

325398

PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 2125. 37/KU/MK.

325398



Memoria Descriptiva

sobre

"Procedimiento para la obtención de cassenatos amino-etílicos".

=====

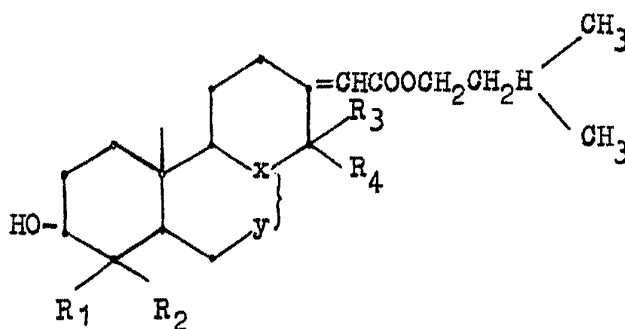
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

=====

La presente invención se relaciona con compuestos alicíclicos y un procedimiento para su producción.

5. La presente invención proporciona ésteres amino-etílicos de fórmula general I,

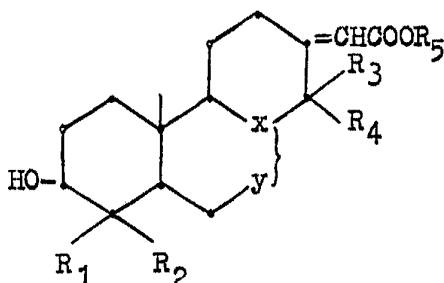
325398



I

en la que cada una de R₁, R₂, R₃ y R₄ significa un átomo de hidrógeno o un radical metilo y \overbrace{x} y \overbrace{y} significa el radical $\text{C}=\text{CH}-$ ó $\text{CH}-\text{CH}_2-$, y sus sales de adición de ácido.

5. La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de los compuestos I y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se somete un compuesto de fórmula general II,



II

10. en la que R₁, R₂, R₃, R₄ y \overbrace{x} y \overbrace{y} tienen los significados arriba indicados y R₅ significa un radical alquilo inferior, a una transesterificación con 3-dimetila

325398₃ -



mino-etanol y el compuesto I resultante se convierte opcionalmente en sus sales de adición de ácido en forma de por si conocida.

5. Como el éster de fórmula general II usado como material inicial tiene un doble enlace semicíclico fácilmente afectado por bases, pueden esperarse transposiciones al usar los catalizadores básicos comunes para el intercambio de radicales éster. Sin embargo, este intercambio de radicales éster puede efectuarse con éxito usando resinas básicas de intercambio de iones húmedas, con tratamiento preliminar. Las resinas básicas de intercambio de iones que pueden usarse son especialmente las que tienen radicales de amonio cuaternario y el tratamiento preliminar consiste en que se agita consecutivamente la resina de intercambio de iones húmeda en la forma OH dos veces con metanol y luego dos veces con 2-dimetilamino-etanol. Después de cada uno de estos tratamientos, se separa la resina de intercambio de iones por filtración y luego se agita nuevamente en estado húmedo o se usa en estado húmedo para el intercambio de radicales éster después de la última filtración.

15. Un método ventajoso para efectuar el procedimiento del invento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula general II con 2-dimetilamino-etanol en presencia de una resina básica de intercambio de iones con tratamiento preliminar, con la adición de 50-120 cc, preferentemente 90 cc de agua por cada molécula-gramo del compuesto II, durante varios días mientras se agita a una temperatura entre los 10° y los 30°C. Luego se separa la resina de intercambio de iones por filtración, se
- 20.
- 25.
- 30.

325398 - 4 -



5. disuelve el filtrado en un disolvente inmiscible con agua, por ejemplo éter, benceno ó cloroformo, se lava primero la solución orgánica con agua y luego se extrae con una solución acuosa helada de un ácido inorgánico fuerte. Puede concentrarse el filtrado a vacío antes de la extracción con un disolvente orgánico.

10. Se alcaliniza este extracto a la fenolftaleína mientras se enfría con hielo y se purifica el compuesto precipitado de fórmula general I en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante cristalización, destilación a presión normal o reducida o en un alto vacío o mediante cromatografía, y luego se convierte opcionalmente en sus sales de adición de ácido por reacción con un ácido orgánico o inorgánico.

15. La transesterificación de un compuesto II con 2-dimetilamino-etanol para dar un compuesto I puede, sin embargo, efectuarse en ciertos casos con otros catalizadores básicos adecuados, por ejemplo hidróxido potásico o litio. Así, por ejemplo, es posible obtener el 3-hidroxi-14-desmetil-casseniato de β -dimetilamino-etilo
20. mediante la transesterificación del 3-hidroxi-14-desmetil-casseniato de metilo o del 3-acetoxi-14-desmetil-casseniato de etilo con 2-dimetilamino-etanol en presencia de hidróxido potásico o litio.

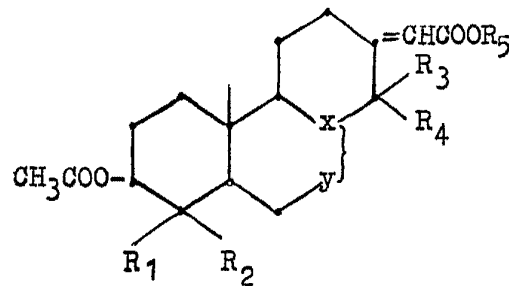
25. Los nuevos ésteres amínicos de fórmula general I producidos de acuerdo con el invento son compuestos básicos que son aceitosos o cristalinos a temperatura ambiente; con ácidos orgánicos o inorgánicos forman sales de adición de ácido que son cristalinas a temperatura
30. ambiente. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la

325398-5-



formación de sales de adición de ácido con los compuestos I: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fumárico, maleico, tartárico y metanosulfónico.

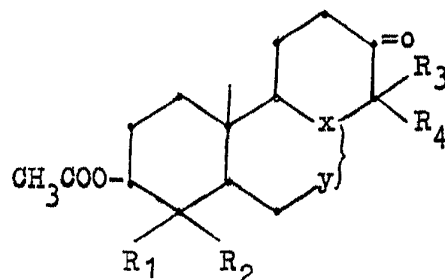
5. Los materiales iniciales de fórmula II son nuevos y forman parte de la presente invención así como el procedimiento para su producción a partir de los compuestos de fórmula general III,



III

10. en la que R_1 a R_5 y x y y tienen los significados arriba indicados, mediante la saponificación parcial en forma de por sí conocida, preferentemente con una solución metanólica o etanólica de potasa cáustica.

Los compuestos de fórmula general III pueden producirse por reacción de una cetona tricíclica de fórmula general IV,



IV

325398

- 6 -



5. en la que R_1 a R_4 y x y tienen los significados arriba indicados, con un alcoxiacetileno inferior en presencia de trifluoruro bórico en un disolvente orgánico, en ausencia de oxígeno, a una temperatura entre los -20° y los 50°C , tal como se describe en nuestra Patente No. La producción de varios de estos compuestos ha sido descrita detalladamente en los siguientes Ejemplos 13 a 21.

10. Los compuestos de fórmula general I tienen un fuerte efecto cardíaco, es decir tienen un efecto inotrópico positivo fuerte sobre el corazón aislado con perfusión de los conejos y gatos. Su toxicidad es relativamente baja en comparación con su efecto. Pueden usarse en la terapia, especialmente en el tratamiento de toda clase de debilidad cardíaca.

15. Los nuevos compuestos pueden usarse por si mismos como productos farmacéuticos o en forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicarse, por ejemplo en forma oral, entérica o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

20. para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;

25. para jarabes : soluciones de azúcar de caña, azúcar invertido y glucosa;

30. para soluciones inyectables : agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales;

325398-7-



para supositorios : aceites naturales o endurecidos y ceras.

5. Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

10. Sin embargo, los compuestos de fórmula general I también pueden usarse como intermedios para la producción de otros compuestos terapéuticamente activos, por ejemplo, reemplazando el átomo de hidrógeno en la posición 3 por otro sustituyente.

La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el asunto.

15. En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado. Los puntos de fusión son corregidos.

Ejemplo 1: 3-hidroxi-4,4,14-desmetil-cassenato de β -dimetil-aminoetilo (rac.).

20. a) 3-hidroxi-4,4,14-desmetil-casseninato de metilo.

Se disuelven 5,0 g (14,3 milimoléculas-gramo) de 3-acetoxi-4,4,14-desmetil-casseninato de etilo en 20 cc de metanol, se añaden 0,9 g de hidróxido potásico, se calienta en un baño de María durante 15 minutos y luego se deja reposar la mezcla a la temperatura ambiente. Después de 2 horas se recoge la mezcla de la reacción en cloruro metilénico, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se reduce de volumen, con lo cual resulta un aceite incoloro que no cristaliza.

30. b) 3-hidroxi-4,4,14-desmetil-cassenato de β -dimetil-



-aminoetilo.

5. Se añaden 6,5 g de resina intercambiadora de iones Dowex 2 - x 4 con tratamiento previo y 0,8 cc de agua a una solución de 3,85 g (13,1 milimoléculas-gramo) de 3-hidroxi-4,4,14-desmetil-cassinato de metilo en 40 cc de 2-dimetilamino-etanol. Después de agitar durante 3 días en una atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente, se separa la resina intercambiadora de iones por filtración, se lava con éter y se concentra el filtrado en un vacío. Se recoge el residuo aceitoso en éter, primero se lava con agua y luego se extrae 3 veces con 50 cc de ácido clorhídrico 2 N helado. Se amoniacaliza el extracto acuoso de ácido clorhídrico mientras se enfría con hielo y se extrae perfectamente con cloruro metilénico. Después de lavar con agua y secar sobre sulfato sódico se concentra, con lo cual se obtiene un aceite incoloro.

Espectro de resonancia magnética nuclear:

- 0,74 y 0,78 ppm singlets para C-CH₃ (3 H)
 2,12 ppm singlet para OH
 20. 2,32 " " " N(CH₃)₂ (6 H)
 2,61 " triplet " N-CH₂- (2 H)
 3,3-4,0 ppm multiplets para CH-OH y C-H (2 H)
 4,22 ppm triplet para O-CH₂ (2 H)
 5,68 " singlet para C=C-H (1 H)

25. Hidrocloruro: Se añade la cantidad calculada de ácido clorhídrico disuelto en éter a una solución del éster en éter mientras se enfría con hielo y se deja reposar la mezcla. Después de 30 minutos se separa la precipitación por filtración, se lava con una pequeña cantidad de éter absoluto y se recristaliza en metanol/acetona,
- 30.

325398 - 9 -



con lo cual se obtienen prismas incoloros con un P.F. de 218-222°.

EJEMPLO 2: 3-hidroxi-4,4-desmetil-14-epi-cassenato de β dimetil-aminoetilo (rac.).

