



ESPAÑA

196 FEB 1977
CONCEDIDA

ES (11) NUMERO 460388 (10) A1
(21)
(22) FECHA DE PRESENTACION
4-JULIO-1977

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 740.502	(32) FECHA 10-11-1976	(33) PAIS ESTADOS UNIDOS
---	--------------------------	-----------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07c	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(54) TITULO DE LA INVENCION
" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS OPTICAMENTE
ACTIVOS DE 2-NORPINANONA "

(71) SOLICITANTE (S)
ELI LILLY AND COMPANY

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

(72) INVENTOR (ES)
Robert Allen Archer y William Allen Day, ambos de nacionalidad
estadounidense.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

CM.-

**POOR
QUALITY**

1 Esta invención se refiere a un procedimiento de prepara-
ción de una 4-(2,6-dihidroxifenil-4-sustituído)-6,6-dime-
til-2-norpinanona, que se caracteriza por hacer reaccionar
un resorcinol 5-sustituído con un 6,6-dimetil-2,4-diaceto-
5 xi-2-norpineno ópticamente activo o con un 6,6-dimetil-2,2-
diacetoxi-3-norpineno ópticamente activo, compuestos deriva-
dos de β -pínenos ópticamente activos conocidos.

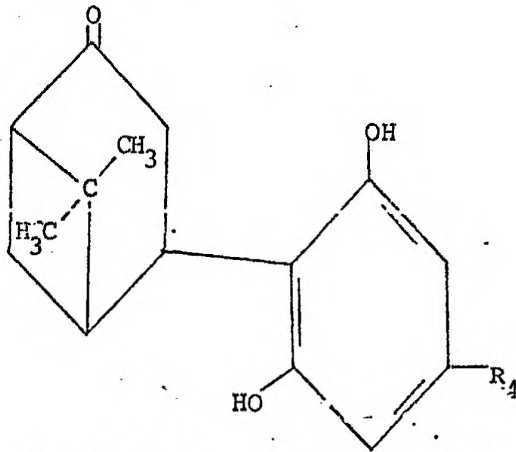
10 Se ha encontrado que ciertas 1-hidroxi-6,6-dimetil-
6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo(b,d)piran-9-onas 3-sus-
tituídas son útiles debido a su efecto sobre el sistema ner-
vioso central de los mamíferos. Una mezcla dl de estos com-
puestos, donde los átomos de hidrógeno unidos a las posicio-
nes 6a y 10a están orientados en posición trans uno respecto
a otro, es especialmente útil en el tratamiento de la ansie-
15 dad 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-3-
(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-
20 9H-dibenzo(b,d)piran-9-ona, ahora genéricamente denominada
Nabilone.

25 Recientemente se ha descubierto que la separación de
la mezcla racémica dl de ambos isómeros cis y trans de las
hexahidrodibenzopirranonas antes mencionadas en los corres-
pondientes isómeros ópticamente activos proporciona compues-
tos con propiedades biológicas variables. En especial, uno
de los isómeros ópticos de las cis- y trans-hexahidrodiben-
zopirranonas parece ser más activo que el otro isómero ópti-
co en su efecto sobre el sistema nervioso central de los
30 mamíferos. Esta invención proporciona un procedimiento para

1 la preparación de norpinanonas que son útiles en la preparación de las hexahidrodibenzopirananonas ópticamente activas.

Esta invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula:

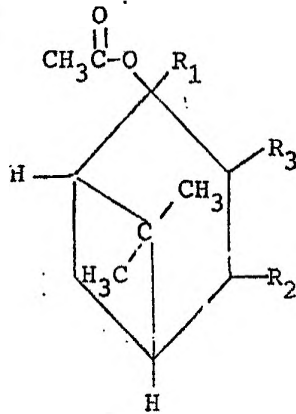
5



10

donde R_4 es alquilo C_5-C_{10} , alquenilo C_5-C_{10} , cicloalquilo C_5-C_8 o cicloalquenilo C_5-C_8 , cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de norpineno ópticamente activo de fórmula:

15

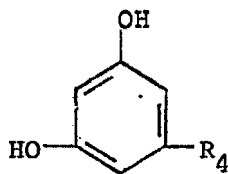


20

donde R_1 es acetoxi o, junto con R_3 , forma un doble enlace; R_2 es acetoxi o, junto con R_3 , forma un doble enlace y R_3 , junto con R_1 , forma un doble enlace o, junto con R_2 , forma un doble enlace, con un resorcinol de fórmula:

25

30



III

1
5
donde R_4 es el definido anteriormente, en presencia de un ácido y en un disolvente orgánico no reactivo. ✓

10
Se entenderá que solamente uno de los radicales R_1 y R_2 de la fórmula II es acetoxi y el otro se combina con R_3 para formar un doble enlace.

