



RAN 4104/40-21

361.019

SECCION TECNICA
ASOCIACION I. P. E.
CLASE <u>A - 61</u>
SUBCLASE <u>K</u>

C E R T I F I C A D O

D E

A D I C I O N

por "MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 332.168
POR UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS
BENCINDÉNICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-
LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza)

= . =

**POOR
QUALITY**



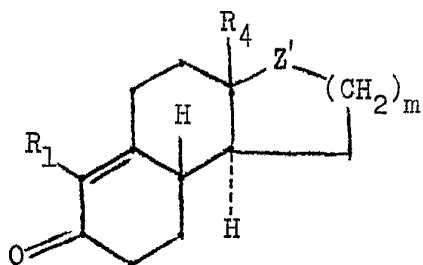
MEMORIA DESCRIPTIVA

- Este invento se refiere a un método para la preparación de 2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahidro-3a-alquil-7-oxo-1H-benz[e]indenos y 4,4a β ,4b α ,5,6,7,8,8a,9,10-decahidro-8a β -alquil-3H-fenantren-2-onas que contienen en la posición 3 y
5. la posición 8, respectivamente, un sustituyente oxo o una fracción molecular beta-OR₂' en la que R₂' tiene el significado expuesto en el texto que acompaña a la fórmula I que aparece más adelante. Los miembros de esta clase son intermediarios valiosos en la síntesis de los esteroides. Por
10. ejemplo, los derivados de benz[e]indeno contienen centros asimétricos en las posiciones 9a, 9b y 3a y también en la posición 3 si el sustituyente de ella es distinto de oxo. Así, de los compuestos 3-oxo existen ocho diferentes estereoisómeros posibles, mientras que de los compuestos que
15. contienen un sustituyente 3-OR₂' existen dieciseis estereoisómeros posibles. La síntesis de este invento se refiere a la preparación del estereoisómero 9a β ,9b α ,3a β de la serie benz[e]indénica, de su antípoda óptico, del racemato respectivo y, en el caso de que el sustituyente 3 sea distinto de oxo, del estereoisómero 9a β , 9b α , 3a β , 3 β , de
20. su antípoda óptico y del racemato respectivo. También pueden prepararse las respectivas fenantren-2-onas, o sea los estereoisómeros 4a β ,4b α ,8a β . Los productos finales



- especialmente deseados de la síntesis de este invento son los enantiómeros (-). Estos pueden obtenerse empezando la síntesis de este invento con un material de partida de la fórmula II ópticamente puro o empezando la síntesis de este
5. invento con un material de partida de la fórmula II racémico (es decir, dl) y efectuando la resolución en cualquier etapa intermedia o después de haber obtenido como racemato ^{final} el producto/deseado de la fórmula I. Los enantiómeros (-) deseados de la síntesis de este invento son los 2,3,3a,4,5,
10. 7,8,9,9a β ,9b α -decahidro-3a β -alquil-7-oxo-1H-benz[e]indenos y las 4,4a β ,4b α ,5,6,7,8,8a,9,10-decahidro-8a β -alquil-3H-fenantren-2-onas de la fórmula

15.



I

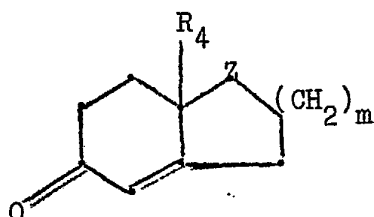
20.

en la que, en un centro asimétrico, una línea continua hacia un sustituyente indica que el sustituyente se halla encima del plano del núcleo benz[e]indénico, mientras una línea de trazos indica que el



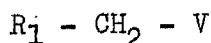
5. substituyente se halla debajo del plano del núcleo benz[e]indénico; R_1 es hidrógeno o alquilo inferior; Z' es carbonilo o $CH(OR'_2)$; R_2' es hidrógeno, alquilo inferior, alcanilo inferior, benzoilo, nitrobenzoilo, carboxi-alcanilo inferior, carboxibenzoilo, trifluoroacetilo o canfosulfónilo; m es 1 ó 2; y R_4 , si m es 2, es alquilo inferior o, si m es 1, es alquilo inferior que contiene a lo menos dos átomos de carbono.

10. En un aspecto de este invento, un compuesto bicíclico de la fórmula



II

15. en la que Z es carbonilo o $CH(OR_2)$; R_2 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoilo inferior-alquilo inferior, fenilo-alquilo inferior, tetrahidropiraniilo, alcanilo inferior, benzoilo, nitrobenzoilo, carboxi-alcanilo inferior, carboxi-benzoilo, trifluoroacetilo o canfosulfonilo, mientras que m y R_4 tienen el mismo significado que antes,
20. se trata, en presencia de base suficientemente fuerte para formar un anión conjugado del compuesto bicíclico, con un
25. compuesto de la fórmula



III

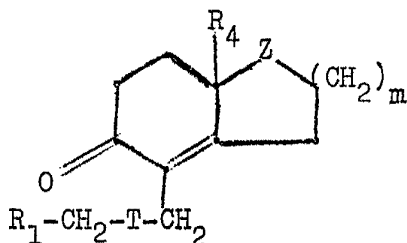
en la que R_1 es hidrógeno o alquilo inferior;

V es $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -C-CH=CH_2 \end{array}$, $-C(X')=CH-CH_2-X$, $-C(OR_3)=CH-CH_2-X$

5. o $-Q-CH_2-CH_2-X$; R_3 es alquilo inferior;
 Q es carbonilo, alquileo inferior, dioxi-metileno, di-)alcoxilo inferior)-metileno, hidroximetileno, tetrahidropirani-oxi-metileno o fenil-alcoxilo inferior-metileno; X es cloro, bromo, yodo, tosilo-xilo o mesiloxilo; y X' es cloro, bromo o yodo,

10. Así, en un aspecto, este invento comprende un método para formar compuestos de la fórmula

15.



