

387449

Case 4104/93-000



SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C. P	T E N T E
CLASE <u>C 07</u> <u>A 01</u>	D E
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>	I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS OPTICAMENTE ACTIVOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A., residente en BASILEA (Suiza)

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento para la preparaci3n de compuestos 3pticamente activos utilizando como material de partida un substrato 3pticamente inactivo. Una caracteristica critica del procedimiento de este invento es la utilizaci3n de agentes 3pticamente activos especifcos que se aaden a la mezcla reaccional para influir en la formaci3n de un producto que es un compuesto en una forma 3pticamente activa especifica.

Se ha descubierto en muchas ocasiones que la actividad fisiol3gica de un compuesto particular reside casi exclusivamente en una de sus formas estereoisom3ricas. Asi pues, el otro estereois3mero que puede hallarse presente desempea la misi3n de una substancia inerte respecto a la actividad farmac3utica deseada, pero tal is3mero puede contribuir a ciertos efectos secundarios indeseables. Por lo tanto, se ha vuelto de gran importancia para la industria farmac3utica proporcionar procedimientos para la prepara-



387449

ción de isómeros ópticos específicos de compuestos fisiológicamente activos.

El método químico clásico para lograr esto implica el proceso conocido como resolución. En esta técnica, una

5. mezcla racémica del compuesto se hace reaccionar con un reactivo ópticamente activo, para formar una mezcla diastereomérica del substrato. Estos diastereómeros tienen características físicas diferentes unos de otros y por consiguiente pueden separarse por procedimientos tradicionales, tales como cristalización fraccionada, destilación, etc.
10. Uno de los diastereómeros puede luego ser convertido en el isómero óptico deseado del compuesto de partida, por técnicas usuales, como la hidrólisis. Este procedimiento adolece de la desventaja evidente de proporcionar tan solo un máximo teórico del 50% del estereoisómero deseado, respecto al material de partida racémico. A causa del número de pasos de reacción y de purificación implicados, los rendimientos prácticos son muy inferiores a esta cifra.
- 15.

20. Un procedimiento alternativo emplea reactivos de origen biológico, como las enzimas, que tienen muchos centros asimétricos y de ahí que sean de por sí muy asimétricos. En tal procedimiento, la mezcla racémica se trata con una enzima, la cual reacciona con uno solamente de los dos isómeros ópticos del substrato. De esta manera, o bien el componente indeseado se convierte en un derivado diferente, que luego puede ser separado del isómero deseado del compuesto inicial, o bien, alternativamente, el compuesto deseado puede reaccionar con la enzima formando un derivado
- 25.

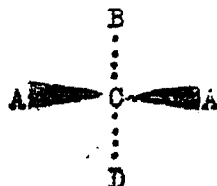
387449



que es aislable por las técnicas de purificación tradicionales. Pero también estos procedimientos adolecen de la desventaja teórica de proporcionar un máximo del 50% del compuesto ópticamente activo deseado.

- 5. En un aspecto más específico de este invento, el substrato utilizado en el procedimiento es un compuesto ópticamente inactivo que contiene una fracción molecular 1,3-dicetónica cíclica y un átomo de carbono del tipo "meso" en la posición 2. Un átomo de carbono de tipo "meso" en el sentido como se usa aquí, es uno que contiene cuatro grupos substituyentes dotados de simetría interna, dos de los cuales son idénticos y dos de semejantes. Esto puede mostrarse de la manera más conveniente por medio de la representación siguiente:

15.



- 20. Cabe señalar que un plano de simetría bisecta el átomo central de carbono (C) y los grupos substituyentes B y D. Las dos mitades resultantes son imágenes especulares y no pueden superponerse. Así, los grupos A, aunque químicamente idénticos, son distinguibles por tener asociado con su orientación respecto al resto de la molécula un sentido "a la izquierda" o "a la derecha".

- 25. En un aspecto específico, el invento se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos ópticamente activos utilizando como material de partida un compuesto

387449



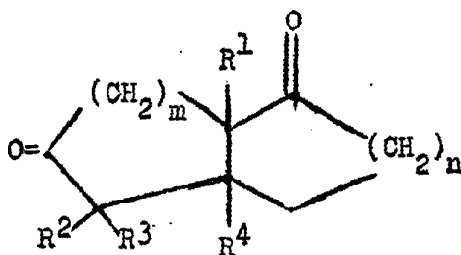
ópticamente inactivo que tenga una fracción molecular dicetónica 1,3-cíclica, un átomo de carbono del tipo "meso" en la posición 2 y un sustituyente ciclizable en la cadena lateral que contenga un grupo carbonílico con 1 a 4 átomos de

- 5. carbono, quitado de dicho átomo de carbono "meso" de la posición 2, procedimiento que comprende ciclizar dicho compuesto ópticamente inactivo en presencia de un agente ópticamente activo, para producir un compuesto ópticamente activo como producto que tenga un anillo más que el citado material de partida.

