

121



277296

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

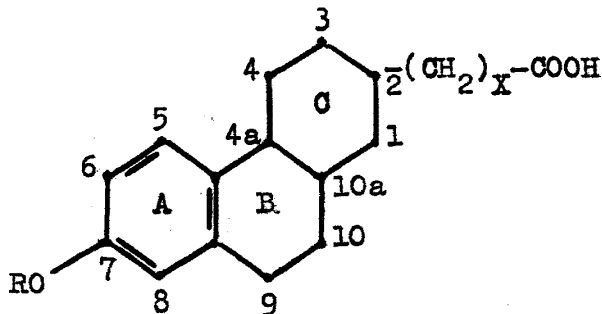
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS  
OCTAHIDROFENANTROICOS", a favor de la firma suiza  
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos ácidos octahidro-  
fenantróicos de la fórmula general

5.



10.



**277296**

en que

R es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y

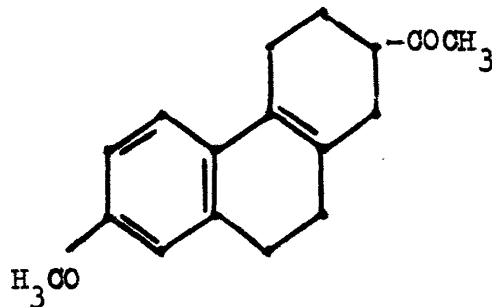
X es el número natural 0 o 1,

5. así como a un procedimiento para su preparación.

Según el procedimiento de este invento, los ácidos de la fórmula general I anterior se preparan convirtiendo un compuesto de la fórmula

10.

15.

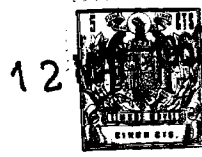


II

20.

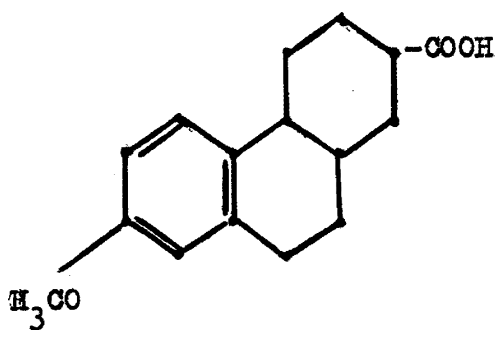
por hidrogenación del enlace doble no aromático y oxidación del grupo acetilo, en un compuesto de la fórmula

25.



277296

5.



III.

10.

15.

y, si se desea, convirtiendo el grupo 2-carboxi en un grupo carboximetilo y/o convirtiendo el grupo 7-metoxi en un grupo hidroxilo por medio de un reactivo escindidor de éter.

20.

Los ácidos de este invento existen en tres formas geométricas, todas las cuales pueden presentarse en dos antipodas ópticas. En particular, existe una serie trans, que puede resolverse en una forma dextrógira y una forma levógira, y dos series cis, cada una de las cuales puede resolverse en una forma dextrógira y una forma levógira.

25.

Los nuevos compuestos de este invento manifiestan actividad antigonadotrópica y/o hipocolesterolémica y son útiles como antigonadotropínicos y/o agentes reductores del colesterol. Los compuestos de este invento pueden manifestar también actividad estrogénica.

30.

Los compuestos de este invento pueden emplearse como medicamentos en forma de preparaciones farmacéuticas que pueden contener los compuestos en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para administración entérica, por ejemplo oral, o parentérica. Pa-



12 MAY

777296

- ra confeccionar las preparaciones, pueden emplearse substancias que no reaccionen con los compuestos, tales como agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, jalea de petróleo
5. o cualquier otro vehículo conocido que se emplee para la preparación de medicamentos. Las preparaciones farmacéuticas pueden tener forma sólida, por ejemplo de pastillas, grageas, supositarios o cápsulas, o forma líquida, por ejemplo de soluciones, emulsiones o suspensiones. Si se desea, pueden estar esterilizadas y/o contener substancias auxiliares, tales como agentes preservadores, agentes estabilizantes, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica, o amortiguadores. Pueden contener también, en combinación, otras substancias de utilidad terapéutica.
- 10.
15. El ácido trans de la fórmula III, o sea el ácido dl-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C trans) puede prepararse a partir del 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidrofenantreno (fórmula II, por ejemplo por:
- 20.
- a) tratamiento de este último compuesto con etilenglicol y ácido p-toluensulfónico en un disolvente inerte, tal como un hidrocarburo aromático; verbigracia benceno, tolueno, etc.;
- 25.
- b) eliminación del agua formada en la reacción por destilación azeotrópica;
- 30.
- c) reducción en amoníaco líquido y a temperatura baja con un metal alcalino, tal como el potasio, y cloruro amónico;



277236

d) hidrólisis con ácido, por ejemplo un ácido mineral acuoso tal como HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HBr, etc., o un ácido orgánico fuerte, tal como el ácido tricloroacético o el ácido oxálico, para obtener dl-2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C trans); y

5. e) reacción de este último compuesto con un agente oxidante, para obtener el ácido dl-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrenocarboxílico (anillos B/C trans).

10. Los agentes oxidantes apropiados incluyen los hipohalitos alcalinos o de metal alcalinotérreo, el permanganato alcalino y el ácido crómico, con preferencia por los hipohalitos alcalinos o de metal alcalinotérreo, tales como el hipoclorito cálcico, el hipobromito sódico, el hipobromito potásico, el hipoyodito lítico, etc. La temperatura de reacción empleada para la oxidación depende de l agente oxidante particular que se emplee. Si se utiliza un hipohalito de metal alcalino, la temperatura de reacción se mantiene por lo general en la escala de 0 a 25°C.

15. Como alternativa, el ácido trans anterior puede prepararse a partir del 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidrofenantreno por:

20. a) reacción de este último compuesto con un agente oxidante tal como el anterior, para obtener ácido 7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidro-2-fenantrenocarboxílico;

25. b) reacción de este compuesto con un agente reductor, tal como el potasio en amoníaco líquido y cloruro amónico;

30.



277296

5. c) seguido por cristalización fraccionada de los productos de la reducción o separación de los ácidos reducidos por formación de sal, por ejemplo con morfolina para obtener la sal morfólica del ácido dl-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C trans), seguido por su descomposición con un ácido mineral fuerte.

10. El ácido intermediario 7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidro-2-fenantrencarboxílico puede obtenerse también por la reacción del 1-vinil-1-hidroxi-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno o el correspondiente dieno preformado, 1-vinil-6-metoxi-3,4-dihidronaftaleno, con un acrilato de alquilo inferior, por ejemplo acrilato de metilo, tratamiento del producto de la reacción con un ácido mineral fuerte e hidrólisis  
15. del producto resultante con un hidróxido alcalino.

20. El ácido dl-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C trans) manifiesta actividad antigonadotrópica y reductora del colesterol en el suero. Se le puede resolver en sus formas dextrógira y levógira por:

25. a) tratamiento con un cloruro de ácido inorgánico, por ejemplo trihaluro fosfórico, pentahaluro fosfórico, oxihaluro fosfórico o haluro de tionilo, para obtener el haluro de ácido bruto;

30. b) reacción del haluro de ácido con l-mentol, para obtener una mezcla de 2 ésteres l-mentílicos diastereoméricos;



277298

- c) cristalización fraccionada en un alcohol inferior, por ejemplo etanol, para obtener el éster *l*-mentílico del ácido dextrógiro;
5. d) hidrólisis de este último compuesto con un agente hidrolizante tal como los hidroxidos alcalinos alcalinófilos, por ejemplo el hidróxido potásico etanólico, el hidróxido sódico metanólico, etc., para formar el ácido d-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico
10. (anillos B/C trans) (este compuesto tiene fuerte actividad antigonadotrópica y fuerte actividad reductora del colesterol en el suero);
- e) cristalización fraccionada, en acetonitrilo, de las aguas madres procedentes de las etapas b) y c), para obtener el éster *l*-mentílico del ácido levógiro; y
15. f) hidrólisis de este último compuesto con un agente hidrolizante, tal como el empleado en la etapa d), para formar el ácido *l*-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C trans) (este isómero carece en esencia de actividad antigonadotrópica y es menor potente como agente reductor del colesterol en el suero que la forma dextrógira anterior).
20. El ácido dl-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C cis, isómero 1) se prepara por reacción de 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidronfenantreno con hidrógeno, en presencia de un catalizador de hidrogenación de metal noble, tal como carbón u óxido de platino
25. paladiados al 10%, para obtener el dl-2-acetil-7-metoxi-1,2,-
- 30.