IV

20. en la que R_1 y Z tienen el mismo significado que antes; T es $-C(C')=CH-$, $-C(OR_3)=CH-$ o $Q-CH_2-$; y R_3 , R_4 , m , X' y Q tienen el mismo significado que antes.

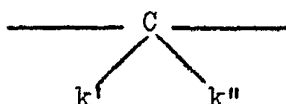


- En otro aspecto, este invento comprende los compuestos de la fórmula IV, los cuales son compuestos nuevos y
5. resultan útiles como intermediarios químicos tal como aquí se describe. Asimismo, algunos de los reactivos de la fórmula III son compuestos nuevos, y también éstos se incluyen en el invento. En toda esta descripción, en todas las fórmulas de los compuestos que contienen centros asimétricos o en la
10. designación de tales compuestos por nomenclatura química, se señala o se designa la forma enantiomérica deseada. Sin embargo, a menos que explícitamente se indique otra cosa, tal ilustración y designación deben entenderse que comprenden el enantiómero señalado o designado, así como su antípoda
15. óptico y el correspondiente racemato.

- Tal como aquí se usa, la expresión "alquilo inferior" comprende las fracciones moleculares de hidrocarburo saturadas, tanto de cadena recta como ramificada, como metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, tercibutilo, etc. La formación
20. "alc inferior" cuando se usa en expresiones tales como alcoxilo inferior, alcanoililo inferior y alquilenilo inferior, tienen el mismo significado. Así, un ejemplo de la expresión alcoxilo inferior-alquilo inferior es alfa-etoxi-etilo. Ejemplos de alcanoililo inferior son acetilo y propionilo, y ejemplo de alquilenilo inferior-dioxilo es etilendioxilo. La expresión
25. "nitrobenzoilo", tal como aquí se usa, comprende las fraccio-



- nes benzoicas que contienen uno o más substituyentes nitro aromáticos; por ejemplo, fracciones nitrobenzoicas como 4-nitrobenzoilo y fracciones dinitrobenzoicas como 3,4-dinitrobenzoilo. La expresión "carboxi-alcanoilo inferior" comprende
5. los ácidos alifáticos dibásicos carentes de una fracción molecular OH. Del mismo modo, la expresión "carboxi-benzoilo" denota, por ejemplo, ácido ftálico carente de una fracción molecular OH. Los significados para Q que se da en el texto que acompaña a la fórmula III anterior pueden representarse
 10. por la fórmula parcial siguiente



V

15. en la que k' y k'', tomadas juntas, son oxo o alquileo inferior-dioxilo, mientras que, individualmente, k' es alcoxilo inferior (en cuyo caso k'' es alcoxilo inferior), hidroxilo, tetrahidropiranióxilo o fenil-alcoxilo inferior (en cuyos casos k'' es hidrógeno).



Compuestos preferidos que pueden prepararse por los métodos de este invento son aquellos en los que R_4 es etilo, los cuales pueden ser convertidos en esteroides que despliegan propiedades farmacológicas excepcionalmente activas.

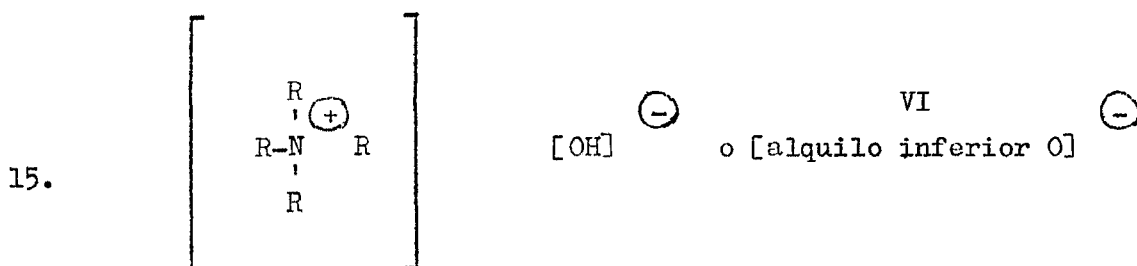
5. Los agentes de la fórmula III preferidos son los cetales alquilénicos inferiores cíclicos de la 1-bromo-3-pentanona, como el 2-(2-bromoetil)-2-etil-1,3-dioxolano, el 2-(2-bromo-, -cloro- o -yodo-etil)-2-etil-1,3-dioxolano y el 1,3-dicloro-2-butenó; y las cetonas vinilalquílicas
10. inferiores, como la etilvinilcetona. Se prefiere en especial el 2-(2-bromoetil)-2-etil-1,3-dioxolano, que es un compuesto nuevo y puede hacerse por varias vías, por ejemplo transcetalizando directamente 1-bromo-3-pentanona. Un método alternativo para preparar 2-(2-bromoetil)-2-etil-1,3-dioxolano es formar el cetal etilénico cíclico de un éster alquílico inferior o hidroxialquílico inferior de ácido alfa-propionil-acético y reducir el éster de 2-(2-carboxietil)-2-etil-1,3-dioxolano así formado, con lo que se obtiene 2-(2-hidroxietil)-2-etil-1,3-dioxolano. Este último compuesto,
15. después de tratamiento con tribromuro fosforoso, da 2-(2-bromoetil)-2-etil-1,3-dioxano.
- 20.

