que comúnmente se hacen reaccionar con el 1-
alcoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,4-ciclohexadieno antes
citado para proporcionar los compuestos de fórmula I, in-
cluyen 5-n-pentil-resorcínol, 5-(1,1-dimetilheptil)resor-
cínol, 5-(1,2-dimetil-1-heptenil)resorcínol, 5-(1-etilhe-
xil)resorcínol, 5-(3-hexenil)-resorcínol, 5-cicloheptil

30

1 resorcinol, 5-ciclooctil-resorcinol, 5-(1-ciclohexil)-re-
sorcinol, 5-(2-cicloheptenil)resorcinol y resorcinoles
relacionados.

5 De acuerdo con esta invención, se mezclan
cantidades aproximadamente equimolares de un resorcínol
5-sustituído y un 1-alcoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletíl)-1,4-
ciclohexadieno en presencia de un catalizador adecuado y
en un disolvente orgánico, a una temperatura generalmente
de -30°C. a 30°C. Los catalizadores que comúnmente se uti-
10 lizan en la reacción incluyen tribromuro de boro, trifluoru-
ro de boro, generalmente como complejo de eterato de dieti-
lo; y cloruro de zinc. Los catalizadores especialmente pre-
feridos incluyen trifluoruro de boro y cloruro de zinc. De-
be notarse que el catalizador particular utilizado en la
15 reacción, además de la cantidad de catalizador que se uti-
liza, así como la temperatura precisa a la cual se efectúa
la reacción, determina el producto que se obtiene.

El catalizador más preferido es el cloruro
de zinc, ya que la reacción de un resorcínol 5-sustituído
20 y un 1-alcoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletíl)-1,4-ciclohexadieno
en presencia de cloruro de zinc a una temperatura que varía
de 0°C. a 25°C, conduce a la formación exclusiva de una
2,7-dihidroxi-5-isopropiliden-9-sustituído-2,6-metano-3,4,
5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocina, el compuesto de fórmula I
25 en donde R₂ es hidrógeno. La cantidad de cloruro de zinc
que se utiliza en dicha reacción puede ser una cantidad
equimolar, o si se desea, pueden utilizarse cantidades ex-
cesivas que varían de 0,5 a 5,0 de exceso molar, con rela-
ción a los reactivos del resorcínol y ciclohexadieno.

30 Cuando el resorcínol 5-sustituído y el 1-al-

1 coxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,4-ciclohexadieno se con-
dehsan en presencia de una cantidad equimolar de trifluoru-
ro de boro o de tribromuro de boro a una temperatura de
25°C.; el producto es la correspondiente 2-alcoxi-5-isopro-
5 piliden-7-hidroxi-9-sustituído-2,6-metano-3,4,5,6-tetrahi-
dro-2H-1-benzoxocina, el compuesto de fórmula I en donde R₂
es alquilo de C₁-C₄. Sin embargo, cuando se utilizan en la
reacción cantidades excesivas de trifluoruro de boro o de
tribromuro de boro, por ejemplo cantidades que varían de
10 un exceso molar de 0,5 a 5,0 con relación a los reactivos
del resorcinol y ciclohexadieno, y la reacción se lleva a
cabo a una temperatura de 0°C. a 5°C., el producto es la
correspondiente 2,7-dihidroxi-5-isopropiliden-9-sustituído-
2,6-metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocina. Sorprenden-
15 temente, cuando la reacción de condensación se lleva a cabo
en presencia de una cantidad excesiva de trifluoruro de bo-
ro o de tribromuro de boro, pero a una temperatura de 25°C.,
en lugar de a una temperatura reducida de 0°C., el produc-
to es un derivado de dibenzopiranone, específicamente una
20 dl-cis-1-hidroxi-3-sustituído-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-
hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ona. Por lo tanto, la tem-
peratura debe mantenerse a 5°C. o a una temperatura infe-
rior, cuando se utilice dicho catalizador.

25 Las reacciones que se describen anterior-
mente para preparar los compuestos de fórmula I de prefe-
rencia se llevan a cabo en un disolvente orgánico. Los di-
solventes comúnmente utilizados incluyen los hidrocarburos
halogenados tales como diclorometano, cloroformo, 1,1-di-
cloroetano, 1,2-dicloroetano, bromometano, 1,2-dibromoeta-
30 no, 1-bromo-2-cloroetano, 1-bromopropeno, 1,1-dibromoetano,

1 2-cloropropano, 1-yodopropano, 1-bromo-2-cloroetano, bro-
mobenceno, y 1,2-diclorobenceno; los disolventes aromáti-
cos tales como benceno, clorobenceno, nitrobenceno, tolu-
no y xileno; y éteres tales como éter dietílico, éter me-
5 tiletílico, éter dimetílico y éter diisopropílico.