12 MAY



277296

3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C cis), que se presenta en una mezcla de isómeros geométricos, el isómero 1 (punto de fusión alrededor de 64,5-66°C) y el isómero 2 (punto de fusión alrededor de 84,5-87°C). Se ha comprobado

5. que el isómero 2 puede convertirse en el isómero 1 por tratamiento con un ácido o una base tal como un ácido mineral acuoso o un hidróxido alcalinometálico. El isómero 1 se hace reaccionar luego con un agente oxidante, tal como los que
10. se han expuesto antes, por ejemplo hipobromito sódico, para obtener el ácido dl-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C cis, isómero 1), con punto de fusión alrededor de 222-223°C.

- También se ha comprobado que cuando se trata el
15. dl-2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C cis, isómero 2) con un agente oxidante, se obtiene una mezcla de ácido dl-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C cis, isómero 1) (punto de fusión alrededor de 222-223°C) y ácido dl-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico
20. (anillos B/C cis, isómero 2) (punto de fusión alrededor de 162-164°C).

- Como alternativa, el ácido dl-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C cis, isómero 1) puede obtenerse en forma de una mezcla con el isómero
25. 2 correspondiente si se hidrogena el ácido 7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidro-2-fenantrencarboxílico con un catalizador de metal noble. Los isómeros puros pueden obtenerse de esta mezcla por cristalización fraccionada o por la preparación de la sal morfolínica cristalina del isómero 2, seguida por descomposición
- 30.



277296

12

de esta última con ácido para obtener el isómero 2 puro, y aislamiento del isómero 1 puro de entre las aguas madres de sal morfolínica y acidificadas del isómero 2.

5. El ácido dl-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C cis, isómero 1) manifiesta actividad reductora del colesterol en el suero y actividad antigonadotrópica. El racemato puede resolverse por:

10a) tratamiento con un haluro de ácido inorgánico, tal como el cloruro de tionilo, para obtener el cloruro de ácido bruto;

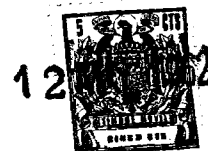
15. b) reacción del cloruro de ácido con ácido l-mandélico en acetonitrilo;

c) cristalización en acetonitrilo del éster l-mandélico resultante del ácido dextrógiro;

20. d) hidrólisis de este último para obtener el ácido dextro-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C cis, isómero 1) (éste enantiómero manifiesta alguna actividad reductora del colesterol en el suero y carece en esencia de actividad antigonadotrópica);

25. e) hidrólisis de las aguas madres del éster l-mandélico anterior del ácido dextrógiro, para obtener el ácido levógiro bruto;

30. f) formación del cloruro de ácido del ácido levógiro como en la etapa a), seguida por tratamiento del cloruro de ácido con ácido d-mandélico para obtener el éster d-mandélico



277296

del ácido levógiro; y

5. g) hidrólisis de este último para obtener el ácido levógiro (el enantiómero levógiro posee potente actividad antigonadotrópica y mayor actividad reductora del colesterol en el suero que el enantiómero dextrógiro).

10. El ácido dl-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C cis, isómero 2) manifiesta actividad antigonadotrópica y reductora del colesterol en el suero. La resolución del racemato puede efectuarse por;

15. a) formación de la sal cinconidínica en un di solvente, de preferencia en acetona;

- b) recristalización de la sal cinconidínica en acetona, para obtener la sal cinconidínica del ácido levógiro;

20. c) tratamiento de la sal del ácido levógiro con un ácido mineral, para obtener el ácido levo-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C cis, isómero 2) (la forma levógira manifiesta alguna actividad reductora del colesterol en el suero, pero en esencia carece de actividad antigonadotrópica);

25. d) tratamiento de las aguas madres de la sal cinconidínica con un ácido mineral, para obtener el ácido dextrógiro bruto;

30. e) tratamiento del ácido dextrógiro bruto con (-efedrina, de preferencia en acetato de etilo, seguido por crista-



277296

lización de la sal *b*-efedrina en acetato de etilo, para dar la sal *f*-efedrina del ácido dextrógiro;

5. f) tratamiento de este último con un ácido mineral acuoso, para obtener el ácido dextro-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C cis, isómero 2) (este enantiómero dextrógiro manifiesta potente actividad antigonadotrópica y es más poderoso que la correspondiente forma levógiro como agente reductor del colesterol en el suero).

15. Los compuestos de la fórmula general I en que R es metilo y x es 1 se preparan a partir de los ácidos correspondientes en que R es metilo y x es 0, por ejemplo;

- a) formando primeramente el haluro de ácido por tratamiento con un haluro de ácido inorgánico;
20. b) añadiéndole diazometano en éter, en frío, para formar la correspondiente diazocetona;
- c) añadiendo una solución de la diazocetona en metanol a un catalizador de plata, tal como el benzoato argéntico o el óxido argéntico, en trimetilamina; y
25. d) tratando el producto de la reacción en un alcohol inferior, tal como el metanol, con una solución acuosa de una base, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino, y
30. e) precipitando el ácido resultante por la adición de un ácido mineral fuerte.



1296

Como alternativa, estos compuestos pueden prepararse a partir de los ácidos correspondientes en que R es metilo y X es O, formando de ellos un éster de alquilo inferior, tal como el éster metílico, por:

5. a) tratamiento con un agente esterificante, por ejemplo diazometano, alcohol metílico, etc.;
- b) tratamiento del éster con un hidruro metálico
10. mixto de metal del grupo I y metal de grupo III, tal como el hidruro de litio y aluminio, para obtener el derivado 2-hidroximetilo;
- c) tratamiento del derivado 2-hidroximetilo con
15. un cloruro de alcansulfonilo inferior, tal como el cloruro de metansulfonilo, en piridina, para obtener el mesilato correspondiente;
- d) conversión del mesilato en el nitrilo correspondiente por tratamiento con un cianuro de metal alcalino, de preferencia en presencia de una cantidad catalítica de yoduro de potasio en un disolvente apropiado, tal como la dimetilformamida, y
- 20.
- e) hidrólisis del nitrilo con, por ejemplo, etilenglicol acuoso, para obtener el ácido correspondiente.
- 25.

Los compuestos de la fórmula general I en que R es H se prepara con facilidad a partir del compuesto correspondiente en que R es metilo, por tratamiento con un reactivo escindidor de éster, tal como el yoduro de hidrógeno en ácido acético o el

30.



77 7296

clorhidrato de piridina.

E J E M P L O 1.

