



328559

RAN 4104/30

328559

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3BETA-(1'-HI DROXIETIL)-
-3a -METIL-BENZ[e]INDENOS", a favor de la firma suiza
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., domiciliada en Basilea (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento para la preparaci3n de 3a β -metil-3 β -(1'-hidroxietil)-benz[e]indenos. El nuevo procedimiento de este invento comprende las etapas de: a) hacer reaccionar un 3-oxo-3a β -
5. -metil-benz[e]indeno, en el que todos los grupos oxo en posi-

POOR
QUALITY



328559

ción distinta de la 3 están protegidos, con etilidentrifenilfosforano, disociar, si se desea, todos los grupos protectores oxo presentes, reducir los grupos oxo a grupos hidroxilo y convertir estos últimos en grupos de alcoxilo inferior o de tetrahidropiranioloxilo; y b) tratar con hidroboro, y luego con peróxido de hidrógeno, el 3-etiliden-3 β -metil-benz[e]indeno así obtenido.

Recientemente se han logrado síntesis de esteroides en las que la molécula tetracíclica del esteroide se deriva de un 3 β -metil-benz[e]indeno por formación del anillo A del núcleo tetracíclico del esteroide. Así, los 3 β -metil-benz[e]indenos que contienen una fracción molecular hidroxil u oxo en la posición 3 son convertibles a esteroides de la serie androstanica. Los 3 β -metil-benz[e]indenos que contienen un grupo acetilico o 1-hidroxietilico en la posición 3 son convertibles a esteroides de la serie pregnánica. Los esteroides de la serie 17beta-pregnánica son compuestos particularmente valiosos, preparables a partir de 3 β -metil-benz[e]indenos que contienen una cadena lateral 3-beta-acetilica o 3beta-(1-hidroxietilica). Un problema en esta via ha sido que, hablando en términos generales, los 3 β -metil-benz[e]indenos con una cadena lateral 3beta-acetilica o 3beta-(1-hidroxietilica) son de asequibilidad mucho menos fácil que los 3 β -metil-benz[e]indenos que tienen un substituyente 3-hidroxil u 3-oxo. El propósito

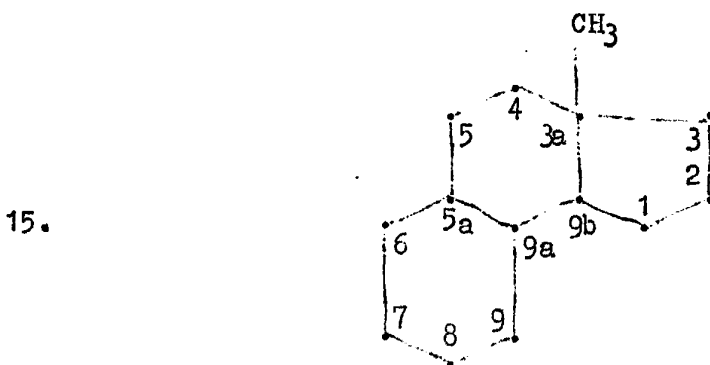
328559

328559



5. de este invento es establecer un método para la síntesis de 3beta-acetil- o 3beta-(1-hidroxietil)-3a -metil-benz[e]indenos a partir de 3-oxo-3a -metil-benz[e]indenos. Los 3-oxo-3a -metil-benz[e]indenos pueden obtenerse a partir de 3-hidroxil-3a -metil-benz[e]indenos por oxidación con agentes oxidantes convencionales, por ejemplo trióxido crómico en piridina o dimetilformamida.

10. La expresión "3a -metil-benz[e]indeno" que se usa en toda esta descripción y en las reivindicaciones, comprende, a menos que se indique otra cosa, los compuestos que tienen la fórmula estructural siguiente (la numeración se expone únicamente por conveniencia):



20. Es decir, la expresión "3a -metil-benz[e]indeno" comprende los compuestos que tienen el núcleo anterior cualquier-

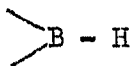


328559

ra que sea el grado de saturación, salvo si se indica otra cosa, por ejemplo, mediante un prefijo tal como "perhidro" (este prefijo indica saturación completa).

El procedimiento de este invento implica dos etapas,

5. En la primera etapa, un 3-oxo-3aβ -metil-benz[e]indeno se trata con etilidentrifenilfosforano. Como resultado de esta reacción se obtiene un 3-etiliden-3aβ -metil-benz[e]indeno. Los 3-etiliden-3aβ -metil-benz[e]indenos son compuestos nuevos que se hallan dentro del ámbito de este invento. En la segunda
10. etapa del procedimiento del invento, el 3-etiliden-3aβ -metil-benz[e]indeno se somete a tratamiento con hidroboro y luego con peróxido de hidrógeno. Esto da el deseado 3beta-(1'-hidroxietyl)-3aβ -metil-benz[e]indeno puede luego ser convertido en un 3beta-acetil-3aβ -metil-benz[e]indeno por oxidación con un agente
15. oxidante convencional; por ejemplo, con trióxido crómico en piridina o dimetilformamida. La expresión "hidroboro", tal como aquí se usa, se refiere a una fracción molecular constituida por un átomo de boro trivalente y un átomo de hidrógeno.
20. La fracción, en consecuencia, tiene dos valencias libres y puede representarse como sigue:





328559

- Puede ser suministrada, por ejemplo, por borano (con la expresión "borano", tal como aquí se usa, se pretende significar BH_3 en todas sus formas, por ejemplo como borano propiamente dicho, como diborano o como un complejo), por
5. alquilborano inferior o por dialquilborano inferior.
El material de partida 3-oxo-3 $\alpha\beta$ -metil-benz[e]indeno debe ser tal que en él todos los grupos oxo distintos del grupo 3-oxo estén protegidos. Es conveniente proteger en el inicio todo sustituyente oxo presente en posición que no sea
 10. la 3 y mantener el sustituyente en su forma protegida durante todo el procedimiento de este invento, regenerando el sustituyente oxo, si se desea, únicamente después de obtenido el deseado 3beta-(1'-hidroxietil)-3 $\alpha\beta$ -metil-benz[e]indeno. Por otra parte, si se desea, el grupo protector puede ser dissociado
 15. después del tratamiento con etilidentrifenilfosforano, tratamiento que da el intermediario 3-etiliden-3 $\alpha\beta$ -metil-benz[e]indeno. El grupo protector puede ser inserto y dissociado por medios ya de si conocidos. Los grupos oxo presentes en otra posición que la posición 3 pueden también protegerse por cetalización,
 20. es decir, por reacción con un alcandiol inferior, para formar un sustituyente alquilendioxi inferior, y a continuación, si se desea, pueden regenerarse por medios ya de si conocidos, por ejemplo mediante hidrólisis ácida suave, con lo que se obtiene el sustituyente oxo deseado.



328559

Además, los grupos oxo presentes en posiciones que no sean la 3 puede convertirse selectivamente en grupos hidroxilo. Si se desea, los grupos oxo pueden regenerarse luego por un medio de oxidación convencional, por ejemplo, mediante oxidación

5. con trióxido crómico en solución ácida, como ácido acético glacial. Si se desea, esto puede combinarse con la oxidación simultánea del grupo hidroxilo de la cadena lateral hidroxietílica inserta por el procedimiento de este invento en la posición 3.

- La presencia en el material de partida $3\alpha\beta$ -metil-
10. -benz[e]indeno de enlaces dobles, por ejemplo entre los átomos de carbono número 1 y 2, los átomos de carbono número 8 y 9 o los átomos de carbono número 5 y 5a, conduce al ataque de estos enlaces dobles por el tratamiento de hidrógeno-peróxido de hidrógeno, sin interferencia con la deseada introducción
 15. de la cadena lateral hidroxietílica en la posición 3beta. Sin embargo, dado que los productos finales así obtenidos contienen un sustituyente hidroxilo cíclico, esto constituye un aspecto del invento, y un aspecto separado y preferido de este invento es usar como material de partida un perhidro-
 20. - $3\alpha\beta$ -metil-benz[e]indeno.

Habida cuenta de que los sustituyentes tales como los que contienen una fracción molecular carbonílica (grupos carboxi, sus ésteres, amidas, grupos alcanofílicos) y los



328559

- nitrilos resultarían afectados por el tratamiento con hidroboro del procedimiento de este invento, es preferible que el material de partida $3\alpha\beta$ -metil-3-oxo-benz[e]indeno no contenga ningún sustituyente de tal índole. En el caso de otros sustituyentes, como alquilo inferior, halo, hidroxilo, grupos etéreos como alcoxi inferior, alquilendioxilo inferior y tetrahidropiranióxilo o análogos, sustituyentes que no son afectados por los tratamientos implicados, el procedimiento de este invento es desde luego apropiado. Así, el material de
5. partida $3\alpha\beta$ -metil-3-oxo-benz[e]indeno puede contener en la molécula cierto número de sustituyentes sin que ello interfiera con el procedimiento de este invento. Por ejemplo, puede tener grupos de alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, alquilendioxilo inferior, tetrahidropiranióxilo, halógeno, etc.
 10. sustituyentes en las posiciones 1, 2, 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 9a, 9b y asimismo en el grupo $3\alpha\beta$ -metílico.

Un aspecto particularmente significativo de este invento es que proporciona 3β -(1'-hidroxietil)- $3\alpha\beta$ -metil-benz[e]indeno, o sea compuestos en los que los sustituyentes

20. en ambas posiciones 3 y 3α son beta, es decir, tienen relación cis. Con el procedimiento de este invento se ha descubierto sorprendentemente que tal relación estereoquímica se obtiene indiferentemente de la estereoquímica del resto de la molécula