Pequeñas cantidades de agua en la mezcla de reac-
ción no afectan el procedimiento.

10 Como se menciona en lo que antecede, aunque la
temperatura a la cual generalmente se lleva a cabo la reac-
ción es inferior a 30°C., la temperatura precisa que se se-
lecciona para la reacción determina en cierto grado, el pro-
ducto particular que se forma en la reacción. A cualquier
temperatura dentro de la escala antes mencionada, sin em-
15 bargo, la reacción normalmente queda sustancialmente com-
pleta dentro de dos a ocho horas; sin embargo, la duración
precisa de la reacción no es crítica y pueden utilizarse,
si se desea, tiempos de reacción más prolongados.

20 Al completarse la reacción, el aislamiento del
derivado de benzoxocina normalmente es un procedimiento
sencillo y puede llevarse a cabo usualmente lavando la
mezcla de reacción con agua y con una base acuosa diluí-
da, evaporando el disolvente de reacción y cristalizando
el producto residual en disolventes comunes relativemen-
te no polares tales como hexano o metilciclohexano.

25 Ejemplos de benzoxocinas típicas de fórmula I
que comúnmente pueden prepararse y que se proporcionan de
acuerdo con la presente invención son los siguientes:

2,7-dihidroxi-5-isopropiliden-9-n-pentil-2,6-
metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxócina;

30 2-metoxi-5-isopropiliden-7-hidroxi-9-n-decil-

- 1 2,6-metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocina;
2-metoxi-5-isopropiliden-7-hidroxi-9-(1,1-dimetil-
metilheptil)-2,6-metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxoci-
na;
- 5 2,7-dihidroxi-5-isopropiliden-9-(1,2-dimetil-
heptil)-2,6-metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocina;
2,7-dihidroxi-5-isopropiliden-9-(2-hexenil)-
2,6-metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocina;
- 10 2-metoxi-7-hidroxi-5-isopropiliden-9-(1,2-dime-
til-1-heptenil)-2,6-metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxo-
cina;
- 2-metoxi-7-hidroxi-5-isopropiliden-9-(1-etil-
3-pentenil)-2,6-metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxoci-
na;
- 15 2,7-dihidroxi-5-isopropiliden-9-(1-etil-2-metil-
2-butenil)-2,6-metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocina;
2,7-dihidroxi-5-isopropiliden-9-ciclohexil-2,6-
metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocina;
- 20 2-metoxi-5-isopropiliden-7-hidroxi-9-ciclopent-
til-2,6-metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocina;
2-metoxi-5-isopropiliden-7-hidroxi-9-ciclohep-
til-2,6-metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocina;
- 25 2-metoxi-5-isopropiliden-7-hidroxi-9-(1-ciclo-
pentenil)-2,6-metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxoci-
na;
- 30 2-metoxi-5-isopropiliden-7-hidroxi-9-(1,2-dime-
tilheptil)-2,6-metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxoci-
na;
- 2,7-dihidroxi-5-isopropiliden-9-(n-decil)-2,6-
metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocina;

1 2,7-dihidroxi-5-isopropiliden-9-(n-heptil)-
2,6-metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocina;

 2,7-dihidroxi-5-isopropiliden-9-(1-metilhep-
til)-2,6-metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocina;

5 2,7-dihidroxi-5-isopropiliden-9-(1-ciclohepte-
nil)-2,6-metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocina;

 2,7-dihidroxi-5-isopropiliden-9-(2-cicloocte-
nil)-2,6-metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocina.

 Los p-alcoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletíl)-r,r'-ci-
10 clohexadienos que se requieren como materiales de parti-
da para preparar los derivados de benzoxocina de la pre-
sente invención pueden prepararse fácilmente reduciendo
alcoholes de p-alcoxi-alfa,alfa-dimetilbencilo. Típicamente,
la reducción se lleva a cabo mediante la reacción
15 del derivado de alcohol bencílico con un metal tal como
litio en presencia de amoníaco líquido y una fuente de
protón tal como alcohol etílico. Dicha reacción se lleva
a cabo de acuerdo con las condiciones normales de reduc-
ción de Birch. Los compuestos de partida de resorcinol se
20 pueden conseguir fácilmente; véase, por ejemplo, a Adams
y colaboradores, J. Am. Chem. Soc. 70, 664 (1948).