Preparación del ácido dl-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C trans)

5. A. Se hierve en reflujo durante 5 horas, con un separador de agua, una mezcla de 35,74 g de 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidrofenantreno, 17 cc de etilenglicol y 0,25 g de benceno. Luego se lava la solución por dos veces con 50 cc de carbonato sódico y por dos veces con 50 cc de agua. A continuación se seca sobre sulfato sódico y se destila de la capa orgánica, en vacío, el disolvente; el aceite viscoso residual es el etilenacetal cíclico del 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidrofenantreno.
10. Una solución de 30,1 g del etilenacetal cíclico de 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidrofenantreno en 300 cc de éter anhidro se añade, agitando, a una solución de 13,8 g de potasio en 900 cc de amoníaco líquido a -40°. Después de
15. 20. agitar la solución durante 45 minutos, se agregan 23 g de cloruro amónico y se deja evaporar el amoníaco por ebullición mientras se prosigue la agitación.
25. El residuo se trata con hielo, agua y 200 cc más de éter. Se separa la capa etérea y se la lava con agua. Las capas acuosas se lavan con 100 cc de éter. Se combinan las capas etéreas, se secan sobre sulfato sódico y se elimina en vacío el disolvente.
30. Al residuo, disuelto en 300 cc de metanol, se añaden 7,5 g de ácido oxálico y 75 cc de agua y se hierve la mezcla en reflujo durante una hora. Se elimina el metanol en



277298

- vacío, se diluye el residuo con 100 cc de agua y se le extrae en 300 cc de éter. La capa orgánica se separa y se lava con agua. Las capas acuosas se lavan con 100 cc de éter. Las capas orgánicas combinadas se secan con sulfato sódico y se elimina en vacío el disolvente. El residuo, que es el di-2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C trans) se cristaliza en un pequeño volumen de etanol y luego se cristaliza en éter de petróleo; punto de ebullición 83-85°.
- 5.
10. Con 109 g (2,73 moles) de hidróxido sódico y 160 g (1,06 moles) de bromo en 1500 cc de agua se prepara una solución de hidrobromito sódico. A esta solución, enfriada (mezcla refrigeradora de hielo y sal), se añaden agitando 78 g (0,303 moles) (la cantidad adicional se prepara tal como se
15. ha indicado antes) de di-2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C trans) disueltos en 1500 cc de dioxano, con una progresión tal que la temperatura no suba a más de 10°. Una vez terminada la adición, se separa el baño refrigerador y se agita la solución resultante durante una hora
20. a temperatura ambiente. Luego se la concentra en vacío hasta alrededor de una cuarta parte de su volumen original y a continuación se la diluye con 3 litros de agua. Esta solución acuosa se extrae por dos veces con éter y después se enfría hasta 0° y se acidifica a reacción rojo congo con unos 600 cc de ácido
25. clorhídrico 3-n. El producto precipitado se filtra, se lava con agua y se seca, con lo que se obtienen 78,2 g de sólido crudo. Se disuelve este producto en 1 litro de cloroformo caliente, se filtra en celita y se concentra la solución hasta unos 250 cc con adición lenta de acetona. La substancia cristaliza en la
30. solución hirviente, proporcionando 65,8 g de ácido di-7-metoxi-



277296

1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C trans), con punto de fusión alrededor de 241-243°C. La ulterior concentración de las aguas madres proporciona 6,47 g de material que funde a 235-240°. Rendimiento total, 74,27 g (92%).

5.

B. A 3,8 g de 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidro-fenantreno en 150 cc de dioxano purificado, se añade una solución de 2,84 cc de bromo en 150 cc de hidróxido sódico acuoso l-n. Se deja la mezcla en reposo durante 3 horas a temperatura ambiente y luego se la concentra en vacío hasta volumen reducido. A continuación se la diluye con 60 cc de agua y se la extrae por dos veces con 500 cc de éter. La capa acuosa se acidifica con ácido sulfúrico 5-n y el precipitado se separa por filtración, se lava con agua y se seca. Rendimiento: 3,17 g de ácido 7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidro-2-fenantrencarboxílico. Después de dos recristalizaciones en acetona, el punto de fusión es de 184-188° aproximadamente.

10.

15.

En un matraz de 1 litro, provisto de un agitador eficiente y dos torres secadoras (hidróxido potásico) y refrigerado (hielo seco/acetona), se depositan 400 cc de amoníaco líquido y seguidamente 5,0 g de potasio. Después de agitar durante 5 minutos, se añade en el curso de cinco minutos una solución de 2,58 g de ácido 7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidro-2-fenantrencarboxílico en 125 cc de dioxano. Se agita la mezcla durante 25 minutos y luego se descarga el color azul por adición de 10 g de cloruro amónico. Se deja evaporar el amoníaco y se elimina en vacío el disolvente restante. El residuo se trata con 100 cc de ácido clorhídrico 2-n y esta mezcla se extrae por tres veces con éter/cloruro de metileno (2,5:1). Las

20.

25.

30.

12 MAY



277296

capas orgánicas se lavan por dos veces con agua y luego se extraen dos veces con un total de 100 cc de solución normal de hidróxido potásico. Las capas básicas combinadas se enfrían y se acidifican hasta reacción rojo congo con ácido clorhídrico 3-n. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca, con lo que se obtienen 2,44 g de un sólido incoloro, de punto de fusión 208-222°.

5. El sólido incoloro anterior se disuelve en 50 cc de etanol caliente, y a esta solución se añaden 1,1 cc de morfina en 5,6 cc de etanol. La mezcla resultante se concentra hasta 40 cc y luego se enfría hasta temperatura ambiente y se siembra con una pequeña cantidad de la sal morfínica del ácido preparado por el método A. Se deja la mezcla en reposo durante la noche a temperatura ambiente y luego se la enfría y filtra, para obtener 1,41 g de sal morfínica bruta del ácido dl-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C trans), de punto de fusión 136,5-144°.

10. Una solución de la sal morfínica anterior en 60 cc de cloruro de metileno se lava por dos veces con 50 cc de ácido clorhídrico de 2-n y una vez con agua. Las capas orgánicas (lavadas una vez con agua) se combinan, se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro) y se evaporan, con lo que se obtienen 1,09 g de producto bruto, de punto de fusión 233-239°. La cristalización en metanol, da 0,822 g (31,6%) del ácido trans, en forma de un sólido incoloro, con punto de fusión alrededor de 239-242,5°. Otra cristalización en metanol da 0,680 g de producto, de punto de fusión 240-243,5°, que no manifiesta depresión cuando está mezclado con una muestra del producto preparado como en el apartado A anterior.

15. Otra cristalización en metanol da 0,680 g de producto, de punto de fusión 240-243,5°, que no manifiesta depresión cuando está mezclado con una muestra del producto preparado como en el apartado A anterior.

20. Otra cristalización en metanol da 0,680 g de producto, de punto de fusión 240-243,5°, que no manifiesta depresión cuando está mezclado con una muestra del producto preparado como en el apartado A anterior.

25. Otra cristalización en metanol da 0,680 g de producto, de punto de fusión 240-243,5°, que no manifiesta depresión cuando está mezclado con una muestra del producto preparado como en el apartado A anterior.

30. Otra cristalización en metanol da 0,680 g de producto, de punto de fusión 240-243,5°, que no manifiesta depresión cuando está mezclado con una muestra del producto preparado como en el apartado A anterior.



277296

E J E M P L O 2.

Resolución del ácido dl-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C trans)

5. 30 g del ácido dl-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C trans) en 175 cc de benceno se tratan con 100 cc de cloruro de tionilo, y la mezcla resultante se calienta en reflujo durante 1 hora. Luego se enfría la mezcla y se la concentra en vacío hasta sequedad.
10. El residuo se evapora por dos veces en presencia de benceno, para eliminar los últimos vestigios del cloruro de tionilo, El cloruro de ácido bruto resultante, en 75 cc de benceno, se añade rápidamente a una solución de 18,5 g de l-mentil en 50 cc de piridina seca, y la solución resultante se deja reposar durante
15. la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Luego se diluye la solución con 700 cc de agua y se la extrae por tres veces con cloruro de metileno/éter (2,5:1). Las capas orgánicas se lavan por tres veces con ácido clorhídrico 2-n, por dos veces con solución normal de hidróxido sódico y por una vez con agua. Las capas orgánicas combinadas
20. se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro) y se evaporan hasta sequedad, con lo que se obtiene un sólido de color amarillo.
- a) éster l-mentílico del ácido d-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C trans)
- 25.

