

189796

PATENTE DE INVENCION

Nº 142.609.

189796



MEMORIA DESCRIPTIVA

SOBRE:

"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE TETRALONAS  
SUBSTITUIDAS".

---

SOLICITANTES: N. V. ORGANON, residentes en:  
Kloosterstraat 6, OSS, Holanda.

---

Este invento se refiere a un procedimiento para la fabricación de tetralonas substituídas.

Las tetralonas pueden derivarse de la tetralina en la que un átomo de oxígeno está unido al núcleo hidrogenado. Las tetralonas  $\alpha$  y  $\beta$  se distinguen del mismo modo que se distinguen los naftalenos  $\alpha$  y  $\beta$  substituídos. Este invento se refiere especialmente a la fabricación de una tetralona  $\beta$  substituída, o sea la dimetoxi-5.8 tetralona-2, a la que corresponde la fórmula VI del dibujo adjunto. Esta substancia es un producto intermedio importante en la



síntesis de los esteroides. En el resto de esta Memoria se hará referencia a esta substancia, pero es evidente que el alcance de este invento no se limita a los grupos metoxi- sino que en lugar de este grupo pueden estar presentes, además, otros grupos alcohiloxi o aciloxi.

15.

Para este objeto, se usa como material de partida, por ejemplo, metoxi-6 naftoquinona-1.4 (III). Esta substancia puede prepararse, por ejemplo, por medio del ácido de Cleve (I), que se convierte de modo conocido en

20.

metoxi-6 naftil-1. amina (II) como se describe, entre otros, por A. Butenandt y G. Schramm, Ber, 68, 2085 (1935) o W.E. Bachmann, W. Cole y A.L. Wilds, J.A.C.S. 62, 824 (1940. De modo análogo al método de H.E. Fierz-David, L. Blangey y W. von Kranichfeld (Helv.Chim. Acta 30, 832

25.

(1947)) (II) se convierte en metoxi-6 naftoquinona-1.4 (III).

La metoxi-6 naftoquinona-1.4 (III) se reduce con níquel Raney en benceno, a dihidroxi-1.4 metoxi-6 naftaleno (IV) que por metilación se convierte, de modo conocido, en trimetoxi-1.4.6 naftaleno (V). La conversión de III y IV por reducción con níquel Raney en benceno no se hizo evidente. Era ya conocida, es cierto, la reducción de la dimetil-2.3 dimetoxi-6.7 naftoquinona-1.4 con níquel Raney en metanol (J.A.C.S. 66, 1315 (1944)),

30.

35.

pero en este caso la reducción de III con níquel Raney en metanol, etanol o eter, no proporciona un resultado satisfactorio; en cambio, esta reducción se realiza sorprendentemente tranquila en benceno. Cuando se reduce más III por ejemplo con polvo de zinc en ácido acético

40.

glacial, se obtiene suavemente el diacetato de dihidroxi-

18 9790

- 3 -



1.4 metoxi-6 naftaleno, pero no es posible convertir esta substancia en IV.

45. La conversión del trimetoxi-1.4.6 naftaleno (V) en el producto final deseado: dimetoxi-5.8 tetralona-2 (VI) se realiza por medio de sodio en alcohol o de sodio y alcohol en amoníaco líquido, pasando por el compuesto enólico (ver Cornforth, Cornforth y Robinson, Soc. 1942, 689; Soc. 1946, 676; Birch, Soc. 1944, 430)

50. Este invento ha de verse o considerarse en la indicación del proceso completo, desde la metoxi-6 naftoquinona-1.4 por ejemplo, a la tetralona substituída de modo parcialmente conocido y desde luego parcialmente desconocido. Lo dicho para los metoxi-compuestos, se aplica por completo a todas las naftoquinonas-1.4 substituídas por un grupo alcoxi o aciloxi en la posición V o VI.

55. EJEMPLO -

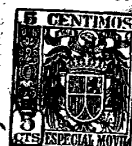
60. En 100 c.c. de benceno puro se disuelven 1,5 g. de la metoxi-6 naftoquinona-1.4 (punto de fusión 134-135°C) obtenida de modo conocido partiendo de ácido de Cleve, y se hidrogena durante 2 horas con níquel Raney (obtenido de 1,5 g. de aleación Ni-Al) a temperatura ambiente. Hacia el final, se interrumpe la hidrogenación por un momento y se añade algo de eter para disolver la hidroquinona separada. Después de 2-1/2 horas se termina la absorción de hidrógeno, absorbiéndose 190 c.c. (teóricamente 186 c.c.). El líquido de reducción, que tiene un color amarillento pálido, se filtra y lava con eter-benceno.

65. El filtrado tiene un color algo obscuro; se evapora en vacío hasta sequedad, y se obtiene una masa gris blanquecina. Una muestra recristalizada en eter-eter de petróleo

70.



