



17-216-552

RAN 4380/7

283465

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE 7-METOXI-1,2,3,4,4a,9,10,10a-OCTAHIDROFENANTRENO", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., domiciliada en BASILEA (SUIZA).

MEMORIA DESCRIPTIVA

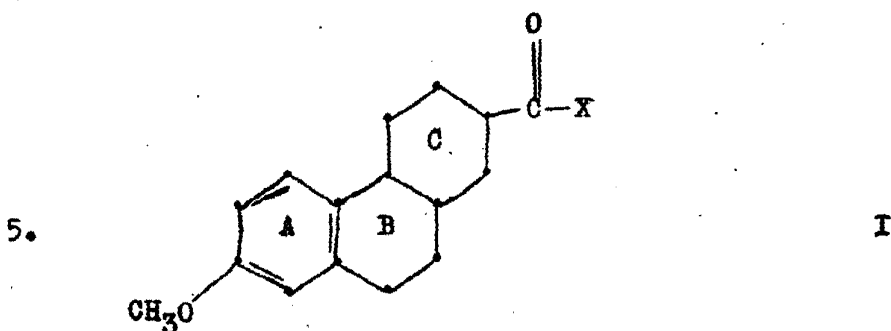
Este invento se refiere a compuestos de 7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno con un grupo carbamilo o un grupo carbamilo substituido en la posición 2, a un procedimiento para su preparación.

5.

El procedimiento de este invento consiste en hacer reaccionar un haluro de ácido de la fórmula

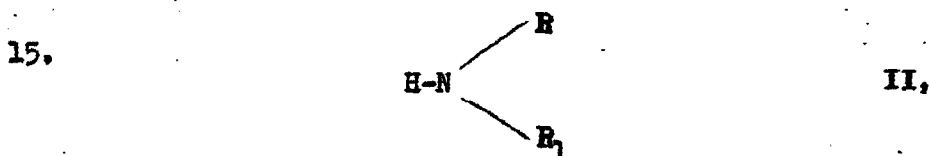


283465



10. en la que X representa un átomo de halógeno, con amoníaco o con una amina primaria o secundaria.

Ejemplos de tales aminas primarias y secundarias son los compuestos de la fórmula general



20. en que R y R₁ representen hidrógeno, un grupo de alquilo inferior, por ejemplo un grupo metilo, etilo o isopropilo, el grupo hidroxí-etilo o un grupo di-alquilo inferior-aminoetilo, por ejemplo el grupo dimetilo o dietilaminoetilo, pero sin ser hidrógeno más de uno de los dos substituyentes

25. R y R₁, o en que R y R₁, tomados juntos, forman con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros, que tiene el átomo de

17 DIC. 1952



- 3 -

283465

nitrógeno como único heteroátomo presente, por ejemplo el anillo piperidínico.

5. Los compuestos obtenidos por el procedimiento de este invento tienen átomos de carbono asimétricos y los diversos estereoisómeros se incluyen dentro del alcance del invento.

10. Los compuestos de partida de la fórmula I pueden obtenerse tratando los ácidos libres respectivos, o sus sales alcalinometálicas, con haluro de oxalilo o un haluro de ácido inorgánico, de preferencia un cloruro o bromuro, por ejemplo el trihaluro fosfórico, el pentahaluro fosfórico, el oxihaluro fosfórico o el haluro de tionilo, por ejemplo PBr_3 , PCl_3 , PCl_5 , $POCl_3$, $SOCl_2$, etc.

15. La conversión del ácido en haluro de ácido por tratamiento con un haluro de ácido inorgánico o haluro de oxalilo se efectúa de preferencia en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo benceno, alquilbencenos, éter, cloroformo, éter de petróleo, etc., preferiblemente a temperatura desde la ambiente hasta la temperatura de reflujo de la mezcla. El haluro de ácido octahidrofenantrénico así obtenido puede aislarse de la manera ordinaria si se desea; pero el aislamiento del haluro de ácido octahidrofenantrénico en forma pura cristalina no es necesario. El

20.

25.

17 DIC.



- 4 -

283465

procedimiento preferido es usar cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo y concentrar la mezcla reaccional en vacio hasta sequedad, para luego añadirla a una solución de una amina en un disolvente orgánico. El disolvente orgánico se elimina de la mezcla reaccional para obtener el producto.

