



16 FEB 1977
CONCEDIDA
PATENTE DE INVENCION

10 ES	11 NUMERO 60387	10 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION 4-7-77	

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 740,502	10-11-76	Estados Unidos.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN ISOMERO OPTICO DE UN CUMUESTO DE HEXAHIDRODIBENZOPIRANONA
--

71 SOLICITANTE (S) ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE 307 East McCarty Street- Indianapolis, Indiana- Estados Unidos.
--

72 INVENTOR (ES) Robert Allen Archer y William Allen Day. ambos de nacionalidad esta- dounidense.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU
--

POOR
QUALITY

1

Esta invención proporciona un procedimiento caracterizado por hacer reaccionar una 4-(2,6-dihidroxifenil-4-sustituído)-6,6-dimetil-2-norpinanona ópticamente activa con un ácido para formar un isómero óptico de una 1-hidroxi-6,6-

5

dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona 3-sustituída, donde los átomos de hidrógeno de las posiciones 6a y 10a pueden estar en configuración cis o trans.

10

Se ha encontrado que ciertas 1-hidroxi-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-onas 3-sustituídas son útiles debido a su efecto sobre el sistema nervioso central de los mamíferos. Una mezcla dl de estos compuestos, donde los átomos de hidrógeno unidos a las posiciones 6a y 10a están orientados en posición trans uno respecto a otro, es especialmente útil en el tratamiento de la ansiedad y la depresión y para producir analgesia. Las patentes estadounidenses 3.953.603, 3.928.598, y 3.944.673 describen el uso de estos compuestos y prestan especial atención al uso de la mezcla racémica dl de la 6a,10a-trans-1-hidroxi-

15

20

3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona, ahora genéricamente denominada Nabilone.

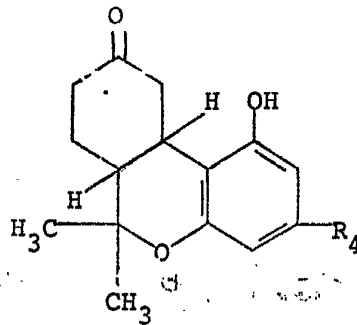
Recientemente se ha descubierto que la separación de la mezcla racémica dl de ambos isómeros cis y trans de las hexahidrodibenzopirancnas antes mencionadas en los correspondientes isómeros ópticamente activos proporciona compuestos con propiedades biológicas variables. En especial, uno de los isómeros ópticos de las cis- y trans-hexahidrodibenzopirancnas parece ser más activo que el otro isómero óptico en su efecto sobre el sistema nervioso central de los mamíferos. Esta invención proporciona un procedimiento para

25

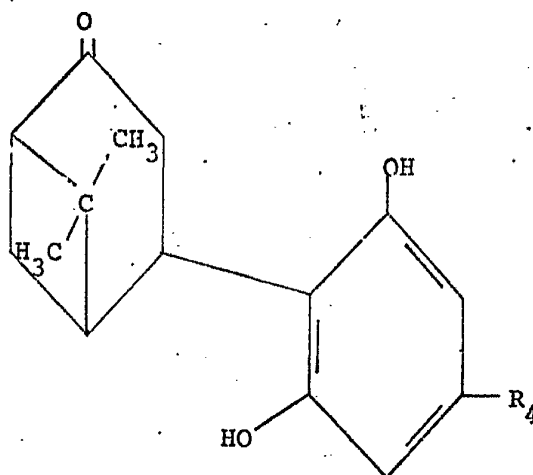
30

1 la preparación de isómeros ópticamente activos de ciertas cis- y trans-
1-hidroxi-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo {b,d}piran-
9-onas 3-sustituídas y nuevos compuestos que son útiles como intermedia-
rios en la preparación de estas hexahidrodibenzopiranonas ópticamente
activas.

5 : Esta invención proporciona un nuevo procedimiento para la preparación
de un isómero óptico de un compuesto de hexahidro dibenzopiranonas de fór-
mula:



10 donde los átomos de hidrógeno de las posiciones 6a y 10a
15 pueden estar en configuración cis o trans y R₄ es alquilo
C₅-C₁₀, alqueniilo C₅-C₁₀, cicloalquilo C₅-C₈ o cicloalqueni-
lo C₅-C₈; cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reac-
cionar con un ácido un compuesto ópticamente activo de nor-
pínanona de fórmula:



20 donde R₄ tiene el significado dado anteriormente.

25 Un procedimiento preferido de esta invención consiste
30 en hacer reaccionar una 4-(2,6-dihidroxifenil-4-sustituído)-

1 6,6-dimetil-2-norpinanona ópticamente activa de Fórmula II
con un ácido protónico en un disolvente orgánico no reacti-
vo para formar un isómero óptico de una 6a,10a-cis-1-hidroxi-
5 6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-
9-ona 3-sustituída.

