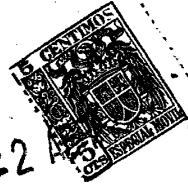


1 83406

PATENTE DE INVENCION

CIBA. Case 2448/1 + 2.

1 83406 22



M E M O R I A D E S C R I P T I V A

sobre:

"Procedimiento para la obtención de ácidos octahidro-
"fenantreno-2-carboxílicos y sus derivados"

=====

Solicitantes: C I B A, Societé Anonyme, domiciliados en
Basilea, Suiza.

=====

- De acuerdo con el procedimiento de la patente nº 166.769 de la misma r/s solicitante, se obtienen ácidos hidrofenantreno-2-carboxílicos y sus derivados, si se ponen en reacción 1-cetohidrofenantrenos, -que contienen en
5. 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 tal -, con un correspondiente compuesto metalorgánico, eliminando directa o
10. indirectamente el grupo terciario de hidroxilo recién formado, transformando eventualmente el grupo carboxílico funcionalmente conjugado en posición "2" y/o el sustituyente

1 83406

- 2 -



15. en posición "7" en un grupo carboxílico, respectivamente hidroxílico, libre, e hidrogenando multicompuestos de carbono, no aromáticos, en fases cualesquiera de reacción, después de la reacción con el compuesto metalorgánico.

De esta manera pueden obtenerse también los ácidos octahidrofenantreno-2-carboxílicos y sus derivados. Pero, los rendimientos que se obtienen en este caso no resultan satisfactorios, pues, las sustancias finales se obtienen, por lo visto, en forma de mezclas complejas, de las cuales solo se consigue aislar los componentes altamente eficaces, sufriendo grandes pérdidas.

25. Ahora bien, hemos descubierto que se puede obviar esta dificultad y llegar con buen rendimiento a las sustancias finales deseadas, si se emplean los 1-ceto-octahidrofenantrenos, que sirven de materia prima, en forma de los racematos individuales, respectivamente antipodas ópticos. Las materias primas contienen tres átomos asimétricos de carbono. Esto corresponde a cuatro racematos, respectivamente a ocho antipodas ópticos.

30. En las sustancias finales se encuentra otro átomo asimétrico de carbono, aumentando con ello el número de los isómeros a ocho racematos, respectivamente dieciséis antipodas ópticos. La ventaja del procedimiento según la presente invención sobre el descrito en la patente nº 166.769 consiste, por tanto, en el hecho de que, en lugar de mezclas casi inseparables, altamente complejas, se forman paralelamente todo lo más dos racematos, si se parte de un cetosterracemato uniforme, respectivamente dos antipodas ópticos si partimos de un cetoéster óptico activo uniforme, sustancias que permiten su fácil aislamiento subsiguiente, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, cromatografía o sublimación,

33406



- 3 -

45. obteniendo los componentes puros. Eligiendo adecuadamente las condiciones de la reacción, se podrá realizar la síntesis también en tal forma que la formación de uno de los dos racematos, respectivamente de uno de ambos antípodas ópticos, resulte fuertemente favorecido.

50. Por lo demás, las materias primas muestran los mismos grupos funcionales mencionados en la patente nº 166.769. Así, por ejemplo, contienen en posición "1" un grupo cetónico y en posición "2" un radical de hidrocarburo, como por ejemplo, un radical metílico,

55. etílico, propílico o alquilénico, así como un grupo carboxílico funcionalmente conjugado, por ejemplo un grupo de nitrilo o de amida de ácido, particularmente un grupo carboxílico esterificado, como por ejemplo, un grupo carbometoxi, carbetoxi o carbobenciloxi. Asimismo

60. muestra en posición "7" un grupo libre, fenólico, de hidroxilo o un grupo susceptible de ser transformado en tal. Este último grupo puede estar representado por ejemplo por un grupo de hidroxilo eterizado mediante metanol, etanol, fenoles, alcoholes bencílicos o análogos,

65. o bien esterificado mediante ácidos orgánicos o inorgánicos, un grupo nitro o amino, o bien un átomo de halógeno. Las demás fases de la reacción de los 1-ceto-octahidrofenantrenos según la presente invención se realizan de acuerdo con las indicaciones de la patente nº 166.769.