5. Cuando el material de partida para la reacción anterior es el ácido 7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-2-carboxílico isómero (anillos B/C trans), se obtiene un 2-(carbamil o carbamil substituido)-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C trans).
10. Cuando el material de partida es el isómero de punto de fusión más elevado (isómero 1) del ácido 7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-2-carboxílico (anillos B/C cis), el producto es el isómero estereoisométricamente correspondiente del 2-(carbamil o carbamil substituido)-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C cis).
15. Cuando el material de partida es el isómero de punto de fusión más bajo (isómero 2) del ácido 7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-2-carboxílico (anillos B/C cis), se obtiene el isómero estereoisométricamente correspondiente del 2-(carbamil o carbamil substituido)-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno
- 20.



3465

(anillos B/C cis). Normalmente, los estereoisómeros anteriores se emplean como racematos. Sin embargo, si se desea obtener un isómero óptico particular de ellos, es decir, la forma dextrógira o levógira, se emplea el isómero óptico correspondiente del material de partida.

5. Por ejemplo, si se emplea el ácido d-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-2-carboxílico (anillos B/C trans) como material de partida, el producto será el d-2-(carbamil o carbamil substituido)-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C trans).

10. Los nuevos compuestos obtenidos por el procedimiento de este invento manifiestan una, por lo menos, de las actividades siguientes: actividad reductora del colesterol en el suero, actividad antigonadotrópica y actividad estrógena; y son útiles en uno o más de los siguientes conceptos: agente hipocolesterolémico, antigonadotropínico y estrógeno.

15. Estos compuestos pueden usarse como medicamentos en forma de preparaciones farmacéuticas que contengan los compuestos en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para administración entérica, por ejemplo oral, o parentérica. Para confeccio-
- 20.



17 DIC.

383465

- nar 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 o cualquier otro vehículo conocido que se emplee para la
5. preparación de medicamentos. Las preparaciones farmacéuticas pueden tener forma sólida, por ejemplo de comprimidos, grageas, supositorios o cápsulas, o forma líquida,
10. 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
15. para variar la presión osmótica o amortiguadores. También pueden contener, en combinación otras substancias de utilidad terapéutica.
- Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar el
20. invento. Todas las temperaturas se expresan en ellos en grados centígrados.



3465

EJEMPLO 1

Preparación del isómero de punto de fusión superior del
2-carbamil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno
(anillos B/C cis)

5. A una solución de 50 g del isómero de punto de fusión superior del ácido 7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-2-carboxílico (anillos B/C cis) en 2500 cc de benceno, se añaden 170 cc de cloruro de tionilo
10. y se hierve la solución en reflujo durante 2 horas. Se evapora la solución benecénica hasta sequedad, se recoge el residuo en benceno y se vuelve a evaporar la solución para eliminar el exceso de cloruro de tionilo. El intermedio
15. de cloruro de ácido se usa directamente sin ulterior purificación.
- A 0°C, y agitando, se añade despacio una solución de 6,4 g del cloruro de ácido en 50 cc de benceno a 500 cc de éter que contienen 3,9 g de amoníaco. Se agita
20. la mezcla a temperatura ordinaria durante 18 horas, se la vierte en 1 litro de agua y se separan las capas. La capa etérea se lava sucesivamente con solución 1-n de NaOH, solución 2-n de HCl, agua y salmuera. Después de secar y de evaporar el disolvente orgánico, la cristalización
25. de acetonitrilo da 3,9 g del isómero de punto fusión superior del 2-carbamil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C cis), de punto de fusión 204,5-205,5 °.

17 DIC 1952



283465

EJEMPLO 2

5. Preparación del isómero del 2-(N-metilcarbamil)-7-metoxi-
-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C cis)
correspondiente estereoisométricamente al isómero de punto
de fusión superior del ácido 7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-
-octahidrofenantren(anillos B/C cis)-2-carboxílico

10. A 0°C, se añade lentamente una solución de 9 g
del cloruro de ácido preparado en el Ejemplo 1, en 100 cc
de benceno, a 500 cc de éter que contienen 1,6 g de metila-
mina. Se agita la mezcla durante 18 horas, se le añade
un litro de agua y se separan las capas. La capa etérea
15. se lava con agua y con salmuera. Después de secar y de
evaporar el disolvente orgánico, la cristalización del ben-
ceno da 1,6 g de 2-(N-metilcarbamil)-7-metoxi-1,2,3,4,4a,
9,10,10a-octahidrofenantreno (anillo B/C cis), de punto de
20. fusión 195-195,5).