Otro procedimiento preferido considerado por esta in-
vención consiste en hacer reaccionar una 4-(2,6-dihidroxi-
fenil-4-sustituído)-6,6-dimetil-2-norpinanona ópticamente ac-
tiva de Fórmula II con un ácido de Lewis en un disolvente or-
gánico no reactivo para formar un isómero óptico de una
10 6a,10a-trans-1-hidroxi-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-
9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona 3-sustituída. Un grupo especial-
mente preferido de ácidos de Lewis son el cloruro estánnico,
el trifluoruro de boro y el cloruro de aluminio. Un procedi-
miento especialmente preferido consiste en hacer reaccionar
15 una (+)-4-(4-alkil(C₅-C₁₀)-2,6-dihidroxifenil)-6,6-dimetil-
2-norpinanona con cloruro estánnico para dar la correspondien-
te (-)-6a,10a-trans-1-hidroxi-3-(alkil(C₅-C₁₀))-6,6-dimetil-
6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona.

20 En el sentido utilizado en esta memoria, R₄ se define
como alquilo C₅-C₁₀, alqueno C₅-C₁₀, cicloalquilo C₅-C₈
y cicloalqueno C₅-C₈. El término "alquilo C₅-C₁₀" se re-
fiere a cadenas hidrocarbonadas lineales y ramificadas, de
las que son ejemplos los grupos n-pentilo, n-hexilo, n-octi-
25 lo, n-heptilo, n-decilo, 1-metilpentilo, 1-metilhexilo,
1,2-dimetilhexilo, 1,1-dimetilheptilo, 1,1-dietilpentilo,
1,2,3-trimetilheptilo, 2-etilhexilo, 3-propilpentilo, 1,3-
dimetiloctilo, 2,2-dimetiloctilo y 2,3-dimetilpentilo.

30 Son ejemplos de grupos "alqueno C₅-C₁₀" los radica-
les 2-pentenilo, 3-hexenilo, 4-octenilo, 5-decenilo, 1,2-

1 dimetil-1-heptenilo, 1,1-dimetil-2-heptenilo, 1-etil-3-hexenilo, 3,4-dimetil-3-hexenilo y 3-etil-4-heptenilo.

5 Son ejemplos típicos de los grupos designados por el término "cicloalquilo C₅-C₈" los radicales ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Análogamente, son grupos "cicloalqueno C₅-C₈" típicos los radicales 1-ciclopentenilo, 2-ciclohexenilo, 2-cicloheptenilo y 3-ciclooctenilo.

10 Los isómeros ópticamente puros de 6,6-dimetil-2,4-diacetoxi-2-norpineno y 6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpineno se hacen reaccionar con un resorcinol 5-R₄-sustituído para dar una 4-(2,6-dihidroxifenil-4-sustituído)-6,6-dimetil-2-norpinanona ópticamente pura de Fórmula II. Más especialmente, la reacción del derivado de 2,2-diacetoxinorpineno o del derivado de 2,4-diacetoxinorpineno antes mencionados, en forma de isómeros d o l ópticamente puros, con un resorcinol 5-sustituído, en presencia de un ácido, produce una 4-(2,6-dihidroxifenil-4-sustituído)-6,6-dimetil-2-norpinanona ópticamente pura de Fórmula II.

20 Cuando se hace aquí referencia a la pureza óptica, en relación con los compuestos de la fórmula anterior, solo se pretende referirse a la estereoquímica del radical norpinanona de la molécula y no se pretende designar la estereoquímica del grupo definido por R₄. Por consiguiente, cuando R₄ es un grupo que contiene centros asimétricos, no se incluye aquí la resolución de los posibles estereoisómeros atribuibles a este grupo.

25 Un compuesto (+) de Fórmula II se prepara a partir de un (-)-2,4-diacetoxi-2-norpineno o de un (+)-2,2-diacetoxi-3-norpineno. Inversamente, un compuesto (-) de Fórmu-
30

1 la II se prepara a partir de un (+)-2,4-diacetoxi-2-norpineno o a partir de un (-)-2,2-diacetoxi-3-norpineno.

5 La reacción de condensación entre un derivado de 2,2-diacetoxinorpineno o un derivado de 2,4-diacetoxinorpineno y un resorcinol se realiza mezclando aproximadamente cantidades equimoleculares de estos reactivos, en presencia de una cantidad aproximadamente equimolecular de un ácido. Pueden utilizarse ácidos protónicos como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido para-toluensulfónico y ácido para-bromotoluensulfónico así como ácidos de Lewis como trifluoruro de boro, cloruro estánnico y tribromuro de boro. El ácido preferido es el ácido para-toluensulfónico.

10

15 La mejor forma de llevar a cabo la reacción es en un disolvente orgánico no reactivo. Puede utilizarse uno cualquiera de diversos disolventes de estos tipos, incluidos los hidrocarburos halogenados como cloroformo, diclorometano, cloroetano, 1,2-dicloroetano y 1,1-dibromoetano; compuestos aromáticos como benceno, tolueno, clorobenceno, m-xileno y p-xileno; éteres como éter dietílico y compuestos alifáticos como hexano.

20

25 La preparación de los compuestos de Fórmula II se realiza a temperaturas comprendidas entre -50 y 80°C y preferiblemente a temperaturas de 0 a 30°C . La temperatura óptima es habitualmente la temperatura ambiente, de 20 a 30°C . Habitualmente la reacción es prácticamente completa dentro de 2 a 4 horas, aunque en casos particulares pueden utilizarse unos tiempos de reacción desde 1 hora o incluso menos hasta 72 horas. El tiempo de reacción necesario depende en parte

30 de la temperatura, como es natural.