10.

En un aspecto todavía más específico de este invento, se preparan compuestos bicíclicos ópticamente activos, de la fórmula general

15.



I

20.

en la que R¹ es alquilo inferior, alqueno inferior, alquinilo inferior, arilo, aralquilo, acilamino, halógeno, alcanoiloxilo inferior o alcoilo inferior-carbonilo; R² es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, aralquilo o -(CH₂)_pR⁵; R³ es hidrógeno; R⁴ es hidroxilo o R³ y R⁴, juntos, forman un enlace de carbonocarbono; R⁵ es halógeno, ciano, hidroxilo, alcoilo inferior, mesiloxilo, tosiloxilo o

25.

4073

387449



$-C(=R^7)R^6$; R^6 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, ariloxilo o aril-alcoxilo inferior; R^7 es oxo, alquilendioxilo inferior o arilendioxilo inferior,

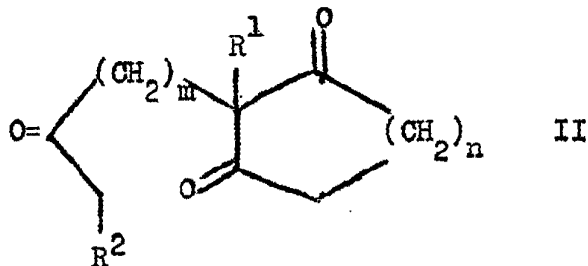
5.

con tal, sin embargo, de que cuando R^6 es distinto de hidrógeno o alquilo inferior R^7 sea oxo; m es un número entero que vale entre 1 y 4 inclusive; n es un número entero que vale entre 0 y 4 inclusive; y p es un

10.

número entero que vale entre 0 y 2 inclusive,

ciclizando un compuesto ópticamente inactivo de la fórmula



15.

en la que R^1 , R^2 , m y n tienen el mismo significado que antes,

en presencia de un agente ópticamente activo.

20.

En modalidades preferidas de este invento, se preparan compuestos de la fórmula I en los que R^1 es alquilo inferior, lo más preferentemente metilo o etilo, R^2 es hidrógeno o alquilo inferior, lo más preferentemente metilo; n es 1 ó 2 lo más preferentemente 1, y m es 2.

25.

Cabe señalar en la representación anterior de la fórmula II que el átomo de carbono que lleva el sustituyente

387449



R^1 es un átomo de carbono del tipo "meso". Cuando n es un número entero impar, existe en la molécula un plano de simetría que pasa por el átomo de carbono "meso" y el grupo metilénico central de la porción (CH_2) del anillo. Por otra

5. parte, cuando n es un número entero par, el plano de simetría bisecta el enlace central entre dos grupos metilénicos del mismo anillo.

La expresión "alquilo inferior" (tomada separadamente o en relación con grupos complejos, como el caso de alcoxilo inferior) representa, en la forma como aquí se usa, un radical hidrocarbúrico alifático de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 7, y lo más preferentemente de 1 a 4, átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquílicos inferiores son metilo, etilo, isopropilo, butilo terciario y heptilo.

15. "Ariilo" pretende incluir fenilo y fenilo substituído con halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior o nitro. Ejemplos de grupos aralquílicos útiles aquí son bencilo, m-metoxibencilo, fenetilo y m-metoxifenetilo. Los grupos acilamínicos apropiados incluyen acetilamino y benzoilamino. La

20. expresión "halógeno" pretende incluir flúor, cloro bromo y yodo. Los grupos alcanciloxílicos inferiores apropiados incluyen acetoxilo y propionoxilo, por ejemplo. La expresión

"alcoxilo inferior-carbonilo" incluye grupos tales como carbometoxilo y carboetoxilo. Los ejemplos de grupos alcoxílicos inferiores útiles aquí incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, etc. Los grupos alquilendioxílicos inferiores apropiados incluyen etilendioxilo, 2,3-butilendioxilo, etc. Fenilendioxilo es un ejemplo de un grupo arilendioxíli-

4075

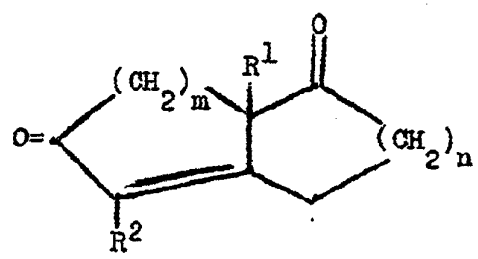


387449

co. Alqueno inferior incluye radicales hidrocarburos alifáticos de cadena lineal o ramificada que contienen un solo enlace insaturado, provisto de 2 a 7 átomos de carbono, como vinilo, alilo, butenilo, etc. Alquinilo inferior pretende incluir grupos tales como etinilo, propargilo, etc., con 2 a 5 átomos de carbono.