328559

- benz[e]indénica. Así pues, el procedimiento de este invento es aplicable tanto a los cis, anti, trans(5a β , 9a β :3a β , 9b α) como a los trans, anti, trans(5a α , 9a β :3a β , 9b α) benz[e]indenos, y estos son los aspectos preferidos del invento aquí expuesto. El procedimiento de este invento es aplicable también a otras posibles configuraciones estéricas, tales como cis, syn, trans, (5a α , 9a α :3a β , 9b α). Asimismo, las configuraciones estéricas de los substituyentes presentes en las posiciones 6 y/o 7 no afecta a la estereoespecificidad de la introducción de la
5. cadena lateral hidroxietilica en la posición 3 por el procedimiento de este invento. Por lo tanto, el procedimiento de este invento proporciona 3beta-(1'-hidroxietil)-3a β -metil-benz[e]indenos y es aplicable a benz[e]indenos que tienen, por ejemplo, un grupo 6beta-metilico o un grupo 6alfa-metilico
10. y/o que tienen un grupo 7alfa-hidroxilico o un grupo 7beta-hidroxilico.

- La primera etapa del procedimiento de este invento implica la reacción de un 3a β -metil-3-oxo-benz[e]indeno, en en que todos los grupos oxo en posición distinta de la 3 están
20. protegidos, con etilidientrifenilfosforano, para formar el correspondiente 3-etiliden-3a β -metil-benz[e]indeno. Esta reacción se realiza convenientemente en un disolvente orgánico neutro, no cetónico. Los disolventes orgánicos que pueden usarse con, por ejemplo: los éteres, por ejemplo los éteres



328559

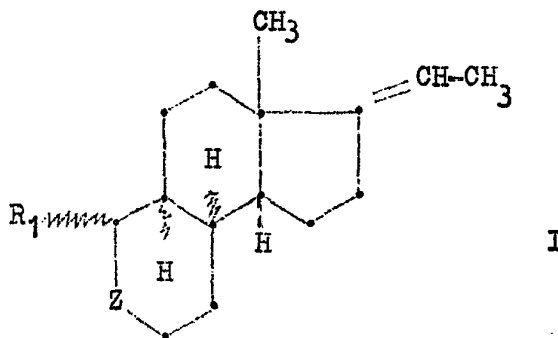
- alquílicos inferiores como el éter dietílico, el dioxano, el tetrahidrofurano o análogos; los hidrocarburos aromáticos, como el benceno, el xileno, el cumeno o análogos; las di-alquilo inferior-alcanoilo inferior-anidas, como la dimetilformamida,
5. la dimetilacetamida o análogos; el sulfóxido de dimetilo; etc. Se prefiere en especial realizar la reacción con etilidentrifenilfosforano en el mismo disolvente en que se ha formado el etilidentrifenilfosforano. Dado que el etilidentrifenilfosforano se forma convenientemente en sulfóxido de dimetilo,
10. este último compuesto es también un disolvente preferido para la reacción del $3\alpha\beta$ -metil-3-oxo-benz[e]indeno con etilidentrifenilfosforano.

- La reacción ^{del} etilidentrifenilfosforano con el $3\alpha\beta$ -metil-3-oxo-benz[e]indeno se efectua convenientemente a
15. temperatura entre la ambiente y unos 120°C o el punto de ebullición del medio reaccional, lo que sea más bajo. Se ha comprobado que la gama preferible de temperatura para efectuar la reacción se halla entre unos 40°C y unos 80°C . Se logran resultados muy buenos cuando la reacción se lleva a cabo entre
20. unos 40°C y unos 60°C , y en consecuencia esta es una gama de temperatura particularmente preferida. Las cantidades con que se usen los reactivos no son críticas y puede emplearse un exceso de cualquiera de ellos. Sin embargo, se ha comprobado



que es ventajoso usar un exceso molar de etilidentrifenilfosforano y especialmente preferible usar unos 4 moles de etilidentrifenilfosforano por cada mol de 3a -metil-3-oxo-benz[e]indeno que se hace reaccionar.

5. La reacción con etilidentrifenilfosforano que acaba de describirse da 3-etiliden-3a -metil-benz[e]indenos, de preferencia perhidro, pero que puede contener también insaturaciones cíclicas, como se ha indicado antes. Se prefieren en especial los 3-etiliden-3a -metil-perhidro-benz[e]indenos
10. de la fórmula



15. en la que junto a un átomo de carbono asimétrico una línea continua indica una estereoconfiguración beta, una línea de trazos indica una estereoconfiguración alfa y una línea ondulada indica una estereo-



328559

configuración alfa o beta; y R_1 es hidrógeno o alquilo inferior (en especial, metil); Z representa uno de los grupos

5.



10.

donde R_2 es hidrógeno, alquilo inferior o tetrahidropiraniilo y R_3 es alquileno inferior.

15.

Los 3-etiliden-3a β -metil-benz[e]indenos de la fórmula I pueden contener substituyentes distintos que los indicados específicamente en el texto explicativo de la fórmula I anterior, pero se prefieren los indicados en dicho texto explicativo.

20.

En la segunda etapa del procedimiento de este invento, un 3-etiliden-3a β -metil-benz[e]indeno se trata con hidrobora y luego con peróxido de hidrógeno. Esta etapa da el descado 3beta-(1'-hidroxietyl)-3a β -metil-benz[e]indeno que tiene una relación cis entre los substituyentes en 3 y 3a.



