

PATENTE DE INVENCION

CIBA. Case 2258/1-3

170877



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de ácidos oxihidrofenan-
"trenocarboxílicos, respectivamente de sus derivados".

SOLICITANTE: C I B A, Sociéte Anonyme, domiciliada en Basilea,
Suiza.

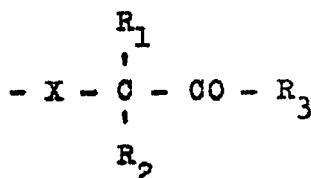
- En nuestra patente nº 166.769 depositada en 5 de julio de 1944, se describe un procedimiento para la obtención de ácidos oxihidrofenantrenocarboxílicos, respectivamente de sus derivados, caracterizado porque, con objeto de la introducción de
5. un radical de hidrocarburo en posición "1", se ponen en reacción 1-cetohidrofenantrenos, que contienen en posición "2" al lado de un radical de hidrocarburo, un grupo carboxílico funcionalmente conjugado y en posición "7" un grupo libre, fenólico, de hidroxilo, o un grupo susceptible de ser transformado en
 10. tal, con un correspondiente compuesto metalorgánico, eliminando, directa o indirectamente el grupo terciario de hidroxilo recién formado, transformando eventualmente el grupo carboxílico funcionalmente conjugado en posición "2"



15. y/o el sustituyente en posición "7" en un grupo carboxílico, respectivamente hidroxílico, libre, e hidrogenando multi-compuestos de carbono, no aromáticos, en fases cualesquiera de reacción, después de la reacción con el compuesto metalorgánico.

20. Este procedimiento resulta relativamente complicado, especialmente teniendo en cuenta el hecho de que la obtención de las materias primas resulta larga y de múltiples fases. Así, por ejemplo, se precisa para la obtención de las materias iniciales un proceso sintético de 7 fases, partiendo de 1- β -halogeno-etilo-6-metoxi-naftalina. (Véase W.E. Baohmann. Am.Soc. 61, 974 (1939) y 62, 324 (1940).

25. Ahora bien, hemos descubierto que se consiguen los mismos productos finales mediante un procedimiento notablemente más corto, si se tratan derivados de la naftalina, que muestran en posición "6" un grupo susceptible de ser transformado en un grupo de hidroxilo fenólico, en posición "2" un átomo de hidrógeno capaz de ser condensado y en posición "1" el grupo



35. representando X un puente alquilénico, R₁ hidrógeno o un radical de hidrocarburo, R₂ un grupo carboxílico funcionalmente conjugado y R₃ un radical de hidrocarburo sustituido o no, con agentes que provocan directa o indirectamente un cierre de ciclo, eliminando si es preciso un grupo hidroxílico terciario inmediatamente o bien a través de productos intermedios, y haciendo reaccionar eventualmente agentes hidrogenadores y/o tales que pueden transformar el sustituyente susceptible de ser transformado en un hidroxilo fenólico, respectivamente el grupo carboxílico funcionalmente conjugado, en un grupo libre de hidroxilo, respectivamente de carboxilo.

170877



- 3 -

- El presente procedimiento resulta relativamente sencillo y además tiene aun la ventaja particular de que se
50. pueden preparar fácilmente las materias primas necesarias. Así, por ejemplo, se pueden obtener ,partiendo de 1- $\overline{\beta}$ -halógeno-etilo $\overline{\gamma}$ -naftalinas que contengan en posición "6" un grupo susceptible de ser transformado en un hidroxilo fenólico, mediante reacción con ácidos β -ceto-carboxílicos alifáticos,
55. cuyo grupo carboxílico está funcionalmente conjugado y que muestran en posición " α " por lo menos un átomo de hidrógeno. El sustituyente en posición "6" puede ser, por ejemplo, un grupo hidroxilo, eterizado por metanol, etanol, fenoles, alcoholes bencílicos o similares, o esterificado
60. por ácidos orgánicos o inorgánicos, un grupo nitro o amino, o bien un átomo de halógeno. Las materias iniciales pueden estar parcialmente hidrogenadas en el núcleo y pueden mostrar en dicho núcleo o también en la cadena lateral, otros sustituyentes. La obtención de tales
65. materias primas, en las que R_1 representa un radical de hidrocarburo, puede realizarse directamente mediante reacción con los derivados del ácido β -ceto carboxílico, convenientemente sustituidos. Pero, si se preparan primero compuestos en los que R_1 representa hidrógeno,
70. se podrá introducir también el radical de hidrocarburo ulteriormente, en forma conocida.

- Partiendo de 6-metoxi-1- $\overline{\beta}$ -brometilo $\overline{\gamma}$ -naftalina, queremos indicar a continuación, y con objeto de permitir la comparación, el proceso sintético conocido y el
75. nuevo , que conducen al 7-metoxi-1-etilo-1-oxi-2-metilo-2-carbometoxi-1,2,3,4-tetrahidrofenantreno, respectivamente 7-metoxi-1-etilideno-2-metilo-2-carbometoxi-1,2,3,4-tetrahidrofenantreno (véase ejemplo 3):



De acuerdo con el procedimiento se tratan las
100. materias primas con agentes que provocan, directa o indirectamente un cierre de ciclo.