283465

EJEMPLO 3

Preparación del isómero del 2-(N,N-dimetil)-carbamil-7-
-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos

5. B/C cis) correspondiente estereoisométricamente al isómero
de punto de fusión superior del ácido 7-metoxi-1,2,3,4,4a,
9,10,10a-octahidrofenantren (anillos B/C cis)-2-carboxílico

10. A 0°C, se añade lentamente una solución de 25,6 g
del cloruro de ácido preparado en el Ejemplo 1, en 200 cc
de benceno, a 1000 cc de éter que contienen 91,2 g de
dimetilamina. Se agita la mezcla a temperatura ordinaria
durante 18 horas, se añaden 2 litros de agua y se separan
15. las capas. La capa etérea se lava sucesivamente con solu-
ción 1-n de NaOH, con solución 2-n de HCl, con agua y
con salmuera. Después de secar y de evaporar el disolven-
te orgánico, la cristalización a partir del acetonitrilo
da 14,6 g de 2-(N,N-dimetil)-carbamil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,
20. 9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C cis), de punto
de fusión 130-131°.



17 DIC. 1933

33465

EJEMPLO 4

5. Preparación del isómero del 2-(N-propilcarbamil)-7-metoxi-
-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C cis)
correspondiente estereoisométricamente al isómero de punto
de fusión superior del ácido 7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-
-octahidrofenantren(anillos B/C cis)-2-carboxílico

10. A 0°C, se añade despacio una solución de 6,4 g del cloruro de ácido preparado en el Ejemplo 1, en 50 cc de benceno, a 500 cc de éter que contienen 13,5 g de n-propil-
-amina, mientras se agita. La agitación de la mezcla se prosigue a temperatura ordinaria durante 18 horas. Se vierte
15. esta solución en 1 litro de agua y se separan las capas. La capa etérea se lava consecutivamente con solución 1-n de NaOH, con solución 2-n de HCl, con agua y con salmuera. Después de secar y evaporar el disolvente orgánico, la crista-
20. lización a partir del acetonitrilo da 2,7 g de 2-(N-propilcarbamil)-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C cis), de punto de fusión 127-128,5°.



33465

EJEMPLO 5

Preparación del isómero del 2-(N-dietilaminoetilcarbamil)-
-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos

5. B/C cis) correspondiente estereoisométricamente al isómero de
punto de fusión superior del ácido 7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,
10,10a-octahidrofenantren(anillos B/C cis)-2-carboxílico

10. A 0°C, se añade despacio una solución de 10 g del
cloruro de ácido preparado en el Ejemplo 1, en 100 cc de
benceno, a 500 cc de éter que contienen 8,5 g de beta-dietil-
aminoetilamina. Se agita la mezcla a temperatura ordinaria
durante 18 horas, se añade un litro de agua y se separan las
15. capas. La capa etérea se lava consecutivamente con solución
1-n de NaOH, con agua y con salmuera. Después de secar y de
evaporar el disolvente orgánico, la cristalización a partir
de acetona da 6,2 g de 2-(N-dietilaminoetilcarbamil)7-
20. -metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos
B/C cis), de punto de fusión 101-103°.

25.



283465

E J E M P L O 6

Preparación de la sal clorhidrato del 2-(N-dietilaminoetil-
carbamil)-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno

5. (anillos B/C cis) (punto de fusión, 101-103°)

A 4,7 g del producto del Ejemplo 5 en 100 cc de metanol se añaden 30 cc de ácido clorhídrico metanólico 4,7-n. La evaporación del metanol y la cristalización a partir de la acetona da 3,2 g de la sal clorhidrato del producto del Ejemplo 5; punto de fusión, 148-150°.

E J E M P L O 7

15. Preparación del isómero de punto de fusión inferior del
2-carbamil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno
(anillos B/C cis)

20. A una solución de 31 g del isómero de punto de fusión inferior del ácido 7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-2-carboxílico (anillos B/C cis) en 1700 cc de benceno, se añaden 100 cc de cloruro de tionilo y se hierve la solución en reflujo durante 2 horas. Se
25. evapora la solución bencénica hasta sequedad, se recoge el residuo en benceno y se evapora la solución para eliminar



283465

el exceso de cloruro de tionilo. El intermediario de cloruro de ácido se usa directamente sin otra purificación.

5. Se añade despacio, a 0°C, una solución de 8 g de cloruro de ácido en 75 cc de benceno a 750 cc de éter que contienen 4,9 g de amoníaco. Se agita la mezcla a temperatura ordinaria durante 18 horas, se añade un litro de agua y se separan las capas. La capa etérea se lava con agua y con salmuera. Después de secar y de evaporar
10. el disolvente orgánico, la cristalización a partir del acetonitrilo da 5,5 g del isómero de punto de fusión inferior del 2-carbamil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C cis), de punto de fusión 170-171,5°.