Por la representación de la estructura de la fórmula II anterior puede verse que el ataque nucleofílico intramolecular por el grupo metilénico activo alfa al grupo carbonílico de la cadena lateral puede ocurrir en cualquiera de los dos grupos carbonílicos del anillo. Se ha descubierto inesperadamente que la utilización de un agente ópticamente activo es asociación con las condiciones de cierre de anillo intramolecular conduce a un ataque predominantemente selectivo sobre uno solamente de los grupos carbonílicos químicamente equivalentes, dando así como productos compuestos en los que predomina uno de los dos estereoisómeros posibles.

Los productos formados por la reacción anterior de condensación interna de este invento consiste en compuestos de las fórmulas I-1 y I-2.

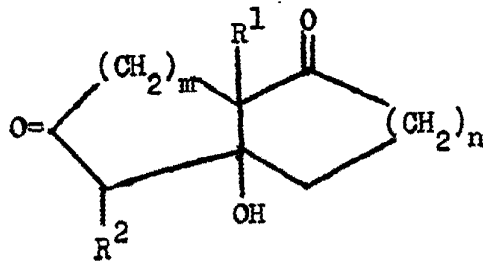


I-1

25.

4073

387449



I-2

5. o en mezclas respectivas entendiéndose que predomina uno de los dos estereoisómeros posibles para cada compuesto. La proporción relativa de cada compuesto que se halla como producto dependerá de las condiciones de reacción, por ejemplo del disolvente empleado para la reacción, en la manera que se expondrá más adelante.
- 10.

Los compuestos bicíclicos de la fórmula I-1, en particular aquellos en los que n es 1 ó 2 y m es 2, resultan intermediarios útiles en la preparación de esteroides que tienen propiedades conocidas de utilidad farmacológica. Estos

15. compuestos bicíclicos pueden ser convertidos en dichos esteroides por procedimientos bien conocidos en la práctica.

El agente ópticamente activo utilizado en la práctica de este invento se toma del grupo constituido por los compuestos orgánicos ópticamente activos que contienen una

20. función ácida y/o básica y sistemas más complejos, (por ejemplo, enzimas).

- Entre los compuestos orgánicos ópticamente activos apropiados que contienen funciones ácidas y que son útiles en la práctica de este invento figuran, por ejemplo, los derivados de ácido sulfónico, como el ácido (+) o (-)-10-canfo-sulfónico.
- 25.

387449



Entre los compuestos orgánicos ópticamente activos que tienen una función básica y que son útiles aquí como agentes ópticamente activos figuran las aminas ópticamente activas primarias y secundarias. Entre las aminas apropiadas se hallan, por ejemplo, la alfa-metil-bencilamina, los ésteres alifáticos inferiores de prolina, etc.

5. das se hallan, por ejemplo, la alfa-metil-bencilamina, los ésteres alifáticos inferiores de prolina, etc.

A causa de que las bases orgánicas, igual que las bases inorgánicas, pueden catalizar la formación de cetoes de puente indeseados por la vía de la condensación del grupo carbonílico de la cadena lateral con un grupo metilénico alfa hacia un carbonilo cíclico, puede ser necesario emplear un ácido que sirva de amortiguador en conjunción con la base orgánica. Entre los ácidos útiles para este fin figuran los ácidos carboxílicos orgánicos (como los ácidos alcohólicos inferiores, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, etc) 15. El ácido fosfórico es un ejemplo de un ácido inorgánico apropiado.

Una modalidad de la máxima preferencia utiliza un compuesto orgánico ópticamente activo que tiene dos grupos 20. funcionales (por ejemplo, una fracción molecular carboxílica o hidroxílica y también un grupo amínico, primario o secundario) como substituyentes en la misma molécula. Así pues, los agentes ópticamente activos preferidos comprenden los alfa- o beta-aminoácidos o alfa- o beta-aminoalcoholes ópticamente 25. activos. Entre los alfa-aminoácidos ópticamente activos apropiados en los que el grupo amínico es una amina primaria figuran, por ejemplo, la alanina, la serina, la treonina, la valina, la leucina, la isoleucina, la fenilalanina y la ti-

387449



rosina. Ejemplos de alfa-aminoácidos secundarios ópticamente activos apropiados son, entre otros, la prolina, de preferencia la S-(-)-prolina, la S-(-)-4-trans-hidroxirolina y el ácido L-azetidín-2-carboxílico. La (-)-efedrina y la

5. (S)-(-)-2-hidroximetilpirrolidina constituyen ejemplos de alfa-aminoalcoholes secundarios ópticamente útiles en la práctica de este invento.