- Tratándose del cierre directo del ciclo, y según sean los agentes de condensación y/o las condiciones de reacción, se desdobra agua o bien se forman primero compuestos terciarios de carbinol. El grupo de hidroxilo terciario recién formado puede eliminarse eventualmente en seguida o bien a través de productos intermedios. Esto podrá efectuarse por ejemplo, formando un compuesto doble de hidrocarburos. A este fin, se desdobra por ejemplo directamente agua o
105. bien se sustituye el grupo de hidroxilo primero por halógeno o por otro radical de éster o éter. A continuación se podrá desdoblar un grupo de hidroxilo transformado de este modo, por ejemplo, mediante descomposición térmica o por tratamiento con agentes que desdoblan ácido, respectivamente alcohol. Pero, la eliminación del grupo de
110. hidroxilo o del átomo de halógeno, puede realizarse también mediante reducción por ejemplo por medio de hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble, o también mediante ácido yodhídrico en presencia de ácido acético
115. glacial. Los compuestos dobles que se forman durante el cierre directo de ciclo, pueden saturarse en cada caso con hidrógeno.

- Si el cierre de ciclo ha de efectuarse indirectamente, se transforma primero el grupo cetónico en un grupo
125. secundario o terciario de carbinol, ya sea directamente con ayuda de agentes de reducción, o bien mediante reacción con compuestos orgánicos metálicos, como halogenuros de magnesio alquílicos, alquílenicos o alquínílicos, compuestos alquínílicos alcalinos y similares, y subsiguiente desdoblamiento de agua. También en este
130. caso puede realizarse el cierre de ciclo en seguida o bien a través de productos intermedios.

Vienen en consideración como agentes condensadores,

170877



- 6 -

- entre otros, en forma mas o menos concentrada, ácido
135. sulfúrico, fosfórico, oxiclорuro fosfórico, pentóxido fosfórico, respectivamente sus mezclas, aisladamente o en presencia de adecuados disolventes, como ácido acético glacial o benzol. Simultáneamente con el cierre del ciclo puede tambien tener lugar una saponificación de grupos hidrolizables.
140. Esto sucede, por ejemplo en el caso de contener agua el agente de condensación utilizado y de estar presentes en la materia prima, por ejemplo grupos de carbalcoxi de enlace secundario que, como es sabido, permiten a menudo una saponificación más fácil para formar grupos de carboxilo
145. libres, que tratándose de grupos carbalcoxi de enlace terciario.

- Grupos eventualmente aun presentes, susceptibles de ser transformados en grupos hidroxílicos fenólicos, así como grupos de ácido carboxílico funcionalmente conjugados,
150. por ejemplo grupos de nitrilo o de carbalcoxi, se transforman eventualmente en grupos libres de hidroxilo, respectivamente de carboxilo. A este fin se emplean, sobre todo si están presentes ésteres y éteres, los agentes de efecto hidrolizador; además halogenuros de aluminio, sales de piridina, etc.
155. Pero, en el caso de desdoblamiento de grupos bencílicos o similares, pueden emplearse tambien agentes reductores.

- Los ácidos oxihidrofenantrenocarboxílicos, respectivamente sus derivados, así obtenidos, permiten eventualmente aun su transformación en sus ésteres carboxílicos y/o
160. fenólicos, respectivamente éteres fenólicos. Asimismo pueden transformarse ácidos carboxílicos libres en carboxilatos.

Los productos segun el procedimiento de la presente invención se destinan a fines terapéuticos o a la preparación de productos intermedios.

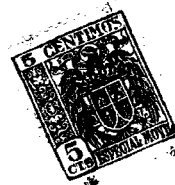
165.

EJEMPLO 1.

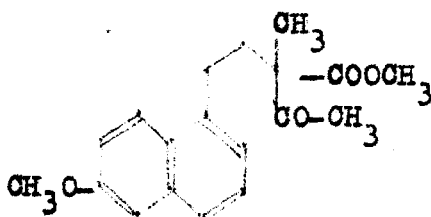
5 partes de 5-(6'-metoxi-naftilo-1')-3-metilo-3-carboximetoxipentano-2-on, de la fórmula:

170877

- 7 -



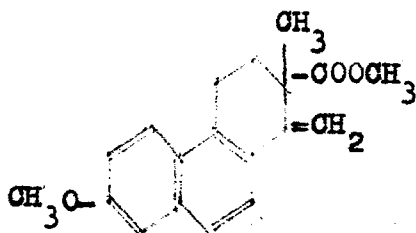
170.



175.

se tratan durante algunas horas y agitando, con 25 partes de ácido ortofosfórico. Una vez terminado el ciclo, se vierte la mezcla de reacción en mucha agua, absorbiendo en éter el producto oleaginoso que se precipita. Se evapora la solución etérea lavada en forma neutra y secada, adicionando al residuo un poco de alcohol metílico. Al cabo de algun tiempo cristalizará el 7-metoxi-1-metileno-2-carbomethoxy-2-metilo-1,2,3,4-tetrahidrofenantreno, de la fórmula

180.