328559

En el primer aspecto de la segunda etapa del procedimiento de este invento, un 3-etiliden-3 α β -metil-benz/o/indeno se trata con hidroboro. El hidroboro puede obtenerse, por ejemplo, a partir de borano, alquilborano o dialquilborano. La expresión "alquilborano" comprende los compuestos de la fórmula



15. en la que R es un radical hidrocarburo saturado, de cadena recta o ramificada, como alquilo inferior, por ejemplo hexilo terciario (en cuyo caso el compuesto de la fórmula II es 2,3-dimetil-2-butilborano).

20. La expresión "dialquilborano" comprende los compuestos de la fórmula



en que cada R puede ser igual o diferente y



M 1965

328559

- R es un radical hidrocarburo saturado, de cadena recta o ramificada, como alquilo inferior, por ejemplo isoamilo (si ambas R son isoamilo), el compuesto de la fórmula III es bis-(3-metil-1-butyl)-borano).
- 5.

- El tratamiento con hidroboro se efectua de preferencia en un disolvente orgánico; por ejemplo, en un éter como un éter alquílico inferior (por ejemplo, éter dietílico),
10. dioxano, tetrahidrofurano. Cuando se usa borano como agente donador de hidroboro, el borano puede añadirse a la mezcla reaccional o bien engendrarse in situ. La reacción con el borano se efectua convenientemente a temperatura entre unos -20°C y unos 40°C . De preferencia se efectua a temperatura entre 0°C aproximadamente y la temperatura ambiente. Para
15. facilidad de operación, se prefiere la temperatura ambiente.

- En una modalidad, es conveniente añadir el borano en forma de complejo de borano, por ejemplo de complejo con un éter. Se ha comprobado que es particularmente apta la
20. combinación de borano: tetrahidrofurano. Si se usa ésta, se la puede agregar disuelta en una solución de tetrahidrofurano. Por otra parte, en una modalidad distinta, el borano puede engendrarse in situ por adición de un hidruro y un ácido, de los cuales uno o ambos pueden contener el elemento boro. Así



328559

pues, pueden añadirse a la mezcla reaccional un borohidruro de metal alcalino (como el borohidruro sódico, el borohidruro potásico, el borohidruro lítico o análogos) y un ácido Lewis (como trifluoruro de boro, ácido sulfúrico o análogos), engendrando de este modo borano in situ. Por otra parte, pueden agregarse a la mezcla reaccional un hidruro que no contenga boro y un ácido que contenga boro, engendrando de este modo borano in situ. Como ejemplos de hidruros que no contienen boro cabe mencionar los hidruros de metal alcalino (por ejemplo, el hidruro sódico) y los hidruros de aluminio y metal alcalino (como el hidruro de litio-aluminio). Ejemplos de ácidos Lewis que contienen boro son los trihaluros de boro, por ejemplo, el trifluoruro de boro o el tricloruro de boro.

10.

15. Cuando para la primera etapa del procedimiento de este invento se ha utilizado un material de partida no olefínico, debe usarse por lo menos un mol de hidroboro (calculado como BH) por cada mol del 3-etiliden-3 α β -metil-benz[e]indeno que se está tratando. Si el material de partida 3 α β -metil-3-oxo-benz[e]indénico contiene uno o más enlaces dobles,

20. debe usarse una cantidad de hidroboro proporcionalmente mayor, para permitir la hidroborcación de dichos enlaces dobles. Con materiales de partida 3 α β -metil-3-oxo-benz[e]indénicos no olefínicos, es conveniente utilizar entre uno y aproximadamente dos moles de hidroboro por cada mol de 3-etiliden-3 α β -metil-



1966

328559

-benz[e]indeno. Ha resultado particularmente ventajoso, por ejemplo, usar entre 1 y 1 1/2 moles de borano por cada mol de 3-etiliden-3a β -metil-benz[e]indeno.

- A continuación del tratamiento con hidroboro, se
5. ajusta la mezcla reaccional a pH superior a 7, es decir, se la alcaliniza. Esto puede efectuarse convenientemente por adición de un hidróxido alcalino, como sosa cáustica, o por adición de una sal de una base fuerte con un ácido débil, o por adición de una solución tampón apropiada, o por cualquier otro
 10. medio convencional. Luego se añade a la mezcla reaccional peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno debe usarse en cantidad por lo menos equimolar (respecto a un material de partida 3a β -metil-3-oxo-benz[e]indénico no olefínico, mas si se usa como material de partida en la primera etapa un
 15. 3a β -metil-3-oxo-benz[e]indeno que contenga uno o más enlaces dobles (véase la explicación anterior sobre la cantidad de hidroboro que ha de usarse), pero puede utilizarse en exceso si se desea. El peróxido de hidrógeno se añade convenientemente en forma de solución acuosa. El tratamiento con peróxido
 20. de hidrógeno puede realizarse a la temperatura ambiente, pero se realiza convenientemente a temperaturas inferiores, por ejemplo alrededor de 0°C.