La cristalización fraccionada en etanol del producto bruto anterior proporciona 7,62 g (33%) del éster l-mentílico del ácido dextrógiro, en forma de un sólido incoloro de

30.



# 277296

punto de fusión 121-122,5°,  $[\alpha]_D^{25} + 24,9^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,06 en dioxano). Otra cristalización en etanol da una muestra pura, de punto de fusión 122-123°,  $[\alpha]_D^{25} + 25,4^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,08 en dioxano).

5.

b) ácido d-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C trans)

10. Se calienta en reflujo, durante 2 horas y en atmósfera de nitrógeno una solución de 6,65 g del éster anterior en 83,5 cc de solución etanólica al 5% de hidróxido potásico. La solución resultante se enfría y luego se evapora hasta sequedad. El residuo se diluye con 700 cc de agua y se lava por dos veces con éter. La capa acuosa se acidifica a continuación hasta reacción rojo congo, con ácido clorhídrico 3-n, y el precipitado resultante se filtra, se seca y se cristaliza en metanol (carbón) para obtener 3,25 g (75%) del ácido dextrógiro en forma de un sólido incoloro, de punto de fusión 248-249,5°,  $[\alpha]_D^{26} + 94,8^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,06 en cloroformo). Otra cristalización en cloroformo/acetona da una muestra pura, de punto de fusión 246-248°,  $[\alpha]_D^{26} + 94,0^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,03 en cloroformo).

15.

20.

25.

c) éster l-mentílico del ácido l-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C trans)

30.

Se concentran los filtrados de la cristalización del éster l-mentílico del ácido dextrógiro (experimento "a") y la cristalización fraccionada de los sólidos en acetonitrilo



proporciona 5,65 g (24,5%) del éster  $\beta$ -mentílico del ácido levógiro, en forma de un sólido incoloro, de punto de fusión 105-108°,  $[\alpha]_D^{25} -93,2^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,11 en dioxano). Dos cristalizaciones más en acetonitrilo dan una muestra pura, de punto de fusión 108-109,5°,  $[\alpha]_D^{25} -95,6 \pm 2^\circ$  (c = 1,00 en dioxano).

d) ácido  $\beta$ -7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C trans)

10.

Se calienta en reflujo durante 2 1/2 horas, en atmósfera de nitrógeno, una solución de 5,108 g del éster anterior (apartado "C") en 64,0 cc de solución etanólica al 5% de hidróxido potásico. Luego se enfría la solución y se la evapora

15.

hasta sequedad. El residuo se diluye con agua y se lava por dos veces con éter. A continuación se acidifica la capa acuosa hasta reacción rojo congo con ácido clorhídrico 3-n. El precipitado resultante se cristaliza una vez en metanol (carbón) y una vez en cloroformo, con lo que se obtienen 1,832 g del ácido levógiro

20.

en forma de un sólido incoloro, de punto de fusión 247,5-249,5°,  $[\alpha]_D^{26} -94,4^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,034 en cloroformo). De las aguas madres se recuperan otros 0,429 g, de punto de fusión 246,5-249,5°  $[\alpha]_D^{24} -93,1^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,06 en cloroformo). Rendimiento total, 2,26 g (67,7%). Otra cristalización en cloroformo/acetona proporciona una muestra pura, de punto de fusión

25.

247-248,5°,  $[\alpha]_D^{25} -95,8^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,03 en cloroformo).



2778

E J E M P L O 3.

Preparación del dl-2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C *cis*, isómeros 1 y 2).

5. A. Se hidrogenan a temperatura ambiente y presión atmosférica, sobre 10,0 g de carbón paladiado al 10%, una solución de 102,5 g de 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidrofenantreno en 3000 cc de acetato de etilo. Después de la absorción de 1 mol de hidrógeno, la rapidez de la hidrogenación disminuye notablemente y la reacción se detiene. Se filtra la mezcla en celita y se la evapora hasta sequedad con lo que se obtiene un aceite incoloro.

10. El residuo oleoso se cristaliza en éter de petróleo para obtener 75,6 g de dl-2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C *cis*, isómero 2), de punto de fusión 84,5-87. La concentración de las aguas madres proporciona 21 g de dl-2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C *cis*, isómero 1), de punto de fusión 65-66°C.

20.

B. Epimerización del isómero 2 en condiciones ácidas

25. A una solución de 12,05 g del isómero 2 en 350 cc de ácido acético glacial, se añaden 12,0 cc de bromuro de hidrógeno al 30% en ácido acético glacial, y la mezcla resultante se deja en reposo durante la noche a temperatura ambiente. Luego se la vierte en 2000 cc de agua y se la extrae con éter, se lava por dos veces con agua, por dos veces con solución al 5% de bicarbonato sódico, por una vez con agua y se seca (NA<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> anhidro). La eliminación del disolvente da un aceite
- 30.



que se cristaliza en éter/hexano, para obtener 8,92 g (74%) de isómero 1 bruto, de punto de fusión 60-66°. Otra cristalización en metanol proporciona 6,02 g de producto, con punto de fusión 66-67°. La cristalización en éter/hexano da una muestra pura, de punto de fusión 64,5-66°.

5.

La semicarbazona del producto tiene un punto de fusión de 226-228°C.

C. Epimerización del isómero 2 en condiciones básicas.

10.

A una solución de 500 mg de isómero 2 en 15 cc de metanol anhidro se añaden 250 mg de metóxido sódico, y la solución resultante se calienta en reflujo durante 2 horas. Luego se la concentra en vacío hasta unos 5 cc y este residuo se diluye con 25 cc de agua. El producto se aísla con cloruro de metileno/éter (2,5:1), se lava con agua, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro) y se evapora, con lo que se obtiene un aceite que cristalizado en éter/hexano proporciona 302 mg (60%) del isómero 1 bruto, de punto de fusión 60-65°.

15.

20.

EJEMPLO 4.

Preparación del ácido dl-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C cis, isómero 1)

25.

Se prepara una solución de hipobromito sódico a base de 7,0 g de hidróxido sódico y 3,5 cc de bromo en 100 cc de agua. A esta solución, enfriada (mezcla refrigeradora de hielo y sal), se añaden agitando 5,0 g de dl-2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C cis, isómero 1), disueltos en 100 cc de dioxano, con una progresión tal (alrededor de 20 minutos) que la temperatura no suba a más de 10°.

30.



277296

- Una vez terminada la adición, se aparta el baño refrigerador y se agita la solución resultante durante 1 1/2 horas a temperatura ambiente. Luego se la concentra en vacío hasta alrededor de 1/3 de su volumen primitivo y se la diluye con 500 cc de agua. Esta solución se extrae por dos veces con éter y luego se acidifica hasta reacción rojo congo con ácido clorhídrico 3-n. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca, con lo que se obtienen 4,98 g de sólido incoloro, con punto de fusión 218,5-222°. Una cristalización en acetonitrilo da 4,25 g (84%) de producto, de punto de fusión 222-223°.

E J E M P L O 5.

- Resolución del ácido dl-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrenocarboxílico (anillos B/C cis, isómero 1)
15. A. Ester del ácido d-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrenocarboxílico (anillos B/C cis, isómero 1) con ácido l-mandélico
20. A una solución del ácido dl, preparado en el ejemplo 4, en 250 cc de benceno, se añaden 160 cc de cloruro de tionilo y la solución resultante se calienta en reflujo durante 1 1/2 horas. Luego se la enfría y se la concentra en vacío hasta sequedad. El residuo se evapora por dos veces en presencia de benceno, para eliminar los últimos vestigios de cloruro de tionilo. Al cloruro de ácido bruto resultante, en 90 cc de acetonitrilo anhidro, se añade una solución de 28,0 g de ácido l-mandélico en 110 cc de acetonitrilo anhidro y se deja la solución en reposo durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtra y se cris-
- 30.