1 Como ejemplo típico, se mezclan cantidades aproxima-
damente equimoleculares de un derivado de norpineno óptica-
mente puro, como (+)-6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpineno
5 y un resorcinol 5-sustituído como 5-n-pentilresorcinol, en
un disolvente orgánico común no reactivo, como benceno,
y la solución se agita a 25°C durante 4 horas, en presencia
de una cantidad equimolecular de un ácido protónico como el
ácido sulfúrico. El producto de esta reacción es (+)-4-(4-
10 n-pentil-2,6-dihidroxifenil)-6,6-dimetil-2-norpinanona ópti-
camente pura. Estos compuestos son fácilmente aislados sim-
plemente lavando la mezcla de reacción con una base débil,
como bicarbonato sódico y separando el disolvente de reac-
ción. Las 4-(2,6-dihidroxifenil-4-sustituído)-6,6-dimetil-
2-norpinanonas de Fórmula II así producidas, se encuentran
15 típicamente en forma de sólidos altamente cristalinos que
son fácilmente purificados de nuevo si es necesario por pro-
cedimientos rutinarios, como recristalización en disolventes
como benceno, hexano, ciclohexano, octano y disolventes simi-
lares.

20 Son ejemplos de 4-(2,6-dihidroxifenil-4-sustituído)-
6,6-dimetil-2-norpinanonas ópticamente activas, preparadas
típicamente, las siguientes:

(+)-4-(4-n-octil-2,6-dihidroxifenil)-6,6-dimetil-2-norpinanona

25 (-)-4-(4-(1-metilhexil)-2,6-dihidroxifenil)-6,6-dimetil-2-
norpinanona

(-)-4-(4-(1,2-dimetilbutil)-2,6-dihidroxifenil)-6,6-dimetil-
2-norpinanona

30 (+)-4-(4-(3-hexenil)-2,6-dihidroxifenil)-6,6-dimetil-2-nor-
pinanona

1 (+)-4-{4-(4-nonenil)-2,6-dihidroxifenil}-6,6-dimetil-2-norpinanona

(-)-4-(4-ciclohexil-2,6-dihidroxifenil)-6,6-dimetil-2-norpinanona

5 (-)-4-(4-ciclooctil-2,6-dihidroxifenil)-6,6-dimetil-2-norpinanona,

(+)-4-{4-(3-ciclohexenil)-2,6-dihidroxifenil}-6,6-dimetil-2-norpinanona

10 (+)-4-{4-(1-cicloheptenil)-2,6-dihidroxifenil}-6,6-dimetil-2-norpinanona y compuestos afines.

Las 4-(2,6-dihidroxifenil-4-sustituído)-6,6-dimetil-2-norpinanonas de Fórmula II así producidas se convierten a continuación en los isómeros ópticamente activos de 6a,10a-cis-1-hidroxi-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-onas 3-sustituídas o de 6a,10a-trans-1-hidroxi-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-onas 3-sustituídas de Fórmula I.

15 La reacción de una (+)-norpinanona produce una (-)-hexahidrodibenzopiranona y la reacción de una (-)-norpinanona produce una (+)-hexahidrodibenzopiranona. La reacción tiene lugar simplemente en presencia de un ácido, habitualmente en un disolvente orgánico no reactivo.

20 Los disolventes comúnmente utilizados son los hidrocarburos halogenados como cloroformo, diclorometano, 1,2-dibromoetano y cloropropano; disolventes aromáticos como benceno, tolueno, clorobenceno y xileno y alcoholes como etanol.

25 En la preparación de los compuestos de Fórmula I se utilizan ácidos protónicos y ácidos de Lewis. Cuando se emplea un ácido protónico, el producto es predominantemente un isómero ópticamente puro de la fórmula cis; cuando se

30

1 emplea un ácido de Lewis, el producto se encuentra predomi-
nantemente en la forma trans.

5 La temperatura a la cual se preparan los compuestos
de Fórmula I es de 0° a 80°C. En general, el intervalo de
temperatura preferido cuando se utilizan ácidos protónicos
es de 30 a 80°C y el intervalo de temperatura preferido
cuando se utilizan ácidos de Lewis es de 0 a 30°C. Sin em-
bargo, pueden utilizarse temperaturas dentro de todo este
intervalo con cualquier tipo de ácido. Habitualmente son su-
10 ficientes unos tiempos de reacción de 8 a 36 horas para con-
seguir una conversión completa. Sin embargo, frecuentemente
se utilizan tiempos más cortos y más largos, dependiendo en
parte de la temperatura de reacción empleada.

15 El producto de reacción de Fórmula I se aísla fácil-
mente lavando simplemente la mezcla de reacción para librar-
la de cualquier ácido residual, por ejemplo lavando la solu-
ción orgánica con una base como solución acuosa de bicar-
bonato sódico y después separando el disolvente de la reac-
ción. La purificación del producto así formado puede reali-
zarse por técnicas cromatográficas habituales, que producen
20 la separación de la 6a,10a-cis-hexahidrodibenzopiranona
del derivado 6a,10a-trans.