Los alfa-aminoácidos secundarios constituyen una clase preferida de agentes ópticamente activos para usar en

10. este invento. La S-(-)-prolina es un agente ópticamente activo de particular preferencia.

Entre los sistemas enzimáticos apropiados para usar como agentes ópticamente activos figuran, por ejemplo, las aldolasas.

15. El procedimiento de este invento puede efectuarse sin disolvente o en presencia de disolventes próticos (de preferencia) apróticos. Los alcoholes inferiores representan un grupo predilecto de disolventes próticos. Entre los ejemplos de alcoholes inferiores apropiados figuran el etanol,

20. el butanol, el isopropanol y el butanol terciario. Se ha comprobado que el rendimiento óptico del producto aumenta cuando se cambia el disolvente alcohólico inferior en el orden primario \longrightarrow secundario \longrightarrow terciario. Así, el isopropanol y el butanol terciario constituyen alco-

25. holes inferiores de preferencia. Se ha notado además que cuando se utilizan disolventes próticos como disolvente para la finalidad de este invento, el producto resultante consta en la mayor parte de la enona representada por los compuesto de la fórmula I-1, con solo cantidades secundarias del cetol

4273
387449



de la fórmula I-2 anterior.

Como ya se ha indicado, el procedimiento de este invento puede realizarse preferentemente utilizando disolventes apróticos. Disolventes apróticos apropiados son,

5. entre otros, el benceno, el tetrahidrofurano, el acetonitrilo y la dimetilformamida. También es deseable que el disolvente aprótico tenga un grado importante de polaridad, para que el producto se obtenga con gran rendimiento óptico. Cuando se usan disolventes apróticos, el producto principal
10. formado corresponde a los cetoles de la fórmula I-2 anterior y la enona de la fórmula I-1 constituye unicamente un producto secundario. Los cetoles de la fórmula I-2 se convierten con facilidad en las enonas de la fórmula I-1 utilizando procedimientos de deshidratación bien conocidos en la práctica, como, por ejemplo, tratamiento del cetoal con un agente
15. deshidratante (por ejemplo, ácido para-toluensulfónico) en un disolvente orgánico inerte (como el benceno) en reflujo.

- El procedimiento de este invento para preparar compuestos ópticamente activos puede efectuarse convenientemente a temperatura en el intervalo de -5° a $+100^{\circ}\text{C}$ aproximadamente, y más preferentemente en el intervalo de 18° a 65°C aproximadamente. Es muy deseable emplear una atmósfera inerte sobre la mezcla reaccional. Para este fin puede utilizarse nitrógeno o uno de los gases nobles (como el helio
20. o el argon). Por lo general, el tiempo de reacción se halla en el intervalo de unas 3 horas a 3 semanas, y lo más preferentemente en el intervalo de unas 16 horas a 6 días. Cabe señalar que no es deseable dilatar el tiempo de reacción mu
 - 25.

387449

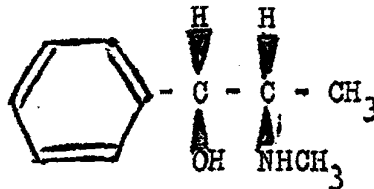


cho más allá de los períodos que se han indicado, por la posibilidad de reacciones secundarias indeseadas.

Cuando se han utilizado alfa-aminoalcoholes secundarios como agentes ópticamente activos en el procedimiento

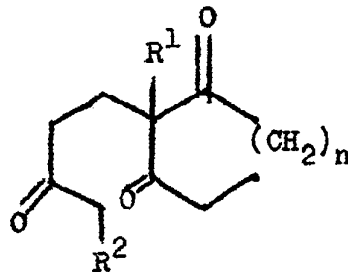
5. to aquí expuesto, se han aislado intermediarios oxazolidínicos. Es lo más probable que en el mecanismo de la reacción estén implicados estados de transición del tipo enamínico. Así, por ejemplo, cuando se utiliza (-)-efedrina de la fórmula estructural siguiente

10.



VIII

en conjunción con una tricetona de la fórmula



II-1

15.

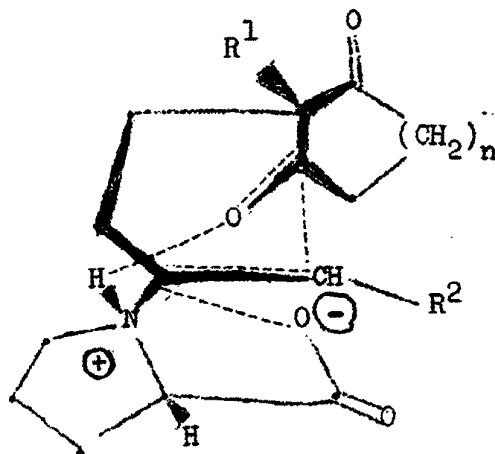
se obtiene una mezcla de derivados oxazolidínicos de las fórmulas XI y XII en la que uno de los diastereoisómeros (en este caso, el XI) abunda respecto al otro. Se postula para la reacción el mecanismo siguiente:

387449



Los derivados oxazolidínicos de las fórmulas XI y XII se convierten con facilidad en las respectivas dicetonas bicíclicas de la fórmula (I-1) por hidrólisis. Esta fase de hidrólisis se efectúa convenientemente utilizando ácido acuoso (por ejemplo, ácido mineral acuoso, y lo más preferentemente ácido clorhídrico acuoso). Las condiciones para esta hidrólisis incluyen una temperatura del orden de 0° a 100°C aproximadamente, y lo más preferentemente del orden de unos 10 a 40°C.