Como se ha indicado antes, el tratamiento de un compuesto bicíclico de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III para formar un compuesto de la fórmula IV se



efectúa en presencia de una base suficientemente fuerte para formar un anión conjugado del compuesto bicíclico. Para tal fin puede usarse cualquier base que sea suficientemente fuerte para formar el anión conjugado. Ejemplos de bases son los

5. alcóxidos de metal alcalino, como el metóxido sódico, el etóxido sódico, el metóxido potásico, el butóxido potásico terciario, etc.; el hidróxido de metal alcalino, etc; Los hidruros de metal alcalino, como el hidruro sódico, el hidruro lítico, etc.; las amidas de metal alcalino, como la amida
10. lítica, la amida sódica, etc.; el metil-sulfinil-carboanion (es decir, el anión del sulfóxido de dimetilo) y los hidróxidos o alcoxidos amónicos cuaternarios de la fórmula



20. en las que cada R es un hidrocarburo, tal como alquilo inferior o fenil-alquilo inferior, y uno por lo menos de los símbolos R es fenilo-alquilo inferior.



Agentes amónicos cuaternarios de la fórmula VI especialmente preferidos son los hidróxidos de bencil-trialquilo inferior-amonio, tales como el hidróxido de bencil-trimetil-amonio.

El tratamiento de un compuesto de la fórmula II con

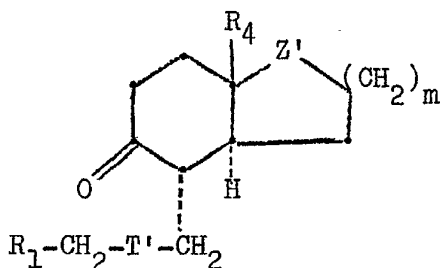
5. un compuesto de la fórmula III en presencia de una base suficientemente fuerte para formar el deseado anión conjugado puede llevarse a cabo a la temperatura ambiente o a temperatura inferior o superior a la ambiente. Se prefiere efectuar la reacción a temperatura entre unos 5°C y unos 100°C y es particularmente ventajoso realizarla a temperatura entre unos 10. 15°C y unos 25°C. Además, la reacción se lleva a cabo apropiadamente en ausencia de oxígeno; por ejemplo, en una atmósfera de gas inerte como el nitrógeno o el argón. También es ventajoso realizar la reacción en condiciones anhidras. Además, 15. es conveniente efectuarla en presencia de un disolvente orgánico inerte a los reactivos y asimismo al deseado producto final de la fórmula IV. Disolventes de este tipo son, por ejemplo, la dimetilformamida, el sulfóxido de dimetilo, los hidrocarburos aromáticos como el benceno, el tolueno, el 20. xileno, el cumeno, etc.; los éteres como el éter dietílico, el tetrahidrofurano, etc.; y los alcoholes inferiores, como el metanol, el etanol, etc. La concentración de los reactivos no es crítica, pero se prefiere utilizar por lo menos un equivalente molar del reactivo de la fórmula III. Es particularmente 25. ventajoso emplear alrededor de un equivalente molar del



reactivo de la fórmula III. Resulta preferible añadir el reactivo de la fórmula III a una mezcla de reacción que contenga ya el anión conjugado del reactivo de la fórmula II; sin embargo, la reacción puede también llevarse a cabo poniendo

5. juntos prácticamente a la vez todos los reactivos, es decir, el compuesto de la fórmula II, el compuesto de la fórmula III y la base, o bien, en alternativa, puede añadirse el reactivo de la fórmula II a una mezcla que contenga el reactivo de la fórmula III.
10. En otro aspecto este invento comprende la preparación de un compuesto de la fórmula

15.



VII

20.

en la que R_1 , R_4 , m y Z' tienen el mismo significado que antes; T' es



5. $-C(X')=CH-$, $-C(OR_3)=CH-$ o $-Q'-CH_2-$; R_3 es alquilo inferior; X' es bromo, cloro o yodo; y Q' es carbonilo, alquileo inferior-dioxi-metileno, di-(alcoxilo inferior)-metileno o hidroximetileno,

- que comprende la hidrogenación de un compuesto de la fórmula IV. Mediante esta hidrogenación, se reduce la insaturación
10. 3a,4 de la fracción 5-oxoindan-4-ílica del compuesto de la fórmula IV, obteniéndose como producto de la hidrogenación una mezcla que contiene, como componentes principales, los productos de hidrogenación estereoisoméricos 3a α ,4alfa (ilustrado en la fórmula VIII expuesta más adelante) y 3a β ,4beta del compuesto
15. de la fórmula IV. Los compuestos que tienen la deseada configuración 3a α ,4beta de los hidrógenos en los compuestos de la fórmula VII pueden entonces obtenerse por equilibración del producto de fórmula VIII de la 3a α ,4alfa-hidrogenación. Para efectuar la equilibración deseada, es innecesario separar la
20. mezcla estereoisomérica. El tratamiento equilibrador puede efectuarse por medios ya de sí conocidos; por ejemplo, tratando el producto de la 3a α ,4alfa-hidrogenación con un ácido o con una base. Así, puede usarse materiales básicos, como los alcóxidos de metal alcalino (por ejemplo, metóxido sódico),
25. hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido cálcico,



- hidróxido de bario o hidróxido de estroncio) o materiales ácidos, como ácido alcanico inferior (por ejemplo, ácido acético o ácido propiónico) o ácidos minerales (por ejemplo, ácido bromhídrico diluído o ácido clorhídrico diluído). La equilibración puede también llevarse a cabo cromatografiando el
5. producto de la hidrogenación en una columna con propiedades básicas o ácidas, por ejemplo en una columna de óxido de aluminio.