El producto, despues de recristalizarlo en éter isopropílico, funde a 98-100° C.

185.

Con objeto de saponificar el grupo carboxílico, se calienta 1 parte de dicho compuesto en una mezcla de 3 partes de hidróxido potásico, 0'5 partes de agua y 0'5 partes de alcohol metílico, durante breve tiempo en el baño de aceite, hasta 180° C. Luego se absorbe la mezcla de

190.

reacción en agua: se acidula la solución y se obtiene de este modo el 7-metoxi-1-metileno-2-carboxi-2-metilo-1,2,3,4-tetrahidrofenantreno. Este compuesto funde, recristalizado en acetona, a 177-178° C.

195.

Mediante hidrogenación en solución acuosa-alcoholica-alcalina en presencia de un catalizador de níquel, se logra su

170877

- 8 -



transformación en 7-metoxi-1,2-dimetilo-2-carboxi-1,2,3,4-tetrahidrofenantreno, que funde a 226° C. Se puede transformar este ácido, mediante ebullición con una mezcla de ácido acético glacial y ácido clorhídrico, en el 7-oxi-1,2-dimetilo-2-carboxi-1,2,3,4-tetrahidrofenantreno. Este funde, recristalizado en alcohol diluido, a 244° C.

200. En lugar de realizar el cierre de ciclo directamente, se podrá reducir primero la materia inicial, por ejemplo, con hidrógeno catalíticamente activado o nascente, o bien mediante un alcoholato o fenolato de aluminio en presencia de alcohol isopropílico, obteniendo el 5-(6'-metoxinaftilo-1')-3-metilo-3-carbometoxi-pentano-2-ol, tratando luego dicho compuesto con agentes que facilitan el cierre de ciclo.

205. Pero, la reducción del grupo cetónico al carbinólico puede efectuarse también mediante reacción con un adecuado compuesto organometálico, como por ejemplo, bromuro isopropílico de magnesio.

210. Con objeto de obtener la materia prima, se puede proceder por ejemplo del siguiente modo:

215. Se adiciona a una mezcla de 15 partes de potasio en 30 partes de alcohol metílico y 25 partes de benzol, 8'25 partes de éster metílico del ácido acetacético, calentando hasta obtener una solución clara. Después se adicionan a la solución refrigerada 79'5 partes de 1-(β -bromoetilo)-6-metoxinaftalina y se calienta durante varias horas al reflujo.

220. Después de enfriar se acidula con ácido acético glacial, se evaporan los disolventes y se elimina el exceso de éster acetacético en el alto vacío. El residuo muestra una reacción colorante positiva con cloruro férrico. Para la metilación, se disuelve en 300 partes de benzol y se hierve brevemente la solución con metóxido sódico obtenido de 7

225. partes de sodio; se enfria y se adicionan a gotas 150 partes de yoduro metílico. Una vez terminada la reacción, se calienta todavía la mezcla de reacción durante 2 horas al reflujo. Luego se vierte en ácido acético diluido y se

230.



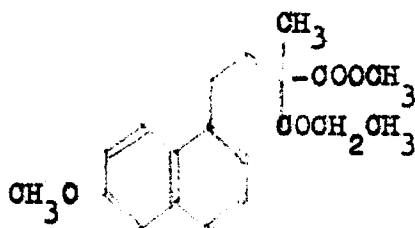
absorbe en éter. El 5-(6'-metoxi-naftilo-1')-3-metilo-3-carbometoxi-pentano-2-on se puede destilar, sin descomposición a 192-195° C. y 0'11 mm. no dando ninguna reacción colorante con cloruro férrico.

235.

EJEMPLO 2.

5 partes de 6-(6'-metoxi-naftilo-1')-4-metilo-4-carbometoxi-hexano-3-on, de la fórmula

240.



obtenido por ejemplo mediante reacción del-(β-yodo-etilo)-6-metoxi-naftalina con éster metílico del ácido propionil-acético y subsiguiente metilación del producto así obtenido,

245.

se tratan con una mezcla compuesta de 9 partes de ácido fosfórico al 100% y 9 partes de ácido sulfúrico al 95%. Se agita hasta que se haya formado una solución homogénea

y luego se deja reposar durante algunas horas. Se vierte el producto rojo-pardo de reacción sobre hielo y se absorbe el aceite precipitado en éter. Se lava la solución etérea

250.

en forma neutra, se seca y se la evapora. Al residuo se adiciona éter isopropílico, cristalizando el 7-metoxi-1-etilideno-2-metilo-2-carbometoxi-1,2,3,4-tetrahidrofenantreno que funde a 98 - 116° C.

255.