70. Por tanto, con objeto de introducir radicales de hidrocarburos, como por ejemplo radicales alquílicos, como metílicos, etílicos, alifílicos, propílicos, bencílicos o alquínifílicos, como etínifílicos, en posición "1" se ponen las materias primas, según el procedimiento de la invención, en primera reacción con compuestos metalorgá-

75.

1 23406 27



- 4 -

- nicos correspondientes, por ejemplo con halogenuros de organomagnesio o cinc, compuestos alcalinos de alquilo o alquinilo y análogos. Ahora, se elimina, directa o indirectamente, el grupo terciario de hidroxilo recién formado, eventualmente después de hidrogenar plurienlaces existentes de cadenas laterales. Esto puede realizarse por ejemplo, con formación de un doble enlace de carbono.
80. A este objeto se desdobla por ejemplo, directamente agua, o bien se sustituye el grupo de hidroxilo, por lo pronto con halogeno u otro radical de éster o éter. A continuación se puede eliminar un grupo de hidroxilo transformado de este modo, por ejemplo, mediante descomposición térmica, o bien mediante tratamiento con agentes que desdoblan
85. ácido, respectivamente alcohol. Caso de convenir, puede realizarse también el desdoblamiento del grupo terciario de hidroxilo, tal como se forma en la Grignardación arriba citada, por medio de reacción del agente de Grignardación, directamente a temperatura
90. aumentada. Pero, también puede efectuarse la eliminación del grupo de hidroxilo o del átomo de halogeno, mediante reducción, por ejemplo, por medio de hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble o por medio de ácido yodohídrico en presencia de ácido acético glacial.
95. Se realiza la transformación del grupo carboxílico funcionalmente conjugado en posición "2", y/o del sustituyente en posición "7", en un grupo libre, carboxílico, respectivamente hidroxílico, en especial si se trata de ésteres o éteres mediante agentes de efecto
100. hidrolizador. Para éteres bencílicos, por ejemplo, pueden utilizarse en cambio también agentes reductores. Si se transforman ambos sustituyentes citados, en
- 105.

1 834 06



- 5 -

- posición "2" y "7", en un grupo libre carboxílico, respectivamente hidroxílico, se podrá realizar esta
110. transformación también en varias fases y en orden sucesivo cualquiera.
- Para la saturación de enlaces múltiples de carbono, no aromáticos, particularmente de enlaces dobles o triples introducidos mediante desdoblamiento del grupo
115. terciario de hidroxilo o mediante reacción con compuestos metalorgánicos no saturados, se procede en general eventualmente a una hidrogenación en cualesquiera fases de la reacción, después de la reacción con el compuesto metalorgánico. A este objeto se emplean, por ejemplo métodos
120. químicos, como la hidrogenación catalítica o electrolítica, o también métodos bioquímicos. Caso de haber introducido un radical no saturado, se podrá hidrogenar dicho múltiple enlace, así como el enlace doble que se forma en el desdoblamiento del grupo terciario de hidroxilo, también
125. en dos diferentes fases de reacción. En particular podrá por lo pronto saturarse con hidrógeno el enlace múltiple introducido con el radical no saturado, desdoblándose luego el grupo terciario de hidroxilo formando un enlace doble e hidrogenar dicho enlace doble a continuación.
130. Los compuestos obtenidos con grupo libre carboxílico, permiten su esterificación directa, por ejemplo con diazometano o diazoetano, o bien indirectamente a través del cloruro de ácido o de las sales alcalinas del correspondiente ácido carboxílico. Finalmente, se podrán
135. esterificar o eterizar en forma conocida, grupos libres de hidroxilo, fenólicos. Queremos citar aquí los ésteres con ácidos orgánicos, especialmente con ácidos alifáticos y aromáticos, como por ejemplo, ácido acético, propiónico,

1 834 06



- 6 -

140. butírico, palmitínico, esteárico y benzóico; con ácidos sulfónicos, policarboxílicos o carboxilsulfónicos, y finalmente con ácidos inorgánicos, como ácidos sulfúricos y fosfóricos, o ácido carbónico y sus derivados. Entre los éteres queremos citar en particular, por ejemplo, los éteres alquílicos, como metílicos, etílicos o propílicos y los glicosidos.
- 145.