15
En el sentido utilizado en esta memoria, R_4 se define como alquilo C_5-C_{10} , alqueno C_5-C_{10} , cicloalquilo C_5-C_8 y cicloalqueno C_5-C_8 . El término "alquilo C_5-C_{10} " se refiere a cadenas hidrocarbonadas lineales y ramificadas, de las que son ejemplos los radicales n-pentilo, n-hexilo, n-octilo, 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.

20
Son ejemplos de los grupos "alqueno C_5-C_{10} " los radicales 2-pentenilo, 3-hexenilo, 4-octenilo, 5-decenilo, 1,2-dimetil-1-heptenilo, 1,1-dietil-2-heptenilo, 1-etil-3-hexenilo, 3,4-dimetil-3-hexenilo y 3-etil-4-heptenilo.

25
Son ejemplos típicos de los grupos designados por el término "cicloalquilo C_5-C_8 " los radicales ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Análogamente, los grupos "cicloalqueno C_5-C_8 " típicos son 1-ciclopentenilo, 2-ciclohexenilo, 2-cicloheptenilo y 3-ciclooctenilo.

30
Los nuevos norpinenos ópticamente activos de partida de Fórmula II se obtienen por reacción de un acetato de

1 nopinon-enol ópticamente activo con tetraacetato de plomo.
Los acetatos de nopinon-enol ópticamente activos son fácil-
mente obtenibles por el método de Coxon y colaboradores,
Aust. J. Chem. 23, 1069 (1970). Estos compuestos derivan
5 de los respectivos isómeros d y l ópticamente activos del
 β -pineno.

Los derivados de norpineno de Fórmula II se preparan
por reacción del acetato de nopinon-enol con un exceso de
tetraacetato de plomo en un disolvente orgánico no reactivo
preferiblemente benceno. Generalmente el tetraacetato de
10 plomo se utiliza en un exceso de 2 a 10 molar, aunque si
se desea pueden emplearse excesos mayores. Normalmente la
reacción se lleva a cabo a 50-100°C y el periodo de reac-
ción determina el producto que se obtiene.

15 Cuando la reacción se termina al cabo de 1 a 3 ho-
ras, el producto aislado es un isómero ópticamente activo
del 6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpineno, donde R₁ es ace-
toxi y R₂ y R₃ unidos forman un doble enlace. Cuando se de-
ja que la reacción transcurra durante 16 a 20 horas, el pro-
20 ducto formado es un isómero óptico del 6,6-dimetil-2,4-
diacetoxi-2-norpineno, donde R₁ junto con R₃ es un doble
enlace y R₂ es acetoxi. En cualquier caso, el producto de
la reacción es aislado por filtración de la mezcla y desti-
lación del filtrado.

25 Un acetato de (-)-nopinon-enol se convierte por el
procedimiento anterior en un (-)-2,4-diacetoxi-2-norpineno
o en un (+)-2,2-diacetoxi-3-norpineno de Fórmula II. Inver-
samente, un compuesto (+) se convierte en un compuesto (+)-
2,4-diacetoxi o en un compuesto (-)-2,2-diacetoxi de Fórmu-
30 la II.

1 Los isómeros ópticamente puros de 6,6-dimetil-2,4-
diacetoxi-2-norpineno y de 6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-nor-
pineno de Fórmula II se hacen reaccionar con un resorcinol
5-sustituído de Fórmula III para dar una 4-(2,6-dihidroxi-
5 fenil-4-sustituído)-6,6-dimetil-2-norpinanona ópticamente
pura de Fórmula I. Más especialmente, la reacción del deri-
vado 2,2-diacetoxinorpinénico o del derivado 2,4-diacetoxi-
norpinénico antes mencionado, en forma de isómeros d o l
ópticamente puros, con un resorcinol 5-sustituído, en presen-
10 cia de un ácido, produce una 4-(2,6-dihidroxifenil-4-susti-
tuído)-6,6-dimetil-2-norpinanona ópticamente pura de Fórmu-
la I.

15 Cuando nos referimos aquí a la pureza óptica, en rela-
ción con los compuestos de la fórmula anterior, solo preten-
demos referirnos a la estereoquímica del radical norpinanona
de la molécula y no se pretende designar la estereoquímica
del grupo definido por R_4 . Por consiguiente, cuando R_4 es un
grupo que contiene centros asimétricos, no se considera aquí
20 la resolución de los posibles estereoisómeros atribuibles a
dicho radical.

25 Un compuesto (+) de Fórmula I se prepara a partir de
(-)-2,4-diacetoxi-2-norpineno o a partir de un (+)-2,2-dia-
cetoxi-3-norpineno de Fórmula II. Inversamente, un compues-
to (-) de Fórmula I se prepara a partir de un (+)-2,4-dia-
cetoxi-2-norpineno o de un (-)-2,2-diacetoxi-3-norpineno de
Fórmula II.