1 parte de dicho compuesto se disuelve en 10 partes de ácido acético glacial y se hidrogena mediante 0'1 partes de carbón animal al paladio. Queda absorbida la cantidad de hidrógeno calculada sobre 1 mol. Se separa del catalizador, filtrando; luego se evapora y se obtiene

260.

de este modo el 7-metoxi-1-etilo-2-carbometoxi-2-metilo-1,2,3,4-tetrahidrofenantreno. Este se puede saponificar mediante calentamiento a 200° C. con una solución acuosa de



265. hidróxido potásico, obteniendo el 7-metoxi-1-etilo-2-carboxi-2-metilo-1,2,3,4-tetrahidrofenantreno, el cual, recristalizado en acetona, funde a 225-228° C. Mediante calentamiento con clorhidrato de piridina hasta 170-180° C. queda desdoblado el grupo metoxi. El 7-oxi-1-etilo-2-carboxi-2-metilo-1,2,3,4-tetrahidrofenantreno, obtenido, recristalizado en alcohol metílico diluido, funde a 201-203° C. También podrá
270. obtenerse saponificando por una vez el 7-metoxi-1-etilo-2-carbometoxi-2-metilo-1,2,3,4-tetrahidrofenantreno, al calentarlo con lejía de potasa cáustica metilalcohólica en tubo cerrado.

Se llega también a análogos productos finales, partiendo
275. de otros 6-(6'-alcoxi-naftilo-1')-4-alquilo-4-carbalcoxi-hexano-3-ones, respectivamente de otros derivados de ácidos 4-carboxílicos, como por ejemplo de nitrilos. También pueden emplearse como materias primas, en lugar de derivados del éster acetacético y de sus homólogos, por ejemplo,
280. aquellos del éster del ácido β -ceto adipínico, o bien compuestos de naftalina parcialmente hidrogenados en el ciclo que lleva la cadena lateral, y que muestran por lo menos un átomo de hidrógeno susceptible de condensación en posición "2". También son admisibles aquellas materias
285. primas, cuyo núcleo de naftalina o cuyo puente de etileno, están además sustituidos por alquilo, halógeno o similares.

Pueden emplearse para la condensación cíclica, en lugar de una mezcla de ácido fosfórico y sulfúrico, por ejemplo también ácido fosfórico, sulfúrico, pentóxido
290. fosfórico u oxiclорuro fosfórico, solos o en presencia de un disolvente adecuado, como ácido acético glacial o benzol.

Los ácidos oxicarboxílicos, respectivamente sus ésteres permiten su transformación en los correspondientes
295. ésteres o éteres fenólicos, por ejemplo, en los propionatos, butiratos, palmitatos o benzoatos, respectivamente en los compuestos metoxi o etoxi. También pueden obtenerse, de los

170877

- 11 -

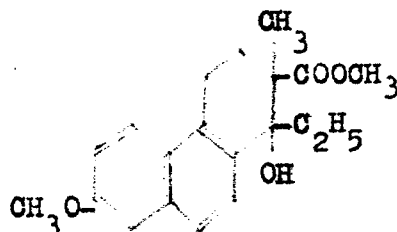


ácidos oxicarboxílicos libres o esterificados, respectivamente eterizados en el grupo fenólico, sales acuosolubles, como por ejemplo sales alcalinas, alcalino-térreas o amónicas.

EJEMPLO 3.

A 66 partes de 6-(6'-metoxi-naftilo-1')-4-metilo-4-carbometoxi-hexano-3-oh, se adicionan 1500 partes de ácido sulfúrico helado, al 80%, agitando a 0° C. hasta la completa disolución. En seguida se produce la reacción, formándose un color rojo-pardo. Al cabo de algunas horas se vierte sobre hielo y se absorbe el producto precipitado de la reacción en éter. Después de evaporada, la solución etérica lavada en forma neutra, deja como residuo un aceite pardusco que cristaliza al agregar éter isopropílico (21 partes). Redisolviendo en alcohol, se obtiene así el 7-metoxi-1-oxi-1-etilo-2-metilo-2-carbometoxi-1,2,3,4-tetrahidrofenantreno de la fórmula

315.



320. que funde a 127 - 128° C.

De las lejas madres se puede aislar, en el frío, otra fracción cristalizada más (8'4 partes), la que, recristalizada varias veces en alcohol, funde a 152-153'5° C. y que representa el 7-metoxi-1-oxi-1-etilo-2-metilo-2-carbo-

325. metoxi-1,2,3,4-tetrahidrofenantreno epimero. Finalmente, de las últimas lejas madres pueden aislarse, después de evaporar y recristalizar en metanol y cromatografiar en óxido de aluminio, los dos 7-metoxi-1-etilideno-2-metilo-2-carbometoxi-1,2,3,4-tetrahidrofenantrenos isomeros, que funden a 117-118, respectivamente a 134-135° C.

330.