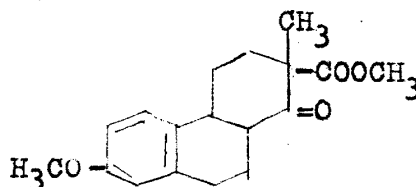
- Los ácidos carboxílicos libres permiten su transformación en carboxilatos, como por ejemplo, sales alcalinas, alcalino-térreas o amónicas. Si el radical de éster o éter contiene en posición "7" grupos básicos,
150. se podrán obtener sales correspondientes con ácidos inorgánicos, por ejemplo, también sales de ésteres betainicos. Las sales citadas hallan su aplicación especialmente en solución acuosa o para la Depot-terapia.

- Los productos obtenidos según el procedimiento
155. de la invención encuentran aplicación como medicamentos, o bien como productos intermedios para la preparación de medicinas específicas.

- Sin caracter limitativo, se describe la invención en los siguientes ejemplos, rigiendo entre parte en
160. peso y parte volumétrica la misma relación existente entre gramo y centímetro cúbico. Las temperaturas se indican en centígrados.

EJEMPLO 1.

- 6'04 partes en peso del éster metílico del ácido
165. 7-metoxi-1-oxo-2-metilo-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidro-fenantreno-2-carboxílico, que funde a 132-134° C. de la fórmula



170.

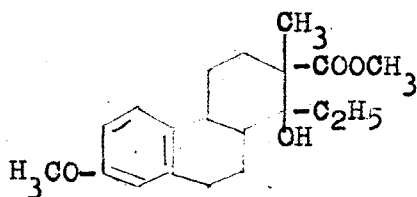
1 83406

- 7 -



175. y se obtiene por ejemplo mediante cristalización fraccionada de la mezcla de racematos del éster metílico bruto del ácido 7-metoxi-1-oxo-2-metilo-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílico, se disuelven en 75 partes vol. de benzol, dejando correr dicha solución, a 0° C. y agitando, en una solución Grignard; (ésta se obtiene partiendo de 0'72 partes en peso de magnesio, 4'6 partes en peso de yoduro etílico y 75 partes vol. de éter. A continuación se hierve la mezcla de reacción
180. durante una media hora al reflujo, se refrigera con hielo y se descompone con hielo y ácido clorhídrico. La mezcla éter-benzólica, lavada con agua y secada, deja como residuo, después de evaporarla, un aceite espeso de color amarillo que se deja destilar a 175-180° C. y a una
185. presión de 0'02 mm. descomponiéndose. El aceite incoloro así obtenido representa el éster metílico del ácido 7-metoxi-1-oxi-1-etilo-2-metilo-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílico, de la fórmula

190.



195.

Cristaliza al tratarlo con metanol y, después de disolverlo nuevamente en el mismo disolvente, funde a 102-103° C.

Con objeto de desdoblar el agua, se disuelve 2'3 partes en peso de carbinol (punto de fusión 102-103° C) en 20 partes vol. de piridina, se agregan 4 partes vol. de oxiclórico fosfórico y se hierve la mezcla durante