25 La conversión del derivado de norpinanona en la co-
rrespondiente hexahidrodibenzopiranona de Fórmula I se rea-
liza generalmente por reacción de la norpinanona con un ex-
ceso aproximadamente 1 a 10 molar de un ácido, preferible-
mente con un exceso aproximadamente 1 a 3 molar.

30 Si se desea, la 6a,10a-cis-hexahidrodibenzopiranona
puede convertirse en el correspondiente isómero 6a,10a-
trans simplemente por reacción con cloruro de aluminio.

1 Las 6a,10a-cis-hexahidrodibenzopiranonas, además de
ser farmacológicamente activas por sí mismas, sirven tam-
bién como intermediarios que conducen a los isómeros
5 6a,10a-trans algo más activos. Los isómeros (-) de estos
isómeros 6a,10a-trans son especialmente importantes en el
tratamiento de la depresión y la ansiedad. Los isómeros (+)
de estos isómeros 6a,10a-trans son especialmente valiosos
como intermediarios. Por ejemplo, el isómero (+) de la
10 trans-1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,
10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona puede ser redu-
cido en el grupo 9-cetona para formar el correspondiente
(+)-trans-1,9R-dihidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-
6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}pirano, compuesto
que es valioso debido a su efecto sobre el sistema nervioso
15 central de los mamíferos, como ponen de manifiesto los en-
sayos habituales de actividad en ratones.

Como se ha indicado anteriormente, se ha encontrado
que ciertas hexahidrodibenzopiranonas son útiles para pro-
ducir analgesia en los mamíferos y en el tratamiento de la
20 ansiedad, de la depresión y de condiciones similares rela-
cionadas con el sistema nervioso central. Aunque las cis-
1-hidroxi-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-diben-
zo{b,d}piran-9-onas 3-sustituídas, en forma de mezcla racé-
mica dl, son útiles farmacológicamente por sí mismas, los
25 correspondientes isómeros dl-trans normalmente son algo más
potentes biológicamente. Los isómeros ópticos d y l separa-
dos de estas 6a,10a-cis- y 6a,10a-trans-hexahidrodibenzo-
piranonas, preparados de acuerdo con el procedimiento de
esta invención, son útiles en el tratamiento de la ansie-
30 dad y de la depresión o como intermediarios. Los isómeros

1 ópticos farmacológicamente activos separados de estas cis-
y .trans-hexahidrodibenzopiranoas, que se preparan de acuer-
do con el procedimiento de esta invención, se utilizan en
consecuencia de la misma forma que las correspondientes mez-
5 clas racémicas que están descritas en las referencias antes
mencionadas.

En un esfuerzo para ilustrar mejor ciertos aspectos de
esta invención, se incluyen los siguientes ejemplos detailla-
dos. Estos ejemplos no se pretende que sean limitativos en
modo alguno y no deben considerarse así.
10

La primera preparación ilustra la síntesis de compues-
tos de partida de fórmula II.

Preparación 1

(+)-4-[4-(1,1-Dimetilheptil)-2,6-dihidroxifenil]-6,6-dimetil-

15

2-norpinanona

Se mantiene a unos 25° C durante 4 horas una solución
de 1,19 g de (-)-6,6-dimetil-2,4-diacetoxi-2-norpineno y
1,18 g de 5-(1,1-dimetilheptil)resorcinol en 50 ml de cloro-
formo conteniendo 0,95 g de monohidrato de ácido para-toluen-
20 sulfónico. Después la mezcla de reacción se diluye con 100 ml
de éter dietílico y la solución resultante se lava con una
solución acuosa al 10 % de bicarbonato sódico y con agua, se
seca y se separa el disolvente por evaporación a presión re-
ducida para dar el producto en forma de sólido semicristalino.
25 El producto así formado se tritura con 25 ml de n-hexano y se
filtra, dando así 1,30 g de (+)-4-[4-(1,1-dimetilheptil)-2,6-
dihidroxifenil]-6,6-dimetil-2-norpinanona, p.f. 171-174° C,
(α)_D²⁰ +55,8° (c = 1,0, CHCl₃).

30

Análisis para C₂₄H₃₆O₃:

1

Calculado : C, 77,38; H, 9,74

Encontrado : C, 77,59; H, 9,83.

H^1 RMN ($CDCl_3$ + $DMSO-d_6$): δ 8,05 (s, 2H, OH fenólico)

δ 6,35 (s, 2H)

5

δ 4,05 (t, 1H)

δ 3,65 (m, 1H)

δ 2,45 (m, 5H)

δ 1,35 (s, 3H)

δ 1,15 (m, 19H)

10

δ 0,95 (s, 3H)

IR (KBr): 1668 cm^{-1} , carbonilo.

Espectro de masas m/e: 372 (M^+).

Siguiendo el mismo procedimiento, se convierten 1,18 g de (+)-6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpineno en (+)-4-[4-(1,1-dimetilheptil)-2,6-dihidroxifenil]-6,6-dimetil-2-norpinanona con propiedades físicas idénticas a las obtenidas en la Preparación 1.