 Los derivados de 2-oxibenzoxocina de fórmula I
son útiles como intermediarios en la síntesis de hexahidro-
dibenzopiranonas. Las 2-hidroxibenzoxocinas, los compues-
25 tos de fórmula I en donde R₂ es hidrógeno, se convierten,
en el tratamiento con un haluro de aluminio, tal como clo-
ruro de aluminio, en el correspondiente dl-trans-1-hidroxi-
3-sustituido-6,6-dimetil-6,6a;7,8,10,10a-hexahidro-9H-di-
benzo[b,d]piran-9-ona. Por ejemplo, la reacción de una 2-
30 hidroxibenzoxocina de esta invención, tal como la 2,7-di-

1 hidroxí-5-isopropiliden-9-(1,2-dimetilheptil)-2,6-metano-
3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocina, con aproximadamente
un exceso molar de 2 a 4 de cloruro de aluminio en un di-
solvente tal como diclorometano efectúa la transposición
5 para proporcionar la dl-trans-1-hidroxí-3-(1,2-dimetilhep-
til)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]-
piran-9-ona. Dichas dl-trans-hexahidrodibenzopiranonas son
útiles en el tratamiento de la ansiedad y de la depresión,
y también son sedantes y analgésicos.

10 Tanto las 2-hidroxibenzoxocinas como las 2-ál-
coxibenzoxocinas de fórmula I pueden convertirse en la co-
rrespondiente dl-cis-hexahidrodibenzopiranona mediante tra-
tamiento con cloruro estánico. Por ejemplo, la reacción de
15 la 2-propoxi-5-isopropiliden-7-hidroxí-9-n-pentil-2,6-meta-
no-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocina con aproximadamente
una cantidad equimolar o un exceso de cloruro estánico en
un disolvente tal como benceno, efectúa la transposición
para proporcionar la dl-cis-1-hidroxí-3-n-pentil-6,6-dime-
til-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]-piran-9-ona.
20 Dichas cis-hexahidrodibenzopiranonas, aunque son farmaco-
lógicamente activas en el tratamiento de la ansiedad y de
la depresión, son un poco menos activas que el isómero trans
correspondiente. Sin embargo, el tratamiento de dichas cis-
hexahidrodibenzopiranonas con un haluro de aluminio tal co-
25 mo cloruro de aluminio, efectúa la epimerización para pro-
porcionar la correspondiente trans-hexahidrodibenzopirano-
na farmacológicamente más activa. Por ejemplo, la reacción
de la dl-cis-1-hidroxí-3-n-pentil-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,
10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]-piran-9-ona con cloruro de
30 aluminio en diclorometano, efectúa la epimerización para

1 proporcionar la dl-trans-hexahidrodibenzopirrona corres-
pondiente.

En un esfuerzo para demostrar más completamen-
te la operación de esta invención, se presentan los si-
5 guientes ejemplos detallados a modo de ilustración.

PREPARACION 1

1-Metoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,4-ciclohexadieno :

Una solución de 33,2 gramos de alcohol p-metoxi-
alfa,alfa-dimetilbencílico en 500 ml. de alcohol etílico
10 se agrega gota a gota durante un periodo de 2 horas a una
solución agitada de 14,0 gramos de recortes de metal de li-
tio en 800 ml. de amoniaco líquido y 200 ml. de tetrahidro-
furano. Después de que se completa la adición de la solu-
ción del derivado de alcohol bencílico, la mezcla de reac-
15 ción se agita durante un período adicional de quince minu-
tos. Luego se agrega a la mezcla de reacción una cantidad
adicional de alcohol etílico, y la solución resultante se
vierte sobre 1000 gramos de hielo. La mezcla acuosa resul-
tante se extrae varias veces con éter dietílico. Los ex-
20 tractos etéreos se combinan, se lavan con una solución sa-
turada de sulfato de amonio acuosa, y se secan. La separa-
ción del disolvente mediante evaporación a presión reduci-
da proporciona el producto en forma de un aceite. El acei-
te se destila para obtener 22 gramos de 1-metoxi-4-(1-hi-
25 droxi-1-metiletil)-1,4-ciclohexadieno. Punto de ebullición
de 85-90°C. a 0,3 Torr.

nmn (CDCl₃): δ 3,55 (s, 3H, metoxi)
δ 1,38 (s, 6H, isopropilo)