15.

EJEMPLO 8

20. Preparación del 2-(N,N-di-beta-hidroxi-etil)-carbamil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C trans)

25. A una solución de 37 g del ácido 7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-2-carboxílico (anillos B/C trans) en 2 litros de benceno, se añaden 140 cc de cloruro de tionilo y se hierve la solución en reflujo durante 2 horas. Se evapora la solución bencé-

17 DIC. 1962



283465

ncia, se recoge el residuo en benceno y se evapora la solución hasta sequedad para eliminar el exceso de cloruro de tionilo. El intermediario de cloruro de ácido se usa directamente sin otra purificación.

5. A 0°C, se añade despacio una solución de 9,9 g del cloruro de ácido en 100 cc de benceno a 500 cc de éter que contienen 11,3 g de dietanolamina. Se agita la mezcla a temperatura ordinaria durante 18 horas, se añade un litro de agua y se separan las capas. La capa etérea se lava con agua y con salmuera. Después de secar y de evaporar el disolvente orgánico, la cristalización a partir del benceno da 4,5 g de 2-(N,N-di-beta-hidroxietil)-carbamil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (Anillos B/C trans), de punto de fusión 111,5-113°.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 9

20. Preparación del 2-(N,N-dietil)-carbamil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C trans)

25. A 0°C, se añade lentamente una solución de 9,9 g del cloruro de ácido preparado en el Ejemplo 8, en 100 cc de benceno, a 500 cc de éter que contienen 7,8 g de dietilamina. Se agita la mezcla a temperatura ordinaria



283465

5. durante 18 horas, se añade un litro de agua y se separan las capas. La capa etérea se lava con solución 1-n de NaOH, con agua y con salmuera. Después de secar y evaporar el disolvente, la cristalización a partir de la acetona da 5,9 g de 2-(N,N-dietil)-carbamil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C trans), de punto de fusión 81-82°.

E J E M P L O 10

10.

Preparación de la piperidida del ácido 7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-2-carboxílico (anillos B/C trans)

15. A 0°C, se añade despacio una solución de 9,9 g del cloruro de ácido preparado en el Ejemplo 8, en 100 cc de benceno, a 500 cc de éter que contienen 9,1 g de piperidina. Se agita la mezcla a temperatura ordinaria durante 18 horas, se añade un litro de agua y se separan las capas.
20. La capa etérea se lava con solución 1-n de NaOH, con agua y con salmuera. Después de secar y de evaporar el disolvente, la cristalización a partir de la acetona da 5,7 g de piperidida del ácido 7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-2-carboxílico (anillos B/C trans), de
25. punto de fusión 100-101°.



170

283400

EJEMPLO 11

Preparación del 2-(N-beta-dietilaminoetilcarbamil)-7-
-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos
B/C trans)

5.

A 0°C, se añade despacio una solución de 10 g del cloruro de ácido preparado en el Ejemplo 8, en 100 cc de benceno, a 500 cc de éter que contienen 8,5 g de

10.

beta-dietilaminoetilamina. La mezcla se agita a temperatura ordinaria durante 18 horas, se añade un litro de agua y se separan las capas. La capa etérea se lava con

15.

solución 1-n de NaOH, con agua y con salmuera. Después de secar y evaporar el disolvente, la cristalización a partir de la acetona da 8,6 g de 2-(N-beta-dietilaminoetilcarbamil)-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C trans), de punto de fusión 137-138°.

20.

EJEMPLO 12

Preparación del 2-carbamil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,
10a-octahidrofenantreno (anillos B/C trans)

25.

A 0°C, se añade despacio una solución de 4,75 g



283435

- de cloruro del ácido 7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-2-carboxílico (anillo B/C trans) preparada según el procedimiento del Ejemplo 8, en 150 cc de benceno, a 500 cc de éter que contienen 4,0 g de amoníaco. Se agita
5. la mezcla a temperatura ordinaria durante 18 horas, se añade un litro de agua y se separan las capas. La capa etérea se lava con solución 1-n de NaOH, con solución 2-n de HCl, con agua y con salmuera. Después de secar y evaporar el disolvente, la cristalización a partir del
10. etanol da 3 g de 2-carbamil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C trans, de punto de fusión 197-197,5°.

15.

E J E M P L O 13

Preparación del 2-(N-metilcarbamil)-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C trans)

20.