30 La reacción de condensación entre un derivado de 2,2-
diacetoxinorpineno o un derivado de 2,4-diacetoxinorpineno
de Fórmula II y un resorcinol de Fórmula III se lleva a cabo
mezclando cantidades aproximadamente equimoleculares de di-

1 chos reactivos, en presencia de una cantidad aproximadamente
equimolecular de un ácido. Pueden utilizarse ácidos protóni-
cos como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfó-
rico, ácido para-toluensulfónico y ácido para-bromotoluen-
5 sulfónico así como ácidos de Lewis tales como trifluoruro de
boro, cloruro estánnico y tribromuro de boro. El ácido pre-
ferido es el ácido para-toluensulfónico.

10 La mejor forma de llevar a cabo la reacción es un di-
solvente orgánico no reactivo. Puede utilizarse uno cualquie-
ra de diversos disolventes de este tipo, incluidos los hi-
drocarburos halogenados como cloroformo, diclorometano,
cloroetano, 1,2-dicloroetano y 1,1-dibromoetano; compuestos
aromáticos como benceno, tolueno, clorobenceno, m-xileno o
p-xileno; éteres como éter dietílico y compuestos alifáticos
15 como hexano.

20 La preparación de los compuestos de Fórmula I se rea-
liza a temperaturas comprendidas entre -50° y 30° C y prefe-
riblemente a temperaturas de 0 a 30° C. La temperatura óptima
es habitualmente la temperatura ambiente, de 20 a 30° C. Ha-
bitualmente 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
de la temperatura, como es natural.

25 Como ejemplo típico, se mezclan cantidades aproxima-
mente equimoleculares de un derivado de norpineno ópticamen-
te puro de Fórmula II, como (+)-6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-
3-norpineno, y un resorcinol 5-sustituído de Fórmula III co-
mo el 5-n-pentilresorcinol, en un disolvente orgánico común
30 no reactivo como benceno y la solución se agita a 25° C du-

1 rante 4 horas en presencia de una cantidad equimolecular
de un ácido protónico como el ácido sulfúrico. El producto
de esta reacción es (+)-4-(4-n-pentil-2,6-dihidroxifenil)-
5 6,6-dimetil-2-norpinanona ópticamente pura. Estos compues-
tos son fácilmente aislados lavando simplemente la mezcla
de reacción con una base débil, como bicarbonato sódico y
separando el disolvente de la reacción. Las 4-(2,6-dihidro-
xifenil-4-sustituído)-6,6-dimetil-2-norpinanonas de Fórmu-
la I así producidas se presentan típicamente en forma de só-
10 lidos altamente cristalinos que son fácilmente purificados
de nuevo si es necesario por procedimientos rutinarios,
como recristalización en disolventes como benceno, hexano,
ciclohexano, octano y disolventes similares.

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

- (+)-4-(4-n-octil-2,6-dihidroxifenil)-6,6-dimetil-2-norpi-
nanona
- (-)-4-(4-(1-metilhexil)-2,6-dihidroxifenil)-6,6-dimetil-2-
20 norpinanona
- (-)-4-(4-(1,2-dimetilbuvil)-2,6-dihidroxifenil)-6,6-dime-
til-2-norpinanona
- (+)-4-(4-(3-hexenil)-2,6-dihidroxifenil)-6,6-dimetil-2-nor-
pinanona
- 25 (+)-4-(4-(4-nonenil)-2,6-dihidroxifenil)-6,6-dimetil-2-
norpinanona
- (-)-4-(4-ciclohexil-2,6-dihidroxifenil)-6,6-dimetil-2-nor-
pinanona
- 30 (-)-4-(4-ciclooctil-2,6-dihidroxifenil)-6,6-dimetil-2-nor-
pinanona

1 (+)-4-[4-(3-ciclohexenil)-2,6-dihidroxifenil]-6,6-dimetil-2-norpinanona

(+)-4-[4-(1-cicloheptenil)-2,6-dihidroxifenil]-6,6-dimetil-2-norpinanona y compuestos afines.

5 Las 4-(2,6-dihidroxifenil-4-sustituido)-6,6-dimetil-2-norpinanonas de Fórmula I así producidas se convierten fácilmente 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, por reacción con un ácido.

10

La reacción de una (+)-norpinanona produce una (-)-hexahidrodibenzopiranona y la reacción de una (-)-norpinanona produce una (+)-hexahidrodibenzopiranona.

15

En la preparación de estos compuestos se utilizan ácidos protónicos y ácidos de Lewis. Cuando se emplea un ácido protónico, el producto es predominantemente un isómero ópticamente puro de la forma cis; cuando se emplea un ácido de Lewis, el producto se encuentra predominantemente en la forma trans.