5. a) 3-hidroxi-4,4-desmetil-14-epi-cassenato de metilo.
Se disuelven 5,0 g (13,8 milimoléculas-gramo) de 3-acetoxi-4,4-desmetil-14-epi-cassenato de etilo en 20 cc de metanol con calentamiento, se añaden 0,85 g de hidróxido potásico y se deja reposar la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se recoge la mezcla de la reacción en cloruro metilénico, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se reduce de volumen, con lo cual se obtiene un aceite incoloro que cristaliza al reposar durante un tiempo prolongado. La recristalización en éter/éter de petróleo proporciona agujas finas incoloras con un P.F. de 57-61°.
10. Espectro ultravioleta: máximo a 223,5 μ ($\log \epsilon = 4,22$).
Espectro infrarrojo: inter alia bandas a 3600 cm^{-1} (OH), 1710 cm^{-1} (éster α , β no saturado), 1640 cm^{-1} (C=C conj).
15. Espectro de resonancia magnética nuclear:
0,71 ppm singlet para C-CH₃ (3 H)
1,02 " dublet para CH-CH₃
1,72 " señal para OH
3,70 " singlet para COOCH₃ (3 H)
20. aproximadamente 3,3-3,9 ppm multiplet para CH-OH
" 3,7-4,2 " " " C-H
5,58 ppm singlet para C=C-H (1 H)
25. b) 3-hidroxi-desmetil-14-epi-cassenato de β -dimetil-aminoetilo.
30. Se añaden 6,5 g de resina intercambiadora de iones

325398

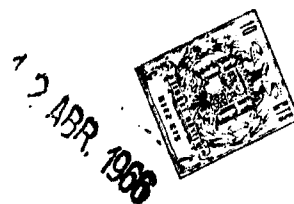
- 10 -

13 ABR. 1968



- Dowex 2 - x 4 con tratamiento previo y 0,9 cc de agua a una solución de 3,3 g (10,8 milimoléculas-gramo) de 3-hidroxi-4,4-desmetil-14-epi-cassenoato de metilo en 35 cc de 2-dimetilamino-etanol. Después de agitar durante 3 días en una atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente, se separa la resina intercambiadora de iones por filtración, se lava con cloruro metilénico y se reduce el volumen de la solución. Se recoge el residuo aceitoso en éter, primero se lava con agua y luego se extrae tres veces con 30 cc de ácido clorhídrico 2 N helado. Se amoniacaliza el extracto acuoso de ácido clorhídrico mientras se enfría con hielo y se extrae perfectamente con cloruro metilénico. Después de lavar con agua y secar sobre sulfato sódico se concentra, con lo cual se obtiene un aceite incoloro el que cristaliza lentamente al reposar. La recristalización en éter/éter de petróleo proporciona hojuelas incoloras con un P.F. de 71-73°.
- Espectro ultravioleta: máximo a 224,5 m μ ($\log \xi = 4,33$).
- Espectro infrarrojo: inter alia bandas a 3580 cm^{-1} (OH), 2780 cm^{-1} (N-CH₃), 1710 cm^{-1} (éster α , β no saturado), 1642 cm^{-1} (C=C conj.).
- Espectro de resonancia magnética nuclear:
- 0,72 ppm singlet para C-CH₃ (3 H)
- 1,02 " dublet para CH-CH₃ (J = 6 cps, 3H)
- 1,87 " señal para OH
- 2,30 " singlet para N(CH₃)₂ (6 H)
- 2,60 " triplet para N-CH₂- (2 H)
- aproximadamente 3,3-3,9 ppm multiplet para CH-OH
- 3,7-4,3 " " " C - H

325398 - 11 -



4,20 ppm triplet para O-CH₂- (2 H)

5,62 " singlet para C=C-H (1 H)

- Hidrocloruro: Se añade la cantidad calculada de una solución 2 N de ácido clorhídrico en éter a una solución del éster en éter mientras se enfría con hielo y se deja reposar la solución. Después de 30 minutos se separa la precipitación por filtración, se lava con una pequeña cantidad de éter y se recristaliza en metanol/acetona, con lo cual se obtienen hojuelas incoloras con un P.F. de 241-242° (descomp.).

EJEMPLO 3: 3-hidróxi-4,4-desmetil-14-metil-7,8-dehidro-
cassenato de β-dimetil-aminoetilo (rac.).

- A) Producción a partir de 3-hidróxi-4,4-desmetil-14-metil-7,8-dehidro-cassenato de metilo.
15. a) 3-hidróxi-4,4-desmetil-14-metil-7,8-dehidro-cassenato de metilo.

- Se disuelven 5,0 g (13,3 milimoléculas-gramo) de 3-acetoxi-4,4-desmetil-14-metil-7,8-dehidro-cassenato de metilo en 15 cc de metanol con calentamiento, se añaden 0,85 g de hidróxido potásico y se deja reposar la mezcla a la temperatura ambiente. Después de 4 horas se recoge la mezcla en cloruro metilénico, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se reduce de volumen. La cristalización en éter/éter de petróleo proporciona prismas incoloros con un P.F. de 80-85°.

- Espectro ultravioleta: máximo a 222 m μ (log ζ = 4,22).
Espectro infrarrojo: inter alie bandas a 3600 cm⁻¹ (OH), 1710 cm⁻¹ (éster α, β no saturado), 1650 cm⁻¹ (C=C), 1632 cm⁻¹ (C=C conj.).
30. Espectro de resonancia magnética nuclear:

325398

- 12 -



0,69, 1,26, 1,29 ppm singlets para C-CH₃ (3 H cada uno)

1,76 ppm señal para OH

aproximadamente 3,3-3,9 ppm multiplets para CH-OH y C-H (2 H)

3,74 ppm singlet para COOCH₃ (3 H)

5. 5,66 ppm multiplet para C=C-H (1 H)

5,82 ppm singlet para C=C-H (1 H).

b) 3-hidroxi-4,4-desmetil-14-metil-7,8-dehidro-cassenato de β-dimetil-aminoetilo.

- Se añaden 5 g de resina intercambiadora de iones Dowex 2 - x 4 con tratamiento previo y 0,7 cc de agua a una solución de 2,61 g (8,2 milimoléculas-gramo) de 3-hidroxi-4,4-desmetil-14-metil-7,8-dehidro-cassenato de metilo en 30 cc de 2-dimetilamino-etanol. Después de agitar durante 3 días en una atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente, se separa la resina intercambiadora de iones por filtración, se lava con éter y se concentra el filtrado en un vacío. Se recoge el residuo aceitoso en éter, se lava primero con agua y luego se extrae 3 veces, cada vez con 50 cc de una solución 2 N de ácido tartárico. Se amoniacaliza el extracto de ácido tartárico mientras se enfría con hielo y se extrae perfectamente con cloruro metilénico. Después de lavar con agua y secar sobre sulfato sódico, se concentra, con lo cual se obtiene un aceite incoloro.

25. Espectro de resonancia magnética nuclear:

0,68 ppm singlet para C-CH₃ (3 H)

1,24 " " " " "

1,27 " " " " "

1,83 " " " OH

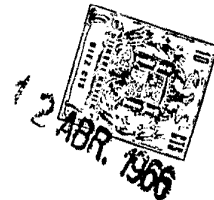
30. 2,28 " " " N(CH₃)₂ (6 H)

325398 - 13 -



- 2,58 ppm triplet para N-CH₂- (2 H)
aproximadamente 3,3-3,9 ppm multiplets para CH-OH y C-H (2 H)
4,18 ppm triplet para O-CH₂- (2 H)
5,55 ppm multiplets para C=C-H (1 H)
5,75 ppm singlet " " "
5. Hidrocloruro: Se añade la cantidad calculada de una solución de ácido clorhídrico en éter a una solución del éster en éter mientras se enfría con hielo y se deja reposar la mezcla. Después de 30 minutos se separa la precipitación por filtración, se lava con una pequeña cantidad de éter absoluto y se recristaliza en metanol/acetona, con lo cual se obtienen hojuelas incoloras con un P.F. de 207-209° (descomp.).
- 10.
15. B) Producción a partir de 3-hidroxi-4,4-desmetil-14-metil-7,8-dehidro-cassinato de etilo.
a) 3-hidroxi-4,4-desmetil-14-metil-7,8-dehidro-cassinato de etilo.
Se disuelven 3,5 g (9,4 milimoléculas-gramo) de 3-acetoxi-4,4-desmetil-14-metil-7,8-dehidro-cassinato de etilo en 210 cc de etanol, se añaden 0,70 g (12,5 milimoléculas-gramo) de hidróxido potásico y se deja reposar la mezcla durante la noche a la temperatura ambiente. Se reduce cuidadosamente el volumen de la mezcla de la reacción y se recoge el residuo en cloruro metilénico. Después de lavar y secar sobre sulfato sódico, se concentra con lo cual se obtiene un aceite incoloro.
- 20.
25. Espectro de resonancia magnética nuclear:
0,70, 1,25, 1,28 ppm singlets para C-CH₃
1,28 ppm triplet para CH₂-CH₃
30. 2,01 " singlet para OH

325398 14 -



3,3-3,9 ppm multiplets para C-H y CH-OH (2 H)

4,16 ppm cuartet para $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ (2 H)

5,59 " multiplet para C=C-H (1 H)

5,75 " singlet para " "

5. b) 3-hidroxi-4,4-desmetil-14-metil-7,8-dehidro-cassena-
to de 2-dimetilamino-etilo.

Se añaden 6,5 g de resina intercambiadora de iones Dowex 2 - x 4 con tratamiento previo y 0,9 cc de agua a una solución de 3,1 g (9,3 milimoléculas-gramo) de 3-hidroxi-4,4-desmetil-7,8-dehidro-14-metil-cassena-
to de etilo en 35 cc de 2-dimetilamino-etanol. Después de agitar durante 3 días en una atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente, se separa la resina intercambiadora de iones por filtración, se lava con éter y se concentra el filtrado en un vacío. Se recoge el residuo aceitoso en éter, se lava primero con agua y se extrae luego 3 veces, cada vez con 50 cc de una solución 2 N de ácido tartárico. Se amoniacaliza el extracto de ácido tartárico mientras se enfría con hielo y se extrae perfectamente con cloruro metilénico. Después de lavar con agua y secar sobre sulfato sódico se concentra, con lo cual se obtiene un aceite incoloro.

10.

15.

20.

EJEMPLO 4: 3-hidroxi-4,4-desmetil-14-metil-cassenate de
 β -dimetil-aminoetilo (rac.).

25. a) 3-hidroxi-4,4-desmetil-14-metil-cassenate de metilo.

30.

Se disuelven 2,98 g (7,9 milimoléculas-gramo) de 3-acetoxi-4,4-desmetil-14-metil-cassenate de etilo en 30 cc de metanol con la adición de 10 cc de cloruro metilénico, se añaden 4,0 cc de una solución 2 N de hidróxido potásico en metanol y se deja reposar la solución

325398-15-



12 ABR. 1966

durante la noche a la temperatura ambiente. Se recoge la mezcla de la reacción en cloruro metilénico, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra, con lo cual se obtiene un aceite incoloro.

5. b) 3-hidroxi-4,4-desmetil-14-metil-cassenato de β -dimetil-aminoetilo.

10. Se añaden 5 g de resina intercambiadora de iones Dowex 2 - x 4 con tratamiento previo y 0,7 cc de agua a una solución de 2,5 g (7,8 milimoléculas-gramo) de 3-hidroxi-4,4-desmetil-14-metil-cassenato de metilo en 25 cc de 2-dimetilamino-etanol. Después de agitar durante 3 días en una atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente, se separa la resina intercambiadora de iones por filtración, se lava con cloruro metilénico y se concentra el filtrado en un vacío. Se recoge el residuo en éter, se lava primero con agua y se extrae luego 3 veces con 50 cc de una solución 2N de ácido tartárico. Se amoniacaliza el extracto de ácido tartárico mientras se enfría con hielo y se extrae perfectamente con cloruro metilénico. Después de lavar con agua y secar sobre sulfato sódico se concentra. La cristalización en éter/éter de petróleo proporciona prismas incoloros con un P.F. de 70-75°.
- 15.
- 20.

Espectro ultravioleta: máximo a 224 m μ ($\log \xi = 4,24$).

