

RAN 4104/77-010



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE C-07
SUBCLASE D

372173

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

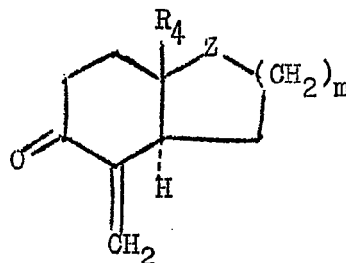
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE INDANO"; a favor de la firma suiza F. HOFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados de indano y a un procedimiento para su preparación. Más particularmente, este invento se refiere a los derivados de indano de la fórmula

5.



I

10.

POOR
QUALITY

372173



en la que R_4 es hidrógeno o alquilo inferior;
Z es carbonilo, alquilendioxilo inferior-metileno
o $CH(OR_2)$; R_2 es hidrógeno, alquilo inferior,
alcoxilo inferior-alquilo inferior, fenil-alquilo
inferior, tetrahidropirranilo, alcanilo inferior,
benzoilo, nitrobenzoilo, carboxi-alcanilo infe-
rior, carboxi-benzoilo, trifluoroacetilo o canfo-
sulfónilo; y m es un número entero por valor de
1 ó 2,

10. a sus enantiómeros ópticos y a los racematos respectivos.

En las fórmulas aquí presentes, los diversos substituyentes
de los compuestos cíclicos están unidos al núcleo cíclico
por una de dos anotaciones: una línea sólida (-----), que
indica un substituyente dispuesto en la orientación beta (o

15. sea encima del plano del papel), o una línea de trazos(-----),
que indica un substituyente dispuesto en la orientación alfa
(debajo del plano del papel).

En la forma como aquí se usa, la expresión "alqui-
lo inferior" comprende las fracciones moleculares de hidro-
20. carburo lo mismo de cadena lineal que de cadena ramificada,
como metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, butilo terciario,
étc., que tienen de 1 a 7 átomos de carbono en la cadena.

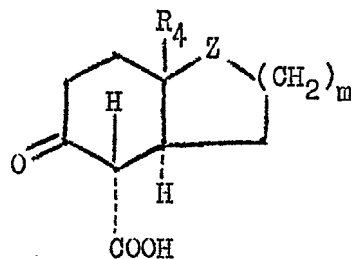
Los compuestos preferidos son los derivados en que R_4 es
metilo, etilo y propilo, los cuales pueden ser convertidos
25. en esteroides que manifiestan propiedades farmacológicas ex-
cepcionalmente activas. La expresión formativa "alquilo in-
ferior", cuando se usa en expresiones tales como alcoxilo
inferior-alquilo inferior, tiene el mismo significado. Así,
ejemplos de la expresión alcoxilo inferior-alquilo inferior
30. son alfa-etoxi-etilo y 3-propoxi-propilo. Ejemplos de alca-



- noilo inferior son acetilo y propionilo u otros radicales derivados de ácidos alcancarboxílicos inferiores, de 1 a 6 átomos de carbono; alquilendioxilo inferior se entiende que significa alquileo de 1 a 6 átomos de carbono y ejemplos de ello son 1,2-etilendioxilo, 2,2-dimetil-1,3-propilendioxilo, 1,2-propilendioxilo, 2,3-butilendioxilo, etc.
5. La expresión "nitrobenzoilo" comprende, en la forma como aquí se usa, las fracciones moleculares bencénicas que contienen uno o más substituyentes nitro; por ejemplo,
10. fracciones de nitrobenzoilo como 4-nitro-benzoilo y fracciones de di-nitrobenzoilo como 3,5-dinitro-benzoilo. La expresión carboxi-alcanoilo inferior comprende los ácidos alifáticos dibásicos de 2 a 7 átomos de carbono, con ausencia de una fracción molecular OH. Del mismo modo, la expresión "carboxi-benzoilo" denota, por ejemplo, ácidos ftálicos con ausencia de una fracción molecular de OH. La expresión "alcoxilo inferior" designa, en la forma como aquí se utiliza, un grupo de éter alquílico inferior, como metoxilo, etoxilo, etc., en el que el grupo alquílico tiene la misma definición que se ha dado antes.
15. 20.

Según este invento, los compuestos de la fórmula I anterior pueden prepararse por un procedimiento que comprende disolver un racemato o un enantiómero óptico de un compuesto de la fórmula

25.



II

30.

372173



en que R_4 , Z y m tienen el mismo significado que antes,

en un disolvente de sulfóxido de dimetilo y luego añadir a la mezcla reaccional formaldehido en presencia de una amina primaria o secundaria o de las sales respectivas.

- 5.
- La conversión de un compuesto de la fórmula II en el compuesto 4-metilen-trans-fundido de la fórmula I se efectua por una reacción de tipo Mannich modificada. La conversión puede realizarse utilizando formaldehido en presencia de sales de amina primaria o secundaria. Sales apropiadas que pueden emplearse son las derivadas de los ácidos minerales u orgánicos fuertes, como, por ejemplo, los haluros de hidrógeno (de preferencia, el cloruro de hidrógeno), el ácido sulfúrico o el ácido oxálico. La reacción puede efectuarse convenientemente en el intervalo de temperatura desde 0°C hasta unos 80°C. Un intervalo de temperatura preferido para esta reacción es el de 15°C a 40°C. Aunque la proporción de los reactivos utilizados para la reacción no es crítica, se ha comprobado que es ventajoso utilizar una relación molar de formaldehido o cetoácido de 10:1 aproximadamente y una relación molar de amina a cetoácido de 0,1:1 a 1:1.
- 10.
- 15.
- 20.