- A 0°C, se añade lentamente a 250 cc de éter que contiene 5,08 g de metilamina una solución de 4,75 g de cloruro del ácido 7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-2-carboxílico (anillos B/C trans), preparado
25. según el procedimiento del Ejemplo 8, en 150 cc de benceno. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas,

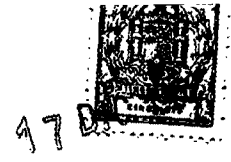


283465

se añade 1 litro de agua y se separa por filtración el material no disuelto que se forma en este momento. Se separa la capa etérea, se la lava con solución 1-n de NaOH, con solución 2-n de HCl y con salmuera. Después de secar y evaporar el éter, se combina el residuo con el material no disuelto, que se ha separado previamente, y el material combinado da, al cristalizar del benceno, 3 g de 2-(N-metilcarbamil)-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C trans), de punto de fusión 187-188°C.

Aunque los ejemplos anteriores se dan para ilustrar la preparación de los isómeros racémicos de este invento (empleándose como mezclas racémicas los materiales de partida ácidos), se entiende que los entípodas ópticos de los compuestos de este invento pueden prepararse efectuando el procedimiento del invento con un isómero ópticamente activo.

El Ejemplo 14 que sigue ilustra la composición de algunas preparaciones farmacéuticas que contienen como ingrediente activo un representante de los compuestos preparados por el procedimiento de este invento, a saber, el d,1-2beta-(N,N-dimetil)-carbamil-7-metoxi-1,2,3,4,4beta,9,10,10abeta-octahidrofenantreno.



17

283465

E J E M P L O · 14

5. a) Una solución para inyectar contiene las cantidades siguientes de las sustancias que a continuación se indican, por cc:

- 2beta-(N,N-dimetil)-carbamil-7-metoxi-1,2,3,4,4beta,9,10,10beta-octahidrofenantreno 1,0 mg
- 10. N,N-dimetilacetamida 0,1 cc
- Etanol 0,1 cc
- Alcohol bencílico 0,015 cc
- 15. Agua para inyección cantidad suficiente para 1,0 cc.

b) Una cápsula de gelatina contiene las cantidades siguientes de las sustancias que a continuación se expresan:

- 20. 2beta-(N,N-dimetil)-carbamil-7-metoxi-1,2,3,4,4beta,9,10,10beta-octahidrofenantreno 1 mg
 - Lactosa 167 mg
 - Almidón de maiz 37 mg
 - 25. Talco 5 mg
-
- 210 mg



283405

c) Un comprimido de 100 mg de peso contiene las cantidades siguientes de las sustancias que a continuación se expresan:

5.	2beta-(N,N-dimetil)carbamil-7-metoxi- -1,2,3,4,4abeta,9,10,10abeta-octahi- drofenantreno	1,0 mg
	Lactosa	50,0 mg
	Almidón de maiz	42,0 mg
10.	Almidón de maiz pregelatinizado	5,0 mg
	Estearato cálcico	<u>2,0 mg</u>
		100,0 mg

15. d) Unos supositorios de 1,3 g de peso cada uno, tienen la composición siguiente:

	2beta-(N,N-dimetil)-carbamil-7- -metoxi-1,2,3,4,4abeta,9,10,10abe- ta-octahidrofenantreno	0,001 g
20.	Cera Wecobee	1,249 g
	Cera carnauba	0,050 g

25. Como ya se ha dicho, los haluros de ácido empleados como materiales de partida en este procedimiento pueden prepararse a partir de los ácidos respectivos. Estos últimos pueden prepararse según los ejemplos que siguen:



283435

E J E M P L O 15.

Preparación del ácido, α -7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-2-carboxílico (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 (véase la patente norteamericana 2.894.958, a favor de Goldberg y col.), 17 cc de etilenglicol y 0,25 g de monohidrato del ácido p-toluensulfónico en 240 cc 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.

20. 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 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.

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



283405

las capas etéreas, se secan sobre sulfato sódico y se elimina en vacío el disolvente.

5. 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 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.
10. Las capas orgánicas combinadas se secan con sulfato sódico y se elimina en vacío el disolvente. El residuo, que es el d, χ 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°.
- 15.

20. 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 ha indicado antes) de d, χ 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C trans) disueltos
25. 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 a temperatura ambiente. Luego
30. se la concentra en vacío hasta alrededor de una cuarta parte

= 23 = 283465



- 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 clorhídrico
5. 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
10. 250 cc con adición lenta de acetona. La sustancia cristaliza en la solución hirviendo, proporcionando 65,8 g de ácido d,1¹-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantren-carboxílico (anillos B/C trans), con punto de fusión alrededor de 241-243°C. La ulterior concentración de las aguas
15. madres proporciona 6,47 g de material que funde a 235-240°. Rendimiento total, 74,27 g (92%).
- 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
20. solución de 2,84 cc de bromo en 150 cc de hidróxido sódico acuoso 1-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
25. 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 184-188º aproximadamente.