25. Espectro infrarrojo: inter alia bandas a 3600 cm^{-1} (OH), 2760 cm^{-1} (NCH₃), 1710 cm^{-1} (éster α , β no saturado), 1635 cm^{-1} (C=C conj.).

Espectro de resonancia magnética nuclear:

- 0,72, 1,02, 1,10 ppm singlets para C-CH₃ (3 H cada uno)
30. 1,89 ppm señal para OH



- 2,34 ppm singlet para $N(CH_3)_2$ (6 H)
 2,63 ppm triplet para $N-CH_2-$ (2 H)
 aproximadamente 3,4-4,1 ppm multiplets para $CH-OH$ y
 $C-H$ (2 H)
5. 4,25 ppm triplet para $O-CH_2-$ (2 H)
 5,79 ppm singlet para $C=C-H$ (1 H)
- Hidrocloruro: Se añade la cantidad calculada de una solución de ácido clorhídrico en éter a una solución del éster en éter y se deja reposar la mezcla. Después de
10. 30 minutos se separa la precipitación por filtración, se lava con una pequeña cantidad de éter absoluto y se cristaliza en metanol/acetona, con lo cual se obtienen hojue las incoloras con un P.F. de $248-250^\circ$ (descomp.).
- EJEMPLO 5: 3-hidroxi-4,4-desmetil-14-metil-8-epi-cas-
 15. nato de β -dimetil-aminoetilo (rac.).
- a) 3-hidroxi-4,4-desmetil-14-metil-8-epi-cas-
metilo.
- Se disuelven 0,81 g (2,15 milimoléculas-gramo) de
20. 3-acetoxi-4,4-desmetil-14-metil-8-epi-cas-
- en 15 cc de metanol, se añaden 1,2 cc de una solución
- 2 N de hidróxido potásico en metanol y se deja reposar
- la mezcla durante la noche a la temperatura ambiente. Se
- reduce cuidadosamente el volumen de la mezcla de la reac-
25. ción, se recoge el residuo en cloruro metilénico, se la-
- va con agua, se seca sobre sulfato sódico y se reduce de
- volumen, con lo cual se obtiene un aceite incoloro.
- Espectro ultravioleta: máximo a $223 \text{ m } \mu$ ($\log \epsilon = 4,14$).
- Espectro infrarrojo: inter alia bandas a 3580 cm^{-1} (OH),
 1705 cm^{-1} (éster α , β no saturado), 1635 cm^{-1} ($C=C$ conj.).
30. Espectro de resonancia magnética nuclear:

325398 - 17 -



0,80, 1,03, 1,06 ppm singlets para C-CH₃ (3 H cada uno)
1,73 ppm señal para OH
3,70 " singlet para COOCH₃ (3 H)
5,65 " " " C=C-H (1 H).

5. b) 3-hidroxi-4,4-desmetil-14-metil-8-epi-cassenato de 2-dimetil-aminoetilo.

Se añaden 1,5 g de resina intercambiadora de iones Dowex 2 - x 4 con tratamiento previo y 0,2 cc de agua a una solución de 0,62 g (1,92 milimoléculas-gramo) de 3-hidroxi-4,4-desmetil-14-metil-8-epi-cassenato de metilo en 8 cc de 2-dimetilamino-etanol. Después de agitar durante 3 días en una atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente, se separa la resina intercambiadora de iones por filtración, se lava con éter y se concentra el filtrado en un vacío. Se recoge el residuo aceitoso en éter, primero se lava con agua y luego se extrae 3 veces, cada vez con 10 cc de una solución 2 N de ácido tartárico. Se amoniacaliza el extracto de ácido tartárico mientras se enfría con hielo y se extrae con cloruro metilénico. Después de lavar con agua y secar sobre sulfato sódico, se concentra, con lo cual se obtiene un aceite incoloro.

Espectro ultravioleta: máximo a 224 m μ ($\log \epsilon = 4,12$).
Espectro infrarrojo: inter alia bandas a 3630 cm⁻¹ (OH), 2800 cm⁻¹ (NCH₃), 1710 cm⁻¹ (éster α , β no saturado), 1635 cm⁻¹ (C=C conj.).

Espectro de resonancia magnética nuclear:
0,80, 1,03, 1,15 ppm singlets para C-CH₃ (3 H) cada uno
1,94 ppm señal para OH
2,31 " singlet para N(CH₃)₂ (6 H)

325398-



2,61 ppm triplet para $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ (2 H)

aproximadamente 3,1-3,8 ppm multiplets para C-H y CH-OH
(2 H)

4,21 ppm triplet para $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ (2 H)

5. 5,69 " singlet " C=C-H (1 H)

Hidrocloruro: Se añade la cantidad calculada de una solución de ácido clorhídrico en éter a una solución del éster en éter mientras se enfría con hielo y se deja reposar la mezcla. Después de 30 minutos se separa la precipitación por filtración, se lava con una pequeña cantidad de éter absoluto y se cristaliza de metanol/acetona, con lo cual se obtienen prismas incoloros con un P.F. de 220-222° (descomp.).

10. EJEMPLO 6: 3-hidroxi-14-desmetil-cassenato de β -dimetil-aminoetilo (rac.).

a) 3-hidroxi-14-desmetil-cassenato de metilo.

Se disuelven 3,5 g (9,3 milimoléculas-gramo) de 3-acetoxi-14-desmetil-cassenato de etilo en 50 cc de metanol con la adición de 10 cc de cloruro metilénico, se añaden 0,58 g de hidróxido potásico y se deja reposar la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se recoge la mezcla de la reacción en cloruro metilénico, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se reduce de volumen, con lo cual se obtiene un aceite incoloro.

20. b) 3-hidroxi-14-desmetil-cassenato de β -dimetil-amino etilo.

Se añaden 6 g de resina intercambiadora de iones Dowex 2 - x 4 con tratamiento previo y 0,8 cc de agua a una solución de 2,84 g (8,9 milimoléculas-gramo) de

325398₁₉ -



- 3-hidroxi-14-desmetil-cassenato de metilo en 30 cc de 2-dimetilamino-etanol. Después de agitar durante 3 días en una atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente, se separa la resina intercambiadora de iones por filtración, se lava con cloruro metilénico y se concentra el filtrado en un vacío. Se recoge el residuo en éter, se lava primero con agua y se extrae luego 3 veces con 50 cc de una solución 2 N de ácido tartárico. Se amoniacaliza el extracto de ácido tartárico mientras se enfría con hielo y se extrae perfectamente con cloruro metilénico. Después de lavar con agua y secar sobre sulfato sódico, se concentra, con lo cual se obtiene un aceite incoloro.

Espectro de resonancia magnética nuclear:

15. 0,81 (6 H), 1,00 (3 H) ppm singlets para C-CH₃
2,33 ppm singlet para N(CH₃)₂ (6 H)
2,63 ppm triplet para N-CH₂- (2 H)
2,90 " singlet " OH (1 H)
3,1-3,5 ppm multiplet para CH-OH (1 H)
20. 3,6-4,1 " " " C-H (1 H)
4,25 ppm triplet para O-CH₂- (2 H)
5,70 " singlet " C=C-H (1 H)

- Hidrocloruro: Se añade la cantidad calculada de una solución de ácido clorhídrico en éter a una solución del éster en éter mientras se enfría con hielo y se deja reposar la mezcla. Después de 30 minutos se separa la precipitación por filtración, se lava con una pequeña cantidad de éter absoluto y se recristaliza de acetona, con lo cual se obtienen prismas incoloros con un P.F. de 176-186°.

325398 -



EJEMPLO 7: 3-hidroxi-14-epi-cassenato de β -dimetil-aminoetilo (crac.).

a) 3-hidroxi-14-epi-cassenato de metilo.

5. Se disuelven 3,9 g (10 milimoléculas-gramo) de 3-acetoxi-14-epi-cassenato de etilo en 50 cc de metanol, se añaden 0,67 g de hidróxido potásico y se deja reposar la mezcla durante la noche a la temperatura ambiente. Se reduce cuidadosamente el volumen de la mezcla de la reacción y se recoge el residuo en cloruro metilénico.
10. Después de lavar y secar sobre sulfato sódico, se concentra. La cristalización en éter/éter de petróleo proporciona prismas incoloros con un P.F. de 98-103°. Espectro ultravioleta: máximo a 223,5 m μ ($\log \epsilon = 4,15$). Espectro infrarrojo: inter alia bandas a 3610 cm^{-1} (OH), 1720 cm^{-1} (éster α, β no saturado), 1645 cm^{-1} (C=C conj.).
15. Espectro de resonancia magnética nuclear:
0,79 (6 H), 0,99 (3 H) ppm singlets para C-CH₃
1,04 ppm dublet para CH-CH₃ (3 H)
aproximadamente 3,0-3,4 ppm multiplet para CH-OH (1 H)
20. aproximadamente 3,7-4,2 ppm multiplet para C-H (1 H)
3,71 ppm singlet para COOCH₃ (3 H)
5,58 ppm singlet para C=C-H (1 H)

b) 3-hidroxi-14-epi-cassenato de β -dimetil-aminoetilo.

25. Se añaden 7 g de resina intercambiadora de iones Dowex 2 - x 4 con tratamiento previo y 0,95 cc de agua a una solución de 3,41 g (10,2 milimoléculas-gramo) de 3-hidroxi-14-epi-cassenato de metilo en 35 cc de 2-dimetilamino-etanol. Después de agitar durante 3 días en una atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente, se separa la resina intercambiadora de iones por filtración,
- 30.

325398_{21 -}



- se lava con cloruro metilénico y se concentra el filtrado en un vacío. Se recoge el residuo aceitoso en una cantidad cuantiosa de éter, se lava primero con agua y se extrae luego 3 veces con 50 cc de una solución 2 N
5. de ácido tartárico. Se amoniacaliza el extracto de ácido tartárico mientras se enfría con hielo y se extrae perfectamente con cloruro metilénico. Después de lavar con agua y secar sobre sulfato sódico, se concentra. La cristalización en acetona/éter de petróleo proporciona hojuelas incoloras con un P.F. de 144-146°.
10. Espectro ultravioleta: máximo a 224 m μ ($\log \epsilon = 4,20$).
Espectro infrarrojo: inter alia bandas a 3600 cm^{-1} (OH), 2780 cm^{-1} (NCH₃), 1710 cm^{-1} (éster α , β no saturado), 1642 cm^{-1} (C=C conj.).
15. Espectro de resonancia magnética nuclear:
0,79 (6 H), 0,98. (3 H) ppm singlets para C-CH₃
1,03 ppm dublet para CH-CH₃ (J = 6 cps)
2,33 " singlet " N(CH₃)₂ (6 H)
2,62 " triplet " N-CH₂- (2 H)
20. 3,1-3,5 ppm multiplet para CH-OH (1 H)
3,8-4,2 " " " O-H
4,24 ppm triplet para O-CH₂- (2 H)
5,65 " singlet " C=C-H (1 H)
- Hidrocloruro: Se añade la cantidad calculada de una
25. solución 2 N de ácido clorhídrico en metanol a una solución del éster en metanol mientras se enfría con hielo y se deja reposar la mezcla. Después de 30 minutos se reduce cuidadosamente el volumen de la mezcla de la reacción y se cristaliza el residuo de acetona, con lo
30. cual se obtienen agujas incoloras con un P.F. de 231-233°.

325398

- 22 -



EJEMPLO 8: 3-hidroxi-7,8-dehidro-14-metil-cassenato de
 β -dimetil-aminoetilo (rac.).

a) 3-hidroxi-7,8-dehidro-14-metil-cassenato de metilo.