Como se ha señalado antes, la serie de dos etapas del procedimiento de este invento proporciona 3beta(1'-hidroxietil)-3a β -metil-benz[e]indenos. La deseada configura-



328559

ción 3beta se obtiene indiferentemente de las configuraciones, por ejemplo, en las posiciones 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 9a y 9b.

Así, por ejemplo, mediante el procedimiento de este invento

puede convertirse 3a β , 6beta-dimetil-3,7-dioxo-5a β , 9b α -perhidro-

5. -benz[e]indeno, con protección apropiada del grupo 7-oxo, en 3beta, 1'-hidroxi-etil)-3a β , 6beta-dimetil-7-oxo, 5a β , 9a β , 9b α -perhidro-benz[e]indeno, y 3a β , 6alfa-dimetil-3,7-dioxo-5a α , 9a β , 9b α -perhidro-benz[e]indeno puede convertirse en 3a β , 6alfa-dimetil-3beta-(1'-hidroxi-etil)-7-oxo-5a α , 9a β , 9b α -perhidro-
10. -benz[e]indeno. Durante estas conversiones se forman nuevos intermediarios 3-etilidénicos, tipificados por la fórmula I anterior. Así, en la conversión específica mencionada en este párrafo, se obtienen, después de haber protegido el grupo 7-oxo mediante acetilización, por ejemplo, a fracción molecular:
15. 7,7-etilendioxi, los nuevos intermediarios 3a β , 6beta-dimetil-7,7-etilendioxi-3-etiliden-5a β , 9a β , 9b α -perhidro-benz[e]indeno y 3a β , 6alfa-dimetil-7,7-etilendioxi-3-etiliden-5a α , 9a β , 9b α -perhidro-benz[e]indeno, respectivamente.

Como se ha indicado antes, los 3beta-(1'-hidroxi-etil)-

20. -3a β -metil-benz[e]indenos obtenidos por el procedimiento de este invento, así como los derivados 3beta-acéticos obtenibles de ellos son útiles como intermediarios para la formación del núcleo tetracíclico del esteroide. Así pues, si el benz[e]indeno obtenido por el método de este invento contiene un grupo oxo en la posición 7 o un grupo convertible a grupo oxo en dicha po-



328559

sición, el anillo A del núcleo esteroide puede formarse condensando el 7-oxo-benz[e]indeno con metilvinilcetona, según métodos ya de sí conocidos. El 3beta-(1'-hidroxietil)-3a β -6beta-dimetil-7-oxo-5a β -9a β -9b α -perhidro-benz[e]indeno, al ser condensado

5. con metilvinilcetona, da 20-hidroxi-3-oxo- Δ^4 -9beta,10alfa-pregnano, y del mismo modo el 3beta-acetil-3a β ,6alfa-dimetil-7oxo-5a α -9a β ,9b α -perhidro-benz[e]indeno, al ser condensado con metilvinilcetona, da progesterona.

Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones,

10. pero no limitaciones, del invento. Todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1.

15. 3,0 g de una dispersión al 53,4% de hidruro sódico en aceite mineral (67 milimoles de hidruro sódico) se lavaron tres veces con hexano y se secaron por insuflación bajo nitrógeno. Se añadieron 50 cc de sulfóxido de dimetilo y luego se calentó la mezcla a 70-75°, bajo nitrógeno y agitando,

20. hasta que cesó el desprendimiento de hidrógeno. Al cabo de unos 30 minutos se obtuvo una solución de color verde claro, que fue enfriada hasta la temperatura ambiente. A la solución enfriada se añadió entonces rápidamente una solución de 27,9 g (67 milimoles) de yoduro de etiltrifenilfosfonio en 100 cc de



328559

sulfóxido de dimetilo, lo que dió una solución rojo-oscuro de etilidientrifenílfosforano, la cual se usó a continuación en las reacciones que sucesivamente se describen.

- A una solución preparada de 59 milimoles de etilidientrifenílfosforano en 150 cc de sulfóxido de dimetilo se añadió rápidamente, con agitación y bajo nitrógeno, una solución de 3,0 g de 7,7-etilendioxi-3-oxo-3 β ,6 β -dimetil-5a β ,9a β ,9b α -perhidro-benz[e]indeno en 100 cc de sulfóxido de dimetilo.
5. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 15 minutos, se calentó la mezcla reaccional a 55-60° durante 3 horas 45 minutos. En este punto, la cromatografía de capa delgada manifestó la existencia de solo vestigios del material de partida. Se enfrió entonces la mezcla reaccional, se la vertió en agua helada y se la extrajo tres veces con éter de petróleo. Los extractos orgánicos se lavaron tres veces con agua, se secaron con Na₂SO₄, se concentraron y se eluyeron en una columna corta de alúmina (de grado I), que se lavó con éter de petróleo, lo que dió 7,7-etilendioxi-3-etiliden-3a β ,6beta-dimetil-5a β ,9a β ,9b α -perhidro-benz[e]indeno, el cual cristalizó lentamente; punto de fusión, 60-71°.
10. 15. 20.