15

EJEMPLO 1

(-)-cis-1-Hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona

20

Se calienta a reflujo y se agita durante 24 horas una solución de 372 mg de (+)-4-[4-(1,1-dimetilheptil)-2,6-dihidroxifenil]-6,6-dimetil-2-norpinanona disueltos en 25 ml de cloroformo que contienen 190 mg de monohidrato de ácido para-toluensulfónico. Después la mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente, se diluye con 25 ml de agua y se extrae varias veces con 25 ml cada vez de éter dietílico. Se combinan los extractos etéreos, se lavan con solución acuosa al 10 % de bicarbonato sódico y con agua, se secan y se separa el disolvente por evaporación a presión reducida para

25

30

1 dar 380 mg del producto en forma de espuma blanca. El pro-
ducto crudo así formado se cromatografía en una columna re-
llena de gel de sílice comercial Woelm actividad II, eluyen-
do con éter dietílico al 5 % en benceno. Por evaporación
5 del disolvente de las fracciones apropiadas se obtienen
228 mg de (-)-cis-1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dime-
til-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona,
p.f. 139,5-141°C, $[\alpha]_D^{20} -50,0^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃).

Espectro de masas m/e: calculado para C₂₄H₃₆O₃,
10 372,2664; encontrado, 372,2665.

EJEMPLO 2

(-)-cis-1-Hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,
8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 1, a excepción
15 de que la espuma residual obtenida por evaporación del disol-
vente de extracción se cromatografía sobre gel de sílice con
benceno y benceno conteniendo pequeñas cantidades de éter
dietílico. Por evaporación de las fracciones que contienen
el producto se obtienen alrededor de 200 mg de (-)-cis-1-
20 hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-
hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona que es idéntica al pro-
ducto del Ejemplo 1 y alrededor de 100 mg de la correspon-
diente (-)-trans-hexahidrobenzopiranona, idéntica al pro-
ducto del Ejemplo 6 dado más adelante.

25

EJEMPLO 3

(-)-cis y (-)-trans-1-Hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-
dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona

30

Se sigue de nuevo en general el procedimiento del
Ejemplo 1, a excepción de que el disolvente está constitui-
do por 25 ml de benceno y la mezcla de reacción se somete a

1 reflujo durante 4 horas solamente. El rendimiento obtenido
después de evaporar el disolvente es de 455 mg de una mez-
cla aproximadamente 1:1 de los isómeros cis y trans. El pro-
ducto crudo se cromatografía sobre gel de sílice con bence-
5 no conteniendo hasta 3 % de acetato de etilo para producir
140 mg de isómero trans esencialmente puro y 154 mg de isó-
mero cis esencialmente puro, analíticamente idénticos a los
productos de los Ejemplos 6 y 1 respectivamente.

EJEMPLO 4

10 (-)-cis y (-)-trans-1-Hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-di-
metil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ona

15 Se disuelven 300 mg de (+)-4-(4-(1,1-dimetilheptil)-
2,6-dihidroxifenil)-6,6-dimetil-2-norpinanona en 25 ml de
etanol conteniendo 25 ml de ácido clorhídrico 6 N y la mez-
cla se agita a la temperatura de reflujo durante 16 horas.
Después la mezcla se enfría y purifica por el procedimiento
general del Ejemplo 13 para producir un aceite residual que
se cristaliza por adición de hexano para dar 20 mg de pro-
ducto que se identifica por cromatografía en capa fina como
20 mezcla aproximadamente 1:1 de los isómeros cis y trans,
idénticos analíticamente a los productos de los Ejemplos 1 y
6 respectivamente.

EJEMPLO 5

25 (-)-cis y (-)-trans-1-Hidroxi-3-n-pentil-6,6-dimetil-6,6a,7-
8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ona

30 Se disuelven 632 mg de (+)-4-(4-n-pentil-2,6-dihidro-
xifenil)-6,6-dimetil-2-norpinanona en 25 ml de cloroformo,
se añaden 380 mg de monohidrato de ácido para-toluensulfóni-
co y la mezcla se calienta a reflujo durante 24 horas. El
análisis de la mezcla de reacción indica que se ha producido

1 la conversión completa en partes aproximadamente iguales de
las cis- y trans-hexahidrodibenzo(b,d)piranonas antes cita-
das. La mezcla de reacción se trata como se ha descrito en
5 el Ejemplo 1 para dar los productos en forma de mezcla espu-
mosa.

EJEMPLO 6

(-)-trans-1-Hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo(b,d)piran-9-ona

10 A una solución de 3/2 mg de (+)-4-(4-(1,1-dimetil-
heptil)-2,6-dihidroxifenil)-6,6-dimetil-2-norpinanona en
25 ml de cloroformo se añaden de una sola vez 1,0 ml de clo-
ruro estánnico. La mezcla de reacción se agita a 25°C du-
rante 16 horas y después se agrega a 50 g de hielo. La mez-
cla de reacción acuosa se extrae varias veces con 25 ml ca-
15 da vez de éter dietílico y después los extractos etéreos
se combinan, se lavan con una solución 2 N de ácido clorhí-
drico y después con una solución acuosa al 5 % de bicarbo-
nato sódico. A continuación la capa orgánica se lava con
agua, se seca y se separa el disolvente por evaporación a
20 presión reducida para dar 378 mg del producto en forma de
espuma cruda. A continuación la espuma se cromatografía sobre
una columna de gel de sílice Woelm actividad II, eluyendo
con benceno. Evaporando el disolvente de las fracciones que
por cromatografía en capa fina se demuestra que contienen
25 un componente, se obtienen 305 mg de (-)-trans-1-hidroxi-3-
(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-
9H-dibenzo(b,d)piran-9-ona, $[\alpha]_D^{20} -52,3^{\circ}$ (c = 1,0, CHCl₃).