5. Se disuelven 4,07 g (10,1 milimoléculas-gramo) de 3-acetoxi-7,8-dehidro-14-metil-cassenato de etilo en 50 cc de metanol con la adición de 10 cc de cloruro metilénico. Se añaden 5,6 cc de una solución 2 N de hidróxido potásico en metanol y se deja reposar la mezcla a la temperatura ambiente. Después de 3 días se reduce cuidadosamente el volumen de la mezcla de la reacción, se recoge el residuo el cloruro metilénico, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se reduce de volumen. La cristalización en éter/éter de petróleo proporciona ho-

10. juelas incoloras con un P.F. de 108-111°.

15. Espectro ultravioleta: máximo a 221,5 m μ ($\log \epsilon = 4,21$).
Espectro infrarrojo: inter alia bandas a 3600 cm^{-1} (OH), 1710 cm^{-1} (éster α , β no saturado), 1655 cm^{-1} (C=C), 1632 cm^{-1} (C=C conj.).

Espectro de resonancia magnética nuclear:

20. 0,77, 0,90, 1,02, 1,26 y 1,30 ppm singlets para C-CH₃
(3 H cada uno)

2,14 ppm señal para OH

aproximadamente 3,1-3,8 ppm multiplets para CH-OH y C-H (2 H)

3,74 ppm singlet para OCH₃ (3 H)

25. 5,73 ppm multiplet para C=C-H (1 H)

5,83 ppm singlet para C=C-H (1 H)

b) 3-hidroxi-7,8-dehidro-14-metil-cassenato de β -dime-
til-aminoetilo.

30. Se añaden 6 g de resina intercambiadora de iones Dowex. 2 - x 4 con tratamiento previo y 0,8 cc de agua



- a una solución de 3,0 g (8,7 milimoléculas-gramo) de 3-hidroxi-7,8-dehidro-14-metil-casenoato de metilo en 30 cc de 2-dimetilamino-etanol. Después de agitar durante 3 días en una atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente, se separa la resina intercambiadora de iones por filtración, se lava con éter y se concentra el filtrado en un vacío. Se recoge el residuo aceitoso en éter, se lava primero con agua y se extrae luego 3 veces con 50 cc de una solución 2 N de ácido tartárico. Se amoniacaliza el extracto de ácido tartárico mientras se enfría con hielo y se extrae perfectamente con cloruro metilénico. Después de lavar con agua y secar sobre sulfato sódico se concentra y se cristaliza el residuo de acetona, con lo cual se obtienen prismas incoloros con un P.F. de 134-136°.
5. Espectro ultravioleta: máximo a 222,5 m μ ($\log \epsilon = 4,25$).
Espectro infrarrojo: inter alia bandas a 3630 cm^{-1} (OH), 2770 cm^{-1} (NCH₃), 1710 cm^{-1} (éster α , β no saturado), 1655 cm^{-1} (C=O), 1635 cm^{-1} (C=C conj.).
10. Espectro de resonancia magnética nuclear:
0,76, 0,89, 1,02, 1,25 y 1,29 ppm singlets para C-CH₃
1,70 ppm señal para OH (3 H cada uno)
2,33 " singlet para N(CH₃)₂ (6 H)
2,62 " triplet para N-CH₂- (2 H)
15. 3,1-3,9 ppm multiplets para CH-OH y C-H (2 H)
4,24 ppm triplet para O-CH₂- (2 H)
5,72 " multiplet para C=C-H (1 H)
5,58 " " " " "
20. Hidrocioruro: Se añade la cantidad calculada de una solución de ácido clorhídrico en éter a una solución del
- 30.



- éster en éter mientras se enfría con hielo y se deja reposar la mezcla. Después de 30 minutos se separa la precipitación por filtrado, se lava con una pequeña cantidad de éter absoluto y se recristaliza en metanol/acetona, con lo cual se obtienen cristales incoloros con un P.F. de 178-181°. (descomp.).

EJEMPLO 9: 3-hidroxi-14-metil-cassenato de β -dimetil-aminoetilo (rac.).

a) 3-hidroxi-14-metil-cassenato de metilo.

10. Se disuelven 3,5 g (8,7 milimoléculas-gramo) de 3-acetoxi-14-metil-cassenato de etilo en 100 cc de metanol con la adición de 10 cc de cloruro metilénico, se añaden 4,7 cc de una solución 2 N de hidróxido potásico en metanol y se deja reposar la mezcla a la temperatura ambiente. Después de 3 días se reduce cuidadosamente el volumen de la mezcla de la reacción, se recoge el residuo aceitoso en cloruro metilénico, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. La cristalización en éter/éter de petróleo proporciona hojuelas incoloras con un P.F. de 134-136°.
15. Espectro ultravioleta: máximo a 222,5 m μ ($\log \xi = 4,17$)
 Espectro infrarrojo: inter alia bandas a 3630 cm^{-1} (OH), 1712 cm^{-1} (éster α , β no saturado), 1635 cm^{-1} (C=C conj.).
 Espectro de resonancia magnética nuclear:
25. 0,80 (6 H), 1,01 (6 H) y 1,10 (3 H) ppm singlets para C-CH₃
 1,86 ppm señal para OH
 3,1-3,5 ppm multiplet para CH-OH (1 H)
 3,6-4,1 " " " C-H (1 H)
 3,75 ppm singlet para OCH₃ (3 H)
30. 5,76 " " " C=C-H (1 H)

325398 - 25 -



b) 3-hidroxi-14-metil-cassenato de β -dimetil-aminoetilo.

- Se añaden 5 g de resina intercambiadora de iones Dowex 2 - x 4 con tratamiento previo y 0,7 cc de agua a una solución de 2,65 g (7,6 milimoléculas-gramo) de
5. 3-hidroxi-14-metil-cassenato de metilo en 25 cc de 2-dimetilamino-etanol. Después de agitar durante 3 días en una atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente, se separa la resina intercambiadora de iones por filtración, se lava con éter y se concentra en un vacío. Se recoge el
10. residuo aceitoso en éter, se lava primero con agua y se extrae luego 3 veces con 30 cc de ácido clorhídrico 2 N helado. Se amoniacaliza el extracto acuoso de ácido clorhídrico mientras se enfría con hielo y se extrae perfectamente con éter. Después de lavar con agua y secar sobre
15. sulfato sódico se concentra. La cristalización en éter proporciona cristales incoloros con un P.F. de 124-126°. Espectro ultravioleta: máximo a 224 m μ ($\log \epsilon = 4,19$) Espectro infrarrojo: inter alia bandas a 3600 cm^{-1} (OH), 2760 cm^{-1} (NCH₃), 1710 cm^{-1} (éster α , β no saturado),
20. 1633 cm^{-1} (C=C conj.).
- Espectro de resonancia magnética nuclear:
- 0,79 (6 H), 1,01 (6 H) y 1,09 (3 H) ppm singlets para C-CH₃
- 2,28 ppm señal para OH
- 2,34 " singlet para N(CH₃)₂ (6 H)
25. 2,63 " triplet " N-CH₂- (2 H)
- 3,0-3,5 ppm multiplet para CH-OH (1 H)
- 3,6-4,1 " " " C-H (1 H)
- 4,25 ppm triplet para O-CH₂- (2 H)
- 5,78 " singlet " C=C-H (1 H)
30. Hidrocloruro: Se añade la cantidad calculada de una solu



- ción de ácido clorhídrico en éter a una solución del éster en éter mientras se enfría con hielo y se deja reposar la mezcla. Después de 30 minutos se separa la precipitación por filtración, se lava con una pequeña cantidad de éter absoluto y se recristaliza en metanol/acetona.
5. P.F. 245-247°. (descomp.).

EJEMPLO 10: 3-hidroxi-14-desmetil-cassenato de β -dimetil-aminoetilo (rac.).

10. Se disuelven 1,88 g (5 milimoléculas-gramo) de 3-acetoxi-14-desmetil-cassenato de etilo en 50 cc de 2-dimetilamino-etanol, se añaden 0,28 g (5 milimoléculas-gramo) de hidróxido potásico pulverizado y se agita la mezcla a la temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de 3 días se concentra cuidadosamente la mezcla
15. de la reacción a vacío, se recoge el residuo en éter, se lava primero con agua y se extrae luego 3 veces, cada vez con 40 cc de ácido tartárico 2 N. Se amoniacaliza el extracto de ácido tartárico mientras se enfría con hielo y se extrae perfectamente con cloruro metilénico. Después
20. de lavar con agua y secar sobre sulfato sódico se concentra, con lo cual se obtiene un aceite incoloro.

Espectro de resonancia magnética nuclear:

- 0,81 (6 H), 1,00 (3 H) ppm singlets para C-CH₃
- 2,33 ppm singlet para N(CH₃)₂ (6 H)
25. 2,63 " triplet " N-CH₂- (2 H)
- 2,90 " singlet " OH (1 H)
- 3,1-3,5 ppm multiplet para CH-OH (1 H)
- 3,6-4,1 " " " C-H (1 H)
- 4,25 ppm triplet para O-CH₂- (2 H)
30. 5,70 " singlet para C=C-H (1 H)

325398 - 27 -



EJEMPLO 11: 3-hidroxi-14-desmetil-cassenato de β -dime-
til-aminoetilo (rac.).

5. Se disuelven 3,73 g (11,6 milimoléculas-gramo) de
3-hidroxi-14-desmetil-cassenato de metilo en 200 cc de 2-
dimetilamino-etanol y se añaden 0,65 g (11,6 milimolécu-
las-gramo) de hidróxido potásico pulverizado. Después de
agitar durante 3 días en una atmósfera de nitrógeno, se
sigue trabajando en forma análoga a la descrita en el
Ejemplo 10, con lo cual se obtiene 3-hidroxi-14-desmetil-
10. -cassenato de β -dimetil-aminoetilo.

EJEMPLO 12: 3-hidroxi-14-desmetil-cassenato de β -dime-
til-aminoetilo (rac.).

15. Se disuelven 0,48 g (1,5 milimoléculas-gramo) de
3-hidroxi-14-desmetil-cassenato de metilo en 30 cc de 2-
dimetilamino-etanol y se añaden 21 mg (3 milimoléculas-
gramo) de litio. Después de agitar durante 2 días en una
atmósfera de nitrógeno se sigue trabajando en forma aná-
loga a la descrita en el Ejemplo 10, con lo cual se ob-
tiene 3-hidroxi-14-desmetil-cassenato de β -dimetil-ami-
20. noetilo.

Los materiales iniciales usados en los Ejemplos
1 a 12 pueden producirse como sigue:

EJEMPLO 13: 3 β -acetoxi-4,4,14-desmetil-cassenato de
etilo (rac.).

25. a) 1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahidro-7-acetoxi-
4b-metil-2(3H)-fenantrona.