- 25 partes de una mezcla de los dos 7-metoxi-1-oxi-1-etilo-2-metilo-2-carbometoxi-1,2,3,4-tetrahidrofenantrenos epimeros, se calientan con 0'5 partes de yodo y 250 partes de cloroformo durante una hora y media en el baño Maria. Se
335. vierte la mezcla de reacción en agua, se elimina el yodo con solución de tiosulfato, se seca el disolvente evaporándolo. Del residuo se pueden aislar los dos 7-metoxi-1-etilideno-2-metilo-2-carbometoxi-1,2,3,4-tetrahidrofenantrenos isomeros que funden respectivamente a 117-118 y 134-135° C.
340. De este modo, se forman los dos, ésteres no saturados en la relación de 1 : 1. Si se realiza el desdoblamiento de agua con ácido fórmico solo, en lugar de hacerlo con yodo en cloroformo, la elaboración dará 1/3 del isomero que funde a 117-118° C y 2/3 del isomero que funde a 134-135° C.
345. Este último se podrá transformar parcialmente en el primero, tal vez en la siguiente forma: 2'5 partes del éster no saturado que funde a 134-135° C., se hierven en el baño Maria a reflujo durante dos horas, con 30 partes de cloroformo y 0'05 partes de yodo. Después se elabora como de costumbre.
350. Se obtienen partes iguales de los ésteres no saturados, de los puntos de fusión a 134-135 y 117-118° C.
- 27 partes de una mezcla de estos dos ésteres no saturados, se adicionan a 140° C. a una mezcla compuesta de 53 partes de hidróxido potásico, 15 partes de agua y
355. 15 partes de alcohol. Se deja subir la temperatura a 170° C., De este modo se precipitan las sales potásicas de los dos ácidos isomeros no saturados, con rendimiento prácticamente cuantitativo. Ahora se extrae la solución acuosa de las sales potásicas con éter para eliminar pequeñas cantidades
360. de materia prima, y se acidula. Los dos 7-metoxi-1-etilideno-2-metilo-2-carboxi-1,2,3,4-tetrahidrofenantrenos isomeros así obtenidos pueden purificarse mediante cristalización fraccionada en alcohol. En estado de pureza tienen un punto de fusión a 180-181 y 201-202° C. respectivamente.
365. Ambos ácidos funden descomponiéndose.

170877

- 13 -



15 partes de una mezcla de dichos ácidos no saturados se disuelven en 700 partes de agua y 20 partes de hidróxido sódico, y se hidrogenan con 20 partes de catalizador de níquel a 50° C. y presión normal. Después de absorber la cantidad calculada de hidrógeno, la hidrogenación queda
370. parada. Luego se acidula la solución alcalina, separándose por succión y recristalizándose en acetona los 7-metoxi-1-etilo-2-metilo-2-carboxi-1,2,3,4-tetrahidrofenantrenos precipitados en forma granulada. Se obtienen 12'7 partes
375. del ácido de efecto fisiológico (punto de fusión a 224-226° C.) y 1'3 partes del ácido isomero que funde a 191-193° C.

Si no se emplea durante la hidrogenación un exceso suficientemente grande de hidróxido alcalino, el rendimiento desciende en cuanto al ácido de efecto fisiológico, a favor del ácido isomero. En el medio neutro o ácido se
380. forma durante la hidrogenación prácticamente solo el ácido isomero.

8'6 partes del ácido metoxi (punto de fusión a 222-224° C.) se calientan durante 7 horas en autoclave a 210° C.,
385. en una mezcla de 32 partes de hidróxido potásico y 80 partes de metanol. Después de enfriar se vierte en agua, se acidula y se absorbe en éter. Con objeto de quitarle el calor a la solución etérica, se agita con solución de bicarbonato sódico poco saturada. Después de evaporar el disolvente
390. se obtienen 8 partes de 7-oxi-1-etilo-2-metilo-2-carboxi-1,2,3,4-tetrahidrofenantreno que, recristalizado en éster acético funde a 204-205° C.

Se obtiene el mismo producto final también, si se elimina el grupo hidroxilo del 7-metoxi-1-oxi-1-etilo-2-metilo-2-carbometoxi-1,2,3,4-tetrahidrofenantreno, primero directamente mediante reducción por ejemplo con ácido yodohídrico.
395. Pero, dicho grupo hidroxilo puede sustituirse por ejemplo también por halogeno, pudiendo desdoblar del compuesto así obtenido halogenohídrico, y a continuación hidrogenar el
400. doble enlace formado, respectivamente eliminar el halogeno

170877



- 14 -

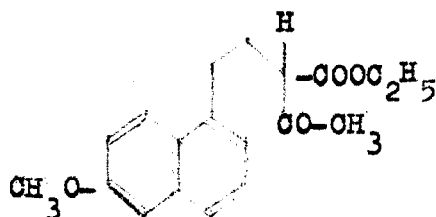
mediante reducción del compuesto de halógeno. Caso de ser necesario, se trata entonces todavía con agentes hidrolizadores, con objeto de saponificar el grupo metoxi y/o carbometoxi.

405.

EJEMPLO 4.

4 partes de 5-(6'-metoxi-naftilo-1')-3-carbetoxi-pentanon-2 de la fórmula

410.



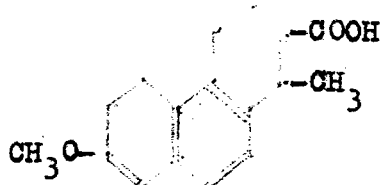
415.

obtenido por ejemplo mediante reacción del-(β -yodo-etilo)-6-metoxi-naftalina con éster etílico del ácido acetacético, se agitan durante 16 horas a 0 \pm C., con 100 partes de

ácido sulfúrico al 80%, obteniéndose una solución de color rojo-naranja. Después se vierte sobre hielo y se divide el producto sólido de reacción que se precipita, en forma corriente, en sus fracciones ácidas y neutras. La fracción ácida, de 3 partes, representa el 7-metoxi-1-metilo-

420.

