CH 632 481 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 C 69/12

ETH-BIBLIOTHEK ZÜRICH

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT A5

(11) **632 481**

(21) Gesuchsnummer: 718/82

(62) Teilgesuch von: 8194/77

(22) Anmeldungsdatum: 04.07.1977

(30) Priorität(en): 10.11.1976 US 740502

(24) Patent erteilt: 15.10.1982

(45) Patentschrift veröffentlicht: 15.10.1982

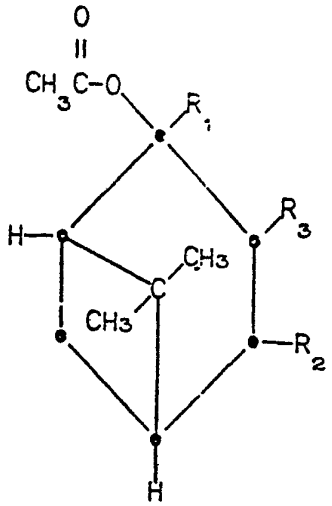
(73) Inhaber:
Eli Lilly and Company, Indianapolis/IN (US)

(72) Erfinder:
Robert Allen Archer, Indianapolis/IN (US)
William Allen Day, Indianapolis/IN (US)

(74) Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

(54) Verfahren zur Herstellung eines optisch aktiven Norpinens.

(57) Es wird ein optisch aktives Norpinen der Formel



(III)

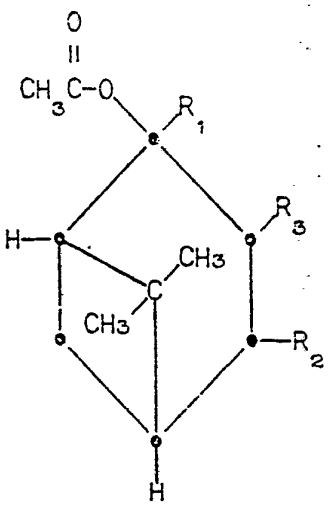
worin R_1 Acetoxy bedeutet oder zusammen mit dem Substituenten R_3 eine Doppelbindung bildet, R_2 für Acetoxy steht oder zusammen mit dem Substituenten R_3 eine Doppelbindung bildet und R_3 zusammen mit dem Substituenten R_1 oder zusammen mit dem Substituenten R_2 eine Doppelbindung bildet, hergestellt.

Diese Verbindung wird erhalten, indem man ein optisch aktives Norpinonenolacetat mit Bleitetraacetat in einem nicht reaktionsfähigen organischen Lösungsmittel umsetzt.

Die erhaltenen Verbindungen können zur Herstellung von Wirkstoffen, die das Zentralnervensystem beeinflussen, verwendet werden.

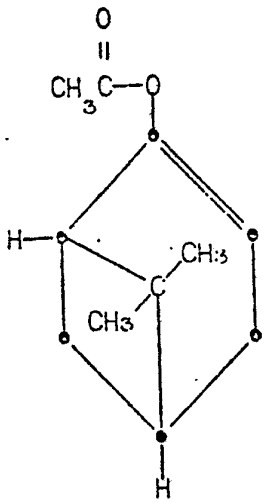
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung eines optisch aktiven Norpinens der Formel



(III)

worin R_1 Acetoxy bedeutet oder zusammen mit dem Substituenten R_3 eine Doppelbindung bildet, R_2 für Acetoxy steht oder zusammen mit dem Substituenten R_3 eine Doppelbindung bildet und R_3 zusammen mit dem Substituenten R_1 oder zusammen mit dem Substituenten R_2 eine Doppelbindung bildet, dadurch gekennzeichnet, dass man ein optisch aktives Norpinonenolacetat der Formel



(V)

mit Bleitetraacetat in einem nicht reaktionsfähigen organischen Lösungsmittel umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung 1 bis 3 Stunden durchführt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lösungsmittel Benzol verwendet.

4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass man bei Rückflusstemperatur arbeitet.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als Verbindung der Formel V das (−)-Isomer verwendet.

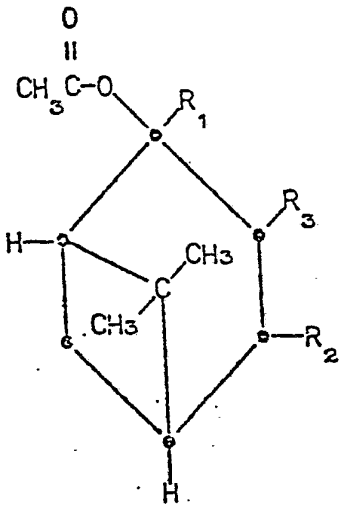
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als Verbindung der Formel V das (+)-Isomer verwendet.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung eines optisch aktiven Norpinens.