- 25.
- La reacción puede efectuarse de la mejor manera en un disolvente tal como el sulfóxido de dimetilo, que actua a la vez de disolvente para la reacción y de agente descarboxilante. Los resultados más ventajosos se obtienen cuando el compuesto de la fórmula II se deja reaccionar con el sistema Mannich formado por la adición de formaldehido y una sal de amina primaria o secundaria en disolvente de sulfóxido de dimetilo; se forma primeramente en el
- 30.

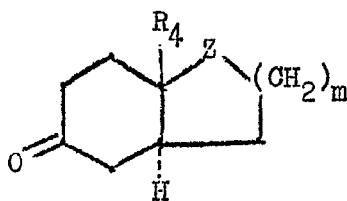


sulfóxido de dimetilo el anión de II y es templado in situ con el sistema Mannich. La formalina acuosa (del 37% al 40%) una fuente de formaldehido generalmente satisfactoria para esta reacción. Los ejemplos de aminas apropiadas para esta

- 5. reacción incluyen las aminas secundarias, tales como la dietilamina, la morfolina, la piperidina y la pirrolidina; y las aminas primarias, como la metilamina, la butilamina y la benzilamina. Una amina especialmente preferida para esta reacción es la piperidina. Otros disolventes polares, como
- 10. por ejemplo la dimetilformamida y la hexametilfosforamida, que son inertes para los reactivos, pueden emplearse en asociación con el sulfóxido de dimetilo. El disolvente de sulfóxido de dimetilo suscita la descarboxilación, la cual causa la enolización en la posición bicíclica C-4; el templamiento con el sistema Mannich en sulfóxido de dimetilo no
- 15. permite que el enol se equilibre hacia la posición preferida C-6 del sistema bicíclico trans-fundido.

En otro aspecto todavía de este invento, los compuestos de la fórmula II pueden ser convertidos en compuestos de la fórmula IV

20.



IV

25.

en que R_4 , Z y m tienen la misma definición que antes,

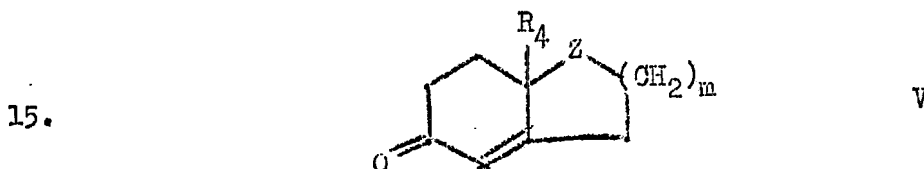
por descarboxilación en un disolvente en reflujo, como, por ejemplo, tetrahidrofurano o tolueno, con un ácido mineral fuerte (por ejemplo, ácido clorhídrico) o sin él. Los nue-

30.



- vos compuestos de trans-indanona de la fórmula IV son a su vez intermediarios útiles en una síntesis esteroidea total empleando, por ejemplo, los métodos descritos por R.E. Ireland y H. Chaykovsky, *J. Org. Chem.* 28, 748 (1963). Los compuestos de la fórmula IV pueden ser convertidos en sus análogos delta⁶-insaturados por un procedimiento de bromación y deshidrobromación. Las delta⁶-trans-indanonas pueden ser convertidas, por métodos descritos en la referencia citada antes, en compuestos tricíclicos, los cuales, a su vez,
5. pueden ser convertidos en esteroides de utilidad farmacéutica por métodos conocidos.
10. pueden ser convertidos en esteroides de utilidad farmacéutica por métodos conocidos.

Los compuestos de la fórmula III pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula



en que R₄, Z y m tienen el mismo significado que antes.

- Muchos de los reactivos de partida indanónicos de la fórmula V en que "Z" es carbonilo son conocidos. Se los puede sintetizar convenientemente por métodos conocidos en la especialidad; por ejemplo, mediante la adición de Michael de metil-vinil-cetona a 2-alkilo inferior-ciclopentan-1,3-diona. La ciclización puede efectuarse utilizando pirrolidina en un disolvente bencénico, en condiciones reaccionales de reflujo (véase la patente norteamericana 3.321,488). Si se desea, pueden prepararse otros derivados de la fórmula VII. Por ejemplo, para preparar los derivados en los que OR₂ es hidroxilo, puede reducirse selectivamente el grupo oxo respectivo con hidruro tri-(alcoxili-
20. de la fórmula V en que "Z" es carbonilo son conocidos. Se los puede sintetizar convenientemente por métodos conocidos en la especialidad; por ejemplo, mediante la adición de Michael de metil-vinil-cetona a 2-alkilo inferior-ciclopentan-1,3-diona. La ciclización puede efectuarse utilizando pirrolidina en un disolvente bencénico, en condiciones reaccionales de reflujo (véase la patente norteamericana 3.321,488). Si se desea, pueden prepararse otros derivados de la fórmula VII. Por ejemplo, para preparar los derivados en los que OR₂ es hidroxilo, puede reducirse selectivamente el grupo oxo respectivo con hidruro tri-(alcoxili-
25. de la fórmula VII. Por ejemplo, para preparar los derivados en los que OR₂ es hidroxilo, puede reducirse selectivamente el grupo oxo respectivo con hidruro tri-(alcoxili-
30. vamente el grupo oxo respectivo con hidruro tri-(alcoxili-