La cromatografía en fase de vapor indicó que este material era una mezcla de 92% de isómero cis y 8% de isómero trans. Una muestra recristalizada en éter-metanol dió un punto de fusión de 73-75°.



328559

- 2,467 g de 7,7-etilidendioxi-3-etiliden-3a β ,6beta-dimetil-5a β ,9a β ,9b α -perhidro-benz[e]indeno (el producto bruto preparado por el procedimiento anterior se disolvieron en 100 cc de tetrahidrofurano seco y se trataron con 12,0 cc de
5. una solución 1-molar de BH_3 en tetrahidrofurano, bajo nitrógeno y con agitación. Al cabo de 1 1/2 horas, se añadieron con precaución 30 cc de NaOH al 10%, se enfrió la mezcla hasta 0° y se agregaron 12 cc de peróxido de hidrógeno al 30% en el curso de 10 minutos. Después de agitar durante 1 hora a 0°, se añadieron
 10. agua y éter, y la fase etérea separada se lavó con NaHSO_3 al 10% y con agua y se secó con Na_2SO_4 . La evaporación del disolvente dió 7,7-etilendioxi-3beta-(1R-1-hidroxi-etil)-3a β ,6beta-dimetil-5a β ,9a β ,9b α -perhidro-benz[e]indeno bruto, en forma de aceite.
 15. 2,486 g del 7,7-etilendioxi-3beta-(1R-1-hidroxi-etil)-3a β ,6beta-dimetil-5a β ,9a β ,9b α -perhidro-benz[e]indeno bruto obtenido se disolvieron en 75 cc de ácido acético acuoso al 70%, se calentó la solución a 60°C durante 45 minutos, se la enfrió, se la vertió en agua y se la extrajo dos veces con CH_2Cl_2 . Luego
 20. se lavaron con NaHCO_3 al 5% los extractos orgánicos combinados, hasta neutralidad, y se secaron con Na_2SO_4 . La evaporación del disolvente dió 3a β ,6beta-dimetil-3beta-(1R-1-hidroxi-etil)-7-oxo-5a β ,9a β ,9b α -perhidro-benz[e]indeno. Después de cristalización repetida en éter / éter de petróleo, el producto, 3a β ,6beta-dimetil-3beta-(1R-1-hidroxi-etil)-7-oxo-5a β ,9a β ,9b α -perhidro-



328559

-benz[e]indeno, fundió a 110-110,5°. El 7,7-etilendioxi-
-3-oxo-3a β ,6 β -dimetil-5a β ,9a β ,9b α -perhidro-benz[e]indeno
se obtuvo así:

5. Una solución de 236 mg de 3beta-hidroxi-3a β ,6-
dimetil-7-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a β ,9b α -decahidro-1H-benz[e]in-
deno en 40 cc de etanol al 95% y 5,25 cc de solución acuosa
2-n de hidróxido sódico se hidrogena con 1 equivalente molar
de hidrógeno sobre 236 mg de catalizador de rodio al 5% sobre
10. alúmina, prerreducido. Después de separar el catalizador, se
concentra la solución en vacío hasta sequedad y se recoge el
residuo en 1 litro de éter. La solución etérea se lava con
agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora en
vacío hasta sequedad. Del residuo se obtiene por cristaliza-
15. ción 3a β ,6beta-dimetil-3beta-hidroxi-7-oxo-5a β ,9a β ,9b α -
-perhidro-benz[e]indeno. Punto de fusión, 144,5-145°; $[\alpha]_D^{25}$
= 14° (c = 0,103, en cloroformo).

- Se sometió a reflujo durante la noche, empleando
una trampa de Dean-Stark, una mezcla de 10,45 g del compuesto an-
20. terior 50 cc de etilenglicol, 15 g de monohidrato de ácido p-toluen-
sulfónico y 500 cc de benceno. La mezcla enfriada se trató
luego con bicarbonato sódico sólido hasta que cesó el despren-
dimiento de CO₂, se lavó con NaHCO₃ al 5% y con agua y se seco
con Na₂SO₄. Eliminando el disolvente por evaporación, se obtuvo



328559

7,7-etilendioxi-3beta-hidroxi-3a β ,6 β -dimetil-5a α ,9a β ,9b α -
perhidro-benz[e]indeno bruto, de punto de fusión 110-112°.