- Dado que el objetivo final de este invento es producir un benz[elindeno que contenga una configuración 9b^A, está claro que la hidrogenación de un compuesto de la fórmula IV debe efectuarse procediendo predominantemente de modo que se obtenga un producto de trans-hidrogenación respecto a los dos anillos de la fracción molecular 5-oxoindanólica. Una característica de este invento es que esta hidrogenación deseada para obtener una estructura bicíclica transfundida puede realizarse apropiadamente con gran rendimiento por hidrogenación en presencia de un catalizador, de preferencia un catalizador de metal noble, como el paladio, el rodio, el iridio, el platino o análogos. Se prefiere en particular un catalizador de paladio. El catalizador de metal noble puede utilizarse con vehículo o sin él; y si se usa un vehículo, son aptos los vehículos convencionales. Se prefiere usar como vehículo paladio sobre sulfato de bario; en especial se prefiere el Pd/BaSO₄
- 10.
- 15.
- 20.

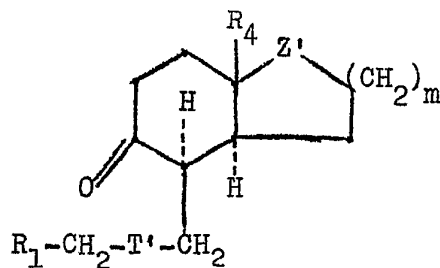


- al 10%. La proporción de catalizador a sustrato no es crítica y puede variarse; sin embargo, se ha comprobado que es ventajoso utilizar una proporción ponderal de catalizador a sustrato de 1:1 aproximadamente a 1:6 aproximadamente. Se
5. prefiere en especial una proporción de 1:3 aproximadamente. La hidrogenación se efectúa de modo adecuado en presencia de un disolvente orgánico inerte para el compuesto de la fórmula IV que se esté hidrogenando; por ejemplo, un alcohol, como un alcohol inferior tal como metanol, isopropanol u octanol;
 10. cetonas, por ejemplo cetonas alquílicas inferiores como la acetona o la metil-etil-cetona; ésteres de ácidos carboxílicos, por ejemplo ésteres alquílicos inferiores o ácidos alcanoicos inferiores como el acetato de etilo; éteres, por ejemplo éteres alquílicos inferiores como el éter dietílico o el
 15. tetrahidrofurano; hidrocarburos aromáticos, como el tolueno o el benceno; etc. Se prefiere en especial efectuar la hidrogenación utilizando como disolvente un alcohol, y de preferencia se la realiza en condiciones no ácidas. De conveniencia, la hidrogenación se lleva a cabo en condiciones neutras. Se la
 20. puede efectuar a la presión atmosférica o con presión superior o inferior a la atmosférica; por ejemplo, a presiones tan altas como la de 50 atmósferas aproximadamente. Asimismo, la hidrogenación puede llevarse a cabo a la temperatura ambiente o a temperaturas superiores o inferiores a la ambiente. Por cuestión de conveniencia, se prefiere efectuar la hidrogenación a
 - 25.



- la temperatura ambiente. Se prefiere efectuarse la hidrogenación utilizando técnicas convencionales; por ejemplo, la hidrogenación debe interrumpirse después de absorbido un equivalente de hidrógeno; o, si la absorción de hidrógeno cesa antes de la absorción de un equivalente de hidrógeno, es ventajoso añadir más catalizador y continuar hidrogenando. Según las condiciones que se utilicen para la hidrogenación, los grupos representados por Z y T en la fórmula IV pueden modificarse durante ella, Por ejemplo, en las condiciones de hidrogenación descritas antes, cuando Z es OR_2 y R_2 es un grupo tal como alcoxilo inferior-alquilo inferior o tetrahidropiraniilo, este grupo puede disociarse durante el proceso de hidrogenación. Asimismo, cuando T en la fórmula IV es $-Q-CH_2-$ y Q es fenilo-alcoxilo inferior o tetrahidropiraniiloxilo, estos grupos pueden disociarse durante el proceso de hidrogenación, con lo que se obtienen productos de la fórmula VIII en los que T' es $-Q'-CH_2-$ y Q' es hidroximetileno.

- De lo que precede puede advertirse que un aspecto significativo de este invento es un método para la preparación de un compuesto de la fórmula



VIII

25.



en la que R_1 , R_4 , m , T' y Z' tienen el mismo significado expuesto antes,

el cual comprende la hidrogenación de un compuesto de la fórmula IV en presencia de un catalizador de metal noble.

5. Siguiendo a la hidrogenación, y ya sea simultáneamente con la equilibración o a continuación de ella, el compuesto de la fórmula VII se cicliza para formar el deseado compuesto de la fórmula I. Así, un aspecto separado de este invento es un método para la preparación de un compuesto de la fórmula I,
10. el cual comprende la ciclización de un compuesto de la fórmula VII. Esta ciclización se efectúa convenientemente por tratamiento de un compuesto de la fórmula VII con un reactivo ácido o un reactivo básico. El reactivo de ciclización puede ser del mismo tipo que el reactivo de equilibración, y por lo
15. tanto la equilibración y la ciclización no necesitan ser etapas separadas, sino que pueden efectuarse simultáneamente, en cuyo caso un compuesto de la fórmula VIII se trata directamente con el reactivo de equilibración y ciclización. Así pues, una etapa separada de equilibración no es esencial, aunque se ha
20. comprobado que resulta preferible por cuanto conduce a mayores rendimientos generales. La cuestión de cuales son los reactivos de ciclización preferibles, puede determinarse según la naturaleza del compuesto que ha de ciclizarse, es decir, según la naturaleza de la fracción molecular presentada por el símbolo
25. T' en la fórmula VII. En consecuencia, si se está ciclizan-