372173



- co inferior) de liti-aluminio o borohidruro alcalino (por ejemplo, borohidruro sódico o potásico), a temperaturas bajas. Los derivados en los que OR_2 es alcoxilo inferior (por ejemplo, butoxilo terciario) pueden obtenerse del respectivo derivado hidroxílico por reacción en condiciones ácidas con isobutileno, por medios conocidos en la práctica. Los derivados 1-carboxi-alcanofílicos inferiores y carboxi-benzofílicos de la fórmula V pueden obtenerse convenientemente por reacción de ácidos alcanofílicos inferiores
5. bibásicos y ácidos bencendicarboxílicos (como el ácido succínico, el ácido ftálico, etc.) con compuestos correspondientes que contengan la fracción molecular hidroximetilónica. Otros derivados de acuerdo con la definición de "Z" pueden obtenerse por métodos que son del conocimiento de los expertos en la materia.
10. 15.

- La cetona bicíclica de la fórmula V puede ser convertida en los compuestos ácidos de la fórmula III por reacción con una base suficientemente fuerte para dar el respectivo anión del compuesto bicíclico pasando por la formación de enolato conjugado. Ejemplos de las bases apropiadas para esta reacción son las amidas de metal alcalino, como la amida sódica y similares; los alcóxidos de metal alcalino, como el metóxido lítico y similares; y los hidruros de metal alcalino, como el hidruro sódico. Por lo general, se prefiere realizar esta reacción a la temperatura ambiente, aunque pueden utilizarse temperaturas desde unos 40°C hasta el punto de ebullición de la mezcla reaccional. La reacción se lleva a cabo convenientemente en amoníaco líquido o en presencia de un disolvente orgánico inerte para los reactivos, como sulfóxido de dimetilo, dimetilforma-
20. 25. 30.

372173



5. mida, hidrocarburos (por ejemplo, benceno y tolueno) y éteres (por ejemplo, éter dietílico y tetrahidrofurano). Un disolvente preferido para esta reacción es el sulfóxido de dimetilo. Este producto de reacción bicíclico intermedio, en forma de enolato, puede aislarse por técnicas convencionales, como, por ejemplo, separando el disolvente mediante destilación en vacío.

10. El anión que así se obtiene como residuo puede ser carboxilado por reacción con exceso de anhídrido carbónico, para formar el ácido 4-indan-carboxílico de la fórmula III. La carboxilación puede efectuarse apropiadamente empleando anhídrido carbónico sólido en forma de hielo seco o haciendo pasar al medio de reacción anhídrido carbónico gaseoso. Ejemplos de los disolventes deseables para esta reacción son los que se han reseñado antes para preparar el anión, con excepción del amoníaco líquido, que es básico, y del sulfóxido de dimetilo, que tiende a suscitar descarboxilación. En los casos de emplearse amoníaco líquido o sulfóxido de dimetilo para preparar el anión, se debe reemplazar por un disolvente inerte cuando se realice la reacción de carbonación. Las temperaturas de reacción apropiadas son del orden de -60°C a unos 40°C . Lo más preferiblemente, la reacción se lleva a cabo inicialmente en el punto inferior de este intervalo, por un período de unas 6 horas, y luego se deja que la mezcla reaccional se caliente hasta más o menos la temperatura ambiente durante 4 horas, seguido por un período complementario de reposo a la temperatura ambiente por 12 horas. La separación del producto de reacción deseado aparte del medio reaccional puede efectuarse por extracción. Esta se lleva a cabo

15.

20.

25.

30.

372173



- apropiadamente en un disolvente hidrocarburo, en presencia de una base diluida (como el hidróxido sódico o el carbonato lítico), para formar la respectiva sal hidrosoluble del ácido. La extracción con base se emplea para separar del material
5. de partida el producto deseado. Se aparta la capa acuosa, se la acidifica cuidadosamente a pH entre 2,5 y 4,5 con ácido mineral diluido y luego se obtiene por técnicas convencionales el producto deseado. Aunque la reacción puede efectuarse apropiadamente a la presión atmosférica, es posible lograr
10. rendimientos mayores realizando la reacción con presiones más altas, por ejemplo del orden de 450 a 550 psi.