Se recristalizó de hexano una pequeña muestra; punto de fusión
113,5-115°. El cetal bruto, que no reveló ninguna absorción

5. de carbonilo en el espectro infrarrojo, se utilizó para la
reacción siguiente:

Se disolvieron en 500 cc de dimetilformamida seca

1,20 g de 7,7-etilendioxi-3beta-hidroxi-3a β ,6alfa-dimetil
-5a α ,9a β ,9b α -perhidro-benz[e]indeno bruto y a esta solución

10. se añadieron, en pequeñas porciones y agitando, 12,0 g de trióxido
crómico. A la solución resultante, ligeramente caliente, se
añadió luego una solución de 4,0 cc de H₂SO₄ concentrado en 100
cc de dimetilformamida. Se dejó la mezcla reaccional en agi-
tación durante la noche, a la temperatura ambiente. Se añadió
15. luego NaHCO₃ sólido, y cuando hubo cesado el desprendimiento de
CO₂, se diluyó con éter la mezcla reaccional y se la lavó con
solución al 5% de NaHCO₃. A continuación se extrajo con éter
la fase acuosa, una vez más, y los extractos orgánicos combinados
se lavaron con solución al 5% de NaHCO₃ y luego tres veces con
20. agua. Después de secar con Na₂SO₄ y de evaporar el disolvente,
se obtuvo un producto cristalino bruto, el 7,7-etilendioxi-
-3a β ,6alfa-dimetil-3-oxo-5a α ,9a β ,9b α -perhidro-benz[e]indeno.
La recristalización en n-hexano proporcionó el compuesto en forma
de placas planas, de punto de fusión 138-139°.



328559

EJEMPLO 2.

- A una solución de 118 milimoles de etilidentrifenilfosforano y 200 cc de sulfóxido de dimetilo se añadió una
5. solución de 6 g de 3a β , 6alfa-dimetil-7,7-etilendioxi-3beta-oxo-5a α , 9a β , 9b α -perhidro-benz[e]indeno en 200 cc de tetrahydrofurano. Se agitó a 50° durante 5 horas la mezcla reaccional así formada y luego se la sumergió en agua helada. El producto se aisló por extracción repetida con éter de petróleo, y los
 10. extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron con sulfato sódico, se concentraron y se eluyeron en una columna corta de alúmina (de grado I), la cual se lavó con éter de petróleo, lo que dió 3a β , 6alfa-dimetil-7,7-etilendioxi-3etiliden-5a α , 9a β , 9b α -perhidro-benz[e]indeno.
 15. Se disolvieron en 150 cc de tetrahydrofurano seco 4 g de 3a β , 6alfa-dimetil-7,7-etilendioxi-3-etiliden-5a α , 9a β , 9b α -perhidro-benz[e]indeno y se trató luego esta solución con 15 cc de una solución 1-molar de BH₃ en tetrahydrofurano, bajo nitrógeno y agitando. Al cabo de 2 horas se añadieron con pre-
 20. caución 45 cc de NaOH al 10%, se enfrió la mezcla hasta 0° y se añadieron, en el curso de 25 minutos, 20 cc de peróxido de hidrógeno al 30%. Después de agitar durante 1 1/2 horas a 0°, se añadieron agua y éter, se separó la fase etérea, se la lavó con solución de NaHSO₃ y con agua y se la secó con sulfato



1965

328559

sódico. Evaporando el disolvente, se obtuvo $3a\beta$, 6alfa-dimetil-7,3-etilendioxi-3beta-(1R-1-hidroxi-etil)-5a α ,9a β ,9b α -perhidro-benz[e]indeno.

- 3,5-g de $3a\beta$, 6alfa-dimetil-7,7-etilendioxi-3beta-
5. -(1R-1-hidroxi-etil)-5a α ,9a β ,9b α -perhidro-benz[e]indeno bruto obtenido se disolvieron en 200 cc de ácido acético acuoso al 80%, y la solución se calentó a 50° durante 75 minutos, se enfrió, se vertió en agua y se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron luego con bicarbonato
10. sódico al 5%, hasta neutralidad, y se secaron con sulfato sódico. La evaporación del disolvente dió $3a\beta$, 6alfa-dimetil-3beta-(1R-1-hidroxi-etil)-7-oxo-5a α ,9a β ,9b α -perhidro-benz[e]indeno bruto.

El material de partida $3a\beta$, 6 α -dimetil-7,7-etilendioxi-3-oxo-5a α ,9a β ,9b α -perhidro-benz[e]indeno se obtuvo así:

15.

- Se sometió a reflujo durante la noche, empleando una trampa de Dean-Stark, una mezcla de 10,45 g de $3a\beta$, 6 α -dimetil-3beta-hidroxi-7-oxo-5a α ,9a β ,9b α -perhidro-benz[e]indeno, 50 cc de etilenglicol, 1,5 g de monohidrato de ácido p-toluen-
20. sulfónico y 500 cc de benceno. La mezcla enfriada se trató luego con bicarbonato sódico sólido, hasta que cesó el desprendimiento de CO₂, se la lavó con solución de bicarbonato sódico al 50% y con agua y se la secó con sulfato sódico. Eliminando el disolvente por evaporación se obtuvo $3a\beta$, 6alfa-dimetil-7,7-etilen-



328559

dioxi-3beta-hidroxi-5a α , 9a β , 9b α -perhidro-benz[e]indeno bruto.