Bestimmte 1-Hydroxy-3-substituierte-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-one sind interessante pharmazeutische Wirkstoffe, da sie das Zentralnervensystem von Säugetieren beeinflussen. Ein dl-Gemisch solcher Verbindungen, bei denen die in den Stellungen 6a und 10a vorhandenen Wasserstoffatome zueinander in trans-Stellung orientiert sind, eignet sich besonders zur Behandlung von Angstzuständen, Depressionen und Schmerzzuständen. Der Einsatz dieser Verbindungen für den genannten Zweck wird in US-PS 3 953 603, 3 928 598 und 3 944 673 beschrieben, wobei besonders auf die Verwendung des dl-Racemgemisches von 6a,10a-trans-1-Hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on verwiesen wird, das mit dem Freinamen Nabilon bezeichnet wird.

Eine Auftrennung des dl-Racemgemisches der cis- und trans-Isomeren der obigen Hexahydrodibenzopyranone in die entsprechenden optisch aktiven Isomeren hat zu Verbindungen mit verschiedenen biologischen Eigenschaften geführt. Hierbei scheint insbesondere eines der optischen Isomeren von cis- und trans-Hexahydrodibenzopyranonen hinsichtlich seines Einflusses auf das zentrale Nervensystem von Säugetieren wirksamer zu sein als das andere optische Isomere. Erfindungsgemäss wird daher ein Verfahren zur Herstellung eines optisch aktiven Norpinens geschaffen, das sich als Zwischenprodukt zur Herstellung solcher optisch aktiver Hexahydrodibenzopyranone verwenden lässt.

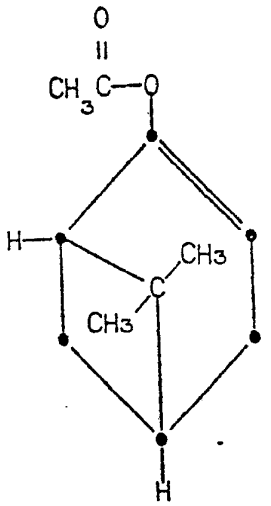
Die erfindungsgemäss herstellbare Verbindung weist die folgende Formel auf:



(III)

worin R_1 Acetoxy bedeutet oder zusammen mit dem Substituenten R_3 eine Doppelbindung bildet, R_2 für Acetoxy steht oder zusammen mit dem Substituenten R_3 eine Doppelbindung bildet, und R_3 zusammen mit dem Substituenten R_1 oder zusammen mit dem Substituenten R_2 eine Doppelbindung bildet.

Die genannte Verbindung der Formel III wird erfindungsgemäss hergestellt, indem man ein optisch aktives Norpinonenolacetat der Formel



(V)

mit Bleitetraacetat in einem nicht reaktionsfähigen organischen Lösungsmittel umsetzt.

Die im erfindungsgemässen Verfahren als Ausgangsmaterialien eingesetzten Verbindungen der Formel V können nach dem in Aust. J. Chem. 23, 1069 (1970) beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Solche Verbindungen leiten sich von den entsprechenden optisch aktiven d- und l-Isomeren von β-Pinenen ab.

Die Norpinenderivate der Formel III werden bevorzugt hergestellt, indem man das Norpinonenolacetat der Formel V mit überschüssigem Bleitetraacetat in einem nicht reaktionsfähigen organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Benzol, umsetzt. Hierzu wird im allgemeinen mit einem Bleitetraacetatüberschuss von 2 bis 10 Mol gearbeitet, gewünschtenfalls kann jedoch auch ein noch grösserer Überschuss verwendet werden. Die Umsetzung wird normalerweise bei 50 bis 100 °C durchgeführt, und die Dauer der Reaktionszeit bestimmt das jeweils erhaltene Produkt.