EJEMPLO 1

1 2,7-dihidroxi-5-isopropiliden-9-(1,1-dimetilheptil)-2,6-
metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocina

Una solución de 1,0 gramo de 1-metoxi-4-(1-hi-
droxi-1-metiletil)-1,4-ciclohexadieno en 40 ml. de cloro-
5 metano conteniendo 1,18 gramos de 5-(1,1-dimetilheptil)-re-
sorcinol, se enfría a una temperatura de 5°C, en un baño
de hielo y agua y se agita mientras se agregan gota a gota
1,5 ml. de éster de dietilo de trifluoruro de boro, du-
rante un período de cinco minutos. La mezcla de reacción
10 luego se agita a una temperatura de 5°C., durante cinco ho-
ras. La mezcla de reacción en seguida se lava con una solu-
ción acuosa al cinco por ciento de bicarbonato de sodio, y
se seca. La separación del disolvente mediante evaporación
a presión reducida proporciona el producto en forma de un
15 aceite. El aceite se tritura con n-hexano y luego se deja
reposar a temperatura ambiente durante doce horas, durante
cuyo tiempo solidifica el aceite. El producto sólido se re-
coge mediante filtración y se recristaliza en 10 ml. de me-
tilciclohexano, proporcionando 580 mg. de 2,7-dihidroxi-5-
20 isopropiliden-9-(1,1-dimetilheptil)-2,6-metano-3,4,5,6-te-
trahidro-2H-1-benzoxocina. Punto de fusión de 158-159°C.

Análisis Calculado para $C_{24}H_{36}O_3$

Teórico: C, 77,38; H, 9,74.

Encontrado: C, 77,33; H, 9,55.

25 rnm ($CDCl_3$): δ 6,2 y 6,4 (dos dobletes, 2H, aromáticos)
 δ 4,3 (m, 1H, C_6 -H).

EJEMPLO 2

2-Metoxi-5-isopropiliden-7-hidroxi-9-(1,1-dimetilheptil)-
2,6-metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocina

30 Una solución de 2,02 gramos de 1-metoxi-4-(1-hi-

1 droxi-1-metiletil)-1,4-ciclohexadieno en 100 ml. de bence-
no conteniendo 2,36 gramos de 5-(1,1-dimetilheptil)resor-
cinol, se agita a una temperatura de 25°C., mientras se
3 agrega en una porción 1 ml. de eterato de dietilo de tri-
fluoruro de boro. La mezcla de reacción se agita durante
cinco horas a una temperatura de 25°C., y luego se lava
con agua y con una solución acuosa al cinco por ciento de
bicarbonato de sodio. Después de secar la solución orgáni-
ca, el disolvente se separa mediante evaporación a presión
10 reducida para proporcionar 4,4 gramos de un aceite. Des-
pués de reposar durante varias horas a una temperatura de
25°C., solidifica el aceite. El producto sólido así forma-
do se lava con n-hexano y luego se recristaliza en ciclo-
hexano, proporcionando 1,55 gramos de 2-metoxi-5-isopropi-
liden-7-hidroxi-9-(1,1-dimetilheptil)-2,6-metano-3,4,5,6-
15 tetrahidro-2H-1-benzoxocina. Punto de fusión de 131-133°C.
Análisis espectral de masa: ion molecular a m/e de 386.

EJEMPLO 3

2,7-dihidroxi-5-isopropiliden-9-(1,1-dimetilheptil)-2,6-
20 metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocina

Una solución de 2,0 gramos de 1-metoxi-4-(1-hi-
droxi-1-metiletil)-1,4-ciclohexadieno en 80 ml. de diclo-
rometano de calidad comercial y 2,36 gramos de 5-(1,1-di-
metilheptil)-resorcinol, se enfría a una temperatura de
25 5°C., en un baño de agua helada y se agita mientras se
agregan en una porción 3,4 gramos de cloruro de zinc. La
mezcla de reacción se agita durante cuatro horas a una
temperatura que varía de 0°C. a 5°C. La mezcla de reacción
luego se lava con agua y con una solución acuosa de hidró-
30 xido de sodio diluido. Después de secar la mezcla de reac-

1 ción, el disolvente se separa mediante evaporación a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un aceite. El aceite solidifica con el reposo a temperatura ambiente, y se tritura con n-hexano para proporcionar, 1,8
5 gramos de 2,7-dihidroxi-5-isopropiliden-9-(1,1-dimetilheptil)-2,6-metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocina. Punto de fusión de 153-155°C.