20

25

La temperatura a la cual se preparan estos compuestos 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 emplean ácidos de Lewis es de 0 a 30°C. Sin embargo, pueden utilizarse temperaturas de todo este intervalo con cualquier tipo de ácido. Habitualmente son suficientes para una conversión completa unos tiempos de reacción comprendidos entre 8 y 36 horas. Sin embargo, frecuentemente se utilizan tiempos más cortos y más largos, dependiendo en parte de la temperatura de

30

1 reacción utilizada.

5 . La conversión del derivado de norpinanona en la correspondiente hexahidrodibenzopiranona se realiza generalmente por reacción de la norpinanona con un exceso aproximadamente 1 a 10 molar de un ácido, preferiblemente un exceso aproximadamente 1 a 3 molar.

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

15 Las 6a,10a-cis-hexahidrodibenzopiranonas, además de ser farmacológicamente activas por sí mismas, sirven adicionalmente como intermediarios que conducen a los isómeros 6a,10a-trans algo más activos. Los isómeros (-) de estos isómeros 6a,10a-trans son de especial importancia en el tratamiento de la depresión y de la ansiedad. Los isómeros (+) de estos isómeros 6a,10a-trans son especialmente valiosos como intermediarios. Por ejemplo, el isómero (+) de la 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 reducido en el grupo 9-cetona para dar 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, cuyo compuesto es valioso debido a su efecto sobre el sistema nervioso central de los mamíferos, como se demuestra por los ensayos habituales de actividad en ratones.

25 Como se ha indicado anteriormente, se ha encontrado que ciertas hexahidrodibenzopiranonas son útiles para producir analgesia en los mamíferos y en el tratamiento de la ansiedad, depresión y condiciones similares relacionadas con el sistema nervioso central. Aunque las cis- 1-hidroxi-6,6-

30

1 dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo b,d piran-9-
onas 3-sustituídas, en forma de mezcla racémica dl, son
útiles farmacológicamente por sí mismas, los correspondien-
tes isómeros dl-trans normalmente son algo más potentes bio-
5 lógicamente. Los isómeros ópticos d y l separados de estas
6a,10a-cis- y 6a,10a-trans-hexahidrodibenzopiranonas, pre-
parados de acuerdo con el procedimiento de esta invención,
son útiles en el tratamiento de la ansiedad y de la depre-
sión o como intermediarios. Los isómeros ópticos separados
10 farmacológicamente activos de estas cis- y trans-hexahidro-
dibenzopiranonas, que se preparan por el procedimiento de
esta invención, se utilizan en consecuencia de la misma for-
ma que las correspondientes mezclas racémicas que están
descritas en las referencias anteriormente citadas.

15 En un esfuerzo para ilustrar mejor ciertos aspectos
de esta invención, damos los siguientes ejemplos detalla-
dos. Estos ejemplos no se pretende que sean limitativos en
modo alguno y no deben ser considerados así.

Preparación 1

(-)-6,6-Dimetil-2,4-diacetoxi-2-norpineno

20 A una solución agitada, en atmósfera de nitrógeno ga-
seoso, de 18,0 g de acetato de (-)nopinon-enol en 250 ml de
benceno seco se añaden de una sola vez 48,8 g de tetraaceta-
to de plomo que ha sido secado a vacío sobre pentóxido de
25 fósforo e hidróxido potásico. La mezcla de reacción se ca-
lienta a reflujo y se agita durante 18 horas. Después la mez-
cla de reacción se enfría a la temperatura ambiente, se fil-
tra y el filtrado se lava con una solución acuosa al 10 %
de bicarbonato sódico y con agua, se seca y se separa el di-
30 solvente por evaporación a presión reducida para dar 23,5 g

1 del producto crudo en forma de líquido transparente. El pro-
ducto así formado se destila para dar 9,3 g de (-)-6,6-dime-
til-2,4-diacetoxi-2-norpineno, p.e. 115-118°C a 5 torr,
{ α }_D²⁰ -89,7° (c = 1,0, CHCl₃).

5 H¹ RMN (CDCl₃) δ 5,25 (m, 2H)
 δ 2,4 (m, 4H)
 δ 2,1 (s, 3H)
 δ 2,0 (s, 3H)
 δ 1,35 (s, 3H)
10 δ 1,0 (s, 3H)

IR (CHCl₃): 1730, 1763 cm⁻¹, carbonilo.

Espectro de masas m/e: 196 (M⁺ -CH₂-C=O).

Preparación 2

(+)-6,6-Dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpineno

15 A una solución agitada, en atmósfera de nitrógeno ga-
seoso, de 18,0 g de acetato de (-)-nopinon-enol en 250 ml
de benceno seco se añaden de una sola vez 48,8 g de tetra-
acetato de plomo que ha sido secado a vacío sobre pentóxido
de fósforo e hidróxido potásico. La mezcla de reacción se ca-
20 lienta a reflujo y se agita durante 2 horas. Después la mez-
cla se enfría a la temperatura ambiente, se lava con una so-
lución acuosa de bicarbonato sódico y con agua, se seca y se
separa el disolvente por evaporación a presión reducida para
25 dar el producto en forma de aceite. El aceite se destila des-
pués para dar 9,8 g de (+)-6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-nor-
pineno, p.e. 102-103°C a 5 torr, { α }_D²⁰ +33,2° (c = 1,0, CHCl₃).