Beendet man die Umsetzung zum Beispiel nach 1 bis 3 Stunden, dann erhält man nach entsprechender Isolierung als Produkt ein optisch aktives Isomer von 6,6-Dimethyl-2,2-diacetoxy-3-norpinen, bei dem R_1 Acetoxy bedeutet und die Substituenten R_2 und R_3 zusammen eine Doppelbindung bilden. Lässt man die Reaktion jedoch 16 bis 20 Stunden laufen, dann entsteht als Produkt ein optisches Isomer von 6,6-Dimethyl-2,4-diacetoxy-2-norpinen, bei dem R_1 zusammen mit R_3 eine Doppelbindung darstellt und R_2 für Acetoxy steht. Die Isolierung des Reaktionsproduktes kann dabei jeweils durch Filtrieren des Reaktionsgemisches und Destillieren des Filtrats erfolgen.

Durch obiges Verfahren wird erfindungsgemäss ein (−)-Norpinonenolacetat der Formel V in ein (−)-2,4-Diacetoxy-2-norpinen oder ein (+)-2,2-Diacetoxy-3-norpinen der Formel III überführt. Umgekehrt kommt es daher auch zu einer Überführung einer (+)-Verbindung der Formel V in eine (+)-2,4-Diacetoxyverbindung oder in eine (−)-2,2-Diacetoxyverbindung der Formel III.

Das erfindungsgemässe Verfahren wird anhand der folgenden Beispiele weiter erläutert.

Beispiel 1

(−)-6,6-Dimethyl-2,4-diacetoxy-2-norpinen

Eine unter Stickstoff gehaltene Lösung von 18,0 g (−)-Norpinonenolacetat in 250 ml trockenem Benzol versetzt man unter Rühren in einer Menge mit 48,8 g Bleitetraacetat, das man vorher unter Vakuum über Phosphorpentoxid und Kaliumhydroxid getrocknet hat. Das Reaktionsgemisch wird auf Rückflusstemperatur erhitzt und 18 Stunden gerührt. Sodann wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wird mit 10prozentiger wässriger Natriumbicarbonatlösung sowie mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch nachfolgende Entfernung des Lösungsmittels durch Verdampfen unter vermindertem Druck erhält man 23,5 g Rohprodukt in Form einer klaren Flüssigkeit. Die anschliessende Destillation dieses Produkts führt zu 9,3 g (−)-6,6-Dimethyl-2,4-diacetoxy-2-norpinen, das unter einem Druck von 5 Torr bei 115 bis 118 °C siedet.

$[\alpha]_D^{20} = -89{,}7$ °C (c = 1,0, $CHCl_3$)

H^1 NMR ($CDCl_3$) delta 5,25 (m, 2H)
delta 2,4 (m, 4H)
delta 2,1 (s, 3H)
delta 2,0 (s, 3H)
delta 1,35 (s, 3H)
delta 1,0 (s, 3H)

IR ($CHCl_3$): 1730, 1763 cm^{-1}, Carbonyl.

Massenspektrum m/e: 196 ($M^+ - CH_2=C=O$).

Beispiel 2

(+)-6,6-Dimethyl-2,2-diacetoxy-3-norpinen

Eine unter Stickstoff gehaltene Lösung von 18,0 g (−)-Norpinonenolacetat in 250 ml Benzol versetzt man unter Rühren in einer Menge mit 48,8 g Bleitetraacetat, das man vorher unter Vakuum über Phosphorpentoxid und Kaliumhydroxid getrocknet hat. Das Reaktionsgemisch wird auf Rückflusstemperatur erhitzt und 2 Stunden gerührt. Sodann wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, mit wässriger Natriumbicarbonatlösung sowie mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch anschliessende Verdampfung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck gelangt man zu einem Öl. Die nachfolgende Destillation dieses Öls ergibt 9,8 g (+)-6,6-Dimethyl-2,2-diacetoxy-3-norpinen, das unter einem Druck von 5 Torr bei 102 bis 103 °C siedet.

$[\alpha]_D^{20} = +33{,}3$ °C (c = 1,0, $CHCl_3$)

Analyse für $C_{13}H_{18}O_4$:

berechnet: C 65,53 H 7,61 $COCH_3$ 36,12;
gefunden: C 65,77 H 7,32 $COCH_3$ 36,56.

H^1 NMR ($CDCl_3$) delta 6,4 (m, 2H)
delta 3,15 (m, 1H)
delta 2,3 (m, 3H)
delta 2,1 (s, 6H)
delta 1,4 (s, 3H)
delta 1,1 (s, 3H)

Massenspektrum m/e: 196 ($M^+ - 42$).

IR ($CHCl_3$) 1750 cm^{-1}, Carbonyl.