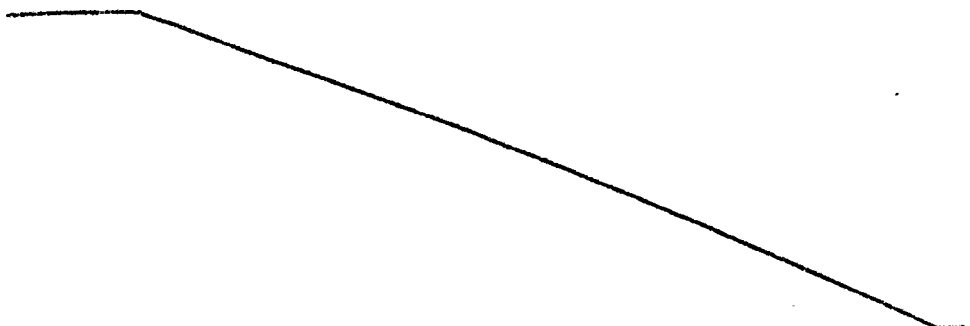
- Los antípodas ópticos de los compuestos preparados por los procedimientos de este invento pueden obtenerse, ya sea por resolución del respectivo producto final racémico,
15. ya sea por resolución de material de partida racémico o, si se somete directamente a los métodos de este invento material de partida racémico, resolución de cualquier racemato intermediario. Este invento proporciona una síntesis fácil para productos finales ópticamente activos, como resultado
20. del hecho de que durante toda la síntesis se conserva la especificidad óptica a causa de la estereoselectividad de las conversiones operativas individuales ejemplificadas en las reacciones mencionadas antes. La resolución puede efectuarse por medios resolutivos convencionales, ya de si conocidos.
25. Por ejemplo, los racematos de 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 hidroximetileno), o un éster o éster hidroximetileno (convertible por
30. hidrólisis a hidroximetileno), pueden resolverse haciendo