- 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 5 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 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 208-222º.

El sólido incoloro anterior se disuelve en 50 cc de etanol caliente, y a esta solución se añaden 1,1 cc de morfolina en 5,6 cc de etanol. La mezcla resultante se concentra hasta 40 cc y luego se enfría hasta temperatura am-



5. biente y se siembra con una pequeña cantidad de la sal morfolínica 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 morfolínica bruta del ácido d,l-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantroncarboxílico (anillos B/C trans), de punto de fusión 136,5-144°.

10. Una solución de la sal morfolínica 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 (Na_2SO_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.

25. E J E M P L O 16.

Resolución del ácido d,l-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-2-carboxílico (anillos B/C trans)

30. 30 g del ácido d,l-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-2-carboxílico (anillos B/C trans) en 175 cc de benceno se tratan con 100 cc de cloruro de



283465

- 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. 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 α -mentol en 50 cc de piridina seca, y la solución resultante se deja reposar durante 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 se secan (Na_2SO_4 anhidro) y se evaporan hasta sequedad, con lo que se obtiene un sólido de color amarillo.
20. a) éster α -mentílico del ácido d-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-2-carboxílico (anillos B/C trans)
25. La cristalización fraccionada en etanol del producto bruto anterior proporciona 7,62 g (33%) del éster α -mentílico del ácido dextrógiro, en forma de un sólido incoloro, de 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
30. una muestra pura, de punto de fusión 122-123°, $[\alpha]_D^{25} \pm$

= 27 =

283465



25,4° ± 2° (c = 1,08 en dioxano).

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

5. 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).
- 10.
- 15.
- 20.

c) éster λ -mentílico del ácido 1-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-2-carboxílico (anillos B/C trans)

25. Se concentran los filtrados de la cristalización del éster λ -mentílico del ácido dextrógiro (experimento "a") y la cristalización fraccionada de los sólidos en acetonitrilo proporciona 5,65 g (24,5%) del éster λ -mentílico
- 30.



= 28 =

283407

- del ácido levógiro, en forma de un sólido incoloro, de punto de fusión 105-108°, α_D^{25} -93,2° ± 2° (c = 1,11 en dioxano). Dos cristalizaciones más en acetonitrilo dan una muestra pura, de punto de fusión 108-109,5°, α_D^{25} -95,6° ± 2° (c = 1,00 en dioxano).
5. d) ácido ~~4~~-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-2-carboxílico (anillos B/C trans)
10. Se calienta en reflujo durante 2 ½ 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 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 en forma de un sólido incoloro, de punto de fusión 247,5-249,5°, α_D^{26} -94,4° ± 2° (c = 1,034 en cloroformo). De las aguas madres se recuperan otros 0,429 g, de punto de fusión 246,5-249,5° α_D^{24} -93,1° ± 2° (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 247-248,5°, α_D^{25} -95,8° ± 2° (c = 1,03 en cloroformo).
- 15.
- 20.
- 25.



17 DIC

283465

EJEMPLO 17.

Preparación del d, ¹2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C cis, isómeros 1 y 2).

5.

A. Se hidrogena 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.

15.

El residuo oleoso se cristaliza en éter de petróleo para obtener 75,6 g de d, ¹2-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 d, ¹2-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 vierte en 2000 cc de agua y se la extrae con éter, se lava por dos veces con agua, por dos



5. veces con solución al 5% de bicarbonato sódico, por una vez con agua y se seca (Na_2SO_4 anhidro). La eliminación del disolvente del disolvente da un aceite 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°.

10.

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

C. Epimerización del isómero 2 en condiciones básicas.

15.

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 (Na_2SO_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°.

20.

25.

E J E M P L O 18.

Preparación del ácido d, (-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-2-carboxílico (anillos B/C cis, isómero 1).

30.

Se prepara una solución de hipobromito sódico a



33465

base de 7,0 g de hidróxido sódico y 3,5 cc de bromo en 100 cc de agua.

5. Esta solución, enfriada (mezcla refrigeradora de hielo y sal), se añaden agitando 5,0 g de d, α -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°. Una vez terminada la adición, se aparta el baño refrigerador y se agita la solución resultante durante 1½ 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.
10. 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°.
- 15.
- 20.

E J E M P L O 19.

25. Resolución del ácido d, α -7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-2-carboxílico (anillos B/C cis, isómero 1).