7296

- taliza una vez en acetonitrilo y dos veces con etanol (carbón), con lo que se obtienen 12,77 g del éster *l*-mandélico del ácido dextrógiro, en forma de un sólido incoloro de punto de fusión 200-203°,  $[\alpha]_D^{24} -54,3^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,21 en dioxano). De las
5. aguas madres se recobran otros 1,83 g de punto de fusión 199-202°,  $[\alpha]_D^{25} -52,8 \pm 2^\circ$  (c = 1,19 en dioxano). Rendimiento total, 14,60 g (43%). La cristalización en etanol proporciona una muestra pura, de punto de fusión 202-203,5°,  $[\alpha]_D^{24} -53,9^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,12 en dioxano).
- 10p
- B. Acido d-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C cis, isómero 1).
15. Se calienta en reflujo durante 2 horas, en atmósfera de nitrógeno, una solución de 12,1 g del éster anterior (apartado "A") en 200 cc de hidróxido potásico etanólico al 5%. Luego se enfría la solución y se la evapora hasta sequedad, El residuo se diluye con 600 cc de agua y se lava por dos veces con éter. La capa acuosa se acidifica hasta reacción rojo
20. congo con ácido clorhídrico 3-n, El precipitado resultante se cristaliza una vez en acetonitrilo y una vez en etanol (carbón), con lo que se obtienen 6,10 g (76,5%) del ácido dextrógiro, en forma de un ácido incoloro, de punto de fusión 243,5-246°,  $[\alpha]_D^{23} + 23,9^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,18 en cloroformo). Otra cristalización en etanol proporciona una muestra pura, de punto
25. de fusión 243-245°,  $[\alpha]_D^{23} + 25,4 \pm 2^\circ$  (c = 1,21 en cloroformo).
30. C. Ester del ácido *l*-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C cis, isómero 1) con



277296

ácido d-mandélico

Se combinan los filtrados procedentes de la cristalización del éster l-mandélico del ácido dextrógiro (apartado

5. "A") y se los evapora hasta sequedad. La hidrólisis del residuo resultante con hidróxido potásico alcohólico al 5%, tal como se ha descrito antes, proporciona 21,6 g de sólido crudo. Una cristalización en acetonitrilo da 16,9 g de ácido levógiro bruto, de punto de fusión 233-238°,  $[\alpha]_D^{25} -18,8^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,19 en cloroformo).
10. A una solución de 15,2 g del ácido levógiro bruto anterior en 88 cc de benceno, se añaden 53 cc de cloruro de tionilo, y la mezcla resultante se calienta en reflujo durante 1 1/2 horas. Luego se la enfría y se la concentra en vacío hasta sequedad. El residuo se evapora por dos
15. veces en presencia de benceno, para eliminar los últimos vestigios de cloruro de tionilo. Al cloruro de ácido bruto resultante, en 30 cc de acetonitrilo anhidro, se añade una solución de 9,50 g de ácido d-mandélico en 38 cc de acetonitrilo y se deja reposar la solución durante la noche a temperatura ambiente.
20. El precipitado resultante se filtra y se cristaliza una vez en acetonitrilo, con lo que se obtienen 14,98 g (44%) del éster d-mandélico del ácido levógiro, de punto de fusión 200-203°,  $[\alpha]_D^{23} + 54,2^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,05 en dioxano). La cristalización en etanol da una muestra pura, de punto de fusión 202-203°,
25.  $[\alpha]_D^{24} + 55,4^\circ$  (c = 1,04 en dioxano).

D. ácido l-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C cis, isómero 1)

30. Se calienta en reflujo durante 2 horas, en atmósfera de nitrógeno, una solución de 14,98 g del éster anterior

277296

12



- (apartado "C") en 250 cc de hidróxido potásico etanólico al 5%. Luego se enfría la solución y se la evapora hasta sequedad. El residuo se diluye con 300 cc de agua y se lava por dos veces con éter. La fase acuosa se acidifica hasta reacción rojo congo con ácido clorhídrico 3-n. El precipitado resultante se cristaliza una vez en acetonitrilo y una vez en etanol (carbón), con lo que se obtienen 7,09 g (71,5%) del ácido levógiro en forma de un sólido incoloro, de punto de fusión 243-245,5°,  $[\alpha]_D^{24} -24^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,12 en cloroformo).
10. Otra cristalización en etanol proporciona una muestra pura, de punto de fusión 243-245°,  $[\alpha]_D^{23} -23,9^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,27 en cloroformo).

EJEMPLO 6.

15. Preparación del ácido dl-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C cis, isómero 2)
- A. Por oxidación del 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C cis, isómero 2)
20. con hipobromito

25. Se prepara, a base de 30,8 g de hidróxido sódico y 47,6 g (15,4 cc) de bromo en 425 cc de agua, una solución de hipobromito sódico. A esta solución, enfriada (baño de hielo) se añaden, agitando 22,0 g de dl-2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C cis, isómero 2), disueltos en 425 cc de dioxano, con tal intervalo (alrededor de 20 minutos) que la temperatura no suba a más de 10°. Una vez
30. terminada la adición, se aparte el baño refrigerador y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. A conti-



277296

- nuación se la concentra en vacío hasta 1/ aproximadamente de su volumen primitivo y luego se la diluye con 1800 cc de agua. Esta solución se extrae por dos veces con éter y luego se enfría y acidifica hasta reacción rojo congo con 180 cc
5. de ácido clorhídrico 3-n. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca, con lo que se obtienen 14,85 g de un sólido amarillo, de punto de fusión 139-152°. Dos cristalizaciones en acetónitrilo dan 10,0 g de producto bruto, de punto de fusión 145-162°.
10. A 8,8 g de este producto bruto en 90 cc de ácido acético glacial, se añaden 24 g de zinc, y se calienta la mezcla en reflujo durante 1 hora. La mezcla que ahora resulta se filtra y se evapora hasta sequedad, y el producto se aísla con solución de hidróxido potásico al 10%. Esta solución
15. se acidifica y el precipitado resultante se filtra y se recristaliza en acetónitrilo, con lo que se obtienen 6,16 g (31%) de ácido dl-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C cis, isómero 2) en forma de un sólido incoloro, de punto de fusión 161-164°. La cristalización
20. en acetónitrilo da una muestra pura, de punto de fusión 162-164°.
- B. Por hidrogenación catalítica del ácido 7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidro-2-fenantrencarboxílico
25. A una suspensión de 1400 g de ácido 7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidro-2-fenantrencarboxílico en 18 litros de acetato de etilo, se añaden 155 g de carbón paladiado al 10%, y la mezcla resultante se hidrogena a temperatura ambiente y pre-
- 30.



27 1230

- sión atmosférica hasta que cesa la absorción de hidrógeno. Se filtra la mezcla y se lava bien el catalizador con cloruro de metileno. El filtrado se concentra hasta sequedad y se obtiene así el producto bruto en forma de un sólido incoloro,
5. de punto de fusión alrededor de 141-167°. El producto bruto se disuelve en 16 litros de etanol caliente, y a esta solución se añaden 600 cc de morfolina en 2 litros de etanol. El producto que cristaliza con el reposo se filtra y se obtienen
10. así 1241 g de la sal morfolinica, de punto de fusión 142-145°. (La concentración de las aguas madres da otros 55,3 g de producto, de punto de fusión 143-146°). Rendimiento total, 1306 g (69,5%). La cristalización en etanol da una muestra pura, de punto de fusión 143-146°.
15. Una solución de la sal morfolinica anterior (1240 g) en 12 litros de cloruro de metileno se lava por dos veces con un total de 12 litros de ácido clorhídrico 3-n y una vez con agua. Se seca la capa orgánica ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro) y se la evapora hasta sequedad para formar un sólido que se cristaliza en acetato de etilo para obtener 837 g del ácido  $\delta$ , $\epsilon$ -7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C cis, isómero 2), de punto de fusión 162,5-164,5°. Rendimiento total, 885,4 g (95% de rendimiento de la sal morfolinica, y 66% de rendimiento total en ácido 7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidro-2-fenantroico).
20. Las aguas madres de la sal morfolinica se concentran hasta sequedad y el residuo se disuelve en 8 litros de cloruro de metileno. La solución resultante se lava por tres veces con un total de 3 litros de ácido clorhídrico 3-n. Las capas orgánicas se lavan con agua, se combinan, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro) y se evaporan hasta sequedad. El solido resultante
25. El solido resultante
- 30.