2-carboxi-3,4-dihidrofenantreno, de la fórmula



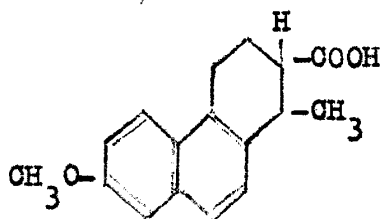
425.

Se disuelven muy difícilmente en todos los disolventes orgánicos y funde, después de recristalización en acetona, a 238-240 \pm C., descomponiéndose.

1 parte de este ácido no saturado (punto de fusión a 238-240 \pm C.) se hidrogena a 50 \pm C. con 0'3 partes de hidróxido



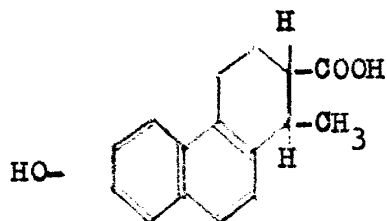
- sódico, 150 partes de agua y 1 parte de catalizador de níquel.
430. Al cabo de 5 horas queda absorbida la cantidad calculada de hidrógeno. Luego se separa del catalizador mediante succión y se precipita el ácido hidrogenado con ácido mineral. Recristalizando una vez en una mezcla de acetona-metanol, se obtienen 0'8 partes de 7 metoxi-1-metilo-2-carboxi-1,2,3,4-tetrahidrofenantreno, de la fórmula
- 435.



440. que funde a 192-197° C. Al seguir redisolviendo en metanol, el punto de fusión sube a 203-204° C.

Para desdoblar el grupo metoxi, se calienta 1 parte de dicho compuesto durante 3 horas a 170° C. con 4 partes de hidrocloreuro de piridina. Después se vierte en agua y se

445. extrae el producto de reacción con éter. Se lava la solución etérica con ácido clorhídrico y agua, se seca y se evapora. De esta manera se obtienen 0'8 partes de 7-oxi-1-metilo-2-carboxi-1,2,3,4-tetrahidrofenantreno, de la fórmula



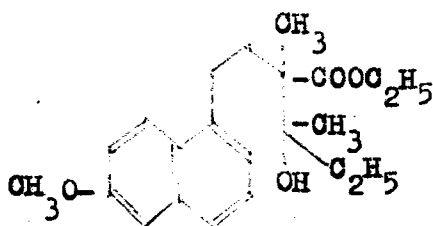
450. que funde, después de recristalizar en éster acético, a 180-185° C. En lugar de utilizar el hidrocloreuro de piridina para el desdoblamiento del grupo metoxi, se puede emplear también una mezcla de ácido acético glacial-ácido clorhídrico, o bien ácido acético glacial - ácido bromhídrico.
- 455.



EJEMPLO 5.

460. A una solución de Grignard, obtenida de 3'3 partes de bromuro etílico y 0'81 partes de magnesio en 20 partes de éter, se dejan entrar a 0° C. 7'7 partes de 5-(6'-metoxi-naftilo-1')-3-carbetoxi-pentan-2 en 20 partes de benzol. En seguida se produce un cambio de color. La solución clara verdosa, se deja reposar durante 14 horas a la temperatura del ambiente y se hierve al reflujo durante una hora y media. Después de enfriar se descompone con hielo y cloruro amónico. La solución etérica, lavada y secada, deja después de evaporar un residuo de 8'1 partes de un aceite incoloro muy viscoso. Este se descompone durante la destilación en el alto vacío y puede, por lo tanto, pasar a su ulterior elaboración, sin necesidad de purificación. Representa el 6-(6'-metoxi-naftilo-1')-3-oxi-3,4-dimetilo-4-carbetoxi-hexano, de la fórmula:
- 465.
- 470.

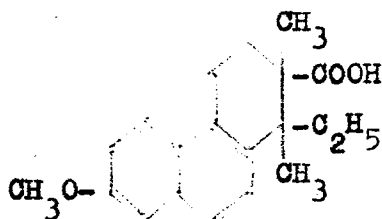
475.



- Una solución de 3 partes de dicho compuesto bruto en 10 partes de éter se adiciona a gotas, agitando, durante una hora y media a -3° C. a 30 partes de ácido sulfúrico al 95%. La solución de color rojo oscuro se deja a continuación todavía reposar durante 3 horas a -10° C. Entonces se vierte sobre hielo y se absorbe el producto de reacción en éter.
- 480.
485. Se calienta el residuo etérico, para la saponificación del grupo carboxílico esterificado, tal como se indica en el ejemplo 3, con lejía de potasa cáustica durante breve tiempo a 170° C. El 7-metoxi-1-etilo-1,2-dimetilo-2-carboxi-1,2,3,4-tetrahidrofenantreno, de la fórmula:



490.