Análisis para C₁₃H₁₈O₄:

Calculado : C, 65,53; H, 7,61; COCH₃, 36,12

Encontrado: C, 65,77; H, 7,32; COCH₃, 36,56.

30 H¹ RMN (CDCl₃): δ 6,4 (m, 2H)
 δ 3,15 (m, 1H)

1
δ 2,3 (m, 3H)
δ 2,1 (s, 6H)
δ 1,4 (s, 3H)
δ 1,1 (s, 3H)

5 Espectro de masas m/e: 196 (M⁺ -42).

IR (CHCl₃): 1750 cm⁻¹, carbonilo.

EJEMPLO 1

(+)-4-[4-(1,1-Dimetilheptil)-2,6-dihidroxifenil]-6,6-dime-
til-2-norpinanona

10 Se mantiene a unos 25°C, durante 4 horas, una solu-
ción de 1,19 g de (-)-6,5-dimetil-2,4-diacetoxi-2-norpineno
y 1,18 g de 5-(1,1-dimetilheptil)resorcinol en 50 ml de clo-
roformo que contienen 0,85 g de monohidrato de ácido para-
toluensulfónico. Después esta mezcla de reacción se diluye
15 con 100 ml de éter dietílico y la solución resultante se
lava con solución acuosa al 10 % de bicarbonato sódico con
agua, se seca y se separa el disolvente por evaporación a
presión reducida para dar el producto en forma de sólido
semicristalino. El producto así formado se tritura con
20 25 ml de n-hexano y se filtra, produciendo así 1,30 g de
(+)-4-[4-(1,1-dimetilheptil)-2,6-dihidroxifenil]-6,6-dime-
til-2-norpinanona, p.e. 171-174°C, (α)_D²⁰ +55,8° (c = 1,0,
CHCl₃).

25 Análisis para C₂₄H₃₆O₂:

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

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

H¹ RMN (CDCl₃ + DMSO-d₆): δ 8,05 (s, 2H, OH fenólico)
δ 6,35 (s, 2H)
δ 4,05 (t, 1H)
30 δ 3,65 (m, 1H)

1 δ 2,45 (m, 5H)
 δ 1,35 (s, 3H)
 δ 1,15 (m, 19H)
 δ 0,95 (s, 3H)

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

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

10 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 el Ejemplo 1.

EJEMPLO 2

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

15 Se disuelven 238 mg de (+)-6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpineno y 236 mg de 5-(1,1-dimetilheptil)resorcinol en 12,5 ml de diclorometano en un matraz provisto de un tubo desecador. La mezcla se enfría a -10°C y se añaden aproximadamente 15 mg de dietileterato de trifluoruro de boro.

20 Después la mezcla se agita a -10°C durante hora y media y a continuación se deja calentar a 0°C . Durante el periodo de agitación cristaliza un sólido. Después la mezcla de reacción se vierte en agua y la capa orgánica se lava con una solución de bicarbonato sódico al 5 %. A continuación la capa orgánica se seca y evapora a vacío para dar un aceite amarillo pálido que se disuelve en hexano caliente. Después de enfriar se recuperan por filtración 135 mg de (+)-4-[4-(1,1-dimetilheptil)-2,6-dihidroxifenil]-6,6-dimetil-2-norpinanona. El producto es idéntico al del Ejemplo 1.

25

30

EJEMPLO 3

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

Se disuelve 1 g de (+)-6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpineno y 1 g de 5-(1,1-dimetilheptil)resorcinol en 50 ml de una mezcla 3:1 de hexano y éter dietílico y la mezcla se enfría a -40°C en un matraz provisto de un tubo desecador. Después se añaden 0,65 ml de dietileterato de trifluoruro de boro y la mezcla se agita a -40°C durante 1 hora. A continuación se deja calentar a 0°C mientras se agita durante otra hora. Después la mezcla se vierte sobre hielo y se extrae con éter dietílico. La capa orgánica se lava dos veces con una solución de bicarbonato sódico al 5 % y se seca sobre sulfato sódico. Por evaporación del líquido orgánico seco se obtiene un aceite amarillo que se disuelve en una mezcla 3:1 de hexano y ciclohexano y se enfría para producir 0,26 g de (+)-4-{4-(1,1-dimetilheptil)-2,6-dihidroxifenil}-6,6-dimetil-2-norpinanona que es idéntica al producto del Ejemplo 1.