296

se cristaliza por dos veces en etanol y se obtienen así 156 g de ácido dl-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C cis, isómero 1), de punto de fusión 221-223°.

5.

E J E M P L O 7.

Resolución del ácido d,l-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C cis, isómero 2)

10. A. Sal cinconidínica del ácido l-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C cis, isómero 2)

15. A una solución de 40,0 g de ácido d,l-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C cis, isómero 2) en 3 litros de acetona hirviente, se añaden 45,25 g de cinconidina y se concentra la solución hasta unos 2 litros. El producto que cristaliza con el reposo se filtra para obtener 36,05 g de sólido incoloro, con punto de fusión
20. 143-145°. Varias otras cristalizaciones en acetona dan 23,53 g de la sal cinconidínica, de punto de fusión 148,5-150,5°,  $[\alpha]_D^{25} -77,9^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,01 en etanol). Otros 3,28 g, de punto de fusión 147-149°,  $[\alpha]_D^{24} -79,8^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,002 en etanol), se recuperan de las aguas madres. Rendimiento total,
25. 26,81 g (63%). En acetona cristaliza una muestra pura en forma de sólido incoloro, con punto de fusión 148,5-150,5°  $[\alpha]_D^{24} -78,3^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,01 en etanol).

12



977295

B. Acido  $\beta$ -7-metanol-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C cis, isómero 2)

Una solución de la sal cinconidínica anterior

5. (26 g) en 900 cc de cloruro de metileno se lava por dos veces con 500 cc de ácido clorhídrico 2-n y por una vez con agua. La capa orgánica se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro) y se evapora hasta sequedad y el sólido resultante se cristaliza en acetato de etilo para obtener 7,25 g de producto incoloro, con punto de fusión 157-158,5°,  $[\alpha]_D^{24} -60,9^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,01 en cloroformo). De las aguas madres se recuperan otros 2,51 g, con punto de fusión 156,5-158,5°,  $[\alpha]_D^{25} -59,7^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,02 en cloroformo). Rendimiento total de ácido levógiro, 9,76 g (81%). Una cristalización en acetonitrilo proporciona una
10. muestra pura, de punto de fusión 156,5-158,5°,  $[\alpha]_D^{24} -59,4^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,01 en cloroformo).
- 15.

C. Sal  $\beta$ -efedrínica del ácido d-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C cis, isómero 2)

20.

- Se combinan los filtrados procedentes de la cristalización de la sal cinconidínica del ácido levógiro (parte "A") y se los concentra hasta sequedad. La acidificación de la sal resultante con ácido clorhídrico 2-n, en la forma descrita antes, da 16,5 g de ácido dextrógiro bruto, de punto de fusión 150-153°,  $[\alpha]_D^{24} + 49,4^\circ$  (c = 1,01 en cloroformo). A una solución de 15,7 g del ácido dextrógiro bruto en 300 cc de acetato etílico caliente se añaden 11,17 g de  $\beta$ -efedrina.
- 25.
30. El producto que cristaliza con el reposo se filtra y se obtienen



7296

así 21,8 g de sólido incoloro, de punto de fusión 158,5-161,5°. La cristalización en acetato de etilo proporciona 19,83 g (63,7%) de la sal  $\ell$ -efedrina del ácido dextrógiro, de punto de fusión 159-162°,  $[\alpha]_D^{23} + 23,9^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,00 en etanol).

5. Otra cristalización en acetato de etilo da una muestra pura, de punto de fusión 159,5-162,5°,  $[\alpha]_D^{23} + 22,7^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,01 en etanol).

10. D. Acido d-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C cis, isómero 2)

15. Una solución de la sal efedrina anterior (19,2 g) en 500 cc de cloruro de metileno se lava por dos veces con 250 cc de ácido clorhídrico 2-n y por una vez con agua. Se secan las capas orgánicas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro); se las evapora hasta sequedad y el sólido resultante se cristaliza en acetato de etilo, con lo que se obtienen 7,57 g de producto incoloro, de punto de fusión 157-158°,  $[\alpha]_D^{24} + 59,9^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,01 en cloroformo). De las aguas madres se recuperan otros 2,45 g, de punto de fusión 155-157°,  $[\alpha]_D^{23} + 60,5^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,01 en cloroformo). Rendimiento total de ácido dextrógiro, 10,02 g (88%).
20. La cristalización en acetonitrilo da una muestra pura, de punto de fusión 156,5-158°,  $[\alpha]_D^{25} + 60,6^\circ$  (c = 1,01 en cloroformo.)

25.

EJEMPLO 8.

Preparación del ácido dl-7-hidroxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C trans)

30. Una solución de 12,0 g de ácido dl-7-metoxi-1,2,3,4,



27 72 96

- 4a,9,10,10a-octahidro-2-fentantrencarboxílico (anillos B/C trans) en 180 cc de ácido acético glacial y 30 cc de ácido yodhídrico al 55% se calienta en reflujo durante 1 hora. Luego se vierte la mezcla reaccional en 1200 cc de agua, y el precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se cristaliza en metanol acuoso, con lo que se obtienen 10,01 g (88%) de ácido dl-7-hidroxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C trans) en forma de un sólido incoloro, de punto de fusión 205-207,5°. La cristalización en metanol acuoso da una muestra pura, de punto de fusión 206-208°.

EJEMPLO 9.

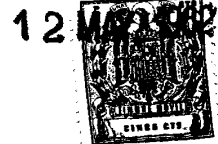
Preparación del ácido dl-7-hidroxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C bis, isómero 1)

15. Una solución de 12,0 g de ácido dl-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C cis, isómero 1) en 180 cc de ácido acético glacial y 30 cc de yoduro de hidrógeno al 55% se calienta en reflujo durante una hora. Luego se vierte la mezcla reaccional en 1200 cc de agua y el precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca, con lo que se obtienen 11,18 g de producto bruto, de punto de fusión 201-207°. Una cristalización en metanol acuoso 1:1 (carbón) da 10,48 g (92%) de ácido dl-7-hidroxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C cis, isómero 1) en forma de un sólido incoloro, de punto de fusión 204-207°.

EJEMPLO 10.

Preparación del ácido dl-7-hidroxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C cis, isómero 2)

30.



27 72 96

- Se calienta en reflujo durante una hora una solución de 6,91 g de ácido dl-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C cis, isómero 2) en 104 cc de ácido acético glacial y 17,3 cc de yoduro de hidrógeno al
5. 55%. Luego se vierte la mezcla reaccional en 800 cc de agua y el precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se cristaliza por dos veces en metanol acuoso para obtener 5,49 g (84%) de ácido dl-7-hidroxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C cis, isómero 2) en forma de
10. prismas incoloros, de punto de fusión 200,5-204°. La cristalización en acetonitrilo y metanol acuoso da una muestra pura, de punto de fusión 200,5-204°

E J E M P L O 11.