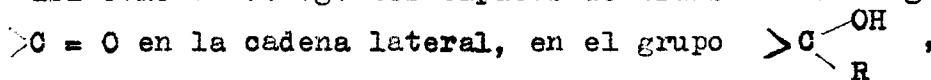


495.

funde, después de redissolver en metanol, a 185-188° C, sin descomponerse. Por ejemplo mediante calentamiento con hidrocloreuro de piridina, se puede transformar este producto en 7-oxi-1-etilo-1,2-dimetilo-2-carboxi-tetrahydrofenantreno.

500.

Como materias primas pueden utilizarse tambien otros 5-(6'-alcoxi-naftilo-1')-3-alkilo-3-carbalcoxi-pentanones-2, respectivamente sus homologos de la cadena lateral, así como otros agentes capaces de transformar el grupo



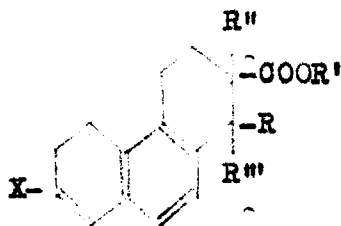
donde R representa, por ejemplo, un grupo

505.

alkilo, aralkilo o arilo.

De una manera análoga como en los ejemplos antes descritos, se pueden obtener en general los compuestos de la fórmula

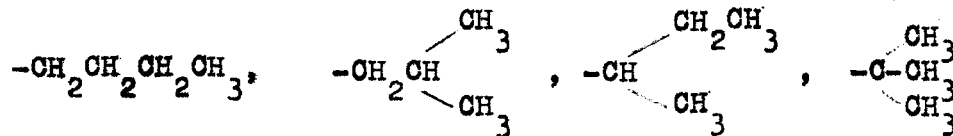
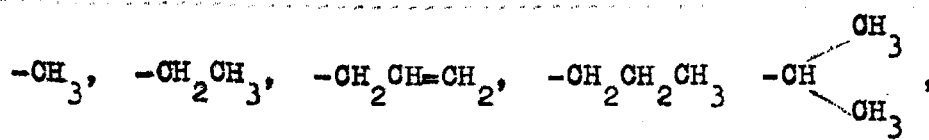
510.



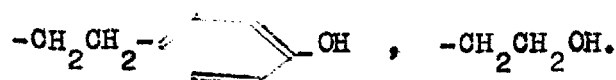
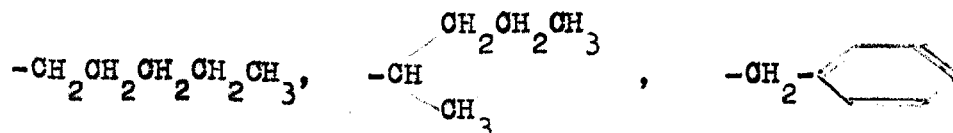
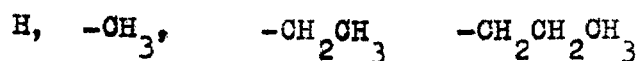
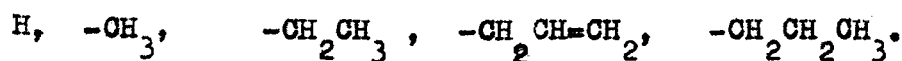
donde R, R', R'', R''' y X pueden representar por ejemplo lo que se indicã en la siguiente tabla:



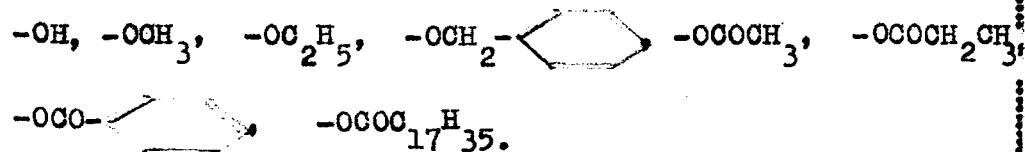
515.

R

520.

R'R''

525.

R'''X

Por tanto, pueden obtenerse, entre otros, y además de los ya descritos, los siguientes compuestos:

530.

7-oxi-1-metilo-2-carboxi-2-etilo-1,2,3,4-tetrahidrofenantreno,
 7-oxi-1-metilo-2-carboxi-2-propilo-1,2,3,4-tetrahidrofenantreno,
 7-oxi-1-metilo-2-carboxi-2-isopropilo-1,2,3,4-tetrahidrofenantreno.
 7-oxi-1-metilo-2-carboxi-2-butilo-1,2,3,4-tetrahidrofenantreno,