- do un compuesto de la fórmula VII en el que el símbolo T' representa un grupo cetálico, resulta preferible ciclizar por medio de un reactivo ácido, lo que hace que la decetalización y el cierre del anillo se realicen simultáneamente. Por otra parte,
5. la decetalización puede efectuarse por medio de un reactivo ácido más suave que el necesario para la ciclización. Así pues, la decetalización puede efectuarse selectivamente utilizando un reactivo ácido de suficiente acidez para decetalizar, pero más suave que el que se requiere para ciclizar. Después de
 10. dicha cetalización selectiva, el cierre del anillo puede, si se desea, efectuarse en el lado básico lo mismo que en el lado ácido. En los casos en que el compuesto de la fórmula II contiene en la cadena lateral un éter enólico o haluro enólico, es decir, tiene como cadena lateral en la posición 4 de la
 15. fracción 5-oxo-indanólica una fracción bus-2-en-1-ílica que contiene en la posición 3 un sustituyente cloro, bromo, yodo u OR_3 , la ciclización se efectúa convenientemente en el lado ácido, dado que las condiciones de ciclización ácidas efectuarán también la hidrólisis del sustituyente en la posición 3 de la
 20. fracción molecular butenólica, dando el correspondiente intermediario enólico que experimenta la ciclización. Esta hidrólisis y cierre del anillo simultáneos se lleva a cabo convenientemente con la utilización de un ácido mineral, como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico o análogos. En los casos en que el compuesto de la fór-
 - 25.



mula VII contiene una cadena lateral 3-oxo-alquílica, la ciclización puede llevarse a cabo en condiciones ácidas o básicas. En los casos en que la cadena lateral contiene un grupo hidroxílico, es decir, cuando Q' es hidroximetileno, a la etapa de oxidación debe preceder la ciclización. Con esta oxidación, la fracción hidroxilo en la posición 3 de la cadena lateral se oxida, formando una fracción molecular oxo; por ejemplo, una cadena lateral 3-hidroxibutílica puede ser convertida en una cadena lateral 3-oxobutílica. Esta oxidación puede efectuarse por medios ya conocidos; por ejemplo, mediante oxidación con ácido crómico.

Los reactivos de ciclización que se han indicado antes pueden ser los mismos reactivos que se usen para la equilibración precedente. Ejemplos de reactivos de ciclización son los ácidos minerales, por ejemplo el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido bromhídrico, el ácido clorhídrico y análogos. Ejemplos de reactivos de ciclización básicos son los hidróxidos de metal alcalino y los alcóxidos de metal alcalino, como los alcóxidos inferiores de metal alcalino. Si la ciclización se lleva a cabo en el campo ácido, se la puede efectuar a la temperatura ambiente o a temperatura inferior o superior a la ambiente. Es preferible efectuar la ciclización ácida a temperatura elevada, entre más o menos la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. Si la ciclización se lleva a cabo en el campo básico, se la



puede efectuar también a la temperatura ambiente o a temperatura inferior o superior a la ambiente; pero es cuestión de conveniencia si resulta preferible efectuarla a más o menos la temperatura ambiente.

5. Como se ha señalado antes, los 2,3,3a,4,5,7,8,9,9a β , 9b α -decahidro-3a β -alquil-7-oxo-1-H-benz[e]indenos y las 4,4a β ,4b α , 5,6,7,8,8a,9,10-decahidro-8a β -alquil-3H-fenantren-2-onas de la fórmula I que se obtienen por el procedimiento de este invento son útiles como intermediarios para la formación del núcleo esteroide tetracíclico. Así, el anillo A del núcleo esteroide puede formarse condensando el 7-oxo-benz[e]indeno con metilvinilcetona según métodos ya de si conocidos.

10. Los métodos de este invento, como se ha indicado antes, dan por resultado la preparación, o bien del deseado antípoda óptico ilustrado por la fórmula I, o bien de su racemato. El antípoda óptico ilustrado por la fórmula I puede obtenerse, ya sea por resolución del correspondiente racemato, ya sea por resolución del material racémico de partida o, si se somete directamente a los métodos de este invento material de partida racémico, resolución de cualquier racemato intermedio. La resolución puede llevarse a cabo por los métodos resolutivos ya conocidos. Por ejemplo, los compuestos en los que la fracción molecular representada por el símbolo Z es hidroximetileno o un grupo convertible en hidroximetileno, tal como carbonilo) convertible por reducción a hidroximetil-
- 15.
- 20.
- 25.



- leno) o un éter o ester de hidroximetileno (convertible por hidrólisis a hidroximetileno), pueden resolverse haciendo reaccionar el compuesto que contiene la fracción molecular hidroximetilénica con un ácido dibásico, para formar un
5. semiéster ácido. Si los ácidos dibásicos, son, por ejemplo, ácidos alcanóicos inferiores dibásicos, tales como el ácido oxálico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido glutárico, el ácido adípico o análogos, o un ácido dibásico aromático como el ácido ftálico, el semiéster ácido así formado
10. se hace reaccionar luego para formar una sal con una base ópticamente activa, tal como la brucina, la efedrina o la quinina, y se separan los productos diastereoisoméricos resultantes. En alternativa, la fracción molecular hidroximetilética puede esterificarse con un ácido ópticamente activo, tal como el
15. ácido canfósulfónico, y los ésteres diastereoisoméricos resultantes pueden separarse. Los antípodas ópticos puede regenerarse por medios convencionales a partir de las sales y los ésteres diastereoisoméricos separados.

- Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones,
20. pero no limitaciones, del invento. Todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados. Los espectros infrarrojos, ultravioleta y de resonancia magnética nuclear, cuando se tomaron, fueron consistentes con las estructuras citadas,



EJEMPLO 1

- Se lavaron con hexano, por decantación, 45,5 mg de hidruro sódico en una solución al 52% de aceite mineral y se dispersaron en 2 cc de sulfóxido de dimetilo. Se
5. disolvió D.l.-7,7a-dihidro-1 β -(tercibutoxi)-7a β -etil-5-(6H)-indanona en 2 cc de sulfóxido de dimetilo y se añadió esta solución a la suspensión anterior. Se agitó la mezcla reaccional a 20°, bajo atmósfera de nitrógeno, por 80 minutos, se añadió una solución de 225 mg de 2-(2-bromoetil)-2-metil-
10. -1,3-dioxolano en 1,6 cc de sulfóxido de dimetilo y se agitó toda la mezcla reaccional bajo atmósfera de nitrógeno por 16 horas, a 20°. Luego se la virtió en hielo, se la extrajo con acetato de etilo, se lavó el extracto con salmuera y se le secó. La evaporación del disolvente en vacío
15. dio etilencetal cíclico de dl-1-(5,6,7,7a-tetrahidro-1 β -(tercibutoxi)-7a β -etil-5-oxoindan-4-il)-3-pentanona, en forma de un aceite. $\lambda_{\max} = 245$ milimicras (épsilon = 9660); $\nu_{\max} = 1660 \text{ cm}^{-1}$; gamma (CHCl_3).
20. 274 mg de la cetona insaturada se disolvieron en 25 cc de etanol y se hidrógeno la solución sobre 83 mg de sulfato de bario paladiado al 10%, hasta que cesó la absorción de hidrógeno. Se separó el catalizador por filtración, se lavó con etanol y se evaporó en vacío, lo que dió etilencetal cíclico de 3a α ,4 α (5,6,7,7a-hexahidro-1 β -hidro-



xi-7a β -etil-5-oxoindan-4-il)-3-pentanona; $\nu_{\max} = 1710 \text{ cm}^{-1}$
(CHCl₃).

5. Esta mezcla de productos de reducción C/D-cis y C/D-trans se equilibró en 5 cc de metóxido sódico 0,1-n, a 20°, por 15 minutos y bajo nitrógeno. Luego se hidrolizó y cerro en el anillo la mezcla reaccional por reflujo en 10 cc de ácido clorhídrico 1-n en metanol/agua, por 5 horas, para obtener dl-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a β ,9b α -decahidro-3a β -etil-3-hidroxi-7-oxo-1H-benz[e]indeno bruto; $\lambda_{\max} = 235$ milimicras ($\epsilon = 3340$). La purificación por cromatografía dio la muestra pura del producto de racemato, de punto de fusión 143-145°; $\lambda_{\max} = 239$ milimicras ($\epsilon = 15,300$); $\nu_{\max} = 3500, 1660$ y 1620 cm^{-1} (pella de KBr).
- 10.

15. EJEMPLO 2

20. Se calentaron en reflujo conjuntamente, durante 2.1/2 horas, 112 gramos de 2-etil-ciclohexan-1,3-diona, 84 gramos de metilvinilcetona y 400 cc de hidróxido potásico metanólico. Se evaporó el disolvente en vacío y se añadió una solución de pirrolidina en benceno (6%, volumen/volumen; 200 cc). Se calentó la mezcla a temperatura de ebullición y se la destiló al ritmo de 150 cc por hora, mientras se añadía pirrolidina fresca en solución bencénica, para mantener



constante el volumen de la mezcla reaccional. Al cabo de 3 horas, el destilado contenía 17 cc de agua. Se enfrió la mezcla reaccional, se la diluyó con acetato de etilo, se la eximio de pirrolidina lavándola con ácido clorhídrico 3-n,

5. se la lavó dos veces con salmuera, se la secó y se la evaporó. El residuo, destilado a temperatura de 112° a 117°, dio una masa cristalina. La cristalización en éter dio dl-8a-etil-3,4,8,8a-tetrahidro-1,6-(2H,7H)-naftalendiona, de punto de fusión 64°-67°. La muestra analítica obtenida por cristalización repetida en éter tenía un punto de fusión de

10. 68-69°; $\nu_{\max} = 1710, 1660 \text{ y } 1615 \text{ cm}^{-1}$; $\lambda_{\max} = 245 \text{ milimicras}$ ($\epsilon = 12,980$).

Se agitaron 159 g de DL-8a-etil-3,4,8,8a-tetrahidro-1,6-(2H,7H)-naftalen-diona en 430 cc de tetrahidrofurano,

15. mientras se añadía una solución de 314 g de hidruro tributo-xílico terciario de litio-aluminio en 1,35 litros de tetrahidrofurano y se mantenía la temperatura a 20-25° por medio de refrigeración. Se agregaron 525 cc de ácido clorhídrico 3-n para ajustar la solución a pH 7, mientras se mantenía

20. la temperatura todavía a 20-25°. Se separaron por filtración las materias sólidas precipitadas y se concentró el filtrado en vacío, hasta pequeño volumen. Se extrajo el residuo con acetato de etilo y, lavando los extractos con salmuera, secándolos y evaporándolos, se obtuvo dl-4a β -

25. -etil-5 β -hidroxi-4a,5,6,7,8-hexahidro-2-(3H)-naftalenona



cristalina. Punto de fusión después de cristalización en acetona-hexano, 89-90°.