- tiene un punto de fusión de 148-150° C. (Por sublimación pueden obtenerse de la misma agujas amarillas con un punto de fusión de 89-90° C.; probablemente figuran dos modificaciones de la misma substancia). Se obtienen
75. 1,5 g. de metoxi-6 naftohidroquinona-1.4 bruta, que se metila de modo conocido, por ejemplo, de acuerdo con O. Fischer y C. Bauer, J,pr.Chem. II, 94, 2, (1917). El trimetoxi-1.4.6 naftaleno de este modo obtenido se destila sometido a una presión de 0.2 mm. a 140-141° C.
80. El picrato de este compuesto, funde a 148-149° C.  
A. - Reducción con sodio y alcohol.- En 8 c.c. de alcohol absoluto se disuelven 0,7 g. del trimetoxi-1.4.6 naftaleno antes obtenido, y en el espacio de 10 minutos se añaden a la disolución 1,1 g. de sodio metálico finamente cortado, en el refrigerador de reflujo. El líquido color naranja se calienta durante 30 minutos aproximadamente, en un baño a 115-120° C. en estas condiciones, el sodio ha desaparecido. La solución se enfría, se diluye con 10 c.c. de agua e inmediatamente se añaden 10 c.c.
85. de ácido clorhídrico concentrado. La solución se calienta durante 20 minutos en el baño de agua agitando de cuando en cuando; el alcohol se evapora en vacío, se añade algo de agua y el producto se somete cuatro veces a la extracción por medio de eter. La solución eterea se lava tres veces con agua, se evapora hasta reducirla a 5 c.c. y se agita con 5 c.c. de una solución concentrada y recién preparada de bisulfito sódico. Después de 5 minutos se obtiene un precipitado blanco cristalino que después de algún tiempo se aspira y lava con eter. El compuesto
95. de bisulfito, se descompone del modo corriente, obteniéndose
- 100.



dose un rendimiento de 60% de la tetralona deseada, con un punto de fusión de 89-95° C. Por sublimación molecular, se obtiene dimetoxi-5.8 tetralona-2 con un punto de fusión de 99-100° C. Esta substancia se disuelve bien en benceno, en alcohol y éter calientes, y poco en éter de petróleo. La semicarbazona tiene un punto de fusión de 203-207° C., se disuelve bien en cloroformo, cloruro de metileno y metanol y acetona calientes.

B. - Reducción con sodio y alcohol en amoníaco líquido.-

110. En 0,6 c.c. de alcohol se disuelven 0,55 g. de trimetoxi-1.4.6 naftaleno y, mientras se enfría con hielo seco se añaden 10 c.c. de amoníaco líquido. Mientras se agita, se añaden 500 mg. de sodio, y la solución se deja en reposo mientras se enfría durante 5 horas después de la desaparición del color azul. Se deja que el amoníaco se evapore a la temperatura ambiente, y los residuos se separan en vacío. Luego se añade algo de alcohol, 5 c.c. de agua y, finalmente, 5 c.c. de ácido clorhídrico concentrado. Luego la mezcla de reacción se trata como se indica en el apartado A.
- 115.
- 120.

Quando se trata de realizar la reducción antes descrita de la metoxi-6 naftoquinona-1.4 con níquel Raney en solución etérea, no se obtiene el producto deseado. Quando se desea convertir la metoxi-6 naftoquinona-1.4 en la hidroquinona, pasando por el diacetato, se tropieza con la dificultad de que del diacetato solo pueden obtenerse cantidades sin importancia del producto final deseado.

- N O T A . -

130. Habiendo ya descrito ampliamente la naturaleza



- del invento, así como la manera de llevarlo a cabo en la práctica, se hace constar que el procedimiento anteriormente descrito, es susceptible de ligeras variaciones de detalle sin que por ello se altere el principio fundamental del invento. También se hace constar que dicho invento se refiere a una Patente presentada en Holanda con fecha 2 de Octubre de 1948, bajo el número 142.609, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia de este invento y por lo que se solicita Patente de Invención por veinte años en España: "Procedimiento para la fabricación de tetralonas substituídas"; caracterizándose por lo siguiente:
- 135.
- 140.
- 145.
- 150.
- 155.
- 160.
- 1º - Procedimiento para la fabricación de tetralonas substituídas, caracterizado por usarse como material de partida los compuestos que pueden derivarse de la naftoquinona-1.4 reemplazando un átomo de hidrógeno del núcleo aromático, en la posición 5 o 6, por un grupo alcoxi o aciloxi e hidrogenando el compuesto de este modo definido, con níquel Raney en benceno, convirtiendo después los grupos hidroxí, de modo conocido, en grupos substituídos y descomponiendo luego el substituyente del primer núcleo primitivo en un átomo de oxígeno, por hidrogenación parcial.
- 2º - Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1, caracterizado porque el substituyente se encuentra en el núcleo aromático en posición  $\beta$  con respecto al núcleo quinona.
- 3º - Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 2, caracterizado porque por partir de



metoxi-6 naftoquinona-1.4, ésta se convierte, del modo indicado, en dimetoxi-5.8 tetralona-2.