30 Espectro de masas, calculado para C₂₄H₃₆O₃: 372,2664;
m/e encontrado: 372,2667.

1 Evaporando el disolvente de los eluatos que por cromatografía en capa fina se demuestra que contienen un componente diferente, se obtienen 55 mg de (-)-cis-1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona, $[\alpha]_D^{20} -50^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃).

EJEMPLO 7

(-)-cis y (-)-trans-1-Hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona

10 Se tratan 10 mg de (+)-4-{4-(1,1-dimetilheptil)-2,6-dihidroxifenil}-6,6-dimetil-2-norpinanona con 1 ml de dietil-eterato de trifluoruro de boro a la temperatura de reflujo, durante 1 hora. Después la mezcla de reacción se vierte sobre hielo y se extrae con éter dietílico, y la capa orgánica se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 %.

15 Después se seca la capa orgánica, se evapora a sequedad y se analiza por cromatografía en capa fina, que indica que está constituida por una mezcla 3:1 de los isómeros trans y cis, idénticos a los productos de los Ejemplos 6 y 1 respectivamente.

20

EJEMPLO 8

(-)-cis y (-)-trans-1-Hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona

25

Se suspenden 50 mg de la misma norpinanona utilizada en el ejemplo anterior en 5 ml de diclorometano y se añaden 0,2 ml de cloruro estánnico. La mezcla se agita durante 20 horas a la temperatura ambiente, después de lo cual el análisis por cromatografía en capa fina indica que la norpinanona se ha convertido en una mezcla 9:1 de los isómeros trans y cis, idénticos a los productos de los Ejemplos 6 y 1 respectivamente.

30

EJEMPLO 9

(-)-cis y (-)-trans-1-Hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 8 a excepción de que el disolvente de reacción es benceno y la mezcla se agita primero durante 2 horas a la temperatura ambiente, después a reflujo durante 4 horas y a continuación a la temperatura ambiente durante 16 horas. El análisis por cromatografía en capa fina indica que se ha producido un 100 % de conversión en una mezcla 9:1 de los isómeros trans y cis, idénticos a los productos de los Ejemplos 6 y 1 respectivamente.

EJEMPLO 10

(-)-cis y (-)-trans-1-Hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona

Se disuelven 50 mg de (+)-4-(4-(1,1-dimetilheptil)-2,6-dihidroxifenil)-6,6-dimetil-2-norpinanona en 5 ml de diclorometano y se añaden 0,2 ml de dietileterato de trifluoruro de boro. La mezcla se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente y se añaden otros 0,2 ml de dietileterato de trifluoruro de boro. La mezcla se agita durante 4 horas más y se examina por cromatografía en capa fina que indica que la norpinanona se ha convertido en una mezcla constituida fundamentalmente por el isómero trans, idéntico al producto del Ejemplo 6, y una cantidad muy pequeña del isómero cis, idéntico al producto del Ejemplo 1.

EJEMPLO 11

(-)-cis y (-)-trans-1-Hidroxi-3-n-pentil-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona

Se tratan 632 mg de (+)-4-(4-n-pentil-2,6-dihidroxi-

1 fenil)-6,6-dimetil-2-norpinanona con 780 mg de cloruro es-
tánnico a la temperatura ambiente, durante 6 horas. La cro-
matografía en capa fina indica que la norpinanona de parti-
5 da se ha convertido en una mezcla de las cis y trans-hexahi-
drodibenzo{b,d}piranonas antes citadas y que el producto
predominante es el isómero trans. La mezcla de reacción se
trata y purifica como en el Ejemplo 1 para dar 622 mg de
los productos combinados en forma de espuma.

EJEMPLO 12

10 (-)-trans-1-Hidroxi-3-n-pentil-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-
hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona

15 Cada uno de los productos de los Ejemplos 5 y 11 se
disuelven independientemente en 25 ml de diclorometano y a
cada solución se añaden 2 g de cloruro de aluminio anhidro.
Las mezclas se agitan durante 16 horas a la temperatura am-
biente, después se vierten sobre hielo y se diluyen con
éter dietílico. Las capas orgánicas se lavan primero con
20 agua y después con una solución acuosa al 10 % de bicarbona-
to sódico, se secan y se evaporan a vacío para dar alrededor
de 560 mg de un producto oleoso en ambos casos. Se combi-
nan los productos y se cromatografían sobre gel de sílice,
eluyendo con hexano-éter dietílico 1:1. Se combinan las
fracciones que contienen el producto y se evaporan a seque-
dad para dar 333 mg de producto que se disuelve en éter die-
25 tílico y se lava con solución 1 N de hidróxido sódico du-
rante 1 hora. Después la capa orgánica se seca sobre sulfa-
to sódico y se evapora a vacío para dar 297 mg de (-)-trans-
1-hidroxi-3-n-pentil-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-
9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona esencialmente pura, $[\alpha]_D^{20} -37,3^{\circ}$
30 (c = 1,0, CHCl₃).