- 84 g de la dl-4a β -etil-5 β -hidroxi-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-2-(3H)-naftalenona en 840 cc de diclorometano se
5. trataron con 42 cc de eterato de trifluoruro bórico (al 47% en éter) y 14 cc de ácido fosfórico. En el curso de 20 minutos, se añadieron a la solución agitada 638 g de isobutileno licuefacto y se dejó que la reacción prosiguiera por 1.1/2 horas más. Luego se evaporó en vacío el exceso de isobutileno,
10. se neutralizó la mezcla con amoníaco, se evaporó en vacío el diclorometano, se disolvió el residuo en acetato de etilo, se le lavó con salmuera, se le secó y se le evaporó. Se obtuvieron 107 g de un material que contenía 97% de dl-5 β -tercibutoxi-4a β -etil-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-2-(3H)-
15. -naftalenona. Las recristalizaciones en sulfóxido de dimetilo, hexano y por último metanol dieron un producto con punto de fusión de 83-85°.

- Se lavaron con hexano, por decantación, 16,6 g de hidruro sódico (al 52% en aceite mineral) y se cubrieron
20. con 400 cc de dimetilformamida. Luego se agitó la mezcla y se añadió despacio la solución de 85,5 g de dl-5 β -tercibutoxi-4a β -etil-4,4a,5,6,7,7-hexahidro-2-(3H)-naftalenona en 400 cc de dimetilformamida, mientras se refrigeraba para mantener a 20° la temperatura de la reacción. Después de
25. una hora de agitación, se añadieron 74,2 g de l-bromo-3,3-



- etilen-dioxi-pentano y se prosiguió agitando por 4 horas más. Se introdujeron a continuación 1000 cc de solución saturada de cloruro amónico, mientras se enfriaba la mezcla reaccional a 35°, se extrajo la mezcla con acetato de etilo
5. y los extractos se lavaron con salmuera, se secaron, se evaporaron y se calentaron a 100°/0,05 mm, lo que dió 11,7 g de una goma oscura. Se diluyó este material con 23 g de aceite de maíz y se le sometió a destilación molecular. Se obtuvo dl-5 β -tercibutoxi-4a β -etil-1-(3,3-etilendioxi-
10. -pentil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-2-(3H)-naftalenona. Punto de ebullición, 139°/0,01-0,06 mm.

EJEMPLO 3

- Se hidrogenaron en 450 cc de etanol 55,9 g de dl-5 β -tercibutoxi-4a β -etil-1-(3,3-etilendioxi-pentil)-
15. -4,4a,5,6,7,8-hexahidro-2-(3H)-naftalenona (pura al 60% según la cromatografía de fase vaporosa) sobre 16 g de sulfato de bario paladiado al 10%, hasta que cesó la captación de hidrógeno. Se separó entonces el catalizador por filtración y se concentró el filtrado hasta 250 cc. Se añadieron
20. 60 cc de ácido clorhídrico 3-n, se calentó la solución 3 horas en reflujo, se la enfrió y se la neutralizó con hidróxido sódico 3-n. Se evaporó el disolvente y se aisló el producto por extracción con acetato de etilo. La goma



oscurecida resultante, cristalizada en éter, dio 7,4 g de
dl-4,4a β ,4b α ,5,6,7,8,8a,9,10-decahidro-8a β -etil-8-hidroxi-
-1-metil-3H-fenantren-2-ona, con punto de fusión, después de
recristalización en acetona, hexano y luego isopropanol acuo-
so, de 142-144°.

5.

EJEMPLO 4

De manera análoga a la del Ejemplo 1, se obtiene,
a partir de dl-7,7a-dihidro-7a β -etil-1- β -(tetrahidro-2-
-piraniloxi)-5-(6H)-indanona y 1-bromo-3,3-etilen-dioxi-
-pentano, el compuesto dl-7,7a-dihidro-7a β -etil-4-(3,3-
-etilendioxi-pentil)-1 β -(tetrahidro-2-piraniloxi)-5-(6H)-
-indanona. $\lambda_{\max} = 249$ milimicras; ($\epsilon = 72,750$);
 $\gamma_{\max} = 1660 \text{ cm}^{-1}$.

10.

15. EJEMPLO 5

De manera análoga a la del Ejemplo 1 se obtiene,
a partir de dl-1 β -tercibutoxi-7,7a-dihidro-7a β -etil-5-
-(6H)-indanona y 1-bromo-3,3-etilendioxi-pentano, el compuesto
dl-1 β -tercibutoxi-7,7a-dihidro-7a β -etil-4-(3-3-etilendioxi-
-pentil)-5,6(H)-indanona. $\lambda_{\max} = 250$ milimicras; ($\epsilon = 11,750$); $\gamma_{\max} = 1660 \text{ cm}^{-1}$.

20.



EJEMPLO 6

- Pro el procedimiento de hidrogenación y ciclización del Ejemplo 1 se convierte dl-1 β -tercibutoxi-7,7a α -
 -dihidro-7a β -etil-4-(3-3-etilendioxi-pentil)-5,6(H)-
 5. -indanona en dl-1,2,3,3a,4,5,8,9,9a β ,9b α -decahidro-3a β -
 -etil-3 β -hidroxi-6-metil-7H-benz[e]inden-7-ona. Después de
 cristalización en acetona-hexano, el compuesto funde a
 151-153°. En el curso de la cromatografía de una muestra
 del compuesto bruto se aisló una pequeña cantidad de
 10. dl-3 β -tercibutoxi-1,2,3,3a,4,5,8,9,9a β ,9b α -decahidro-
 -3a β -etil-6-metil-7H-benz[e]-inden-7-ona, que fundió a
 120-121° (en hexano).