- Se disolvieron en 500 cc de dimetilformamida seca 12,0 g de 3a β , 6 α -dimetil-7,7-etilendioxi-3beta-hidroxi-5a α , 9a β , 9b α -perhidro-benz[e]indeno bruto. A esta solución
5. se añadieron, en pequeñas porciones y agitando, 12,0 g de trióxido crómico y a la solución resultante, ligeramente caliente, se añadió luego una solución de 4,0 g de ácido sulfúrico concentrado en 100 cc de dimetilformamida. Se dejó la mezcla reaccional en agitación durante la noche, a la temperatura ambiente.
10. Luego se agregó bicarbonato sódico sólido y, cuando hubo cesado el desprendimiento de CO₂, se diluyó con éter la mezcla reaccional y se la lavó con solución de bicarbonato sódico al 5%. Después se extrajo la fase acuosa una vez más con éter, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de bicarbonato sódico al 5% y luego, por tres veces, con agua. Después
15. de secar con sulfato sódico y de evaporar el disolvente, se obtuvo el 3a β , 6 α -dimetil-7,7-etilendioxi-3-oxo-5a β , 9a β , 9b α -perhidro-benz[e]indeno.

20. EJEMPLO 3.

3 g de cis-3-etiliden-3a β , 6beta-dimetil-7,7-etilendioxi-5a β , 9a β , 9b α -perhidro-benz[e]indeno se depositaron en 100 cc de ácido acético acuoso al 70% y se calentaron durante



328559

una hora a 60°. Luego se extrajo con éter la mezcla reaccional, se la secó con sulfato sódico y se la concentró bajo presión reducida. La cristalización del residuo en éter dió el producto cis-3-etiliden-3a β ,6beta-dimetil-7-oxo-5a β ,9a β ,9b α -perhidro-benz[e]indeno.

EJEMPLO 4.

Se depositaron en 150 cc de éter 2 g de cis-3-etiliden-3a β ,6beta-dimetil-7-oxo-5a β ,9a β ,9b α -perhidro-benz[e]indeno y se añadieron 300 mg de hidruro de litio-aluminio. Luego se sometió la mezcla a reflujo durante 2 horas y transcurrido este tiempo se añadió con precaución solución saturada de cloruro amónico y se decantó la capa etérea sobrenadante. El producto, cis-3-etiliden-3a β ,6beta-dimetil-7xi-ol-5a β ,9a β ,9b α -perhidro-benz[e]indeno, se aisló por evaporación del éter.

EJEMPLO 5.

A una solución de 4 g de cis-3-etiliden-5a β ,6beta-dimetil-7xi-ol-5a β ,9a β ,9b α -perhidro-benz[e]indeno en 200 cc de tetrahidrofurano, se añadieron bajo nitrógeno y agitando 25 cc de una solución aproximadamente 1-molar de borano en tetrahidrofurano. Después de agitar a la temperatura ambiente,



328559

durante 1 hora, se añadieron a gotas y con precaución 50 cc de solución de NaOH al 10%. Luego se enfrió la mezcla hasta 0° y, en el curso de 15 minutos y agitando, se agregaron 30 cc de peróxido de hidrógeno al 30%. Después de una hora más a 5. 0°, se añadió éter, se separó la capa orgánica resultante, se la lavó con sulfato sódico al 10% y con agua, se la secó con sulfato sódico y se la evaporó, lo que dió el producto, 3a β , 6beta-dimetil-3beta-(1R-1-hidroxi-etil)-7xi-ol-5a β , 9a β , 9b α' -perhidro-benz[e]indeno.

= . =



328559

REIVINDICACIONES

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense nº 468.928 del 1 de julio de 1965.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de 3beta-(1'-hidroxietil)-3a β -metil-benz[e]indenos, caracterizado porque comprende las etapas de: a) hacer reaccionar un 3-oxo-3a β -metil-benz[e]indeno, en el que todos los grupos oxo en posiciones distintas de la 3 están protegidos, con etilidentrifenilfosforano, 10. disociar, si se desea, todos los grupos protectores oxo presentes, reducir los grupos oxo a grupos hidroxilo y convertir estos últimos en grupos de alcoxilo inferior o tetrahidropiraniloxilo; y b) tratar con hidroboro, y luego con peróxido de hidrógeno, el 3-etiliden-3a β -metil-benz[e]indeno así obtenido.
15. 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el 3-oxo-3a β -metil-benz[e]indeno es el 3a β ,6 β -dimetil-3,7-dioxo-5a β ,9a β ,9b α -perhidro-benz[e]indeno.
20. 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el 3-oxo-3a β -metil-benz[e]indeno es el 3a β ,6 α -dimetil-3,7-dioxo-5a α ,9a β ,9b α -perhidro-benz[e]indeno.



328559

4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que los grupos oxo que se hallan en posición distinta de la 3 en el 3-oxo-3a β -metil-benz[e]indeno de partida están protegidos por grupos de alquilendioxilo inferior.
- n 5.
5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el medio reaccionar se ajusta a pH mayor de 7 a continuación del tratamiento con hidroboro y antes del tratamiento con peróxido de hidrógeno.
- 10.
6. Un procedimiento para la preparación de 3beta-(1'-hidroxietil)-3a β -metil-benz[e]indenos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria
15. descriptiva que consta de 28 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 30 JUN. 1966

P. a.

DAIME ISERN
E. B.

Firmado: LUIS REY PACILLA