EJEMPLO 4

(+)-4-{4-(1,1-Dimetilheptil)-2,6-dihidroxifenil}-6,6-dimetil-2-norpinerona

Se disuelven 9,5 g de (-)-6,6-dimetil-2,4-diacetoxi-2-norpineno y 18,9 g de 5-(1,1-dimetilheptil)resorcinol en 250 ml de cloroformo y la solución se enfría a -20°C en un matraz provisto de un tubo desecador. Se añaden después 0,5 ml de dietileterato de trifluoruro de boro y la mezcla se agita a temperatura constante durante 2 horas. Después la mezcla se deja calentar a 0°C y se vierte sobre 100 ml de una solución al 5 % de bicarbonato sódico. Después la mez-

1 cla acuosa se extrae con éter dietílico y la capa orgánica
se lava con una solución al 5 % de bicarbonato sódico, se
seca sobre sulfato sódico y se evapora a vacío para dar un
aceite. El aceite se cromatografía sobre gel de sílice y se
5 eluye con cloroformo, con cloroformo conteniendo 1-2 % de
metanol y finalmente con éter dietílico. Las fracciones que
contienen el producto se evaporan a sequedad y se combinan
para producir 3,35 g de (+)-4-{4-(1,1-dimetilheptil)-2,6-
dihidroxifenil}-6,6-dimetil-2-norpinanona, después de re-
10 cristalizar en ciclohexano/hexano. El producto es idéntico
al del Ejemplo 1.

EJEMPLO 5

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

2-norpinanona

15 Se disuelven 238 mg de (-)-6,6-dimetil-2,4-diaceto-
xi-2-norpineno y 236 mg de 5-(1,1-dimetilheptil)resorcinol
en 12,5 ml de benceno y se añaden 198 mg de monohidrato de
ácido para-toluensulfónico. La mezcla se agita a la tempera-
tura de reflujo durante 2 horas y se diluye con éter dietí-
20 lico después de enfriar. Después la mezcla se lava tres ve-
ces con solución de bicarbonato sódico al 10 %, se seca so-
bre sulfato sódico y se evapora a vacío para dar 439 mg de
un aceite amarillo. El aceite se extrae con hexano que se
evapora a sequedad para producir 20 mg de (+)-4-{4-(1,1-di-
25 metilheptil)-2,6-dihidroxifenil}-6,6-dimetil-2-norpinanona
que es analíticamente idéntica al producto del Ejemplo 1.

EJEMPLO 6

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

Se disuelven 340 mg de (+)-6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpineno y 330 mg de 5-(1,1-dimetilheptil)resorcinol en 12,5 ml de diclorometano a 0°C y se añaden 50 mg de dietileterato de trifluoruro de boro. La mezcla se agita durante hora y media y se deja calentar a la temperatura ambiente mientras se agita durante 1 hora más. Después la mezcla se vierte en agua y se extrae con éter dietílico. La capa orgánica se lava con bicarbonato sódico al 5 % y se seca. Por evaporación a vacío se obtiene un aceite amarillo pálido que se tritura con 15 ml de hexano para producir 98 mg de (+)-4-{4-(1,1-dimetilheptil)-2,6-dihidroxifenil}-6,6-dimetil-2-norpinanona, que precipita al permanecer en reposo. El líquido se cromatografía sobre gel de sílice para obtener un producto adicional. Este producto es idéntico al del Ejemplo 1.

EJEMPLO 7

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

Se disuelven 119 mg de (+)-6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpineno y 118 mg de 5-(1,1-dimetilheptil)resorcinol en 12,5 ml de diclorometano a la temperatura ambiente y se añaden 0,05 mg de dietileterato de trifluoruro de boro. La mezcla se agita durante 4 horas y después se vierte sobre hielo y bicarbonato sódico y se extrae con éter dietílico. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora a vacío para dar 250 mg de aceite. El aceite se tritura con 10 ml de hexano, con lo que cristalizan 60 mg de (+)-4-{4-

1 (1,1-dimetilheptil)-2,6-dihidroxifenil}-6,6-dimetil-2-norpinanona que se recupera por filtración. El producto es idéntico al del Ejemplo 1.

EJEMPLO 8

5 (+)-4-(4-(1,1-Dimetilheptil)-2,6-dihidroxifenil)-6,6-dimetil-2-norpinanona

10 Se disuelven 119 mg de (+)-6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpineno y 118 mg de 5-(1,1-dimetilheptil)resorcinol en 12,5 ml de benceno a la temperatura ambiente y se añaden 0,5 ml de dietileterato de trifluoruro de boro. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas y se trata y purifica como se ha descrito antes para producir (+)-4-(4-(1,1-dimetilheptil)-2,6-dihidroxifenil)-6,6-dimetil-2-norpinanona, idéntico al producto del Ejemplo 1.

