261668

14 OCT 1960

P.- 19.851

Nº 431 E

261668

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

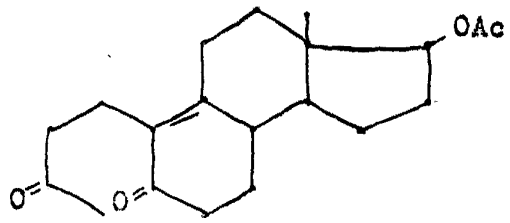
a nombre de LES LABORATOIRES FRANCAIS DE CHIMIOTHERAPIE, entidad francesa, establecida en 35, Boulevard des Invalides, París, Francia, por:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DEL CICLOPENTANONAFTALENO"

==========

El presente invento se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de derivados del ciclopentano-naftaleno.

En su solicitud de patente española 259.015 presentada el 17.6.60, la sociedad solicitante ha descrito un procedimiento de preparación de compuestos $\Delta^{8,9}$ 3-metil 7-ceto 8-(3"-cetobutil) 3,4-[3'-aciloxi ciclopentano (2',1')] octahidronaftalénicos, de fórmula



en la cual Ac representa el radical acilo de un ácido orgánico carboxílico, por hidrólisis mediante ácido sulfúrico, de los compuestos $\Delta^{9,10}$ 3-metil 7-ceto 8-(3"-cloro 2"-butenil) 3,4 [3'-aciloxi ciclopentano (2', 1')] octahidronaftalénicos, derivados de una condensación de los $\Delta^{9,10}$ 3-metil 7-ceto 3,4-[3'-aciloxi ciclopentano (2', 1')] octahidronaftalenos con el 1,3-dicloro 2-buteno. Esta hidrólisis que tenía por resultado la creación de una función cetona sobre la cadena lateral y, al mismo tiempo, hacía desplazarse el doble enlace 9,10 a 8,9, no se conseguía, sin embargo, más que con rendimientos muy mediocres, inferiores a 40 %.

Ahora bien, se acaba de descubrir, y de un modo que no podía preverse en absoluto, que, si se efectúa el paso de los compuestos $\Delta^{9,10}$ 3-metil 7-ceto 8-(3"-cloro 2"-butenil) 3,4 - [3'-aciloxi ciclopentano (2', 1')] octahidronaftalénicos a compuestos $\Delta^{8,9}$ 3-metil 7-ceto 8-(3"-cetobutil) 3,4-[3'-aciloxi ciclopentano (2', 1')] octahidronaftalénicos, en dos tiempos, es decir, si se procede primero a una isomerización de los compuestos $\Delta^{9,10}$ 3-metil 7-ceto 8-(3"-cloro 2"-butenil) 3,4-[3'-aciloxi ciclopentano (2', 1')] octahidronaftalénicos a compuestos $\Delta^{8,9}$ 3-metil 7-ceto 8-(3"-cloro 2"-butenil) 3,4-[3'-aciloxi ciclopentano (2', 1')] octahidronaftalénicos, y se someten a continuación éstos a hidrólisis ácida para obtener los $\Delta^{8,9}$ 3-metil 7-ceto 8-

(3"-cetobutil) 3,4-[3'-aciloxi ciclopentano (2',1')] octahidronaftalenos buscados, el rendimiento global de esta manera de operar es muy superior al del procedimiento inicial y alcanza fácilmente 80 %.

El procedimiento, objeto del invento, cuyas etapas se representan en el esquema adjunto, consiste, pues, en esencia, en isomerizar los compuestos $\Delta^{9,10}$ 3-metil 7-ceto 8-(3"-cloro 2"-butenil) 3,4-[3'-aciloxi ciclopentano -(2',1')] octahidronaftalénicos, I, por medio de agentes ácidos, no hidrolizantes, tales como particularmente el ácido clorhídrico anhidro, y en someter los compuestos $\Delta^{8,9}$ 3-metil 7-ceto 8-(3"-cloro 2"-butenil) 3,4-[3'-aciloxi ciclopentano (2', 1')] octahidronaftalénicos, II, resultantes a la acción de agentes de hidrólisis, como por ejemplo el ácido sulfúrico.

El ejemplo siguiente, que se da a título puramente indicativo, permitirá comprender mejor el invento.

Los puntos de fusión son puntos de fusión instantánea, determinados sobre bloque de Maquenne. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo: Preparación del $\Delta^{8,9}$ 3-metil 7-ceto 8-(3"-cetobutil) 3,4 [3'-benzoxi-ciclopentano (2'1')] octahidronaftaleno, III, Ac = C_6H_5CO.

a) Isomerización

Se disuelven 0,35 gr. de compuesto I, Ac = C_6H_5CO, en 70 cc. de éter anhidro, habiéndose obtenido el compuesto I por condensación del $\Delta^{9,10}$ 3-metil 7-ceto 3,4-[3'-benzoxi ciclopentano (2', 1')] octahidronaftaleno con el 1,3-dicloro 2-buteno en presencia de terc-amilato de sodio, como se ha descrito por la sociedad solicitante en su solicitud de

patente española antes citada Nº 259.015. La solución etérea del compuesto I se adiciona con 60 cc. de una solución de ácido clorhídrico en éter que contiene 56 gr. de ácido clorhídrico seco por litro de éter, y la mezcla reaccional se deja a la temperatura ambiente durante 2 horas y media. Se vierte a continuación en 50 cc. de una solución saturada de bicarbonato sódico, se lava la solución etérea con agua, se seca sobre sulfato sódico, después se evapora a sequedad en vacío. El residuo se redisuelve en 30 cc. de cloruro de metileno, se cromatografía sobre 30 gr. de silicagel y se eluye por el cloruro de metileno al 0,8% de acetona. Rendimiento: 0,30 gr. de una resina incolora constituída por el compuesto II Ac = C_6H_5CO, soluble en la mayoría de los disolventes orgánicos habituales tales como el alcohol, el éter, la acetona, el benceno y el cloroformo, insoluble en el agua y los ácidos o los álcalis diluídos acuosos.