4º - Procedimiento para la fabricación de tetralonas substituídas, caracterizado por la obtención  
165. de metoxi-6 naftohidroquinona-1.4.

5º - Procedimiento para la fabricación de tetralonas substituídas, caracterizado por la obtención de trimetoxi-1.4.6 naftaleno.

6º - Procedimiento para la fabricación de tetralonas substituídas, caracterizado por la obtención  
170. de dialcoxi-5.8 tetralona-2.

7º - Procedimiento para la fabricación de tetralonas substituídas, caracterizado por la obtención de diaciloxi-5.8 tetralona-2.

8º - Procedimiento para la fabricación de tetralonas substituídas, caracterizado por la obtención  
175. de dimetoxi-5.8 tetralona-2.

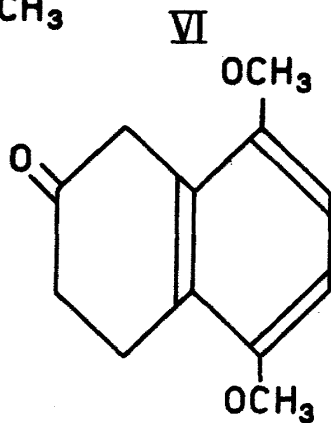
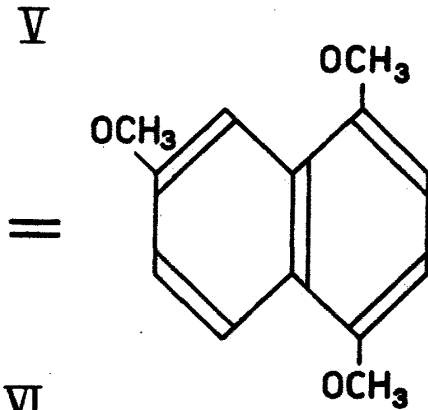
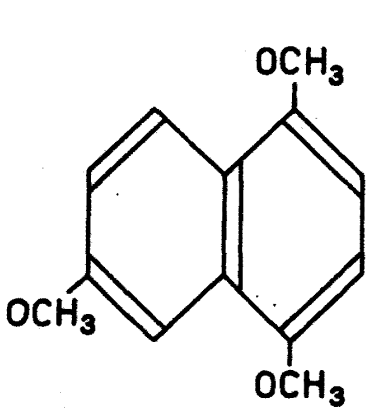
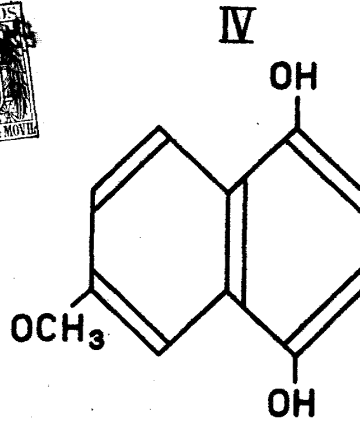
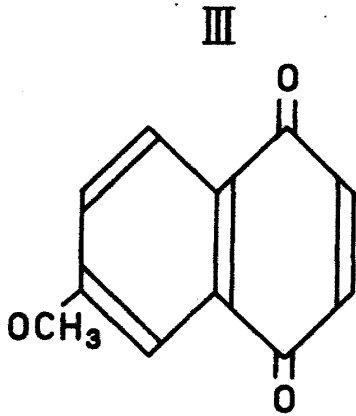
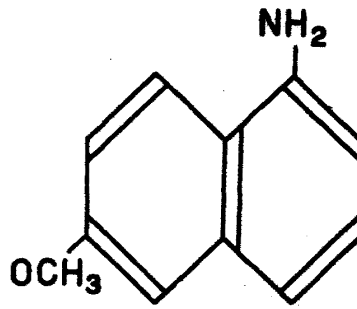
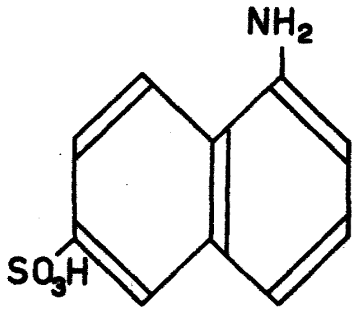
9º - Procedimiento para la fabricación de tetralonas substituídas; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria, que consta de siete  
180. hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 21 de Septiembre de 1949,

N. V. ORGANON

por Poder de D. J. ACEBO

I **18 9796** II



Madrid, 21 de septiembre 1949.