535. 7-oxi-1-metilo-2-carboxi-2-isobutilo-1, 2, 3, 4-tetrahidrofenantreno.
 7-oxi-1-metilo-2-carboxi-2-bencilo-1, 2, 3, 4-tetrahidrofenantreno,
 7-oxi-1-propilo-2-carboxi-2-metilo-1, 2, 3, 4-tetrahidrofenantreno,
 7-oxi-1-isopropilo-2-carboxi-2-metilo-1, 2, 3, 4-tetrahidrofenantreno.
 7-oxi-1-butilo-2-carboxi-2-metilo-1, 2, 3, 4-tetrahidrofenantreno,
540. 7-oxi-1-isobutilo-2-carboxi-2-metilo-1, 2, 3, 4-tetrahidrofenantreno.
 7-oxi-1-valerilo-2-carboxi-2-metilo-1, 2, 3, 4-tetrahidrofenantreno,
 7-oxi-1-isovalerilo-2-carboxi-2-metilo-1, 2, 3, 4-tetrahidrofenantreno.
 7-oxi-1-bencilo-2-carboxi-2-metilo-1, 2, 3, 4-tetrahidrofenantreno,
 7-oxi-1-feniletilo-2-carboxi-2-metilo-1, 2, 3, 4-tetrahidrofenantreno,
545. 7-oxi-1- β -oxietilo-2-carboxi-2-metilo-1, 2, 3, 4-tetrahidrofenantreno,
 7-oxi-1-etilo-2-carboxi-1, 2, 3, 4-tetrahidrofenantreno.
 7-oxi-1-propilo-2-carboxi-1, 2, 3, 4-tetrahidrofenantreno.
 7-oxi-1-butilo-2-carboxi-1, 2, 3, 4-tetrahidrofenantreno,
 7-oxi-1,1-dimetilo-2-carboxi-2-metilo-1, 2, 3, 4-tetrahidrofenantreno,
550. 7-oxi-1,1-dietilo-2-carboxi-2-metilo-1, 2, 3, 4-tetrahidrofenantreno,
 7-oxi-1-metilo-1-allilo-2-carboxi-2-metilo-1, 2, 3, 4-tetrahidrofenantreno,
 7-oxi-1-metilo-1-allilo-2-carboxi-2-allilo-1, 2, 3, 4-tetrahidrofenantreno,
 7-oxi-1-metilo-1-allilo-2-carboxi-2-etilo-1, 2, 3, 4-tetrahidrofenantreno,
 7-oxi-1-metilo-1-p-oxi-fenilo-2-carboxi-2-metilo-1, 2, 3, 4-tetrahidrofenantreno,
555. 7-benzoiloxi-1-etilo-2-carbometoxi-2-metilo-1, 2, 3, 4-tetrahidrofenantreno,
 7-benzoiloxi-1-etilo-2-carboxi-2-metilo-1, 2, 3, 4-tetrahidrofenantreno,
 7-propioniloxi-1-etilo-2-carbometoxi-2-metilo-1, 2, 3, 4-tetrahidrofenantreno,
 7-propioniloxi-1-etilo-2-carboxi-2-metilo-1, 2, 3, 4-tetrahidrofenantreno,
 7-benzoiloxi-1,1-dietilo-2-carbometoxi-2-metilo-1, 2, 3, 4-tetrahidrofenantreno,
560. 7-benzoiloxi-1,1-dietilo-2-carboxi-2-etilo-1, 2, 3, 4-tetrahidrofenantreno,
 7-oxi-1-metilo-1-allilo-2-carbometoxi-2-metilo-1, 2, 3, 4-tetrahidrofenantreno,
 7-metoxi-1-propilo-2-carboxi-2-metilo-1, 2, 3, 4-tetrahidrofenantreno,



595. cierre de ciclo, eliminando si es preciso un grupo hidroxílico terciario inmediatamente o bien a través de productos intermedios, y haciendo reaccionar eventualmente agentes hidrogenadores y/o tales que pueden transformar el sustituyente susceptible de ser transformado en un hidroxilo
600. fenólico, respectivamente el grupo carboxílico funcionalmente conjugado, en un grupo libre de hidroxilo, respectivamente de carboxilo.
- 2º.= Procedimiento según reivindicación 1, caracterizándose porque primero se transforma el grupo cetónico en un
605. grupo de carbinol y después se hacen reaccionar agentes que provoque el desdoblamiento de agua.
- 3º.= Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque se trata con agentes que provocan un cierre de ciclo, desdoblando al mismo tiempo agua.
610. 4º.= Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque se trata con agentes que dan por resultado un cierre de ciclo, sin desdoblamiento de agua, pero formando compuestos terciarios de carbinol.
- 5º.= Procedimiento según reivindicaciones 1 y 4,
615. caracterizándose porque ulteriormente se hacen reaccionar sobre los compuestos de carbinol obtenidos, agentes que desdoblan el agua.
- 6º.= Procedimiento según reivindicaciones 1 a 4, caracterizándose porque los compuestos obtenidos se esterifican o eterizan con un grupo libre de hidroxilo.
620. 7º.= Procedimiento según reivindicaciones 1 a 5, caracterizándose porque se esterifican los compuestos obtenidos con un grupo libre de carboxilo.
- 8º.= Procedimiento según reivindicaciones 1 a 5,
625. caracterizándose porque se transforman los productos de reacción mediante un grupo libre de carboxilo, en sus sales.
- 9º.= Procedimiento según reivindicación 1, caracterizándose porque se realiza la hidrogenación en forma catalítica

170877



630. Y en presencia de un elevado exceso de hidróxido alcalino.
108.- Procedimiento para la obtención de ácidos oxihidrofenantrenocarboxílicos, respectivamente de sus derivados; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de veintidos hojas escritas por una sola cara.
- 635.

Madrid, 12 de septiembre de 1945.

CIBA, Société Anonyme.

Per Poder de J. GÓMEZ ACEBO