1 La preparación siguiente ilustra la conversión de los
compuestos cis de Fórmula I en compuestos trans.

Preparación 2

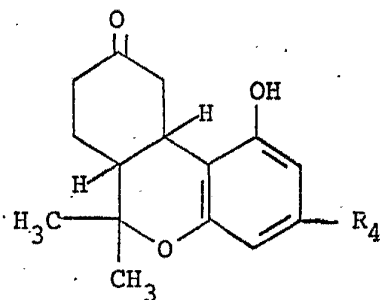
5 (-)-trans-1-Hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,
8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo (b,d)piran-9-ona

Se agita a 25°C durante 4 horas una solución de 77 mg
de (-)-cis-1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-
6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo (b,d)piran-9-ona en 5 ml
de diclorometano conteniendo 77 mg de cloruro de aluminio.
10 Después la mezcla de reacción se diluye con 20 g de hielo y
la mezcla acuosa resultante se extrae con éter dietílico. Se
combinan los extractos etéreos, se lavan con ácido clorhí-
drico 2 N, después con solución acuosa al 10 % de bicarbona-
to sódico y a continuación con agua, se secan y se separa el
15 disolvente por evaporación a presión reducida para dar 75 mg
del producto en forma de aceite. El aceite así formado se
cromatografía sobre una placa cubierta de una capa gruesa de
gel de sílice. Por elución de la banda principal con una
solución al 20 % de acetato de etilo en benceno y evaporación
20 del disolvente, se obtienen 54 mg de (-)-trans-1-hidroxi-3-
(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-
9H-dibenzo (b,d)piran-9-ona, $[\alpha]_D^{20} -53,8^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃).

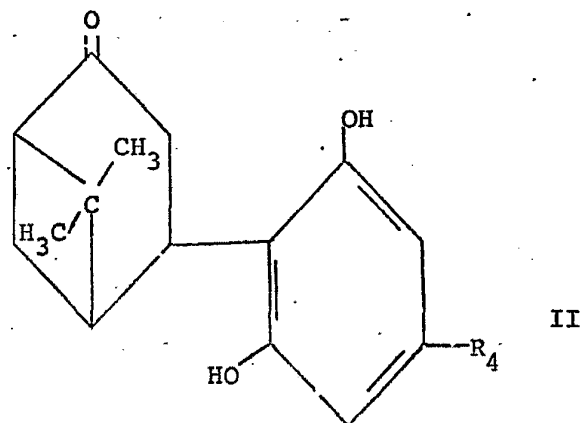
En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

25 REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un isómero
óptico de un compuesto de hexahidrodibenzopiranona de fór-
mula:



1
5
10
donde los átomos de hidrógeno en las posiciones 6a y 10a pueden estar en configuración cis o trans y R₄ es alquilo C₅-C₁₀, alqueniilo C₅-C₁₀, cicloalquilo C₅-C₈ o cicloalqueniilo C₅-C₈; cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar con un ácido un compuesto ópticamente activo de norpinaona de fórmula:



donde R₄ tiene el significado dado anteriormente.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II donde R₄ es alquilo C₅-C₁₀ con un ácido.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, caracterizado porque la temperatura es de 0 a 80°C.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, caracterizado porque el ácido es un ácido protónico.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, caracterizado porque la temperatura es de 30 a 80°C.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, carac-

1 terizado porque el ácido es ácido para-toluensulfónico.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 3, caracterizado porque el ácido es un ácido de Lewis.

5 8. Un procedimiento según la Reivindicación 7, caracterizado porque la temperatura es de 0 a 30°C.

9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, caracterizado porque el ácido es cloruro estánnico.

10 10. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente halogenado o aromático.

11. Un procedimiento según la Reivindicación 10, caracterizado porque la temperatura es de 0 a 80°C.

12. Un procedimiento según la Reivindicación 11, caracterizado porque el ácido es un ácido protónico.

15 13. Un procedimiento según la Reivindicación 12, caracterizado porque la temperatura es de 30 a 80°C.

14. Un procedimiento según la Reivindicación 11, caracterizado porque el ácido es un ácido de Lewis.

20 15. Un procedimiento según la Reivindicación 14, caracterizado porque la temperatura es de 0 a 30°C.

16. Un procedimiento según la Reivindicación 13, caracterizado por hacer reaccionar con un ácido un compuesto de Fórmula II que es el isómero (+) y donde R₄ es alquilo C₅-C₁₀.

25 17. Un procedimiento según la Reivindicación 15, caracterizado por hacer reaccionar con un ácido un compuesto de Fórmula II que es el isómero (+) y donde R₄ es alquilo C₅-C₁₀.

30 18. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque el ácido es un ácido protónico.

1

19. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque el ácido es un ácido de Lewis.