EJEMPLO 4

2,7-dihidroxi-5-isopropiliden-9-(1,1-dimetilheptil)-2,6-
10 metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocina

Una porción de 4,7 gramos de 5-(1,1-dimetilheptil)-resorcinol y 4,0 gramos de 1-metoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,4-ciclohexadieno, se disuelven en 100 ml. de diclorometano y la solución se enfría en un baño de hielo.
15 Se agrega una porción de 0,36 ml. de agua, seguido por 6,8 gramos de cloruro de zinc. La mezcla de reacción se saca del baño de hielo y se deja calentar a temperatura ambiente con agitación. Después de seis horas de agitación, la mezcla de reacción se elabora en la forma descrita en el
20 Ejemplo 3 para dar 3,0 gramos de 2,7-dihidroxi-5-isopropiliden-9-(1,1-dimetilheptil)-2,6-metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocina, la cual es identificada por medio de cromatografía en capa fina, como idéntica al producto del Ejemplo 3.

EJEMPLO 5

25 2-metoxi-5-isopropiliden-7-hidroxi-9-(1,1-dimetilheptil)-2,6-metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocina

Una solución de 4,72 gramos de 5-(1,1-dimetilheptil)-resorcinol y 4,0 gramos de 1-metoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,4-ciclohexadieno en 100 ml. de benceno, se
30

1 agita a temperatura ambiente mientras se agregan 2,0 ml.
de eterato de dietilo de trifluoruro de boro. La mezcla
luego se agita durante seis horas y se elabora en la for-
ma descrita en el Ejemplo 2 para producir 2,8 gramos de
5 2-metoxi-5-isopropiliden-7-hidroxi-9-(1,1-dimetilheptil)-
2,6-metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocina, la cual
se encuentra, por medio de cromatografía en capa fina, que
es idéntica al producto del Ejemplo 2.

EJEMPLO 6

10 2,7-dihidroxi-5-isopropiliden-9-(1,1-dimetilheptil)-2,6-
metano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1-benzoxocina

Cuatro gramos de 1-metoxi-4-(1-hidroxi-1,1-dimetil-
etil)-1,4-ciclohexadieno y 4,72 gramos de 5-(1,1-dimetil-
heptil)-resorcinol se disuelven en 150 ml. de diclorometano,
15 y la solución se enfría a una temperatura de -50°C. Se
agregan con agitación seis ml. de eterato de dietilo de
trifluoruro de boro, mientras la temperatura de la mezcla
de reacción se mantiene a la misma escala de -50°C. a 0°C.
La mezcla se agita a 20°C., durante 7 horas y la mezcla de
20 reacción se elabora en la forma que se describe en el Ejem-
plo 3 para producir 3,1 gramos de 2,7-dihidroxi-5-isopro-
piliden-9-(1,1-dimetilheptil)-2,6-metano-3,4,5,6-tetrahi-
dro-2H-1-benzoxocina. Punto de fusión de 155-156°C.

PREPARACION 2

25 dl-trans-1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-
6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[5,d]piran-9-ona

Una solución de 100 mg. de 2,7-dihidroxi-5-iso-
propiliden-9-(1,1-dimetilheptil)-2,6-metano-3,4,5,6-tetra-
hidro-2H-1-benzoxocina en 5 ml. de diclorometano, se agi-
30 ta a una temperatura de aproximadamente 24°C., mientras se

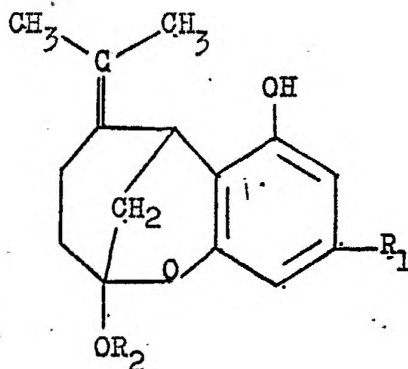
1 agregan en una porción 100 mg. de cloruro de aluminio. La
mezcla de reacción se agita a una temperatura de 240C.,
durende seis horas y luego se lava con una solución de
ácido clorhídrico 1N, con agua, y se seca. La separación
5 del disolvente mediante evaporación a presión reducida
proporciona un residuo sólido, el cual se recristaliza
en hexano para proporcionar la dl-trans-1-hidroxi-2-(1,1-
dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-
dibenzo[b,d]piran-9-ona. Punto de fusión de 160-161°C.