30. Se añaden en porciones 6,9 g (1,0 molécula-gramo)
de litio a 2,4 litros de amoníaco líquido en ausencia de
humedad, mientras se enfría a -50° y se hace pasar ni-
trógeno. A continuación se añade inmediatamente por gotas



- a la solución azul oscuro una solución de 27,6 g (0,10 moléculas-gramo) de 4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-decahidro-7-acetoxi-4b-metil-2(3H)-fenantrona en 700 cc de tetrahidrofurano absoluto. Después de agitar a -50° durante una hora se añaden 60 g de cloruro amónico y se separa el amoniaco de la mezcla de la reacción incolora por destilación durante la noche a la temperatura ambiente. Se concentra la solución resultante a vacío y se extrae el residuo con cloruro metilénico. Después de lavar la fase orgánica con una solución de bicarbonato sódico 2N y agua, de secar sobre sulfato sódico y de concentrar, se obtiene un producto bruto que se reacetila en la forma usual con anhídrido acético y piridina.
- 5.
- 10.
- La cristalización en acetona/éter proporciona una mezcla de cristales que se purifica mediante cromatografía sobre una cantidad 60 veces mayor de gel de sílice. La elución con benceno y la adición de 2-3% de éter proporciona un aceite que cristaliza en acetona/éter en forma de prismas finos con un P.F. de $136-137^{\circ}$.
- 15.
20. Espectro ultravioleta: máximo a $281,5 \text{ m } \mu$ ($\log \epsilon = 1,79$).
Espectro infrarrojo: inter alia bandas a $1720, 1243 \text{ cm}^{-1}$ (acetilo); 1710 cm^{-1} (cetona de 6 anillos).
Espectro de resonancia magnética nuclear:
0,81 ppm singlet para C-CH₃ (3 H)
25. 2,04 ppm singlet para OCOCH₃ (3 H)
aproximadamente 4,5-5,0 ppm multiplet para CH-OAc (1 H).
b) 3 β -acetoxi-4,4,14-desmetil-cassenato de etilo (rac.).
- Se añade en porciones durante el curso de 10 minutos una solución de 1,05 g (15 milimoléculas-gramo) de etoxi-acetileno en 10 cc de éter absoluto a una solución
- 30.

325398

- 29 -



- de 2,78 g (10 milimoléculas-gramo) de 1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahidro-7-acetoxi-4b-metil-2(3H)-fenantrona y 2,12 g (15 milimoléculas-gramo) de eterato etílico de trifluoruro bórico recién destilado en 15 cc de éter absoluto en ausencia de humedad y mientras se enfría con hielo, a tal velocidad que la temperatura de reacción no suba por encima de los 10°. Después de haber finalizado la adición se agita la mezcla de la reacción de color rojo naranja al punto de ebullición durante 12 horas y media, seguidamente se enfría a 0° y se añade agua helada. Se extrae la mezcla de la reacción en la forma usual, se lava la fase orgánica consecutivamente con una solución de acetato sódico al 20% y agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo cristaliza en éter/éter de petróleo en forma de hojuelas incoloras con un P.F. de 104-107°. Puede aislarse una cantidad adicional de material del licor madre mediante cromatografía sobre gel de sílice y elución con benceno.
- Espectro ultravioleta: máximo a 223 m μ ($\log \xi = 4,24$).
- Espectro infrarrojo: inter alia bandas a 1722, 1246 cm^{-1} (acetilo), 1710 cm^{-1} (éster α , β no saturado), 1646 cm^{-1} (C=C conj.).
- Espectro de resonancia magnética nuclear:
- 0,75 ppm singlet para C-CH₃ (3 H)
- 1,25 ppm triplet }
4,15 ppm cuartet } para -CH₂CH₃
- 2,02 ppm singlet para OCOCH₃ (3 H)
- aproximadamente 3,6-4,1 ppm multiplet para C-H (1 H)
- aproximadamente 4,5-5,0 ppm multiplet para CH-OAc (1 H)
- 5,60 ppm singlet para C=C-H (1 H).

325398

- 30 -



EJEMPLO 14: 3 β -acetoxi-4,4-desmtil-14-epi-cassenato
de etilo (rac.).

a) 1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahidro-7-acetoxi-
1,4b-dimetil-2(3H)-fenantrona.

5. Se añaden 2,42 g (0,35 moléculas-gramo) de litio a 1,8 litros de amoniaco líquido. Luego se añaden inmediatamente 40 g (0,145 moléculas-gramo) de 4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-decahidro-7-acetoxi-4b-metil-2(3H)-fenantrona disueltos en 550 cc de tetrahidrofurano absoluto a
10. la solución de color azul oscuro en el transcurso de cinco minutos y mientras se agita y se hace pasar nitrógeno a -40° . La mezcla de la reacción se vuelve incolora en pocos minutos y después de 15 minutos se añade por gotas a la misma una solución de 36 cc (0,58 moléculas-gramo) de yoduro metílico en 90 cc de tetrahidrofurano absoluto y se agita la mezcla de la reacción durante
15. otros 30 minutos a -40° . Después de separar el amoniaco por destilación a la temperatura ambiente durante la noche, se añaden al residuo 20 g de cloruro amónico, se concentra el residuo en un vacío y luego se recoge
20. en cloruro metilénico. Después de lavar la fase orgánica con agua, de secar sobre sulfato sódico y de concentrar se obtiene un producto bruto el que se reacetila en la forma usual con anhídrido acético y piridina.
25. Con fines de purificación se efectúa la cromatografía sobre una cantidad 60 veces mayor de gel de sílice. Después de cristalizar en éter/éter de petróleo los productos de elución de benceno + 0,5 a 2% de éter proporcionan cristales incoloros con un P.F. de $93-94^{\circ}$.
30. Espectro ultravioleta: máximo a $284 \text{ m } \mu$ ($\log \epsilon = 1,35$).

325398³¹ -



Espectro infrarrojo: inter alia bandas a 1725, 1242 cm^{-1} (acetilo), 1708 cm^{-1} (cetona de 6 anillos).

Espectro de resonancia magnética nuclear: 0,77 ppm singlet para C-CH₃ (3 H),

5. 0,99 ppm dublet para CH-CH₃ (J = 6 cps: 3 H),

2,02 ppm singlet para OCOCH₃ (3 H),

aproximadamente 4,6-5,1 ppm multiplet para CH-OAc (1 H).

b) 3 β -acetoxi-4,4-desmetil-14-epi-cassenato de etilo (rac.).

10. Se añade en porciones en el transcurso de 10 minutos una solución de 0,42 g (6 milimoléculas-gramo) de etoxi-acetileno en 4 cc de éter absoluto a una solución de 1,17 g (4 milimoléculas-gramo) de 1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahidro-1,4b-dimetil-2(3H)-fenantrona y
15. 0,85 g (6 milimoléculas-gramo) de eterato etílico de tri fluoruro bórico recién destilado en 20 cc de éter absoluto en ausencia de humedad y mientras se enfría con hielo, de tal modo que la temperatura de la reacción no suba por encima de los 10°. Después de haberse finalizado
20. la adición se agita al punto de ebullición durante dos horas y 45 minutos, seguidamente se enfría la solución a 0°, se añade agua helada a la misma y se efectúa la extracción en la forma usual con cloruro metilénico. Se lava la fase orgánica consecutivamente con una solución de acetato sódico al 20% y agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Con fines de purificación se cromatografía el residuo sobre una cantidad 60 veces mayor de gel de sílice. Después de cristalizar en éter/éter de petróleo el producto de elución de benceno proporciona
25. prismas finos incoloros con un P.F. de 101-102°.
- 30.



Espectro ultravioleta: máximo a 223,5 m μ ($\log \epsilon = 4,21$).

Espectro infrarrojo: inter alia bandas a 1720, 1240 cm^{-1} (acetilo), 1708 cm^{-1} (éster α , β no saturado), 1640 cm^{-1} (C=C conj.).

5. Espectro de resonancia magnética nuclear:
- 0,73 ppm singlet para C-CH₃ (3 H),
 1,02 ppm dublet para CH-CH₃ (J = 6,5 cps; 3 H),
 1,28 ppm triplet }
 4,17 ppm cuartet } para CH₂CH₃,
10. 2,04 ppm singlet para OCOCH₃ (3 H),
 aproximadamente 3,8-4,2 ppm multiplet para C-H (1 H),
 aproximadamente 4,4-5,0 ppm multiplet para CH-OAc (1 H),
 5,58 ppm singlet para C=C-H (1 H).
- EJEMPLO 15: 3 β -acetoxi-4,4-desmetil-7,8-dehidro-14-me
 15. til-cassenato de etilo (rac.).
- a) 1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9-decahidro-7-acetoxi-1,1,4b-
trimetil-2(3H)-fenantrona.
20. Se añaden por gotas a 30° en el transcurso de
 media hora 13,8 (50 milimoléculas-gramo) de 4,4a,4b,5,
 6,7,8,8a,9,10-decahidro-7-acetoxi-4b-metil-2(3H)-fenan-
 trona disueltos en 150 cc de butanol terc. absoluto a
 una solución de 4,3 g (110 milimoléculas-gramo) de po-
 tasio en 200 cc de butanol terc. absoluto en ausencia
 de humedad y mientras se hace pasar nitrógeno. Después
25. de agitar a 30° durante 15 minutos se añade por gotas
 una solución de 7,5 cc (120 milimoléculas-gramo) de yo-
 duro metálico en 25 cc de butanol terc. absoluto y se
 agita la mezcla de la reacción durante otras 6 horas a
 30°. Para el trabajado ulterior se evapora el butanol
30. terc. en un evaporador rotatorio, se recoge el residuo

325398 - 33 -



- en cloruro metilénico y se lava consecutivamente con ácido clorhídrico 2N y agua. Después de secar sobre sulfato sódico y de concentrar se obtienen prismas incoloros con un P.F. de 119-120° en éter/éter de petróleo.
5. Se reacetila el licor madre en la forma usual con anhídrido acético y piridina y se cromatografía sobre una cantidad 30 veces mayor de gel de sílice con fines de purificación. La elución con benceno proporciona cantidades adicionales de material.
10. Espectro ultravioleta: máximo a 290 m μ ($\log \epsilon = 1,71$).
Espectro infrarrojo: inter alia bandas a 1722, 1242 cm^{-1} (acetilo), 1710 cm^{-1} (cetona de 6 anillos).
Espectro de resonancia magnética nuclear:
0,77 ppm singlet para C-CH₃ (3 H)
1,24 ppm singlet para C-CH₃ (6 H)
2,04 ppm singlet para OCOCH₃ (3 H)
aproximadamente 4,5-5,1 ppm multiplet para CH-OAc (1 H)
aproximadamente 5,5-5,7 ppm multiplet para C=C-H (1 H)
b) 3 β -acetoxi-4,4-desmetil-7,8-dehidro-14-metil-cas-
nato de etilo (rac.).
20. Se añade en porciones en el transcurso de 20 minutos una solución de 4,7 g (68,3 milimoléculas-gramo) de etoxi-acetileno en 70 cc de éter a una solución de 20,8 g (68,3 milimoléculas-gramo) de 1,4,4a,4b,5,6,7,8, 8a,9-decahidro-7-acetoxi-1,1,4b-trimetil-2(3H)-fenantreno y 14,5 g (102 milimoléculas-gramo) de eterato etílico de trifluoruro bórico recién destilado en 340 cc de éter absoluto, en ausencia de humedad y mientras se enfría con hielo, de tal modo que la temperatura de la
25. reacción no suba por encima de los 10°. Después de agitar
- 30.