De manera en cierto modo análoga es posible postular un estado de transición cuando se usan como agentes ópticamente activos alfa-aminoácidos secundarios. Esto implica un anclaje del reactivo ópticamente activo, por la formación simultánea de anillo oxazolidónico y ligadura de H a través de una enamina protonada. Así pues, cuando se emplea como agente ópticamente activo S-(-)-prolina para la ciclización de una tricetoná de la fórmula II-1, se presume el estado de transición siguiente:



XIII

20.

387449



- Cabe señalar, en la representación anterior del estado de transición propuesto XIII para la interacción de S-(-)-prolina con la tricetona de la fórmula II-1, que los átomos de hidrógeno vecinos indicados en el anillo pirrolidínico de la S-(-)-prolina han de hallarse en el mismo lado del anillo 5, para que sea posible la formación simultánea de ligadura de H y de anillo oxazolidónico. Este anclaje de la molécula ópticamente activa es muy importante, pues proporciona un estado de transición bastante rígido en el que el voluminoso anillo oxazolidónico y el sustituyente angular se hallan en lados opuestos de la molécula. Esto constituye pues una buena explicación del alto rendimiento óptico, porque una implicación del otro grupo carbonílico de la fracción molecular cicloalcanodiónica conduciría a un estado de transición estéricamente atestado, desfavorable.

- Por los excelentes rendimientos ópticos que se obtienen con el uso de la prolina ópticamente activa, este compuesto es el agente ópticamente activo de elección en la práctica de este invento. Además, cuando se utiliza S-(-)-prolina con cualquiera de las cetonas de la fórmula II, se observa que los compuestos ópticamente activos obtenidos como producto con rendimiento principal tienen la configuración absoluta necesaria para servir de intermediarios en la preparación de la mayoría de los productos naturales.

- Cabe señalar además que cuando se emplea el enantiómero opuesto del agente ópticamente activo, el producto obtenido es también la imagen especular del producto que se ob-

387449



tiene con el primer enantiómero del agente ópticamente activo. Así, por ejemplo, como se ha indicado antes, la reacción de compuestos de la fórmula II en presencia de S-(-)-prolina proporciona compuestos de la fórmula I-2 y/o I-1 que

5. tienen la configuración absoluta requerida que se halla en la mayoría de los productos naturales; por ejemplo, R¹ y el grupo hidroxílico se hallan en posición beta. Cuando se emplea R-(+)-prolina como agente ópticamente activo, los compuestos de las fórmulas I-2 y/o I-1 obtenidos como productos

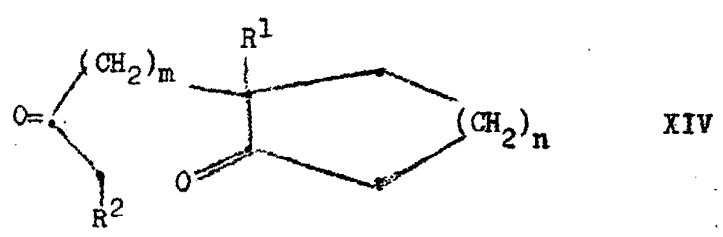
10. tienen la configuración opuesta; por ejemplo, R¹ y el grupo hidroxílico se hallan en posición alfa. Estos últimos nuevos compuestos, en particular los de la fórmula I-2, son útiles como intermediarios en la preparación de terpenos que tienen valiosas propiedades de fragancia, o sea que pueden

15. emplearse como agentes aromáticos. La conversión de los compuestos de la fórmula I-2 en terpenos puede efectuarse fácilmente empleando el procedimiento estereoselectivo descrito por Piers y colaboradores en Chem. Comm., 1069 (1969).