El espectro U.V. indica un máximo a 236 mμ, $E^{1\%}_{1\ cm.}$ = 450 y otro máximo a 250 mμ, $E^{1\%}_{1\ cm.}$ = 303.

Este producto es directamente utilizable para continuar la síntesis.

No está descrito en la bibliografía.

b) Hidrólisis

Se trituran 0,093 gr. de compuesto II, Ac = C_6H_5CO con 0,5 cc. de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se vuelve fluída rápidamente y toma color naranja claro. Después de 5 minutos, se vierte en una mezcla de agua, de bicarbonato sódico y de hielo, y luego se extrae dos veces con 5 cc. de cloruro de metileno. Los extractos se lavan con agua, después se secan sobre sulfato sódico y se evapo-

ran a sequedad en vacío. Se obtiene un residuo de 0,087 gr. constituído por el compuesto III, Ac = C_6H_5CO que se recristaliza en éter para recoger 0,065 gr. de producto que funde a 98º, idéntico en todos los aspectos al producto obtenido por el procedimiento antiguo. Espectro U.V.: máximo a 237-238 m/u, ε = 21300 y a 250 m/u, ε = 16.850. Operando de una manera análoga con el compuesto I, Ac = C_6H_5CO ópticamente activo, se obtiene el compuesto III, Ac = C_6H_5CO, p. de f. 117º, $/\alpha/^{20}_D$ = + 43º (c = 1 %, metanol) cuya preparación ha figurado a título indicativo en la solicitud de la sociedad solicitante Nº 259.016, presentada el 17.6.1960.

Se sobrentiende que el invento no se limita a las modalidades de la puesta en práctica descrita anteriormente. Se pueden emplear, particularmente, los equivalentes técnicos evidentes para el experto, sin apartarse por esto del marco del invento.

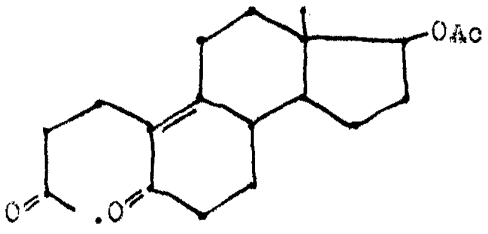
Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 15 de Octubre de 1.959, bajo el número PV - 807.571, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propidad Industrial.

- N O T A -

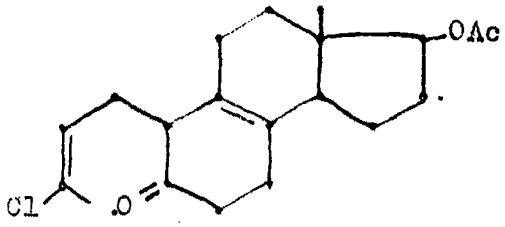
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1º. - Procedimiento de preparación de compuestos $\Delta^{8,9}$ 3-metil 7-ceto 8-(3"-cetobutil) 3,4-[3'-aciloxi ci-

clopentano (2', 1')] octahidronaftalénicos de fórmula:



en la cual Ac representa el radical acilo de un ácido orgánico carboxílico, caracterizado porque se isomerizan los compuestos $\Delta^{9,10}$ 3-metil 7-ceto 8-(3"-cloro 2"-butenil) 3,4-[3'-aciloxi ciclopentano (2', 1')] octahidronaftalénicos, de fórmula:



en la cual Ac tiene la significación arriba indicada, por medio de agentes ácidos no hidrolizantes, y se someten los compuestos $\Delta^{8,9}$ 3-metil 7-ceto 8-(3"-cloro 2"-butenil) - 3,4-[3'-aciloxi ciclopentano (2', 1')] octahidronaftalénicos resultantes, a la acción de agentes de hidrólisis.

2º. - Procedimiento según el punto 1º, caracterizado porque el agente de isomerización es el ácido clorhídrico.

3º. - Procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque el agente de hidrólisis es el ácido sulfúrico.

4º. - Procedimiento de preparación de derivados del ciclopentanonaftaleno.

261668

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de siete hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

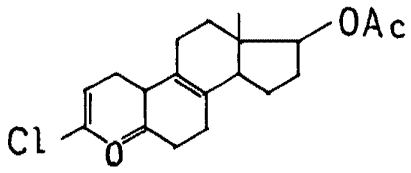
Madrid, 4 OCT. 1961

P. A.
Apoderado de Electra
Por Poder

MIG/ka

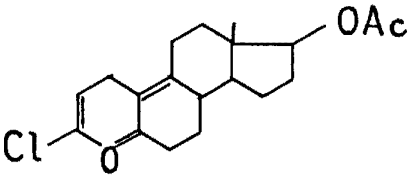
P-19851

LES LABORATOIRES FRANÇAIS DE CHIMIOTHERAPIE. Escala variable. I/I

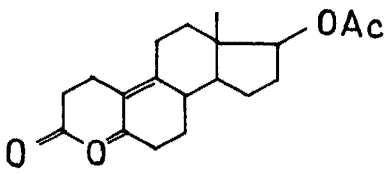


I

261668



II



III