372173

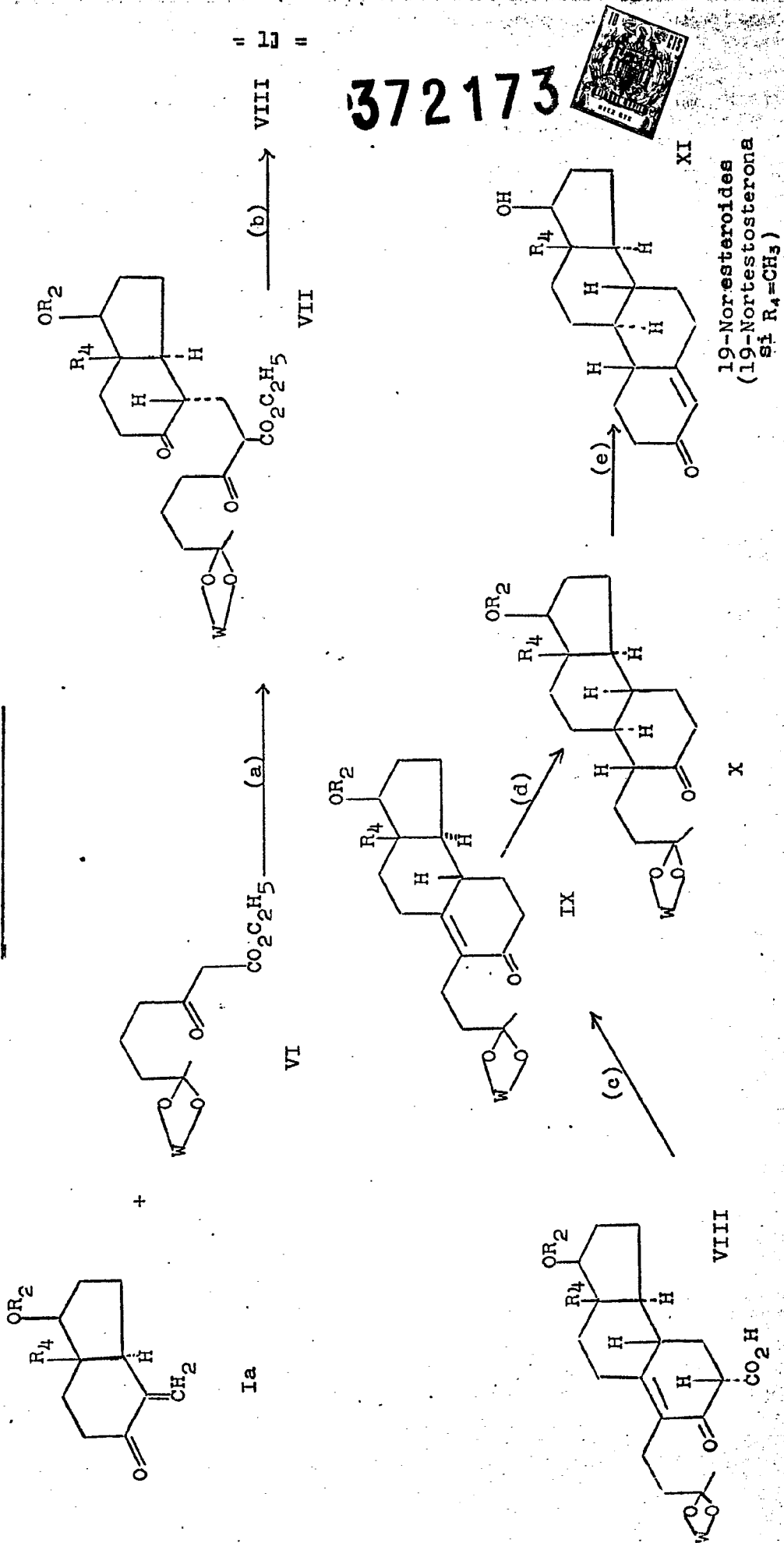


- reaccional el compuesto que contiene la fracción molecular hidroximetilónica con un ácido bibásico, por ejemplo con un ácido bibásico alcanoico inferior (como el ácido oxálico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido glutárico, el ácido adípico, etc.) o un ácido bibásico aromático (como el ácido ftálico), haciendo reaccionar el semiéster ácido así formado con una base ópticamente activa (como brucina, efedrina o quinina) y separando los productos diastereoisoméricos resultantes. En alternativa, puede esterificarse la fracción molecular hidroximetilónica con un ácido ópticamente activo (como el ácido canfosulfónico) y separarse los ésteres diastereoisoméricos resultantes. Los antípodas ópticos pueden regenerarse, por medios convencionales, a partir de las sales y los ésteres diastereoisoméricos separados.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los compuestos de este invento son útiles como intermediarios en la síntesis total de esteroides de utilidad farmacológica, por ejemplo 19-noresteroides. El esquema de reacción que sigue ilustra la ulterior conversión de un compuesto de la fórmula I para formar 19-noresteroides (por ejemplo, 19-nortestosterona). En este esquema de reacción, R_2 y R_4 tienen el mismo significado que antes, mientras que W es el resto de la fracción molecular cetálica (por ejemplo, un radical alquilénico).
- 20.



ESQUEMA DE REACCION



372173



- En la adición de Michael, etapa (a) del procedimiento del esquema de reacción, los precursores de los anillos esteroideos A y B se crean en una sola reacción de anulación. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base suficientemente fuerte para formar el anión del beta-ceto-éster. Ejemplos de bases son los alcoóxidos inferiores de metal alcalino, como el metóxido sódico, el etóxido sódico, el metóxido potásico, el butóxido potásico terciario, etc.; los hidróxidos de metal alcalino, como el hidróxido sódico, etc.; los hidruros de metal alcalino, como el hidruro sódico, el hidruro lítico, etc.; las amidas de metal alcalino, como la amida lítica, la amida sódica, etc.; y el metil-sulfinil-carbanion (es decir, el anión del sulfoxido de dimetilo). Se prefieren particularmente los alcoóxidos inferiores de metal alcalino. La reacción puede efectuarse en el intervalo de temperatura desde unos -50°C hasta unos 100°C . No obstante, es particularmente ventajoso realizar la reacción dentro de un intervalo de temperatura desde 0°C hasta 25°C . Además, la reacción se efectúa convenientemente en ausencia de oxígeno, por ejemplo en atmósfera de gas inerte (como nitrógeno o argón). Conviene realizar la reacción en presencia de un disolvente orgánico inerte para los reactivos así como para los intermediarios de la fórmula VII. Disolventes de esta índole son, por ejemplo, la dimetilformamida, el sulfoxido de dimetilo y los hidrocarburos aromáticos (como benceno, tolueno y xileno). Otros disolventes idóneos incluyen los éteres (como el éter dietílico, el tetrahydrofurano, etc.) y los alcoholes inferiores (como el metanol, el etanol, etc.). La concentración de los reactivos no es crítica, pero se prefiere utilizar una relación
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

372173



- molar de 1:1 para los reactivos de las fórmulas Ia y VI. La cadena lateral del intermediario de reacción VII asume la configuración ecuatorial termodinámicamente favorable en las condiciones equilibradoras de la reacción. La orientación alfa de la cadena lateral es extremadamente importante para construir el anillo B con la estereoquímica apropiada. En esta fase no ocurre ningún cierre de anillo, a causa de la enolización preferida del grupo ceto hacia la función del éster. A continuación de la adición de Michael del beta-ceto-éster de la fórmula VI a la trans-indanona bicíclica de la fórmula Ia, los compuestos de la fórmula VII así obtenidos se saponifican para quitar el grupo de éster y se ciclizan de acuerdo con la etapa (b) del procedimiento del esquema de reacción. La ciclización debe efectuarse en condiciones de reacción que no escindan el grupo cetálico cíclico protector. Ejemplos de reactivos de ciclización básicos son, por ejemplo, una solución acuosa diluida de hidróxidos de metal alcalino o de hidróxidos de metal alcalinotérreo, etc. La ciclización se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo en hidrocarburos (como benceno o tolueno) y éteres (como el tetrahidrofurano). La ciclización puede realizarse a la temperatura ambiente o por encima de la temperatura ambiente; pero por conveniencia es preferible efectuar la reacción más o menos a la temperatura ambiente. El grupo de éster del intermediario bicíclico de la fórmula VII puede eliminarse por saponificación del éster de acuerdo con la etapa (b) del esquema de reacción, para formar el respectivo ácido de la fórmula VIII (después de acidificación), y descarboxilación a los compuestos de la fórmula
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

372173



IX, por ejemplo en tolueno en reflujo y en atmósfera inerte (como, por ejemplo, nitrógeno), de acuerdo con la etapa (c) del esquema de reacción.