- A. Ester del ácido d-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-2-carboxílico (anillos B/C cis, isómero 1) con ácido α -mandélico.
- 30.



3465

- A una solución del ácido d, , preparado en el ejemplo 18 en 260 cc de benceno, se añaden 160 cc de cloruro de tionilo y la solución resultante se calienta en reflujo durante 1½ 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 (-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 cristaliza una vez en acetonitrilo y dos veces en etanol (carbón), con lo que se obtienen 12,77 g del éster (-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 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).
25. B. Ácido d-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-2-carboxílico (anillos B/C cis, isómero 1).

30. 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
5. 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 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 de fusión 243-245°, $\alpha_D^{23} + 25,4 \pm 2^\circ$ (c = 1,21 en cloroformo).
- 10.
15. C. Ester del ácido (-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-2-carboxílico (anillos B/C cis, isómero 1) con ácido d-mandélico.
20. Se combinan los filtrados procedentes de la cristalización del éster (-mandélico del ácido dextrógiro (apartado "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
25. 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). Una solución de 15,2 g del ácido levógiro bruto anterior en 88 cc de benceno, se añaden 53 cc de
30. cloruro de tionilo, y la mezcla resultante se calienta



en reflujo durante $1\frac{1}{2}$ horas. Luego se la enfria y se la concentra en vacio 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

5. 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. 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°, $\alpha_D^{23} \pm 54,2^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,05 en dioxano). La cristalización en etanol da una muestra pura, de punto de fusión 202-203°, $\alpha_D^{24} \pm 55,4^\circ$ (c = 1,04 en dioxano).
- 10.
- 15.

D. ácido C_{10} -7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-2-carboxílico (anillos B/C cis, isómero 1)

20. Se calienta en reflujo durante 2 horas, en atmósfera de nitrógeno, una solución de 14,98 g del éster anterior (apartado "C") en 250 cc de hidróxido potásico etanólico al 5%. Luego se enfria 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
- 25.



en cloroformo). Otra cristalización en etanol proporciona una muestra pura, de punto de fusión 243-245°, α_D^{23} -23,9° \pm 2° (c = 1,27 en cloroformo).

E J E M P L O 20.

5.

Preparación del ácido d, (-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-2-carboxílico (anillos B/C cis, isómero 2)

10.

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

15.

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 d, (-2-acetil-7-

20.

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 terminada la adición, se aparta el baño refrigerador y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación se la concentra en vacío hasta 1/3 aproximadamente de su volumen primitivo y luego se la diluye con 1800 cc de agua.

25.

Esta solución se extrae por dos veces con éter y luego se enfría y acidifica hasta reacción rojo congo con 180 cc 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-

30.

-152°. Dos cristalizaciones en acetonitrilo dan 10,0 g de



producto bruto, de punto de fusión 145-162°.

5. 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%.

10. Esta solución se acidifica y el precipitado resultante se filtra y se recristaliza en acetonitrilo, con lo que se obtienen 6,16 g (31%) de ácido d, l-7-metoxi-1,2,3,4,4a, 9,10,10a-octahidro-fenantren-2-carboxílico (anillos B/C cis, isómero 2) en forma de un sólido incoloro, de punto de fusión 161-164°. La cristalización en acetonitrilo da una muestra pura, de punto de fusión 162-164°.

15.

B. Por hidrogenación catalítica del ácido 7-metoxi-1,2,3, 4,9,10-hexahidrofenantren-2-carboxílico.

20. A una suspensión de 1400 g de ácido 7-metoxi-1, 2,3,4,9,10-hexahidrofenantren-2-carboxílico 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 presión 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, de punto de fusión alrededor de 141-167°. El producto bruto se disuelve en 16

25.

30.

litros de etanol caliente, y a esta solución se añaden



17 DIC. 1958

= 37 =

283465

600 cc de morfolina en 2 litros de etanol. El producto que cristaliza con el reposo se filtra y se obtienen así 1241 g de la sal morfolínica, 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°.

Una solución de la sal morfolínica 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 (Na_2SO_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 d, (-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-2-carboxílico (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 morfolínica, y 66% de rendimiento total en ácido 7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidro-2-fenantroico).

Las aguas madres de la sal morfolínica 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 secan (Na_2SO_4 anhidro) y se evaporan hasta sequedad. El sólido resultante se cristaliza por dos veces en etanol



y se obtienen así 156 g de ácido d, α -7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-2-carboxílico (anillos B/C cis, isómero 1), de punto de fusión 221-223°.