15. Preparación del ácido dl-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-fenantreno-2-acético (anillos B/C trans)
- a) Se disuelven en 60 cc de benceno 10,0 g de ácido dl-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico
20. (anillos B/C trans) y se añaden 37 cc de cloruro de tionilo. La mezcla resultante se calienta en reflujo durante 2 horas. Luego se la enfría y se la concentra en vacío hasta sequedad manteniendo la temperatura del baño a menos de 40°. El residuo oleoso se evapora por dos veces en presencia de benceno para
25. eliminar los últimos vestigios de cloruro de tionilo. El cloruro de ácido resultante, en 100 cc de benceno, se añade gota a gota, en el curso de 20 minutos, a una solución enfriada con hielo y agitada en diazometano en 875 cc de éter. Se deja luego calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche. A
30. continuación se concentra en vacío hasta pequeño volumen, se



277296

- filtra y se evapora hasta sequedad, con lo que se obtienen 11 g de dl-2-diazoacetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C trans) en forma de un sólido amarillo, de punto de fusión 93-97° (descomposición). Por cristalización
5. en éter por dos veces, se prepara una muestra pura, de punto de fusión 96,5-99° (descomposición). 11 g de la diazocetona bruta en 320 cc de metanol absoluto se añaden gota a gota y a temperatura ambiente, en un período de una hora, a una solución filtrada de 1,0 g de benzoato de plata en 10 cc de trietil-
10. amina. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos más y luego se la calienta en reflujo durante 10 minutos. A continuación se añade carbón y se filtra la mezcla. Se eliminan los disolventes en vacío y se extrae el residuo con éter/cloruro de metileno (2,5:1), se lava con agua, con
15. solución de bicarbonato sódico al 5%, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro) y se evapora hasta sequedad, con lo que se obtienen unos 10 g de éster bruto, de color amarillo. Este sólido amarillo se disuelve en 85 cc de metanol, al que se añade una solución de
20. 10 g de hidróxido potásico en 10 cc de agua. La mezcla resultante se calienta en reflujo durante 2 1/2 horas y luego se concentra a 25 cc de vacío. El residuo se diluye con 100 cc de agua y se lava con éter. La capa acuosa se acidifica con ácido clorhídrico 3-n y el sólido amarillo resultante se filtra y
25. se lava con agua. Este producto se cristaliza una vez en acetónitrilo, una vez en cloroformo/acetona y una vez en etanol acuoso, para obtener 4,06 g (38,6%) de ácido dl-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno-2-acético (anillos B/C trans).
30. b) Usando un exceso de diazometano en éter, se esterifica una solución de 63,25 g de ácido dl-7-metoxi-1,2,



277295

3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C trans) en 500 cc de metanol frío. Se eliminan los disolventes en vacío y se obtienen así 66 g de éster metílico bruto, de punto de fusión alrededor de 78,5-81,5°C. Recristalización por dos veces una muestra en hexano, se obtiene el éster en forma de agujar incoloras, de punto de fusión 85,5-86°C.

5.

A una solución agitada de 20 g de hidruro de litio y aluminio en 350 cc de éter anhidro se añade a temperatura ambiente una solución de 61 g del éster anterior en 1000 cc de éter. Al cabo de 30 minutos se termina la adición. Se calienta entonces en reflujo la mezcla reaccional durante 30 minutos y luego se la deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. Se descompone con acetato de etilo el exceso de hidruro de litio y aluminio y luego se añade ácido sulfúrico diluido hasta que el precipitado blanco entra en solución. La mezcla se extrae con éter y los extractos etéreos se lavan con agua y solución de bicarbonato sódico al 5%. Se elimina el disolvente y se obtiene así un sólido incoloro, el dl-2-hidroximetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C trans), que se recristaliza en cloruro de metileno/éter para obtener 46,4 g del producto puro, de punto de fusión 94-96°C. La reelaboración de las aguas madres da otros 3,88 g, de punto de fusión 92-94°C. Rendimiento total, 52,8 (92%). Dos otras cristalizaciones en cloruro de metileno/éter da un producto que funde a 94,5°C.

10.

15.

20.

25.

Se enfría a 0°-5°C una solución de 34 g del producto anterior en 100 cc de piridina. A esto se añaden 21,5 g de cloruro de metansulfonilo, y la mezcla resultante se deja reposar durante la noche a 0-5°. Luego se diluye con agua la

30.



277296

- mezcla reaccional y se la extrae por tres veces con una mezcla de éter y cloruro de metileno (2,5:1). Las capas orgánicas se lavan por dos veces con ácido clorhídrico 2-n y por dos veces con solución de bicarbonato sódico al 5%. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporan, con lo que se obtiene un sólido incoloro, que se cristaliza en metanol para obtener 41,05 g del metansulfonato de 2-hidroxi-metil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C trans), de punto de fusión alrededor de 92-94,5°C.
- 5.
10. La concentración de las aguas madres da otros 1,68 g. Rendimiento total, 42,73 g (95,5%). La recristalización en metanol por tres veces proporciona un producto puro, de punto de fusión alrededor de 93,95°C.
- A una solución de 42 g del metansulfonato anterior
15. en 250 cc de dimetilformamida se añade una solución de 29,4 g de cianuro potásico y 1,05 g de yoduro potásico en 85 cc de agua. La mezcla resultante se agita sobre un baño de vapor, durante tres horas y bajo atmósfera de nitrógeno. Luego se la enfría, se la diluye con 2 litros de agua y se la extrae
20. por tres veces con una mezcla de éter/cloruro de metileno (2,5:1) Las capas orgánicas se lavan con agua, con tiosulfato sódico diluido y con solución de bicarbonato sódico al 5%. Luego se combinan las capas orgánicas, se las seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se las evapora, para obtener un sólido de color pardo. Este
25. material bruto se disuelve en benceno y se filtra en 250 g de alúmina neutra. La evaporación del benceno proporciona 30,5 g de dl-2-cianometil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-fenantreno (anillos B/C trans), de punto de fusión 109-111°C. La recristalización en metanol por dos veces, proporciona una
30. muestra pura, de punto de fusión 110-111°C.



277296

- A una solución de 24 g de hidróxido potásico en 35 cc de agua se añaden 24 g del derivado cianometílico anterior y luego 150 cc de etilenglicol. Esta mezcla se calienta en reflujo con agitación enérgica durante 12 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. Luego se la enfría, se la diluye con 1000 cc de agua y se la extrae por dos veces con éter. Seguidamente se filtra la capa acuosa en celita, se la enfría en agua helada y se la esterifica hasta reacción rojo congo con ácido clorhídrico 3-n. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca, con lo que se obtienen 25,3 g (98%) de ácido dl-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-fenantro-2-acético (anillos B/C trans) incoloro, de punto de fusión 160-162°C. La cristalización en metilenglicol/hexano y en acetonitrilo da una muestra pura, de punto de fusión 161-162,5°C.

15.

EJEMPLO 12.

Método alternativo para la preparación de ácido 7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidro-2-fenantrencarboxílico intermedio

20. En un matraz de tres cuellos y 1 litro de capacidad provisto de agitador eficiente, condensador y aparato Dean-Stark, se deposita una solución de 58,8 g de 1-vinil-1-hidroxí-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno bruto en 250 cc de benceno, 29 mg de yodo, 0,25 cc de quinolina y 58 cc de acrilato de metilo. La mezcla agitada se calienta en reflujo durante 6 horas, durante cuyo tiempo se separan 4,7 cc de agua. Luego se enfría la mezcla reaccional hasta temperatura ambiente y se burbujea en la solución, durante un minuto aproximadamente, una corriente de cloruro de hidrógeno gaseoso. La mezcla resultante se deja reposar a temperatura ambiente durante una hora. Luego se lava

30.



27 72 96

la solución una vez con salmuera, dos veces con tiosulfato sódico al 5%, otra vez con salmuera, dos veces con tiosulfato sódico al 5% y por último una vez más con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro) y se evaporan hasta sequedad, con lo que se obtiene un aceite viscoso y oscuro.