- La hidrogenación del enlace doble delta⁹⁽¹⁰⁾ de
5. los compuestos de la fórmula IX para formar los compuestos de la fórmula X puede efectuarse de acuerdo con la etapa (d) del esquema de reacción, en un disolvente alcohólico inferior (como, por ejemplo, alcohol etílico) y en presencia de una base (de preferencia, trietilamina). La 19-nortestosterona puede obtenerse de los compuestos de la fórmula
10. X por hidrólisis y ciclización por reflujo en un ácido mineral (como el ácido clorhídrico o el sulfúrico) en un disolvente alcohólico inferior (como el metanol), de acuerdo con la etapa (c) del esquema de reacción.
15. Cabe señalar que las etapas de procedimiento ejemplificadas en el esquema de reacción pueden utilizarse para preparar norgestrel. Esto puede realizarse preparando los análogos 7a β -etílicos de la fórmula Ia empleando las etapas de reacción (a), (b), (c), (d) y (e) del esquema de
20. reacción, seguido por oxidación utilizando, por ejemplo, reactivo de Jones y etinilación. Se apreciará además que empleando el enantiómero 7a β -etílico ópticamente activo de la fórmula Ia del esquema de reacción, puede prepararse norgestrel ópticamente activo.
25. Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones, pero no limitaciones, del invento. Los espectros infrarrojos, ultravioleta y de resonancia magnética nuclear fueron, cuando se tomaron, consistentes con las estructuras afirmadas. Los espectros infrarrojos, cuando se indican, se tomaron en cloroformo. Los espectros ultravioleta, cuando se
- 30.

372173



indican, se tomaron en alcohol etílico.

EJEMPLO 1.-

- Utilizando un catalizador de CaCO_3 paladiado al 10%, se hidrogenó a la temperatura ambiente y con presión atmosférica una solución al 0,5 % en peso de 1 -tercibutoxi-5,6,7,7a-tetrahidro-7a β -metil-5-oxo-indano en etanol absoluto. Se interrumpió la hidrogenación después de absorbido 1 mol de hidrógeno, se filtró, la solución y se la evaporó en vacío, lo que dió un producto de hidrogenación bruto. Luego se sometió este producto bruto a hidrólisis por agitación y reflujo durante 6 horas con una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano y ácido clorhídrico 2-n, en atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la solución por medio de un baño de hielo y se la neutralizó con hidróxido sódico 5-n. Luego se evaporó el disolvente en vacío y se extrajo el residuo consecutivamente con acetato de etilo y con éter. Se lavó el extracto con una solución saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. La evaporación del disolvente en vacío dió una mezcla de productos de reducción *cis* y *trans*; la 3a β ,4,7,7a-tetrahidro-1 β -hidroxi-7a β -metil-5-(6H)-indanona y la 3a α ,4,7,7a-tetrahidro-1 β -hidroxi-7a β -metil-5(6H)-indanona, que se analizaron por cromatografía de fase vaporosa y resonancia magnética nuclear. Sometiendo repetidamente a cromatografía de fase vaporosa la mezcla bruta de 3a β ,4,7,7a-tetrahidro-1 β -hidroxi-7a β -metil-5-(6H)-indanona y 3a α ,4,7,7a-tetrahidro-1 β -hidroxi-7a β -metil-5(6H)-indanona se obtuvo en forma de un aceite 3a α ,4,7,7a-tetrahidro-1 β -hidroxi-7a β -metil-5(6H)-indanona; γ_{max} : 3620, 3300-3550 y 1715 cm^{-1} en el espectro infrarrojo.

372173



EJEMPLO 2.-

- Se oxidaron 110 mg de alcohol trans purificado, 7a α , 4,7,7a-tetrahidro-1 β -hidroxi-3a β -metil-5(6H)-indanona, por reacción con 0,175 cc de trióxido crómico 8-n en
5. ácido sulfúrico, en un medio de 5 cc de acetona, bajo atmósfera de nitrógeno, a 0°C y por un período de 5 minutos aproximadamente. Se templó la mezcla reaccional por adición de 5,0 cc de agua helada y se separó en vacío el disolvente orgánico. Luego se extrajo la solución acuosa con una mezcla
10. de acetato de etilo y éter, se lavó la fase orgánica con bicarbonato sódico y una solución saturada de cloruro sódico, se secó el extracto sobre sulfato sódico y se le evaporó en vacío. Se obtuvo el producto de oxidación bruto 3a α , 4,7,7a-tetrahidro-7a β -metil-1,5-(6H)-indandiona, en forma
15. de un aceite. 68 mg del producto de oxidación bruto, 3a α , 4,7,7a-tetrahidro-7a β -metil-1,5-(6H)-indandiona, se sometieron a cromatografía de fase vaporosa. El fraccionamiento dió 3a α , 4,7,7a-tetrahidro-7a β -metil-1,5-(6H)-indandiona pura, en forma de un aceite; γ_{\max} : 1740 y 1712 cm^{-1} en
20. el espectro infrarrojo. Se cristalizó una mezcla en éter/éter de petróleo; punto de fusión 52-53°C.