183406

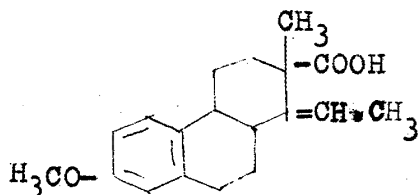
22



- 8 -

200. una media hora al reflujo. Después de enfriar se vierte sobrehielo y se extrae con éter el producto oleaginoso de reacción que se precipita. Se lava la solución etérica con ácido clorhídrico y agua, se seca y se evapora. El residuo forma un aceite de color pardo claro y representa
205. el éster metílico bruto del ácido 7-metoxi-1-etilideno-2-metilo-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílico. Para saponificar el grupo carbometoxi, se calienta a 170-180° C. sin ulterior purificación, en una mezcla de 6 partes en peso de hidróxido potásico y 20 partes vol. de alcohol
210. al 95% en un recipiente abierto. Se diluye la mezcla de reacción obtenida con agua y se extrae con éter. Agregando a la solución alcalina acuosa así obtenida ácido clorhídrico en exceso, se obtiene el ácido carboxílico no saturado. Mediante cristalización fraccionada en acetona y metanol,
215. se obtienen así los dos isómeros ácidos 7-metoxi-1-etilideno-2-metilo-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílicos, de la fórmula

220.



em forma de rombos que funden a 195-197° C. respectivamente de agujas, con un punto de fusión a 179-181° C.

- 4'8 partes en peso de una mezcla de estos dos ácidos isómeros carboxílicos, no saturados, se disuelven,
225. a los fines de la hidrogenación del enlace doble formado durante el desdoblamiento de agua, en 450 partes vol. de metanol, hidrogenándose a la temperatura del ambiente en presencia de 4'8 partes en peso de óxido

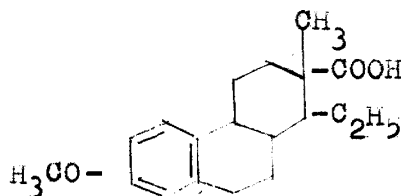
1 834 06



- 9 -

230. de platino. Una vez terminada la absorción de hidrógeno, se separa el catalizador mediante filtración, evaporando la solución metanólica. Se disuelve el residuo cristalino en acetona, se concentra algo la solución y se deja cristalizar. Las agujas así obtenidas forman
235. el ácido 7-metoxi-1-etilo-2-metilo-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-carboxílico, con un punto de fusión a 227-229° C. y la fórmula

240.



245.

Mediante evaporación de la lejía madre de este ácido y repetida redisolución en metanol, se obtiene el ácido isomero 7-metoxi-1-etilo-2-metilo-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílico que funde a 187-188° C.

250.

Una parte en peso de este ácido metoxi se calienta durante 3 horas para la hidrólisis del grupo metoxi, con 10 partes en peso de clorhidrato piridínico a 170-180° C. A la fusión fría se agregan ácido clorhídrico y éter y se agita la mezcla. La solución etérea, lavada con ácido clorhídrico, solución poco saturada de bicarbonato sódico y agua, se seca y se evapora, obteniendo, después de redissolver el residuo en metanol, el

255.

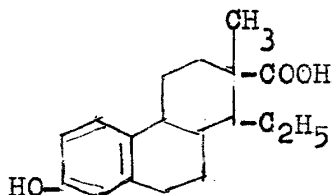
ácido 7-oxi-1-etilo-2-metilo-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílico, en forma de plaquitas prismáticas, con un punto de fusión a 181-182° C. y la fórmula:

1 834 06

- 10 -



260.



265.

El ácido metoxi (fusión a 227-229° C.) dá con un tratamiento análogo, el ácido isomero 7-oxi-1-etilo-2-metilo-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílico que, recristalizado en metanol, funde a 175-177° C. y forma plaquitas brillantes.

270.

La hidrólisis del grupo metoxi puede realizarse también, calentando durante 5 horas una parte en peso del ácido metoxi en una mezcla de 5 partes en peso de hidróxido potásico y 12 partes vol. de metanol, en el tubo sellado, hasta 200° C. aislando el ácido oxi en forma acostumbrada.

EJEMPLO 2.

275.

A una solución de acetilenuro sódico (obtenida partiendo de 5 partes en peso de sodio, 100 partes vol. de amoniaco líquido, un pequeño exceso de acetileno y 100 partes vol. de éter) se agregan a -50° C., agitando, 10 partes en peso de éster metílico pulverizado del ácido 7-metoxi-1-oxo-2-metilo-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílico (punto de fusión 132-134° C.).

280.

Al cabo de una hora se separa la mezcla frigorífica, evaporándose en unas 2 horas lentamente el amoniaco.

285.