15

EJEMPLO 9

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

20

Se disuelven 1,19 g de (-)-6,6-dimetil-2,4-diacetoxi-2-norpineno y 0,9 g de 5-n-pentilresorcinol en 50 ml de cloroformo a la temperatura ambiente y se añaden 0,95 g de monohidrato de ácido para-toluensulfónico. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas y después se vierte en 100 ml de éter dietílico y se lava dos veces con solución de bicarbonato sódico y una vez con solución saturada de cloruro sódico. Después la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad. El aceite residual se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo seguido de cloroformo que contiene cantidades crecientes de metanol hasta el 2 %. Se combinan las fracciones que contienen el producto para obtener 1,08 g de (+)-4-(4-n-pentil-2,6-

25

30

1 dihidroxifenil)-6,6-dimetil-2-norpinanona.

$[\alpha]_D^{20} +41,6^\circ$ (c = 1,0, CH₃OH).

EJEMPLO 10

5 (+)-4-(4-n-Pentil-2,6-dihidroxifenil)-6,6-dimetil-2-norpi-
nanona

Se repite el procedimiento del Ejemplo 9, partiendo de 1,19 g de (+)-6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpineno. Se obtienen 810 mg de (+)-4-(4-n-pentil-2,6-dihidroxifenil)-6,6-dimetil-2-norpinanona analíticamente idéntica al producto del Ejemplo 9.

Preparación 3

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

15 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, del Ejemplo 3, disueltos en 25 ml de cloroformo conteniendo 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 dar 380 mg de producto en forma de espuma blanca. El producto crudo así formado se cromatografía sobre una columna rellena de gel de sílice comercial Woelm actividad II, eluyendo con éter dietílico al 5 % en benceno. Por evaporación del disolvente de las fracciones apropiadas se obtienen 228 mg de (-)-cis-1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo(b,d)piran-

20

25

30

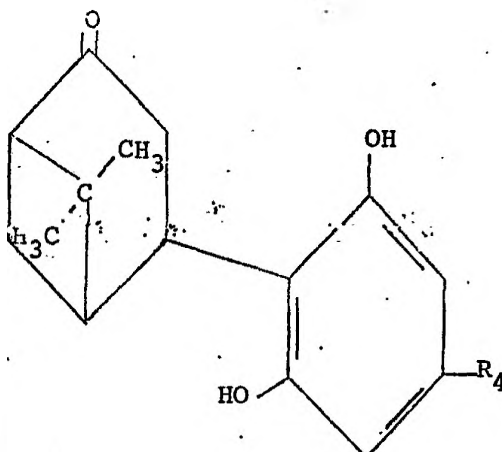
1 9-ona, p.f. 139,5-141°C, $[\alpha]_D^{20} -50,0^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃).

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

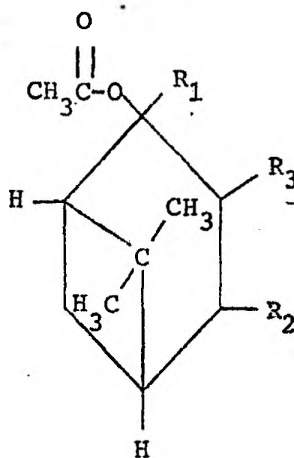
5 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de deriva-
dos ópticamente activos de 2-norpinanona de fórmula:



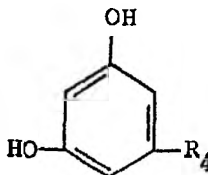
donde R₄ es alquilo C₅-C₁₀, alquenido C₅-C₁₀, cicloalqui-
lo C₅-C₈ o cicloalquenido C₅-C₈; cuyo procedimiento se ca-
racteriza por hacer reaccionar un compuesto ópticamente ac-
20 tivo de norpineno de fórmula:



30 donde R₁ es acetoxi, o, junto con R₃, forma un doble enla-
ce; R₂ es acetoxi o, junto con R₃, forma un doble enlace

1 y R₃, junto con R₁, forma un doble enlace o, junto con R₂,
forma un doble enlace; con un resorcinol de fórmula:

5



III

donde R₄ es el definido anteriormente, en presencia de un
ácido y un disolvente orgánico no reactivo.

10

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

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, caracte-
terizado porque la temperatura es de -50° a 80°C.

15

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, caracte-
terizado porque la temperatura es de 0 a 30°C.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, caracte-
terizado porque la temperatura es la ambiente.

20

6. Un procedimiento según la Reivindicación 3, caracte-
terizado porque el ácido es un ácido protónico.

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

25

8. Un procedimiento según la Reivindicación 3, caracte-
terizado porque el disolvente es un disolvente halogenado
o aromático.

9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, caracte-
terizado por hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II,
que es el isómero (+) y donde R₁ es acetoxi, o un compuesto
de Fórmula II que es el isómero (-) y donde R₂ es acetoxi,
con un compuesto de Fórmula III.

30

1 10. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque la temperatura es de -50° a 80°C .

 11. Un procedimiento según la Reivindicación 10, caracterizado porque la temperatura es de 0° a 30°C .

5 12. Un procedimiento según la Reivindicación 11, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II con un compuesto de Fórmula III donde R_4 es alquilo $\text{C}_5\text{-C}_{10}$.