EJEMPLO 3.-

- A una dispersión al 53% de 1,03 g de hidruro sódico en aceite mineral que se había lavado previamente con
25. éter anhidro se añadieron 45 cc de sulfóxido de dimetilo destilado de hidruro cálcico y se secó bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 20°C y se añadió de una vez una solución de 5,0 gramos de 1 β -tercibutoxi-5,6,7,7a-tetrahidro-7a β -metil-5-oxo-indano en 45 cc de sulfóxido
30. de dimetilo. Se agitó la mezcla reaccional hasta que cesó

372173



- el desprendimiento de hidrógeno, al cabo de 4 horas aproximadamente. Luego se destiló el sulfoxido de dimetilo en alto vacio, utilizando un baño mantenido a temperatura de 75°C
- Se disolvió el residuo (anión conjugado con 1 β -tercibutoxi-5,6,7,7a-tetrahidro-7a β -metil-5-oxo-indano) en 90 cc de éter anhidro y se añadió la solución tan rápidamente como fué posible (en unos 2 minutos) a un matraz de 1 litro que contenía una lechada espesa de anhídrido carbónico sólido anhidro en 225 cc de éter anhidro. Se agitó vigorosamente
5. la mezcla reaccional y se formó la lechada enfriando 2-3 cc de éter anhidro con una mezcla refrigerante de hielo seco y metanol y dejando luego entrar anhídrido carbónico sólido anhidro desde un depósito invertido de anhídrido carbónico bien seco. Se conecto el depósito al matraz con tubos de presión de caucho y se unieron dos salidas a dos torres de secado llenas de sulfato cálcico anhidro. A medida que la lechada se fué formando y espesando, se añadió gradualmente éter seco por un embudo de adición, hasta agregar un total de 225 cc. Se agitó la mezcla reaccional por 6 horas
10. en un baño refrigerador de hielo seco y metanol y se la dejó reposar a 20°C por 16 horas. Se añadieron a la solución etérea 200 cc de agua que contenían 50 cc de hidróxido sódico 0,1-n y se agitó bajo atmósfera de nitrógeno por una hora. Se separaron las capas etéreas y acuosa y se lavó la capa etérea dos veces con agua. Las fracciones acuosas, combinadas, se extrajeron con éter y los extractos etéreos, combinados, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron en vacío, lo que dió material de partida de 1 β -tercibutoxi-5,6,7,7a-tetrahidro-7a β -metil-5-oxo-indano. Se filtró la
15. solución acuosa y se la acidificó cuidadosamente a 0°C
- 20.
- 25.
- 30.

372173



aproximadamente y con ácido clorhídrico 2-n hasta pH 2,5.

Se extrajo la mezcla dos veces con benceno y luego con éter, se la lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se la secó sobre sulfato sódico, se filtro y se evaporó en va-

5. cio, lo que dió un sólido seco, el beta-ceto-ácido, ácido 1β -tercibutoxi-5,6,7,7a-tetrahidro-7a β -metil-5-oxo-4--indan-carbocíclico, de punto de fusión 153-160°C. La trituración con éter dió ácido 1β tercibutoxi-5,6,7,7a-tetrahidro-7a β -metil-5-oxo-4--indan-carbocíclico, de punto de fusión 156°C. Por recristalización en acetona se obtuvo una muestra analíticamente pura de ácido 1β -tercibutoxi-5,6,7,7a-tetrahidro-7a β -metil-5-oxo-4--indan-carbocíclico, de punto de fusión 159,5°C.

EJEMPLO 4.

15. Se disolvieron en 2,5 cc de tetrahydrofurano, a los que se habian añadido 2,5 cc de ácido clorhídrico 2-n, 30,7 mg del beta-ceto-ácido 1β -tercibutoxi-3a α -4 β -5,6,7,7a-hexahidro-7a β -metil-5-oxo-4--indan-carbocíclico. Se sometió la mezcla reaccional a reflujo bajo atmósfera de ni
20. trógeno por unas 6 horas y luego se la neutralizó con hidróxido sódico 2-n y se la evaporó en vacío. Se extrajo el residuo con éter, se lavó el extracto con una pequeña cantidad de solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó en vacío, lo que dió ceto-alcohol bicíclico, 3a α -4,7,7,7a-tetrahidro-1 β -hidroxi-7a β -metil-5(6H)-indanona, en forma de un sólido ceroso, de punto de fusión 41-42°C. Los espectros de resonancia magnética nuclear resultaron superponibles a los de la 3a α -4,7,7,7a-tetrahidro-1 β -hidroxi-7a β -metil-5(6H)-indanona preparada como en el Ejemplo 1.
- 25.
- 30.

372173



EJEMPLO 5.-

- Se suspendieron en 6 cc de ácido clorhídrico concentrado 246 mg de ácido (\pm)-1 β -tercibutoxi-3a α , 4 β , 5, 6, 7, 7a-hexahidro-7a β -metil-5-oxo-4alfa-indancarboxílico y
5. se agitó la suspensión bajo atmósfera de nitrógeno y a la temperatura ambiente por 2 1/2 horas, hasta que el compuesto se hubo disuelto por completo. Se cerró el matraz bajo atmósfera de nitrógeno y se le dejó en reposo por unas 20 horas. Luego se evaporó la solución en vacío y a 30°C, lo que
10. dió una mezcla que, una vez cristalizada, formó por tratamiento con acetona un sólido pegajoso de tipo cristalino. Se trituró el sólido en 1 cc de éter y se decantó la fase sobrenadante, lo que dió un producto bruto, de punto de fusión 102-104°C (descomposición). La recrystalización en éter dió
15. ácido (\pm)-3a α , 4 β , 5, 6, 7, 7a-hexahidro-1- β -hidroxi-7a β -metil-5-oxo-4 α -indancarboxílico puro, de punto de fusión 123°C (descomposición).