A la mezcla de reacción se adiciona solución acuosa de cloruro amónico y después se extrae con éter. Se lava el disolvente con solución acuosa de amoniaco y agua, se seca y se evapora. El residuo forma un producto

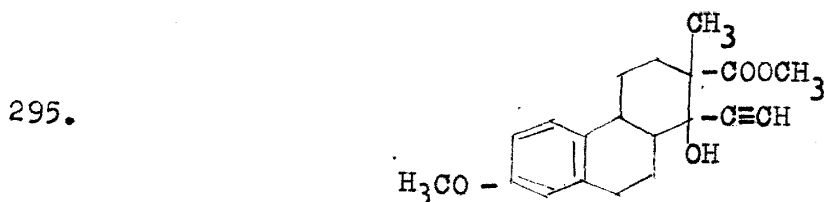
1 834 06

22



- 11 -

290. cristalino de color perfectamente blanco que, mediante redisolución en acetona y metanol, permite su separación en los dos ésteres metílicos del ácido 7-metoxi-1-oxi-1-etinilo-2-metilo-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílico, de la fórmula



que funden respectivamente, a 158-159° C. y 117-120° C.

300. Con objeto de transformar el grupo etinilo en el grupo etilo, se procede a hidrogenar 7'8 partes en peso del carbinol etinílico de mayor punto de fusión, no aislado del todo de los isómeros de punto de fusión más bajo, en 250 partes vol. de metanol, en presencia de 0'8 partes en peso de óxido de platino. Una vez absorbida la cantidad calculada de hidrógeno, la hidrogenación queda parada. Después se separa el catalizador por filtración y se concentra fuertemente la solución metanólica.

305. Al enfriar, cristalizan más de 7 partes en peso del éster metílico 7-metoxi-1-oxi-1-etilo-2-metilo-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílico, que funde a 102-103° C., según quedó descrito en el ejemplo 1.

- 310.

EJEMPLO 3.

315. De acuerdo con las indicaciones del ejemplo 2, se hacen reaccionar 1'5 partes en peso del racemato (funde a 86-88° C.) del éster metílico del ácido 7-metoxi-1-oxo-2-metilo-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílico, en suspensión etérea, con una solución de acetiluro sódico (obtenida partiendo de 0'5 partes en peso de sodio, 30

1 834 06

22 Aug



- 12 -

320. partes vol. de amoniaco líquido y un pequeño exceso de acetileno). El producto de reacción que, después de redissolver en una mezcla de acetona y metanol, cristaliza en prismas, representa el éster metílico del ácido 7-metoxi-1-oxi-1-etinilo-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílico, que funde a 139-141° C.
325. Se procede a la hidrogenación de una parte de dicho carbinol, en 50 partes vol. de alcohol, en presencia de 0'1 partes en peso de un catalizador de platino, obteniendo el éster metílico del ácido 7-metoxi-1-oxi-1-etilo-2-metilo-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílico que, después de su recrystalización
330. en metanol, forma agujas largas que funden a 112'5-114° C.
- De un modo análogo puede realizarse la fijación del acetileno y la hidrogenación del triple enlace de acetileno, mediante otros 1-ceto-octahidrofenantrenos, por ejemplo,
335. mediante los racematos (funden a 101-102° C., respectivamente a 127-128° C.) del éster metílico del ácido 7-metoxi-1-oxo-2-metilo-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílico. Los productos obtenidos se transforman después, según las indicaciones del ejemplo
340. 1, en los correspondientes ácidos octahidrofenantreno-2-carboxílicos.

EJEMPLO 4.