 13. Un procedimiento según la Reivindicación 12, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II que es el isómero (+) y donde R_1 es acetoxi o un compuesto de Fórmula II que es el isómero (-) y donde R_2 es acetoxi, con un compuesto de Fórmula III.

10 14. Un procedimiento según la Reivindicación 13, caracterizado porque el disolvente es un disolvente halogenado o aromático.

15 15. Un procedimiento según la Reivindicación 14, caracterizado porque el ácido es un ácido protónico.

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

20 17. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II que es el isómero (+) y donde R_1 es acetoxi o un compuesto de Fórmula II que es el isómero (-) y donde R_2 es acetoxi, con un compuesto de Fórmula III donde R_4 es 1,1-dimetilheptilo.

25 18. Un procedimiento según la Reivindicación 17, caracterizado porque el compuesto de Fórmula II es (-)-2,4-diacetoxi-6,6-dimetil-2-norpineno.

30 19. Un procedimiento según la Reivindicación 18, caracterizado porque el ácido es ácido para-toluensulfónico.

1 20. Un procedimiento según la Reivindicación 19, ca-
racterizado porque el disolvente es cloroformo.

 21. Un procedimiento según la Reivindicación 20, ca-
racterizado porque la temperatura es la ambiente.

5 22. Un procedimiento según la Reivindicación 19, ca-
racterizado porque el disolvente es benceno.

 23. Un procedimiento según la Reivindicación 22, ca-
racterizado porque la temperatura es la de reflujo.

10 24. Un procedimiento según la Reivindicación 18, ca-
racterizado porque el ácido es trifluoruro de boro.

 25. Un procedimiento según la Reivindicación 24, ca-
racterizado porque el disolvente es cloroformo.

 26. Un procedimiento según la Reivindicación 25, ca-
racterizado porque la temperatura es de -20° a 0° C.

15 27. Un procedimiento según la Reivindicación 17, ca-
racterizado porque el compuesto de Fórmula II es (+)-6,6-
dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpineno.

 28. Un procedimiento según la Reivindicación 27, ca-
racterizado porque el ácido es trifluoruro de boro.

20 29. Un procedimiento según la Reivindicación 28, ca-
racterizado porque el disolvente es diclorometano.

 30. Un procedimiento según la Reivindicación 29, ca-
racterizado porque la temperatura es de -10° C a 0° C.

25 31. Un procedimiento según la Reivindicación 29, ca-
racterizado porque la temperatura es de 0° C a la temperatura
ambiente.

 32. Un procedimiento según la Reivindicación 29, ca-
racterizado porque la temperatura es la ambiente.

30 33. Un procedimiento según la Reivindicación 28, ca-
racterizado porque el disolvente es benceno.

1

34. Un procedimiento según la Reivindicación 33, caracterizado porque la temperatura es la ambiente.

5

35. Un procedimiento según la Reivindicación 5, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II que es el isómero (+) y donde R_1 es acetoxi, o un compuesto de Fórmula II que es el isómero (-) y donde R_2 es acetoxi, con un compuesto de Fórmula III donde R_4 es 1,1-dimetilheptilo.

10

36. Un procedimiento según la Reivindicación 35, caracterizado porque el ácido es trifluoruro de boro.

37. Un procedimiento según la Reivindicación 36, caracterizado porque el disolvente es una mezcla de hexano y éter dietílico.

15

38. Un procedimiento según la Reivindicación 37, caracterizado porque la temperatura es de -40° a 0°C .

20

39. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II que es el isómero (+) y donde R_1 es acetoxi o un compuesto de Fórmula II que es el isómero (-) y donde R_2 es acetoxi, con un compuesto de Fórmula III donde R_4 es n-pentilo.

25

40. Un procedimiento según la Reivindicación 39, caracterizado porque el compuesto de Fórmula II es (-)-6,6-dimetil-2,4-diacetoxi-2-norpineno.

41. Un procedimiento según la Reivindicación 40, caracterizado porque el ácido es ácido para-toluensulfónico.

42. Un procedimiento según la Reivindicación 41, caracterizado porque el disolvente es cloroformo.

30

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

1

44. Un procedimiento según la Reivindicación 39, caracterizado porque el compuesto de Fórmula II es (+)-6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpineno.

5

45. Un procedimiento según la Reivindicación 44, caracterizado porque el ácido es ácido para-toluensulfónico.

46. Un procedimiento según la Reivindicación 45, caracterizado porque el disolvente es cloroformo.

47. Un procedimiento según la Reivindicación 46, caracterizado porque la temperatura es la ambiente.

10

48. 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 DERIVADOS OPTICAMENTE ACTIVOS DE 2-NORPINANONA "

15

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

Madrid, 4 de Julio de 1977

BERNARDO UNGRIA
P.P.

20

25

30