Otro aspecto de este invento se refiere a la preparación de productos ópticamente activos a partir de mezclas racémicas de compuestos que tienen un átomo de carbono verdaderamente asimétrico, por la acción de los agentes ópticamente activos de este invento. Así, por ejemplo, dos equivalentes molares de un compuesto monocíclico racémico de la

20. fórmula

25. fórmula



4075

= 17 =

387449

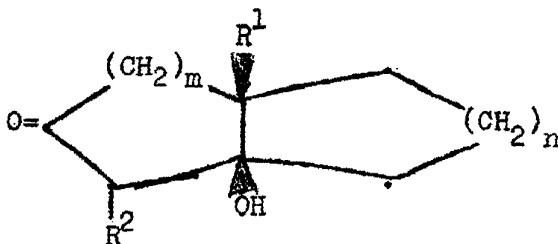


donde R^1 , R^2 , m y n tienen el mismo significado que antes,

cuando se tratan con un agente ópticamente activo (de preferencia, un alfa-aminoácido como la S-(-)-prolina en un disolvente aprótico dan un equivalente molar de un producto bicíclico ópticamente activo de la fórmula

5. vente aprótico dan un equivalente molar de un producto bicíclico ópticamente activo de la fórmula

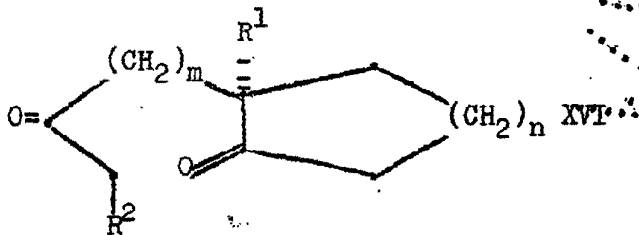
10.



XIV

y un equivalente molar del material de partida ópticamente activo de la fórmula

15.



XV

20. que es uno de los dos enantiómeros del racemato empleado como material de partida.

Se cree que la reacción anterior puede explicarse por el hecho de que únicamente un enantiómero de la mezcla racémica de XIV experimenta cierre del anillo por influencia del agente ópticamente activo, mientras que el otro enantiómero no se cierra. La selectividad del cierre del anillo se refuerza cuando está implicado un estado de transición cíclico semejante al representado en la fórmula XIII. Así pues, entre los agentes ópticamente activos preferidos para éste fin se incluyen los alfa-aminoácidos y los alfa-aminoalcoholes secundarios. Las condiciones empleadas para ésta modalidad

30.

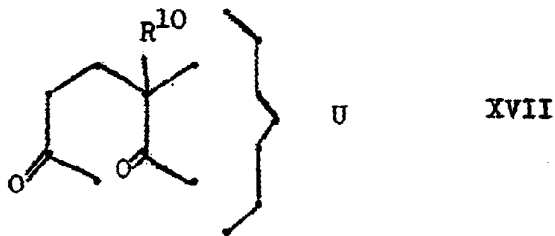
387449



son generalmente las mismas que se han descrito antes para la preparación del compuesto de la fórmula I-2. La separación de los dos productos ópticamente activos XV y XVI de ésta modalidad del invento puede lograrse utilizando las técnicas de separación tradicionales, como cristalización fraccionada, cromatografía, etc., dado que ambos productos tienen propiedades físicas diferentes.

Los compuestos de la fórmula XV pueden deshidratarse, de la manera que se ha expuesto antes, para formar la respectiva enona, la cual puede utilizarse luego como intermediario en la preparación de 17-desoxo-esteroides.

Otra aplicación de ésta modalidad del invento resulta evidente en el campo de la síntesis de los esteroides. Así, dos moléculas de 5-oxo-4,5-seco-esteroides de la fórmula parcial siguiente.



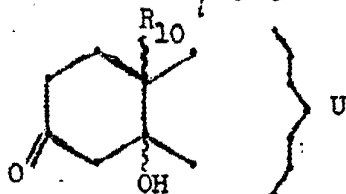
20.

donde R¹⁰ es hidrógeno o alquilo inferior, y U es el resto de los anillos B, C y D de la molécula esteroidea,

se tratan con los agentes ópticamente activos preferidos de esta modalidad, lo más preferentemente la S-(-)-prolina, en un disolvente aprótico como los citados antes, para formar una molécula de un isómero óptico específico del esteroide de anillo A cerrado de la fórmula

25.

387449



XVIII

5.

y una molécula de un isómero óptico específico del compuesto 5-oxo-4,5-seco-esteroideo de partida. La naturaleza de los isómeros ópticos producidos depende del material específico que se haya elegido para la partida, de la identidad del agente ópticamente activo utilizado y de las condiciones empleadas para la reacción.

10.

Se ve pues, por lo que antecede, que ésta modalidad del invento es generalmente útil para la preparación de compuestos cetónicos policíclicos ópticamente activos, por

15.

ejemplo los compuestos de la fórmula parcial XVIII, pasando por la condensación aldólica de una dicetona cíclica ceto-émica de la fórmula parcial XVII. Como se ha indicado, una mitad del producto de reacción será uno de los enantiómeros ópticamente activos de anillo no cerrado del material de partida. Los productos XVII y XVIII pueden separarse con facilidad por las técnicas tradicionales, de manera semejante al caso, mencionado antes, de los compuestos de la fórmula XV y XVI.