- al punto de ebullición durante 45 minutos y nuevamente durante 90 minutos, se añaden por gotas cada vez 2,35 g (38 milimoléculas-gramo) de etoxi-acetileno en 20 cc de éter absoluto. Después de un total de dos horas y media
5. se enfría la mezcla de la reacción a 0°. Se añade agua helada y se efectúa la extracción en la forma usual con cloruro metilénico. Se lava la fase orgánica consecuti-
10. vamente con una solución de acetato sódico al 20% y agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Después de la purificación sobre carbón activo cristalizan del residuo pequeñas hojuelas incoloras con un P.F. de 129-131°. Mediante la cromatografía sobre gel de sílice y la elución con benceno/éter de petróleo (9:1) se obtiene del licor madre una porción adicional de material.
15. Espectro ultravioleta: máximo a 221 m μ ($\log \epsilon = 4,25$).
Espectro infrarrojo: inter alia bandas a 1720, 1242 cm^{-1} (acetilo), 1710 cm^{-1} (éster α, β no saturado), 1630 cm^{-1} (C=C conj.).
Espectro de resonancia magnética nuclear:
20. 0,71 ppm singlet para C-CH₃ (3 H)
1,25 ppm singlet para C-CH₃ (3 H)
1,28 ppm singlet para C-CH₃ (3 H)
1,28 ppm triplet }
4,17 ppm cuartet } para CH₂ CH₃
25. 2,04 ppm singlet para OCOCH₃ (3 H)
aproximadamente 3,3-3,8 ppm multiplet para C-H (1 H)
aproximadamente 4,5-5,0 ppm multiplet para CH-OAc (1 H)
aproximadamente 5,5-5,7 ppm multiplet para C=C-H (1 H)
5,75 ppm singlet para C=C-H (1 H)
30. EJEMPLO 16: 3 β -acetoxi-4,4-desmetil-14-metil-casena-

325398 - 35 -



to de etilo (rac.).

a) 7-acetoxi-1,1,4b-trimetil-perhidro-3-fenantrol.

5. Se añaden 20 g (65,7 milimoléculas-gramo) de 1, 4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9-decahidro-7-acetoxi-1,1,4b-trimetil-2(3H)-fenantrona en 450 cc de ácido acético glacial a 4 g de PtO₂.H₂O prehidrogenado en 50 cc de ácido acético glacial y se efectúa la hidrogenación a 22°. La hidrogenación se detiene después de 7 horas. Después de separar el catalizador por filtración se concentra el filtrado a vacío, se recoge el residuo en cloruro metilénico y se lava con carbonato sódico 2N y agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo de la evaporación que es una mezcla de material, se cromatografía sobre 1 kg de gel de sílice con fines de separación. La elución cuidadosa con benceno/éter de petróleo (9:1) proporciona una pequeña cantidad de un isómero que cristaliza en acetona/éter en forma de hojuelas finas incoloras con un P.F. de 146-148°.

Espectro de resonancia magnética nuclear:

20. 0,87 ppm singlet para C-CH₃ (3 H)
0,96 ppm singlet para C-CH₃ (6 H)
1,43 ppm señal para -OH
2,05 ppm singlet para OCOCH₃ (3 H)
aproximadamente 2,4-2,6 ppm multiplet para CH-OH (1 H)
25. aproximadamente 4,5-5,0 ppm multiplet para CH-OAc (1 H)

30. Al seguir desarrollando el cromatograma después de una zona mixta se obtiene un isómero adicional con el mismo producto de elución; este isómero se obtiene en éter/éter de petróleo en forma de cristales finos incoloros con un P.F. de 113-114°.

12 ABR.



Espectro de resonancia magnética nuclear:

0,77 ppm singlet para C-CH₃ (6 H)1,00 ppm singlet para C-CH₃ (3 H)

1,45 ppm señal para -OH

5. 2,05 ppm singlet para OCOCH₃ (3 H)

aproximadamente 3,0-3,4 ppm multiplet para CH-OH (1 H)

aproximadamente 4,5-5,0 ppm multiplet para CH-OAc (1 H)

b) 1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahidro-7-acetoxi-
1,1,4b-trimetil-2(3H)-fenantrona con un P.F. de
144-146°.

10.

Se añaden por gotas mientras se enfría con hielo
 9,5 cc de una solución de trióxido de cromo al 10% en
 ácido acético glacial a una solución de 4,0 g (13 mili-
 moléculas-gramo) de 7-acetoxi-1,1,4b-trimetil-perhidro-

15.

3-fenantrol (P.F. 113-114°) en 40 cc de ácido acético
 glacial y se deja reposar la solución durante la noche
 a la temperatura ambiente. Después de la adición de una
 cantidad pequeña de etanol se concentra, se recoge el
 residuo en cloruro metilénico, se lava la solución con
 20. carbonato sódico 2N y agua, se seca sobre sulfato sódico
 y se evapora. Al cristalizar en acetona/éter el resi-
 duo proporciona hojuelas incoloras con un P.F. de 144-
 146°.

Espectro ultravioleta: máximo a 287 m μ ($\log \epsilon = 1,41$).

25.

Espectro infrarrojo: inter alia bandas a 1728, 1248 cm⁻¹
(acetilo), 1705 cm⁻¹ (cetona de ó anillos).

Espectro de resonancia magnética nuclear:

0,78 ppm singlet para C-CH₃ (3 H)1,05 ppm singlet para C-CH₃ (6 H)

30.

2,02 ppm singlet para OCOCH₃ (3 H)



aproximadamente 4,5-5,0 ppm multiplet para CH-OAc (1 H)

c) 3 β -acetoxi-4,4-desmetil-14-metil-cassenoato de etilo (rac,).

- Se añade en porciones en el transcurso de 10 minutos una solución de 1,11 g (15,7 milimoléculas-gramo) de etoxi-acetileno en 10 cc de éter absoluto a una solución de 3,22 g (10,5 milimoléculas-gramo) de 1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahidro-7-acetoxi-1,1,4b-trimetil-2(3H)-fenantrona (P.F. 144-146°) y 2,23 g (15,7 milimoléculas-gramo) de eterato etílico de trifluoruro bórico recién destilado en 60 cc de éter absoluto en ausencia de humedad y mientras se enfría con hielo, de tal modo que la temperatura de la reacción no suba por encima de los 10°. Primero se agita la solución de color rojo naranja durante media hora a 0° y luego al punto de ebullición. Después de una hora y media se enfría con un baño de hielo, se añaden luego 0,37 g (5,3 milimoléculas-gramo) de etoxi-acetileno en 2 cc de éter absoluto y se agita al punto de ebullición durante otra hora. Seguidamente se enfría y se añade agua helada. Se extrae la mezcla de la reacción en la forma usual con cloruro metilénico, se lava la fase orgánica consecutivamente con una solución de acetato sódico al 20% y agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra.
- Con fines de purificación se cromatografía el residuo sobre una cantidad 40 veces mayor de gel de sílice y se eluye con benceno/éter de petróleo (9:1). La recristalización en éter/éter de petróleo proporciona hojuelas pequeñas incoloras con un P.F. de 120-121°.
- Espectro ultravioleta: máximo a 222 m μ ($\log \epsilon = 4,20$).

325398

- 38 -

12 ABR 1966



Espectro infrarrojo: inter alia bandas a 1725, 1245 cm^{-1} (acetilo), 1710 cm^{-1} (éster α, β no saturado), 1637 cm^{-1} (C=C conj.).

Espectro de resonancia magnética nuclear:

5. 0,73 ppm singlet para C-CH₃ (3 H)
 1,02 ppm singlet para C-CH₃ (3 H)
 1,09 ppm singlet para C-CH₃ (3 H)
 1,28 ppm triplet }
 4,17 ppm cuartet } para CH₂CH₃
10. 2,02 ppm singlet para OCOCH₃ (3 H)
 aproximadamente 3,7-4,1 ppm multiplet para C-H (1 H)
 aproximadamente 4,4-5,0 ppm multiplet para CH-OAc (1 H)
 5,69 ppm singlet para C=C-H (1 H)
- EJEMPLO 17: 3 β -acetoxi-4,4-desmetil-14-metil-8-epi-
-cassenato de etilo (rac.).
15. a) 1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahidro-7-acetoxi-
1,1,4b-trimetil-2(3H)-fenantrona con un P.F. de 77-
79°.
20. Se añaden por gotas 4,9 cc de una solución de trióxido de cromo al 10% en ácido acético glacial a una solución de 2,05 g (6,6 milimoléculas-gramo) de 7-acetoxi-1,1,4b-trimetil-perhidro-3-fenantrol (P.F. 146-148°) en 20 cc de ácido acético glacial mientras se enfría con hielo y se deja reposar la solución durante la noche a
25. la temperatura ambiente. Después de la adición de una pequeña cantidad de etanol se concentra, se recoge el residuo en éter, se lava consecutivamente con agua, carbonato sódico 2N y nuevamente con agua, se seca con sulfato sódico y se evapora. Se cristaliza el residuo
30. en éter/éter de petróleo: hojuelas incoloras con un P.F.

325398³⁹ -



de 77-79°.

Espectro ultravioleta: máximo a 286 m μ ($\log \epsilon = 1,45$).

Espectro infrarrojo: inter alia bandas a 1725, 1248 cm^{-1} (acetilo), 1703 cm^{-1} (cetona de 6 anillos).

5. Espectro de resonancia magnética nuclear:
0,90; 1,06; 1,15 ppm singlets para C-CH₃ (3 H cada uno)
2,05 ppm singlet para OCOCH₃ (3 H)
aproximadamente 4,5-5,0 ppm multiplet para CH-OAc (1 H)
b) 3 β -acetoxi-4,4-desmetil-14-metil-8-epi-cassenoato
10. de etilo (rac.).

Se añaden por gotas en el transcurso de 5 minutos 0,36 g (5,7 milimoléculas-gramo) de etoxi-acetileno en 3 cc de éter absoluto a una solución de 1,14 g (3,7 milimoléculas-gramo) de 1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahidro-7-acetoxi-1,1,4b-trimetil-2(3H)-fenantrona (P.F. 77-79°) y 0,79 g (5,6 milimoléculas-gramo) de etilato etílico de trifluoruro bórico recién destilado en 25 cc de éter absoluto en ausencia de humedad y mientras se enfría con hielo. Se agita primero la solución de color rojo naranja durante media hora a 0° y luego al punto de ebullición. Después de una hora y media se enfría con un baño de hielo, se añaden luego 0,2 g de etoxi-acetileno en 2 cc de éter absoluto y se agita al reflujo durante otra hora. Seguidamente se enfría y se añade agua de hielo. Se extrae la mezcla de la reacción en la forma usual con cloruro metilénico, se lava la fase orgánica consecutivamente con una solución de acetato sódico al 20% y agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra.

30. Con fines de purificación se cromatografía el

325398 - 40 -

12 ABR 1960



residuo sobre una cantidad 60 veces mayor de gel de sílice y se eluye con benceno/éter de petróleo (8:2). La cristalización en éter/éter de petróleo proporciona cristales incoloros con un P.F. de 103-104°.

5. Espectro ultravioleta: máximo a 223 m μ ($\log \epsilon = 4,15$).
Espectro infrarrojo: inter alia bandas a 1720, 1240 cm^{-1} (acetilo), 1705 cm^{-1} (éster α, β no saturado), 1632 cm^{-1} (C=C conj.).

Espectro de resonancia magnética nuclear:

10. 0,82, 1,03, 1,17 ppm singlets para C-CH₃ (3 H cada uno)
1,28 ppm triplet } para CH₂CH₃
4,17 ppm cuartet }
- 2,03 ppm singlet para OCOCH₃ (3 H)
aproximadamente 3,2-3,7 ppm multiplet para C-H (1 H)
15. aproximadamente 4,3-4,9 ppm multiplet para CH-OAc (1 H)
5,65 ppm singlet para C=C-H (1 H)

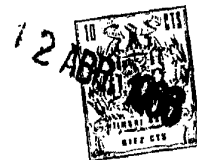
EJEMPLO 18: 3 β -acetoxi-14-desmetil-cassenoato de etilo (rac.).