EJEMPLO 6.-

- Se disolvieron en una mezcla de 22 cc de sulfóxido de dimetilo y 12,2 cc de solución acuosa de formaldehído al 36-38%, 2,95 g de ácido 1 β -tercibutoxi-3a α , 4 β , 5, 6, 7, 7a-hexahidro-7a β -metil-5-oxo-4alfa-indan-carbocíclico. Se añadieron 1,35 g de clorhidrato de piperidina y se agitó la mezcla bajo nitrógeno por 3 horas. Luego se agregaron 9,35
25. mg de bicarbonato sódico en agua (100 cc) y se extrajo por tres veces con benceno. Se lavó el extracto con agua y con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó en vacío, lo que dió una 1 β -tercibutoxi-3a α -6, 7, 7a-tetrahidro-7a β -metil-4-
30. metileno-indan-5(4H)-ona bruta, en forma de un aceite. Se pu

372173



- rificó la metilencetona bruta, 1 β -tercibutoxi-3a α -6,7,7a-tetrahidro-7a β -metil-4-metilen-indan-5(4H)-ona, por cromatografía preparatoria de capa delgada en gel de sílice, con un indicador fluorescente. La muestra se aplicó al promedio de 30 mg por placa, que media 8" x 8" x 1 mm de espesor. El revelado se efectuó con una mezcla de 92,5 % de benceno y 7,5% de acetato de etilo. Se apartó mecánicamente de la placa la zona correspondiente al componente principal y se suspendió el adsorbente en acetato de etilo. La filtración en Colite seguida por evaporación en vacío dió 1 β -tercibutoxi-3a α -6,7,7a-tetrahidro-7a β -metil-4-metilen-indan-5(4H)-ona pura, en forma de un aceite, que cristalizó después de reposo en un recipiente lleno de hielo seco; punto de fusión, 42,5-44°C.

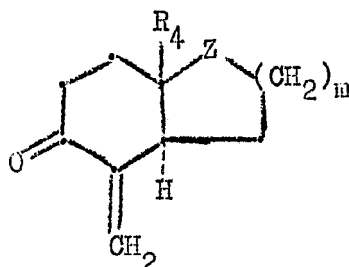
15.

REIVINDICACIONES

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 765.023 del 4 de Octubre de 1968.

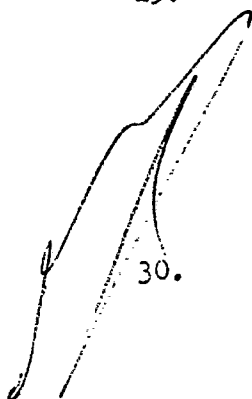
20.

1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de indano que corresponden a la fórmula



I

25.



30.

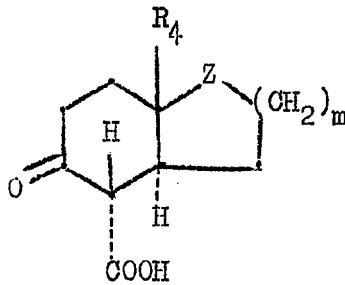
en la que R₄ es hidrógeno o alquilo inferior; Z es carbonilo, alquilendioxilo inferior-metileno o CH(OR₂); R₂ es hidrógeno, alquilo inferior,



5. alcóxido inferior-alquilo inferior, fenil-alquilo inferior; tetrahidropiraniilo, alcanóilo inferior, benzoílo, nitrobenzoílo, carboxi-alcanóilo inferior, carboxi-benzoílo, trifluoroacetilo o canfosulfonilo; y m es un número entero por valor de 1 o 2,

en forma de un racemato o un enantiómero óptico, caracterizado por disolverse un racemato o un enantiómero óptico de un compuesto de la fórmula

10.



II

15.

donde R_4 , Z y m tienen el mismo significado que antes,

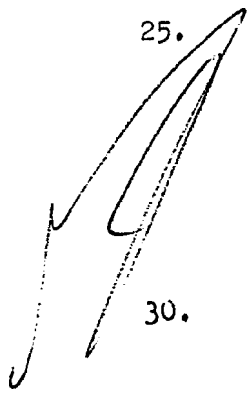
20. en un disolvente de sulfóxido de dimetilo y añadirse luego a la mezcla reaccional formaldehido, en presencia de una amina primaria o secundaria o de las sales respectivas manteniéndose preferentemente una relación molar de formaldehido a cetoácido de fórmula II, de 10 a 1 y una relación molar de amina a cetoácido comprendida entre 0,1 a 1 y 1 a 1.

25.

2.- Un procedimiento definido en la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la reacción a temperatura de 0°C a 80°C; y preferentemente entre 15 y 40°C.

30.

3.- Un procedimiento definido en la reivindicación 2, caracterizado en que m tiene el valor de 1.



372173



4.- Un procedimiento definido en la reivindicación 3, caracterizado en que Z es $\text{CH}(\text{OR}_2)$, R_2 es alquilo inferior y R_4 es metilo o etilo.

5. 5.- Un procedimiento definido en la reivindicación 4, caracterizado en que R_2 es butilo terciario.

6.- Un procedimiento definido en la reivindicación 5, caracterizado en que R_4 es metilo.

7.- Un procedimiento para la preparación de derivados de indano.

10.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 22 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 3 de Octubre de 1969.

P.A.

JAMME IBENIN

CMIA.