20.

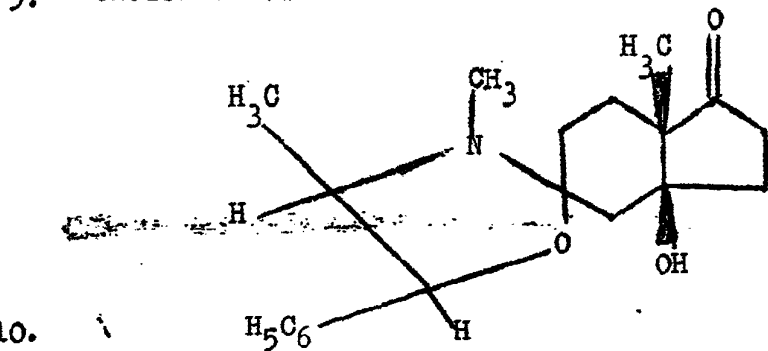
EJEMPLO 1

25.

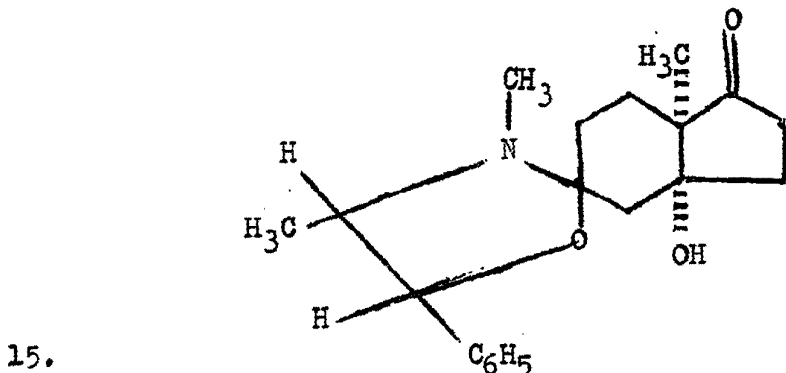
A una solución de 1,0 g de 2-metil-2-(3-oxobutil)-1,3-ciclopentadiona en 12 cc de benceno se añadieron 916 mg de (-)-efedrina y se sometió la solución resultante a agitación y reflujo bajo nitrógeno por 16 horas, utilizando un se-



parador de agua Dean-Stark. Luego se trató la mezcla reaccional con carbón activado y, después de filtración se evaporó el filtrado en vacío, lo que dió 1,79 g de una goma. Esta goma contenía una mezcla diastereoisométrica de las dos oxazolidinas de la estructura



XX



XXI

La mezcla diastereoisomérica anterior mostró máximos de absorción infrarroja en 3525, 1740, 1095 y 1045 cm^{-1} , Se disolvió en 9 cc de ácido clorhídrico 1-n un total de 0,9 g de la mezcla anterior y se dejó reposar la solución a 20°C y bajo nitrógeno por 15 horas. Luego se concentró la solución en vacío, hasta pequeño volumen y se la extrajo con éter. Las capas etéreas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron en vacío, lo que dio 340,7 mg (75,8%) de un aceite que resultó ser ópticamente activo: $[\alpha]_D^{25} = +54,80$

4073

- 21 -

387449



5. (c = 1,0% en benceno). Esto correspondió a 57,5% del producto bicíclico dextrógiro, o sea la (+)-7a β -metil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-1,5-diona y a 42,5% del producto bicíclico levógiro. El aceite resultante mostró máximos en el espectro infrarrojo en 1745 y 1665 cm⁻¹.

EJEMPLO 2

10. A una solución de 182 mg de 2-metil-2-(3-oxobutil)-1,3-ciclopentandiona en 1,0 de 2-propanol y se añadió un total de 115 mg de S-(-)-prolina. Se agitó la mezcla a 20-22°C por 72 horas, bajo nitrógeno y se la filtró a través de vidrio sinterizado y se recuperó un total de 85,4 mg de S-(-)-prolina. El filtrado oscuro se purificó por cromatografía preparatoria de capa delgada, utilizando gel de sílice y una mezcla 1:1 de benceno/acetato de etilo como revelador. La zona absorbente ultravioleta dio 123 mg (75%)
15. de (+)-7a β -metil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-1,5-diona. El producto apareció puro en el 82% en la espectroscopia ultravioleta y presentó una rotación de $[\alpha]_D^{25} = +182^{\circ}$ (c = 1,07 en cloroformo). Esta rotación corresponde a 49,6%
20. de pureza óptica. El rendimiento óptico puede calcularse como la relación porcentual de la pureza óptica respecto a la pureza espectral, que en este caso resulta ser de 60,5 %.