20. a) 1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahidro-4b,8,8-trimetil-2(3H)-fenantrona.

Se añaden en porciones 5,5 g (800 milimoléculas-gramo) de litio a 2 litros de amoníaco líquido en ausencia de humedad y mientras se pasa nitrógeno y se enfría a -50°. Seguidamente se añade inmediatamente por gotas

25. a la solución de color azul oscuro una solución de 24,3 g (80 milimoléculas-gramo) de 4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-decahidro-7-acetoxi-4b,8,8-trimetil-2(3H)-fenantrona en 500 cc de tetrahidrofurano absoluto. Después de agitar durante una hora a -50° se añaden 50 g de cloruro amónico y se separa el amoníaco de la solución de la reac-
- 30.

325398 - 41 -



5. ción incolora por destilación durante la noche a la temperatura ambiente. Se concentra el residuo a vacío y se extrae con cloruro metilénico. Después de lavar la fase orgánica con una solución de bicarbonato sódico 2N y agua, de secar sobre sulfato sódico y de concentrar, se obtiene un producto bruto oscuro el que se reacetila en la forma usual con anhídrido acético y piridina.

10. Con fines de purificación se efectúa la cromatografía sobre una cantidad 60 veces mayor de gel de sílice y se eluye con benceno/éter de petróleo (9:1) y benceno. La cristalización en éter/éter de petróleo proporciona agujas incoloras con un P.F. de 122-123°.

15. Espectro ultravioleta: máximo a 283 m μ ($\log \epsilon = 1,32$).
Espectro infrarrojo: inter alia bandas a 1725, 1242 cm^{-1} (acetilo), 1715 cm^{-1} (cetona de 6 anillos).

- Espectro de resonancia magnética nuclear:
0,87 ppm singlet para C-CH₃ (3 H)
0,89 ppm singlet para C-CH₃ (6 H)
2,06 ppm singlet para OCOCH₃ (3 H)
20. aproximadamente 4,4-4,8 ppm multiplet para CH-OAc (1 H)
b) 3 β -acetoxi-14-desmetil-cassenato de etilo (rac.).

25. Se añade en porciones en el transcurso de 10 minutos una solución de 1,05 g (15 milimoléculas-gramo) de etoxi-acetileno en 15 cc de éter absoluto a una solución de 3,06 g (10 milimoléculas-gramo) de 1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahidro-7-acetoxi-4b,8,8-trimetil-2(3H)-fenantrona y 1,7 g (12 milimoléculas-gramo) de eterato etílico de trifluoruro bórico recién destilado en 50 cc de éter absoluto en ausencia de humedad y mientras se
30. enfría con hielo, de tal modo que la temperatura de la



- reacción no suba por encima de los 10°. Después de haberse finalizado la adición se agita durante 45 minutos a la temperatura ambiente y luego durante 90 minutos al punto de ebullición, seguidamente se enfría a 0°, se
5. añade agua helada y se extrae con cloruro metilénico en la forma usual. Se lava la fase orgánica consecutivamente con una solución de acetato sódico al 20% y agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Mediante la
10. cristalización en éter/éter de petróleo se obtiene del residuo una mezcla de isómeros con un P.F. de 116-135°. Pueden obtenerse cantidades adicionales de material mediante cromatografía de los licores madres sobre gel de sílice y elución con benceno/éter de petróleo (7:3).
Espectro ultravioleta: máximo a 223,5 m μ ($\log \epsilon = 4,23$).
15. Espectro infrarrojo: inter alia bandas a 1720, 1243 cm^{-1} (acetilo, 1705 cm^{-1} (éster α, β no saturado), 1645 cm^{-1} (C=C conj)).
Espectro de resonancia magnética nuclear:
0,82 ppm singlet para C-CH₃ (3 H)
0,87 ppm singlet para C-CH₃ (6 H)
1,28 ppm triplet }
4,17 ppm cuartet } para CH₂CH₃
2,05 ppm singlet para OCOCH₃ (3 H)
aproximadamente 3,6-4,0 ppm multiplet para C-H (1 H)
25. aproximadamente 4,2-4,7 ppm multiplet para CH-OAc (1 H)
5,60 ppm singlet para C=C-H (1 H).
- EJEMPLO 19: 3 β -acetoxi-14-epi-cassenato de etilo (rac.)
- a) 1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahidro-7-acetoxi-1,4b,8,8-tetrametil-2(3H)-fenantrona.
30. Se añaden 0,33 g (48 milimoléculas-gramo) de litio



- a 250 cc de amoniaco líquido. Seguidamente se añaden inmediatamente a la solución de color azul oscuro 0,09 g (20 milimoléculas-gramo) de 4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-decahidro-7-acetoxi-4b,8,8-trimetil-2(3H)-fenantrona
5. disueltos en 75 cc de tetrahidrofurano absoluto a -50° en el transcurso de 3 minutos y mientras se agita y se hace pasar nitrógeno. Se añade lentamente por gotas a la mezcla de la reacción incolora una solución de 5 cc (80 milimoléculas-gramo) de yoduro metílico en 15 cc de tetra-
10. hidrofurano absoluto en el transcurso de 15 minutos y se agita durante otra media hora a -50° . Después de separar el amoniaco por destilación a la temperatura ambiente se añaden al residuo 2,5 g de cloruro amónico, se concentra a vacío y se extrae con cloruro metilénico en la forma
15. usual. Después de lavar la fase orgánica con agua, de secar sobre sulfato sódico, de concentrar y de reacetilar en la forma usual con anhídrido acético en piridina, se obtiene un producto bruto que puede ser purificado mediante la cromatografía sobre gel de sílice. La elución
20. con benceno + 0,5 a 1% de éter proporciona hojuelas incoloras con un P.F. de $148-150^{\circ}$ después de la cristalización en éter/éter de petróleo.
- Espectro ultravioleta: máximo a $284 \text{ m } \mu$ ($\log \epsilon = 1,36$).
- Espectro infrarrojo: inter alia bandas a $1725, 1245 \text{ cm}^{-1}$
25. (acetilo), 1710 cm^{-1} (cetona de 6 anillos).
- Espectro de resonancia magnética nuclear:
- 0,85 ppm singlet para C-CH_3 (3 H)
- 0,89 ppm singlet para C-CH_3 (6 H)
- 1,01 ppm dublet para CH-CH_3 ($J = 6,5 \text{ cps}$, 3 H)
30. 2,06 ppm singlet para OCOCH_3 (3 H)

325398 - 44 -



aproximadamente 4,3-4,7 ppm multiplet para CH-OAc (1 H)

b) 3 β -acetoxi-14-epi-cassenato de etilo (rac.).

5. Se añade en porciones durante el curso de 5 minutos una solución de 0,525 g (7,5 milimoléculas-gramo) de etoxi-acetileno en 6 cc de éter absoluto a una solución de 1,60 g (5 milimoléculas-gramo) de 1,4,4a,4b,5,6,7,8, 8a,9,10,10a-dodecahidro-7-acetoxi-1,4b,8,8-tetrametil-2(3H)-fenantrona y 1,06 g (7,5 milimoléculas-gramo) de eterato etílico de trifluoruro bórico recién destilado
10. en 30 cc de éter absoluto en ausencia de humedad y mientras se enfría con hielo de tal modo que la temperatura de la reacción no suba por encima de los 10°. Después de haberse finalizado la adición se agita al reflujo durante dos horas y media, se enfría luego a 0°, se añade agua
15. helada a la mezcla de la reacción de color rojo naranja y se extrae en la forma usual con cloruro metilénico. Se lava la fase orgánica consecutivamente con una solución de acetato sódico al 20% y agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. La cromatografía sobre gel de sílice proporciona agujas finas incoloras con un P.F. de
20. 118-119° después de la elución con benceno/éter de petróleo (9:1) y la cristalización en éter de petróleo.
- Espectro ultravioleta: máximo a 223 m μ ($\log \epsilon = 4,21$).
- Espectro infrarrojo: inter alia bandas a 1720, 1245 cm^{-1} (acetilo), 1710 cm^{-1} (éster α, β no saturado), 1640 cm^{-1} (C=C conj.).
25. Espectro de resonancia magnética nuclear:
- 0,80 ppm singlet para C-CH₃ (3 H)
- 0,87 ppm singlet para C-CH₃ (6 H)
30. 1,03 ppm dublet para CH-CH₃ (J = 6,5 cps, 3 H)



- 1,28 ppm triplet }
 4,17 ppm cuartet } para CH₂CH₃
- 2,06 ppm singlet para OCOCH₃ (3 H)
- aproximadamente 3,7-4,1 ppm multiplet para C-H (1 H)
5. aproximadamente 4,3-4,7 ppm multiplet para CH-OAc (1 H)
- 5,58 ppm singlet para C=C-H (1 H).
- EJEMPLO 20: 3β-acetoxi-7,8-dehidro-14-metil-casenoato
de etilo (rac.).
10. a) 1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9-decahidro-7-acetoxi-1,1,4b,8,
8-pentametil-2(3H)-fenantrona.
- Se añaden por gotas a 30° 15,2 g (50 milimoléculas-gramo) de 4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-decahidro-7-acetoxi-4b,8,8-trimetil-2(3H)-fenantrona disueltos en 150 cc de butanol terc. absoluto a una solución de 4,3 g (110 milimoléculas-gramo) de potasio en 200 cc de butanol terc.
15. absoluto en ausencia de humedad y mientras se hace pasar nitrógeno. Después de agitar durante media hora a 30° se añade por gotas una solución de 7,5 cc (120 milimoléculas-gramo) de yoduro metílico en 25 cc de butanol terc. absoluto y se agita la mezcla de la reacción durante otras 6
20. horas a 30°. Con fines de trabajado ulterior se separa el disolvente en un evaporador rotatorio, se recoge el residuo en cloruro metilénico y se lava consecutivamente con ácido clorhídrico 2 N y agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Después de reacetilizar con anhídrido acético y piridina, de purificar con carbón activo y de cristalizar en acetona/éter, se obtienen agujas incoloras con un P.F. de 108-109°. Pueden aislarse cantidades adicionales de material del licor madre mediante la cromatografía sobre gel de sílice y la elución con benceno + 1%
- 25.
- 30.



325398

de éter.

Espectro ultravioleta: máximo a 290 m μ ($\log \xi = 1,83$).

Espectro infrarrojo: inter alia bandas a 1720, 1242 cm^{-1} (acetilo), 1705 cm^{-1} (cetona de 6 anillos).

5. Espectro de resonancia magnética nuclear:
0,81 ppm singlet para C-CH₃ (3 H)
0,88 ppm singlet para C-CH₃ (3 H)
0,95 ppm singlet para C-CH₃ (3 H)
1,22 ppm singlet para C-CH₃ (6 H)
2,04 ppm singlet para OCOCH₃ (3 H)
10. aproximadamente 4,3-4,7 ppm multiplet para CH-OAc (1 H)
aproximadamente 5,6-5,8 ppm multiplet para C=C-H (1 H)
b) 3 β -acetoxi-7,8-dehidro-14-metil-cassenato de etilo
(rac.).
15. Se añade en el transcurso de 15 minutos una solución de 2,1 g (30 milimoléculas-gramo) de etoxi-acetileno en 15 cc de éter absoluto a una solución de 6,65 g (20 milimoléculas-gramo) de 1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9-decahidro-7-acetoxi-1,1,4b,8,8-pentametil-2(3H)-fenantrona y 4,26 g
20. (30 milimoléculas-gramo) de eterato etílico de trifluoruro bórico recién destilado en 100 cc de éter absoluto en ausencia de humedad y mientras se enfría con hielo de tal modo que la temperatura de la reacción no suba por encima de los 10°. Primero la solución de color rojo naranja se agita durante media hora a 0° y luego al punto de ebullición.
25. Después de una hora y media se enfría, se añaden 1,4 g (20 milimoléculas-gramo) de etoxi-acetileno en 10 cc de éter absoluto y se calienta durante otra hora al reflujo. Seguidamente se enfría a 0°, se añade agua helada
- 30.



da y se extrae la mezcla de la reacción en la forma usual con cloruro metilénico. Se lava la fase orgánica consecutivamente con una solución de acetato sódico al 20% y agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra.