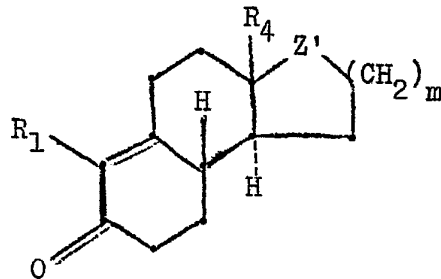


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 687.463 del 4 de Diciembre de 1967.

5. 1. Mejoras en el objeto de la patente principal nº 332.168, por "Un procedimiento para la preparación de compuestos bencindénicos", que corresponden a la fórmula general

10.



I

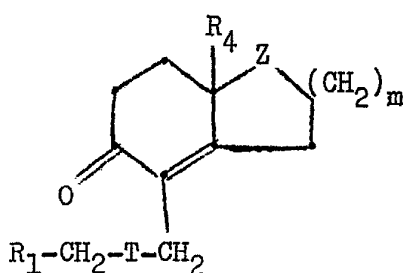
15. en la que R_1 es hidrógeno o alquilo inferior; Z' es carbonilo o $CH(OR_2')$; R_2' es hidrógeno, alquilo inferior, alcanilo inferior, benzoilo, nitrobenzoilo, carboxi-alcanoilo inferior, carboxibenzoilo, trifluoroacetilo o canfosulfo-



nilo; \underline{m} es 1 o 2; y R_4 , si \underline{m} es 2, es alquilo inferior o, si \underline{m} es 1, es alquilo inferior que contiene a lo menos 2 átomos de carbono,

caracterizadas por la hidrogenación de un compuesto de la

5. fórmula general



IV

en la que R_1 , R_4 y \underline{m} tienen el mismo significado que antes; Z es carbonilo o $CH(OR_2)$; R_2 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, fenil-alquilo inferior, tetrahidropirano, alcanilo inferior, benzoilo, nitrobenzoilo, carboxi-alcanilo inferior, carboxibenzoilo, trifluoroacetilo o canfosulfonilo; T es $-C(X')=CH-$, $-C(OR_3)=CH-$ o $-Q-CH_2-$; R_3 es alquilo inferior; X' es bromo, cloro o yodo; y Q es carbonilo,

15.

20. alquilendioxilo inferior-metileno, di-(alquilo inferior)-metileno, hidroximetileno, tetrahidropirani-oxi-metileno o fenil-alcoxilo inferior-metileno,



en presencia de un catalizador de metal noble, y equilibración y ciclización del producto de hidrogenación así obtenido.

5. 2. Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas por efectuarse simultáneamente la equilibración y la ciclización.

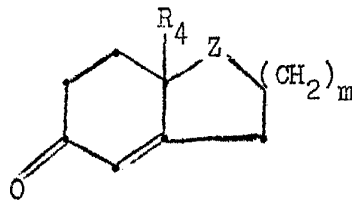
3. Mejoras según la reivindicación 1, en las que a la etapa de ciclización precede una etapa independiente de equilibración.

10. 4. Mejoras según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizadas en que el catalizador de metal noble es el paladio.

15. 5. Mejoras según la reivindicación 4, caracterizadas en que el paladio se utiliza sobre un soporte de sulfato de bario.

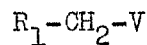
6. Mejoras según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizadas en que en el compuesto de la fórmula IV R_1 es hidrógeno, R_4 es etilo y m es 1.

20. 7. Mejoras según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizadas en que en una etapa anterior se trata un compuesto bicíclico de la fórmula general



II

5. en la que Z, R₄ y m tienen el mismo significado que en la reivindicación 1, en presencia de una base suficientemente fuerte para formar un anión conjugado del compuesto bicíclico, con un compuesto de la fórmula general



III

10.

- en la que R₁ tiene el mismo significado que en la reivindicación 1; V es $-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-CH=CH_2$, $-C(X')=CH-CH_2-X$, $-C(OR_3)=CH-CH_2-X$ o $-Q-CH_2-CH_2-K$; R₃ es alquilo inferior; Q es carbonilo, alquilen-dioxilo inferior-metileno, di-(alcoxilo inferior)-metileno, hidroximetileno, alcoxilo inferior-metileno o fenil-alcoxilo inferior-metileno; X es cloro, bromo, yodo, tosiloxilo o mesiloxilo; y X' es cloro, bromo o yodo,

15.

20. para formar un compuesto de la fórmula general IV indicada en la reivindicación 1.

8. Mejoras según la reivindicación 7, caracteriza-



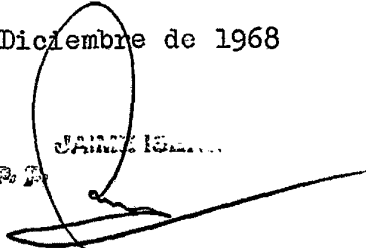
das en que en los compuestos de las fórmulas II y
III R_1 es hidrógeno, R_4 es etilo y m es 1.

5. 9. Mejoras en el objeto de la patente principal
nº 332.168 por "Un procedimiento para la preparación de
compuestos bencidénicos".

Según se describe y reivindica en la presente
memoria descriptiva que consta de 31 hojas foliadas y escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid, a 3 de Diciembre de 1968

p.a.


Firmado: JOSE RODRIGUEZ