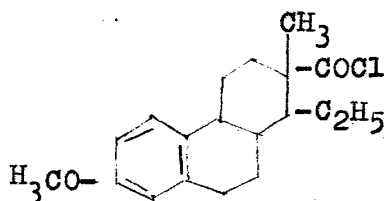
345. 2'3 partes en peso del ácido 7-metoxi-1-etilo-2-metilo-1,2,3,4,9,10,11⁻¹² octahidrofenantreno-2-carboxílico, descrito en el ejemplo 1, y que funde a 227-229° C., se suspenden en 50 partes vol. de benzol, agregando a gotas 5 partes^{vol.} de cloruro oxálfico. Al cabo de breve calentamiento se inicia la reacción en forma intensiva. Se deja descansar durante la noche a la temperatura del

1 834 06

- 13 -



350. ambiente, evaporando después el disolvente en el vacío. El residuo obtenido en forma de aceite de color amarillo claro, cristaliza al agregarse esencia de petróleo. Después de redissolver en una mezcla de benzol y esencia de petróleo, funde a 90-91° C. en cloruro 7-metoxi-1-etilo-2-metilo-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílico, de la fórmula
- 355.



2 partes en peso de este cloruro se funden, en atmósfera de nitrógeno, con 2 partes en peso de l-mentol, en el baño de aceite a 110° C. A una temperatura del baño de aceite de unos 120° C., se produce formación

365. violenta de clorhídrico gaseoso que termina al cabo de una hora. Se disuelve la fusión fría en una mezcla de benzol y esencia de petróleo y se cromatografía con 50 partes en peso de óxido de aluminio. Mediante elución con esencia de petróleo y evaporación del disolvente, se obtiene el éster l-mentílico puro del ácido 7-metoxi-1-etilo-2-metilo-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílico, en forma de un aceite incoloro.
- 370.

De un modo análogo reacciona el cloruro antes descrito, por ejemplo, con alcoholes, aminoalcoholes, oxiacidos o fenoles, formando los correspondientes ésteres. La esterificación del grupo carboxílico puede también realizarse, calentando una sal, por ejemplo, la sal sódica del ácido carboxílico, con el correspondiente halógeno-compuesto.

375.

1 834 06

- 14 -



380. EJEMPLO 5.

A una parte en peso del ácido 7-oxi-1-etilo-1,2,3,4,-9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílico (funde a 181-182° C) que se describió en el ejemplo 1, se agrega un pequeño exceso de solución etérica de diazometano.

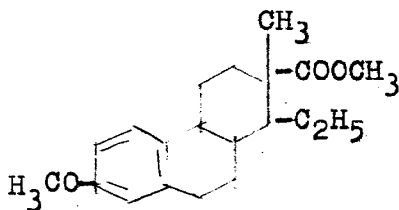
385. Después de evaporar el disolvente, se obtiene el éster metílico del ácido 7-oxi-1-etilo-2-metilo-1,2,3,4,9,10,11,12, octahidrofenantreno-2-carboxílico en forma de un aceite que se disuelve, sin ulterior purificación, en 30 partes vol. de hidróxido sódico acuoso, dos veces normal, agitan-

do intensamente después de agregar un pequeño exceso de sulfato dimetílico. Se absorbe con éter el aceite que se forma, se agita con solución de hidróxido sódico y agua y se evapora el disolvente después de secar.

Recristalizando el residuo en metanol, se obtiene el

395. éster metílico del ácido 7-metoxi-1-etilo-2-metilo-1,-2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílico que funde a 120-121° C. y tiene la fórmula

400.



Se logra también la eterización del grupo hidroxilo fenólico, calentando sus sales, por ejemplo, sales alcalinas, con el correspondiente halogenuro.

405. EJEMPLO 6.

1 parte en peso del éster metílico bruto del ácido 7-oxi-1-etilo-2-metilo-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílico, obtenido según indicaciones del ejemplo 5, se disuelve en 10 partes vol. de

183406

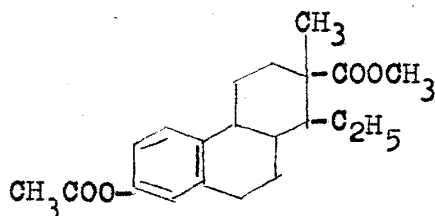
22/15



- 15. -

410. piridina y se calienta la mezcla, después de agregar 10 partes vol. de anhídrido acético, durante 5 horas en el baño María. Después de enfriar se vierte en agua, se extrae con éter, secando y eliminando el éter mediante destilación después de lavar con ácido clorhídrico,
415. solución de bicarbonato sódico y agua. Recristalizando el residuo en metanol, se obtiene el éster metílico del ácido 7-acetoxi-1-etilo-2-metilo-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílico que funde a 92-93° C. y tiene la fórmula

420.