5. La destilación proporciona 60,0 g (76,5%) de una mezcla estérica de color amarillo pálido, punto de ebullición 155-165°/0,1 mm y  $n_D^{24}$  1,5782.

10. En lugar de emplear 1-vinil-1-hidroxi-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, la condensación antes descrita con acrilato de metilo puede realizarse también con el dieno preformado, el 1-vinil-6-metoxi-3,4-dihidronaftaleno. Este último se forma a partir del 1-vinil-1-hidroxi-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno por calentamiento, de preferencia en presencia de yodo o de un catalizador ácido.
- 15.

- A una solución de la mezcla estérica anterior en 552 cc de metanol anhidro se añade una solución de 60,0 g de hidróxido potásico en 66 cc de agua y la mezcla resultante se calienta en reflujo (atmósfera de nitrógeno) durante 2 1/2 horas. Luego se la enfría y se la concentra en vacío hasta una cuarta parte aproximadamente de su volumen primitivo. El residuo se diluye con 600 cc de agua y se lava por dos veces con éter. Luego se enfría la capa acuosa y se la acidifica hasta reacción rojo congo con unos 550 cc de ácido clorhídrico 3-n. El precipitado amarillo resultante se filtra, se lava con agua y se seca, con lo que se obtienen 52,0 g de producto bruto. El producto bruto se disuelve en unos 1100 cc de acetona, se concentra hasta unos 350 cc y se cristaliza, para obtener 22,68 g (30,5% de rendimiento total a partir del vinil-naftaleno bruto)
- 20.
- 25.
30. de ácido 7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidro-2-fenantrencarboxílico,

12 MAY.



277296

de punto de fusión 184-188°.

En el procedimiento de este invento es posible introducir variaciones, por parte de los expertos en la especialidad, sin que impliquen salirse de los límites ni del espíritu del in-

5. vento.

= . =



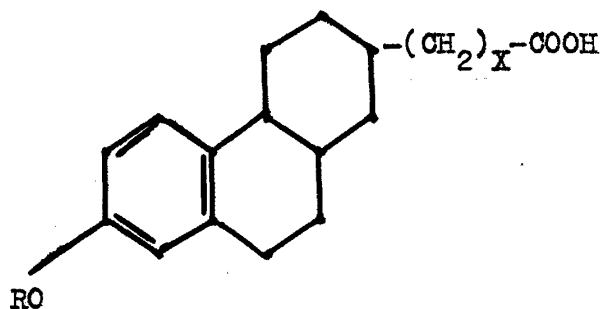
2772

N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente estadounidense n° 109.883 del 15 de mayo de 1.961.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos octahidrofenantroicos, de la fórmula general

5.



10.

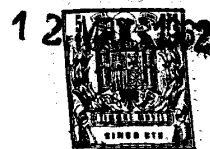
en que

15.

R, es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y  
X es el número natural 0 o 1,

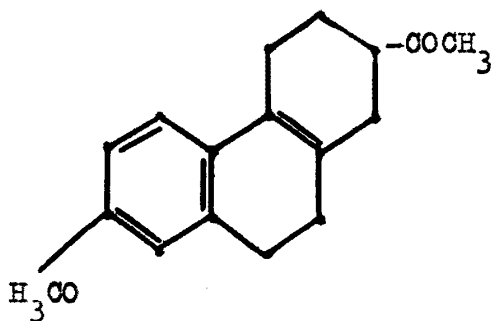
procedimiento que comprende el convertir un compuesto de la fórmula

20.



277296

5.



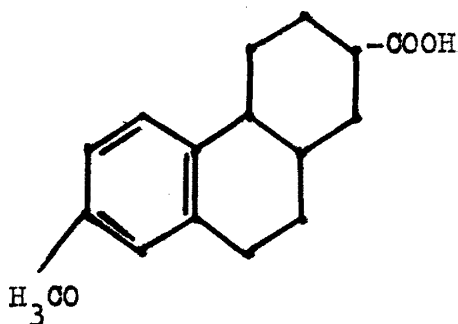
II

10.

por hidrogenación del enlace doble no aromático y oxidación del grupo acetilo, en un compuesto de la fórmula

15.

20.



III

25.

y, si se desea, el convertir el grupo 2-carboxi en un grupo carboximetilo y/o el convertir el grupo 7-metoxi en un grupo hidroxil por medio de un reactivo escindidor de éter.

30.

2. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la etapa de hidrogenación precede a la etapa de oxidación.



27 72 96

3. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que la hidrogenación del enlace doble no aromático se efectúa por medio de hidrógeno activado catalíticamente o con un metal alcalino en amoníaco líquido, y en este último caso el grupo oxo del sustituyente 2-acetilo está presente en forma protegida.
5. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la etapa de hidrogenación sucede a la etapa de oxidación.
10. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 4, caracterizado por el hecho de que el enlace doble no aromático se hidrogena por medio de un metal alcalino en amoníaco líquido.
15. Procedimiento en conformidad con lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por el hecho de que cualquier racemato obtenido se resuelve en los dos antípodas ópticos.
20. Procedimiento en conformidad con lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 y 5, caracterizado por el hecho de que comprende las etapas de hacer reaccionar 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidrofenantreno con un agente oxidante, para formar el ácido 7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidro-2-fenantrencarboxílico, reducir el enlace doble no aromático de este último compuesto con un metal alcalino en amoníaco líquido, tratar el producto reducido con morfolina, para formar la sal
- 25.
- 30.



27 72 96

morfolínica del ácido d,l-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrenocarboxílico (anillos B/C trans) y tratar dicha sal morfolínica con un ácido acuoso.

5. 8. Procedimiento en conformidad con lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que comprende las etapas de tratar 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidrofenantreno con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación de metal noble, para obtener el isómero de punto de fusión más elevado del d,l-2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C cis), y tratar este último compuesto con un agente oxidante, para formar el isómero geométrico de punto de fusión más bajo del ácido d,l-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrenocarboxílico (anillos B/C cis).
- 10.
- 15.

9. Procedimiento en conformidad con lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que comprende las etapas de tratar el 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidrofenantreno con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación de metal noble, equilibrar el producto de hidrogenación con un catalizador elegido en el grupo de las bases y los ácidos fuertes, para obtener el isómero de punto de fusión más bajo del d,l-2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C cis), y oxidar dicho isómero para formar el isómero geométrico, de punto de fusión más elevado, del ácido d,l-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrenocarboxílico (anillos B/C cis).
- 20.
- 25.

30.



1962

277296

10. Procedimiento en conformidad con lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4, caracterizado por el hecho de que comprende las etapas de hidrogenar ácido 7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidro-2-fenantrencarboxílico en presencia de un catalizador de hidrogenación de metal noble, para formar un producto de hidrogenación, tratar dicho producto con morfolina, para producir la sal morfolínica del isómero geométrico de punto de fusión más bajo, tratar dicha sal morfolínica con un ácido y aislar el isómero geométrico de punto de fusión más elevado separándolo de las aguas madres de la sal morfolínica por acidificación.
5. 10. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 6, caracterizado por el hecho de que se usa *l*-mentol para la resolución del ácido *d,l*-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C trans) en sus antípodas ópticos.
15. 20. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 6, caracterizado por el hecho de que se usa ácido *l*-mandélico y ácido *d*-mandélico para la resolución del isómero geométrico, de punto de fusión más elevado, del ácido *d,l*-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-7-fenantrencarboxílico (anillos B/C cis) en los antípodas ópticos.
25. 30. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 6, caracterizado por el hecho de que se usan la cinconidina y la *l*-efedrina para la resolución del isómero geométrico, de punto de fusión más bajo, del ácido *d,l*-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantrencarboxílico (anillos B/C cis) en los antípodas ópticos.

12 MA



277296

14. Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos octahidrofenantroicos.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de cuarenta y cuatro páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 12 de mayo de 1.962.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G.

p. a.

**JAIME ISERN MITALLES**

**P.P.**