10 En resumen, la Patente de Invención que se solicita,
recaerá sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de benzoxocina, de fórmula

15



20

25

en donde:

R₁ es alquilo de C₅-C₁₀, alquenilo de C₅-C₁₀,
cicloalquilo de C₅-C₈ o cicloalquenilo de C₅-C₈;

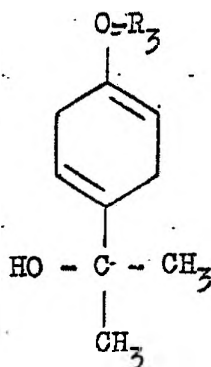
y

30

R₂ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, cuyo procedimiento está caracterizado por hacer reaccionar un l-alco-

1 xi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,4-ciclohexadieno de la fórmula

5

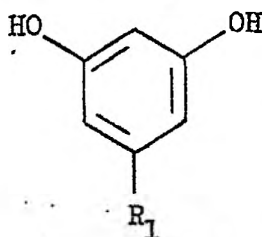


III

10

en donde R_3 es alquilo de C_1-C_4 , con un resorcinol 5-sustituido de la fórmula

15



II

20

en un disolvente orgánico, en presencia de un catalizador seleccionado entre el grupo formado por trifluoruro de boro, tribromuro de boro y cloruro de zinc, con la condición de que cuando el catalizador es trifluoruro de boro o tribromuro de boro, y la cantidad de catalizador es mayor de la equimolar, la temperatura es de $50C.$, o inferior.

25

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R_1 es alquilo de C_5-C_{10} .

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde el catalizador es trifluoruro de boro o cloruro de zinc.

30

4. Un procedimiento según la reivindicación 3,

1 donde la temperatura es de -30°C . a 30°C .

5. Un procedimiento según la reivindicación 4, donde la temperatura es de -5°C . a 25°C .

5 6. Un procedimiento según la reivindicación 5, donde el disolvente orgánico es un hidrocarburo halogenado.

7. Un procedimiento según la reivindicación 6, donde el catalizador es cloruro de zinc.

10 8. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la temperatura es de -30°C . a 30°C .

9. Un procedimiento según la reivindicación 8, donde la temperatura es de -5°C . a 25°C .

10. Un procedimiento según la reivindicación 9, donde R_1 es alquilo de C_5-C_{10} .

15 11. Un procedimiento según la reivindicación 10, donde el catalizador es trifluoruro de boro o cloruro de zinc.

20 12. Un procedimiento según la reivindicación 11, donde el disolvente orgánico es un hidrocarburo halogenado

13. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el catalizador es trifluoruro de boro o cloruro de zinc.

25 14. Un procedimiento según la reivindicación 13, donde R_1 es alquilo de C_5-C_{10} .

15. Un procedimiento según la reivindicación 14, donde el disolvente orgánico es un hidrocarburo halogenado.

30 16. Un procedimiento según la reivindicación 15, donde la temperatura es de -30°C . a 30°C .

1 17. Un procedimiento según la reivindicación 16,
donde la temperatura es de -5°C . a 25°C .

5 18. Un procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicações 1 a 5, 8 a 11 ó 13-14, donde R_1 es 1,1-dime-
tilheptilo.

19. Un procedimiento según la reivindicación 18,
donde el catalizador es cloruro de zinc.

20. Un procedimiento según la reivindicación 19,
donde el disolvente orgánico es diclorometano.

10 21. Un procedimiento según la reivindicación 20,
donde la temperatura es de 5°C .

22. Un procedimiento según la reivindicación 20,
donde la temperatura esté comprendida entre 0°C y la tempe-
ratura ambiente.

15 23. Un procedimiento según la reivindicación 18,
donde el catalizador es trifluoruro de boro.

24. Un procedimiento según la reivindicación 23,
donde el disolvente orgánico es diclorometano.

20 25. Un procedimiento según la reivindicación 24,
donde la temperatura es de 5°C .

26. Un procedimiento según la reivindicación 24,
donde la temperatura es de -5°C . a 2°C .

27. Un procedimiento según la reivindicación 23,
donde el disolvente orgánico es benceno.

25 28. Un procedimiento según la reivindicación 27,
donde la temperatura es la temperatura ambiente.

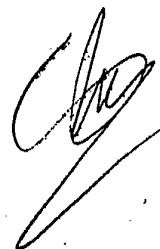
30 29. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solici-
ta: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERI-
VADOS DE BENZOXOCINA".

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva que consta de veintiuna
páginas mecanografiadas.

5 Madrid, 4 Julio 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30