425. De la misma manera se puede acetilar en posición "7" el ácido 7-oxi-1-etilo-2-metilo-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílico que funde a 181-182° C.

Para la preparación de ésteres más elevados en posición "7" se emplean con ventaja los correspondientes halogenuros ácidos más elevados, en presencia de una base orgánica, como por ejemplo, piridina.

430.

EJEMPLO 7.

435. A una solución Grignard, obtenida partiendo de 1'4 partes en peso de magnesio, 8'4 partes en peso de yoduro metílico y 150 partes vol. de éter, se deja entrar a 0° C., agitando bien, una solución de 12 partes en peso de éster metílico del ácido 7-metoxi-1-oxo-2-metilo-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílico (funde a 132-134° C.) en 150 partes vol. de benzol. La mezcla de reacción así obtenida se hierve

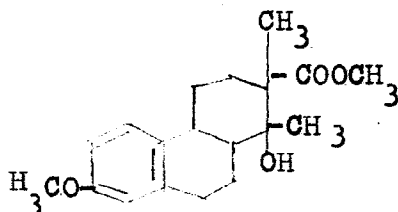
183466



- 16 -

440. a continuación durante una media hora al reflujo, luego se enfría y se descompone mediante hielo y ácido clorhídrico diluido. Después de agregar éter, se lava la capa benzol-etérica con agua, se seca y se evapora. El residuo forma un aceite de color amarillo que, adicionado
445. con metanol, cristaliza en forma de agujas. Después de redissolver en metanol funde a 125-126° C. el éster metílico del ácido 7-metoxi-1-oxi-1,2-dimetilo-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílico, de la fórmula

450.



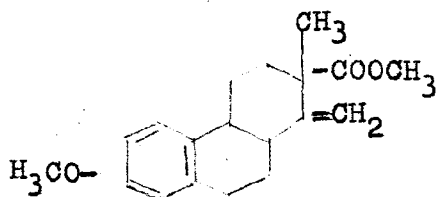
455.

Con objeto de desdoblar el agua, se hierven 2'5 partes en peso del carbinol (punto de fusión a 125-126° C) durante una media hora en una mezcla de 25 partes vol. de piridina y 2'5 partes vol. de oxiclorigo fosfórico. Después de enfriar se vierte sobre hielo y ácido clorhídrico, se extrae con éter y se evapora el éter.

460.

después de lavar con agua y secar. El residuo cristaliza seguidamente al agregarse metanol. Mediante redisolución ulterior en metanol se obtiene así el éster metílico puro del ácido 7-metoxi-1-metileno-2-metilo-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílico, de la fórmula

465.





- 17 -

en forma de plaquitas que funden a 115-116° C.

470. El desdoblamiento del agua se puede realizar tambien, hirviendo una parte en peso del carbino1 en una mezcla de una parte en peso de ácido oxálico y 10 partes en peso de ácido acético glacial, durante varias horas al reflujo.

475. Para la saponificación del grupo carbometoxi, se disuelven 2'5 partes en peso de producto desdoblador bruto de agua en 10 partes vol. de alcohol y después de adicionar 7'5 partes en peso de hidróxido potásico, se calienta en recipiente abierto a unos 170° C. hasta que se precipita la sal potásica en forma sólida. Se

480. disuelve la fusión refrigerada en agua y se restan a la solución alcalina, mediante éter, pequeñas cantidades de una fracción neutra. Después se acidula la capa alcalina acuosa, procediendo luego a la redisolución fraccionada, en acetona-metanol, del ácido que se precipita en forma cristalina. De esta manera se obtiene principalmente el ácido 7- metoxi-1-metileno-2-metilo-1,2,3,4,-9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílico, que cristaliza en placas prismáticas y funde a 185-187° C.