5. La cristalización en éter/éter de petróleo proporciona prismas incoloros con un P.F. de 124-126°. Se obtienen cantidades adicionales de material por cromatografía del licor madre y elución con benceno/éter de petróleo (8:2).
10. Espectro ultravioleta: máximo a 221 m μ ($\log \xi = 4,24$).
Espectro infrarrojo: inter alia bandas a 1725, 1248 cm^{-1} (acetilo), 1710 cm^{-1} (éster α, β no saturado), 1633 cm^{-1} (C=C conj.).
Espectro de resonancia magnética nuclear:
15. 0,78 ppm singlet para C-CH₃ (3 H)
0,89 ppm singlet para C-CH₃ (3 H)
0,96 ppm singlet para C-CH₃ (3 H)
1,25 ppm singlet para C-CH₃ (3 H)
1,28 ppm singlet para C-CH₃ (3 H)
20. 1,28 ppm triplet }
4,14 ppm cuartet } para CH₂CH₃
aproximadamente 3,2-3,7 ppm multiplet para C-H (1 H)
aproximadamente 4,3-4,7 ppm multiplet para CH-OAc (1 H)
aproximadamente 5,5-5,7 ppm multiplet para C=C-H (1 H)
25. 5,72 ppm singlet para C=C-H (1 H)

EJEMPLO 21: 3 β -acetoxi-14-metil-cassenoato de etilo
(rac.).

- a) 1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahidro-7-acetoxi-
1,1,4b,8,8-pentametil-2(3H)-fenantrona.

30. Se añaden 10 g (30 milimoléculas-gramo) de 1,4,4a,

325398 - 48 -



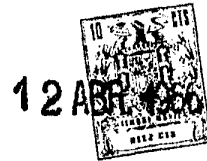
- 4b,5,6,7,8,8a,9-decahidro-7-acetoxi-1,1,4b,8,8-pentame-
til-2(3H)-fenantrona en 30 cc de ácido acético glacial
a 0,5 g de $PtO_2 \cdot H_2O$ prehidrogenado y se efectua la hi-
drogenación a 24° . La hidrogenación se detiene después
de 24 horas. Después de separar el catalizador por fil-
tración se concentra el filtrado a vacío, se recoge el
residuo de la evaporación en cloruro metilénico, se la-
va con bicarbonato sódico 2N y agua, se seca sobre sul-
fato sódico y se concentra. Se disuelve el residuo en
50 cc de ácido acético glacial, se añaden por gotas 15 cc
de solución de trióxido de cromo al 10% en ácido acético
glacial mientras se enfría con hielo y se deja reposar
la solución durante la noche a la temperatura ambiente.
Después de la adición de una cantidad pequeña de etanol
se concentra, se recoge el residuo en cloruro metiléni-
co, se lava la solución en carbonato sódico 2N y agua,
se seca sobre sulfato sódico y se evapora. La cristali-
zación en acetona/éter proporciona agujas finas incol-
oras con un P.F. de $162-163^\circ$,
- Espectro ultravioleta: máximo a $288 \text{ m } \mu$ ($\log \epsilon = 1,45$).
Espectro infrarrojo: inter alia bandas a $1728, 1245 \text{ cm}^{-1}$
(acetilo), 1704 cm^{-1} (cetona de 6 anillos).
Espectro de resonancia magnética nuclear:
- 0,85 ppm singlet para C- CH_3 (3 H)
0,88 ppm singlet para C- CH_3 (6 H)
1,03 ppm singlet para C- CH_3 (3 H)
2,05 ppm singlet para $OCOCH_3$ (3 H)
aproximadamente 4,3-4,7 ppm multiplet para CH-OAc (1 H)
- b) 3 β -acetoxi-14-metil-cassenato de etilo (rac.).
- Se añade en el transcurso de 10 minutos una solu-

325398



- ción de 1,19 g (17 milimoléculas-gramo) de etoxi-acetileno en 10 cc de éter absoluto a una solución de 3,8 g (11,3 milimoléculas-gramo) de 1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahidro-7-acetoxi-1,1,4b,8,8-pentametil-2(3H)-fenantrona y 2,41 g (17 milimoléculas-gramo) de eterato etílico de trifluoruro bórico recién destilado en 70 cc de éter absoluto en ausencia de humedad y mientras se enfría con hielo de tal modo que la temperatura de la reacción no suba por encima de los 10°. Primero se agita la solución de color rojo naranja durante media hora sin baño de hielo y seguidamente a la temperatura del reflujo. Después de una hora y media se enfría, se añaden 0,38 g (5,7 milimoléculas-gramo) de etoxi-acetileno en 4 cc de éter absoluto y se calienta al reflujo durante otra hora. Después de enfriar se agrega agua helada y se extrae la mezcla de la reacción en la forma usual con cloruro metilénico. Se lava la fase orgánica consecutivamente con una solución de acetato sódico al 20% y agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. La cristalización en éter/éter de petróleo proporciona agujas finas incoloras con un P.F. de 153-155°. Pueden agregarse cantidades adicionales de material del licor madre mediante la cromatografía sobre gel de sílice y la elución con benceno/éter de petróleo (7:3).
- Espectro ultravioleta: máximo a 223 m μ ($\log \epsilon = 4,21$).
Espectro infrarrojo: inter alia bandas a 1722, 1248 cm^{-1} (acetilo), 1710 cm^{-1} (éster α, β no saturado), 1634 cm^{-1} (C=C conj.).
- Espectro de resonancia magnética nuclear:
- 0,80 ppm singlet para C-CH₃ (3 H)

325398



- 0,86 ppm singlet para C-CH₃ (6 H)
- 1,00 ppm singlet para C-CH₃ (3 H)
- 1,08 ppm singlet para C-CH₃ (3 H)
- 1,28 ppm triplet)
- 4,18 ppm cuartet) para CH₂CH₃
- 5. 2,05 ppm singlet para OCOCH₃ (3 H)
- aproximadamente 3,6-4,0 ppm multiplet para C-H (1 H)
- aproximadamente 4,3-4,8 ppm multiplet para CH-OAc (1 H)
- 5,70 ppm singlet para C=C-H (1 H)

10.

N O T A

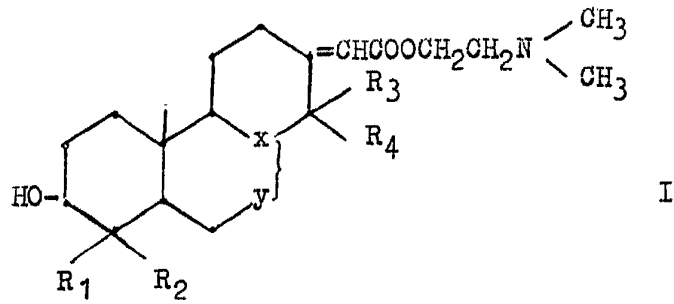
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Suiza, con fecha 14 de abril de 1965, nº 5265/65; acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE CASSENATOS AMINO-ETÍLICOS"; caracterizándose por lo siguiente:

25.

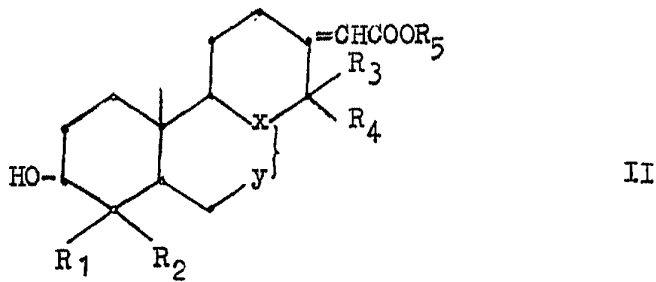
1ª.- "Procedimiento para la obtención de cassenatos amino-etílicos", de fórmula general I,



325398



en la que cada una de R₁, R₂, R₃ y R₄ significa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, y $\overbrace{x \ y}$ significa el radical $\begin{matrix} \diagdown \\ \text{C}=\text{CH}- \\ \diagup \end{matrix}$ ó $\begin{matrix} \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH}_2 \\ \diagup \end{matrix}$, caracterizado porque se somete un compuesto de fórmula general II,



5. en la que R₁, R₂, R₃, R₄ y $\overbrace{x \ y}$ tienen el significado arriba indicado, y R₅ significa un radical alquilo inferior, a una transesterificación catalítica con 2-dimetil aminoetanol.

10. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador para la transesterificación es una resina básica de intercambio de iones, que ha sido tratada previamente con metanol y luego con

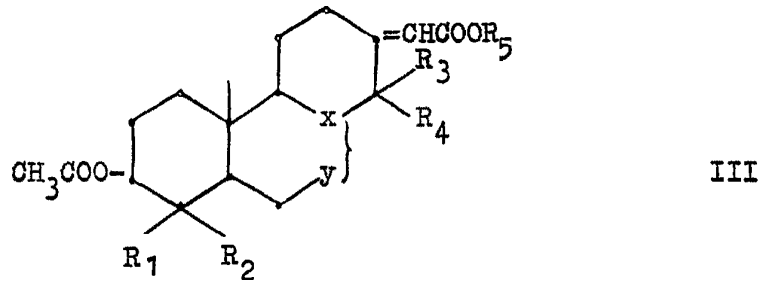
325398
28/10/66



2-dimetilamino-etanol.

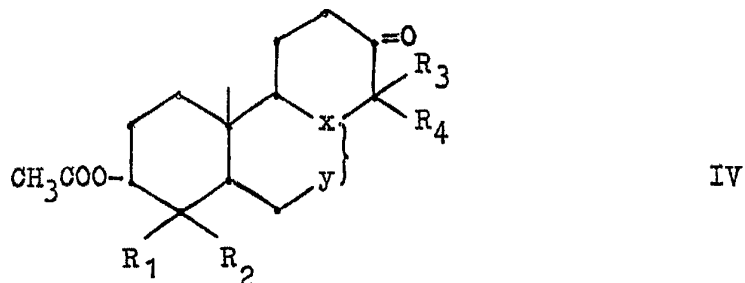
3ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se efectúa la reacción a una temperatura de +10 a +30°C.

5. 4ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se produce el compuesto II saponificando parcialmente un compuesto de fórmula general III,



10. en la que R₁ a R₅ y $\overbrace{x \ y}$ tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque se produce el compuesto III por reacción de una cetona tricíclica de fórmula general IV,



15. en la que R₁ a R₄ y $\overbrace{x \ y}$ tienen los significados indicados en la reivindicación 1, con un alcoxiacetileno in-



ferior en presencia de trifluoruro bórico en un disolvente orgánico, en ausencia de oxígeno, a una temperatura entre los -20 y los 50° C.

5. 6ª.- "Procedimiento para la obtención de cassena tos amino-etílicos", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 53 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid

SANCOZ, A.G.

12 ABR. 1966

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY
p. firmado E. Hernández Ruiz