20. Un procedimiento según la Reivindicación 18, caracterizado porque la temperatura es de 0 a 80°C.

5

21. Un procedimiento según la Reivindicación 20, caracterizado porque la temperatura es de 30 a 80°C.

22. Un procedimiento según la Reivindicación 19, caracterizado porque la temperatura es de 0 a 80°C.

10

23. Un procedimiento según la Reivindicación 22, caracterizado porque la temperatura es de 0 a 30°C.

24. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 23, caracterizado por hacer reaccionar con un ácido un compuesto de Fórmula II que es el isómero (+) y donde R₄ es 1,1-dimetilheptilo.

15

25. Un procedimiento según la Reivindicación 24, caracterizado porque el ácido es ácido para-toluensulfónico.

26. Un procedimiento según la Reivindicación 25, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en cloroformo.

20

27. Un procedimiento según la Reivindicación 26, caracterizado porque la temperatura es la de reflujo.

28. Un procedimiento según la Reivindicación 25, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en benceno.

29. Un procedimiento según la Reivindicación 28, caracterizado porque la temperatura es la de reflujo.

25

30. Un procedimiento según la Reivindicación 5, caracterizado por hacer reaccionar con un ácido un compuesto de Fórmula II que es el isómero (+) y donde R₄ es 1,1-dimetilheptilo.

30

31. Un procedimiento según la Reivindicación 30, caracterizado porque el ácido es ácido clorhídrico.

1

32. Un procedimiento según la Reivindicación 31, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en etanol.

33. Un procedimiento según la Reivindicación 32, caracterizado porque la temperatura es la de reflujo.

5

34. Un procedimiento según la Reivindicación 24, caracterizado porque el ácido es cloruro estánnico.

35. Un procedimiento según la Reivindicación 34, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en cloroformo.

10

36. Un procedimiento según la Reivindicación 35, caracterizado porque la temperatura es la ambiente.

37. Un procedimiento según la Reivindicación 34, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en diclorometano.

15

38. Un procedimiento según la Reivindicación 37, caracterizado porque la temperatura es la ambiente.

39. Un procedimiento según la Reivindicación 34, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en benceno.

20

40. Un procedimiento según la Reivindicación 39, caracterizado porque la temperatura está comprendida entre la ambiente y la de reflujo.

41. Un procedimiento según la Reivindicación 24, caracterizado porque el ácido es trifluoruro de boro.

25

42. Un procedimiento según la Reivindicación 41, caracterizado porque no se utiliza ningún disolvente.

43. Un procedimiento según la Reivindicación 42, caracterizado porque la temperatura es la de reflujo.

30

44. Un procedimiento según la Reivindicación 41, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en diclorometano.

1 45. Un procedimiento según la Reivindicación 44, ca-
racterizado porque la temperatura es la ambiente.

5 46. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-
dicaciones 1 a 23, caracterizado por hacer reaccionar con
un ácido un compuesto de Fórmula II que es el isómero (+)
y donde R_4 es n-pentilo.

 47. Un procedimiento según la Reivindicación 46, ca-
racterizado porque el ácido es ácido para-toluensulfónico.

10 48. Un procedimiento según la Reivindicación 47, ca-
racterizado porque la reacción se lleva a cabo en cloroformo.

 49. Un procedimiento según la Reivindicación 48, ca-
racterizado porque la temperatura es la de reflujo.

15 50. Un procedimiento según la Reivindicación 46, ca-
racterizado porque el ácido es cloruro estánnico.

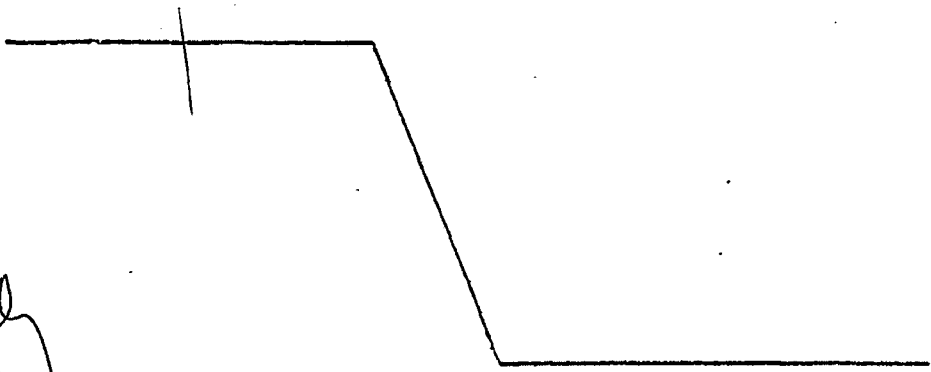
 51. Un procedimiento según la Reivindicación 50, ca-
racterizado porque no se utiliza ningún disolvente.

 52. Un procedimiento según la Reivindicación 51, ca-
racterizado porque la temperatura es la ambiente.

20 53. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN ISOMERO OPTICO
DE UN COMPUESTO DE HEXAHIDRODIBENZOPIRANONA.

25

30



1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre
sente memoria descriptiva que consta de veinticinco páginas
mecanografiadas.

5 Madrid, 4 julio 1.977
 BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30