485. El ácido isomero puede aislarse de la lejía madre, en forma de rombos que funden a 167-168° C.

490. 8 partes en peso de una mezcla de ambos ácidos no saturados (puntos de fusión a 185-187° y 167-168° C. respectivamente) se disuelven en 1000 partes vol. de metanol, hidrogenando en presencia de 8 partes en peso

495. de un catalizador de platino, a la temperatura del ambiente. Después de absorber la cantidad de hidrógeno calculada para 1 equivalente de molécula, la hidrogenación queda parada. A continuación se separa el catalizador mediante filtración, evaporando la solución metanólica.

1 834 06

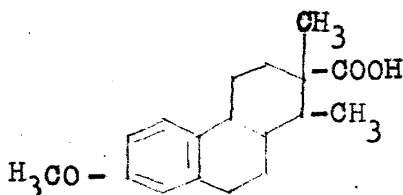


- 18 -

22 A5

500. Mediante cristalización fraccionada en acetona y metanol, se obtienen del residuo los dos ácidos 7-metoxi-1,2-dimetilo-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílicos, de la fórmula

505.



que funden a 205-207 y 198-200° C., respectivamente.

510. La reacción Grignard y las ulteriores reacciones realizadas de acuerdo con los ejemplos antes citados, pueden efectuarse también, partiendo de otros 1-ceto-octahidrofenantrenos, por ejemplo de los racematos del éster 7-metoxi-1-oxo-2-metilo-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílico, que funden a 86-88 , 101-102 y 127-128° C., respectivamente.

N O T A

520. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no altere su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una patente presentada en Suiza con fecha 24 de abril de 1947, nº 22335, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento, y por lo que se solicita patente de invención , por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de ácidos octahidrofenantreno-2-carboxílicos y sus derivados";

525.

1 834 06

- 19 -



530.

caracterizándose por lo siguiente:

1ª, = Procedimiento para la obtención de ácidos octahidrofenantreno-2-carboxílicos y sus derivados, partiendo de 1-ceto-octahidrofenantrenos que contienen en posición "2", aparte de un radical de hidrocarburo,

535.

un grupo carboxilo funcionalmente conjugado, y en posición "7" un grupo hidroxilo fenolico libre o bien un sustituyente capaz de ser transformado en tal grupo, haciendolos reaccionar con un correspondiente compuesto metalorgánico con objeto de introducir un

540.

radical de hidrocarburo en posición "1", eliminando directa o indirectamente el grupo hidroxilo terciario recién formado y transformando eventualmente el grupo carboxilo funcionalmente conjugado, en posición "2", y/o el sustituyente en posición "7" en un grupo libre carboxilo,

545.

respectivamente hidroxilo. hidrogenando asimismo compuestos múltiples de carbono, no aromáticos, en fases cualesquiera de reacción, después de la reacción con el compuesto metalorgánico, caracterizado porque se emplean materias primas estéricamente uniformes.

550.

2ª. = Procedimiento según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque se emplean los diferentes racematos como materias primas.

555.

3ª. = Procedimiento según reivindicaciones 1ª y 2ª, partiendo de ésteres metílicos 7-metoxi-1-oxo-2-metilo-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílicos, mediante reacción con un halogenuro de etilomagnesio, eliminación del grupo terciario hidroxilo recién formado, estableciendo un enlace doble y saturándolo con hidrógeno, caracterizado porque se emplean los diferentes

560.

racematos como materias primas.

1 834 06



- 20 -

22

4^a. = Procedimiento según reivindicaciones 1^a y 2^a, partiendo de ésteres metílicos 7-metoxi-1-oxo-2-metilo-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílicos, mediante reacción con un acetilenuro alcalino, hidrogenación del triple enlace de acetileno, eliminación del grupo hidroxilo terciario recién formado, estableciendo un enlace doble y saturándolo con hidrógeno, caracterizándose porque se emplean los diferentes racematos como materias primas.

570. 5^a. = Procedimiento para la obtención de ácidos octahidrofenantreno-2-carboxílicos y sus derivados; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de veinte hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 22 de abril de 1948.

C I B A, Société Anonyme.

Por Poder de  ACEBU