5. E J E M P L O 21.

Resolución del ácido d, α -7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-2-carboxílico (anillos B/C cis, isómero 2)

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

15. una solución de 40,0 g de ácido d, α -7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-2-carboxílico (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 143-145°.

20. 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.

25. Rendimiento total, 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).

30.



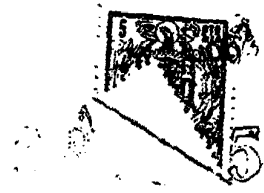
283465

B. Acido β -7-metanol-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-
-fenantren-2-carboxílico (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 (Na₂SO₄ anhidro) y se evapora hasta sequedad y el sólido resultante se cristaliza en acetato de etilo para obtener 7,25 g de producto
10. incoloro, con punto de fusión 157-158,5°, α_D^{24} -60,9° \pm 2° (c = 1,01 en cloroformo). De las aguas madres se recuperan otros 2,51 g, con punto de fusión 156,5-158,5°, α_D^{25} -59,7° \pm 2° (c = 1,02 en cloroformo). Rendi-
15. miento total de ácido levógiro, 9,76 g (81%). Una cristalización en acetonitrilo proporciona una muestra pura, de punto de fusión 156,5-158,5°, α_D^{24} -59,4° \pm 2° (c = 1,01 en cloroformo).

20. C. Sal β -efedrinica del ácido d-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-2-carboxílico (anillos B/C cis, isómero 2)

25. 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°, α_D^{24} + 49,4°
- 30.



- (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 λ -efedrina. El producto que cristaliza con el reposo se filtra y se obtienen
5. 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 λ -efedrina del ácido dextrógiro, de punto de fusión 159-162°, $[\alpha]_D^{23} + 23,9^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,00 en etanol). Otra cristalización en acetato
10. 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).
- D. Ácido d-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-2-carboxílico (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 (Na_2SO_4 anhidro),
20. 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
25. 155-157°, $[\alpha]_D^{23} + 60,5^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,01 en cloroformo). Rendimiento total de ácido dextrógiro, 10,02 g

= 41 =

17 DIC.



283465

(88%). 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).



REIVINDICACIONES

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense N° 160.289 del 18 de diciembre de 1.961.

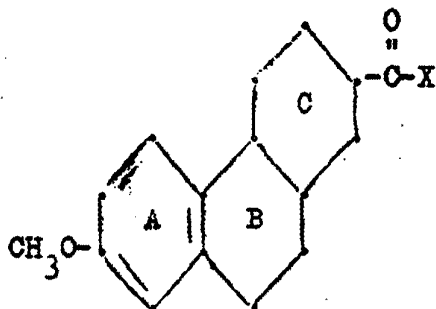
5.

1. Procedimiento para la preparación de compuestos de 7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno con un grupo carbamilo o un grupo carbamilo sustituido en la posición 2, procedimiento que se

10.

caracteriza por el hecho de hacer reaccionar un haluro de ácido de la fórmula

15.



I

20.

en la que X representa un átomo de halógeno,

25.

con amoniaco o con una amina primaria o secundaria.

2. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el haluro de ácido se hace reaccionar con una amina

30.



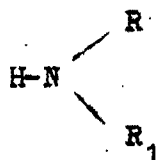
1701

= 43 =

283465

de la fórmula general

5.



II

10.

en la que R y R₁ representan hidrógeno, un grupo de alquilo inferior, el grupo hidroxietilo o un grupo di-alkilo inferior-aminoetilo, siendo hidrógeno uno a lo sumo de los dos substituyentes

15.

R y R₁, o en que R y R₁, tomados juntos, forman con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros, que tiene el átomo de nitrógeno como único heteroátomo presente.

20.

3. Un procedimiento conforme a lo definido en las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por el hecho de que en concepto de aminas primarias se usan la metilamina, la n-propilamina o la dietileminoetilamina.

25.

4. Un procedimiento conforme a lo definido en las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por el hecho de que en concepto de aminas secundarias se usan la dimetilamina, la dietilamina, la dictanclamina o la piperidina.



283465

5. Un procedimiento conforme a lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por el hecho de que se usa un haluro de ácido de la fórmula I cuyos anillos B/C tienen la configuración cis.

10. 6. Un procedimiento conforme a lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por el hecho de que se usa un haluro de ácido que se deriva del isómero de punto de fusión superior del ácido octahidrofenantren-carboxílico (anillos B/C cis).

15. 7. Procedimiento para la preparación de compuestos de 7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 44 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 17 de diciembre de 1.962.

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

20. p. a.

JOSÉ ISERN MORALES
D.º