EJEMPLO 3

25. Se agitó a 20°C, bajo argon y en la oscuridad, por 12 días, una mezcla de 910 mg de 2-metil-2-(3-oxobutil)-1,3-ciclopentandiona y 17,25 mg de S-(-)-prolina. Luego se recogió la mezcla en 10 cc de acetonitrilo y se la fil-

4075

- 22 -
387449



- tró inmediatamente. Evaporando el filtrado en vacío, se obtuvieron 921,2 mg de un aceite. Se disolvió este aceite en 25 cc de acetato de etilo y se pasó la solución por 2 g de gel de sílice. Se lavó el gel de sílice con 100 cc
5. más de acetato de etilo, que se añadieron a la primera porción. Evaporando en vacío las soluciones combinadas de acetato de etilo, se obtuvieron 870,6 mg de un aceite. La espectroscopia infrarroja y la espectroscopia ultravioleta de este aceite indicaron que alrededor del 29,6% era (+)-7 α β -metil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-1,5-diona y que la porción principal restante consiste en (+)-3 α β -hidroxi-7 α β -metil-perhidroindan-1,5-diona. La mezcla producida se sometió a reflujo y agitación en 15,0 cc de solución 0,01-n de ácido paratoluensulfónico/benceno, bajo nitrógeno, por 15 minutos y utilizando un separador de agua Dean-Stark. El colector estaba lleno de tamices moleculares del tipo Linde 4A. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura del ambiente y se la agitó con 0,3 cc de solución acuosa de bicarbonato sódico 1-n por 5 minutos. Luego se secó con sulfato de magnesio, se filtró en vacío a través de papel y se lavó perfectamente con cloroformo la materia sólida. Evaporando en vacío los disolventes combinados, se obtuvieron 782,2 mg de (+)-7 α β -metil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-1,5-diona [alfa]_D²⁵ = +282,92° (c = 1,0 en benceno). El espectro ultravioleta
 25. mostró un máximo en 232 milimicras (ϵ = 8,870). La pureza óptica se calculó en el 77,3% y la pureza según el espectro ultravioleta fue del 80,3%, lo que da un rendimiento óptico del 96,3%.

4073

- 23 -

387449

EJEMPLO 4

- Una mezcla que contenía 1,82 g de 2-metil-2-(3-oxo-butyl)-1,3-ciclopentandiona, 1,15 g de S-(-)-prolina y 10 cc de acetonitrilo se agitó por 6 días con argón, preferentemente en la oscuridad y a temperatura de 20 a 23°C. Luego se separó por filtración la S-(-)-prolina en un embudo mediano de vidrio sinterizado y se lavó el embudo a fondo con acetonitrilo y luego con un poco de éter. La cantidad total de S-(-)-prolina recuperada después del secado fue de 1,11 g (96,5%). Se evaporaron en vacío los filtrados combinados, se trataron una vez con benceno y se volvieron a evaporar. El residuo se disolvió en 30 cc de acetato de etilo, se filtró sin succión por 4 g de gel de sílice y se lavó con 70 cc más de acetato de etilo el gel de sílice. Evaporando en vacío los filtrados combinados se obtuvieron 1,77 g (97,3%) de (+)-3 α -hidroxi-7 α -metil-perhidroindan-1,5-diona bruta sólida, $[\alpha]_D^{25} = +64,0^{\circ}$ (c = 1 en cloroformo). El examen de este sólido bruto por espectroscopia ultravioleta demostró que contenía 3,7% de la respectiva enona dextrógira y que por tanto el valor giratorio real del compuesto 3-hidroxílico debía ser $[\alpha]_D^{25} = +53,75^{\circ}$ (89,6% de pureza óptica). El rendimiento total de producto ópticamente puro fue del 76,37%, calculado a base del producto bruto de la reacción.
- Por recristalización en éter se obtuvo una muestra ópticamente pura, que tenía $[\alpha]_D^{25} = +60,4^{\circ}$ (c = 1,06%, en cloroformo).

4273

- 24 -



387449

EJEMPLO 5

- A una solución de 1,82 g de 2-metil-2-(3-oxobutil)-1,3-ciclopentandiona en 10,0 cc de N,N-dimetilformamida anhidra (destilada de hidruro cálcico) se añadió de una vez, un
5. total de 34,5 mg de S-(-)-prolina. Se inundó el sistema con argón, se ocluyó y se agitó magnéticamente a 23°C por 20 horas. La mezcla de color pardo se filtró en un embudo mediano de vidrio sinterizado y el filtrado, evaporado en alto vacío a 22°C (temperatura del baño), dio 2,4 g de un aceite.
10. Se disolvió este aceite en unos 10 cc de acetato de etilo y se filtró la solución en 8,0 g de gel de sílice. La columna adsorbente se lavó luego perfectamente con 150 cc de acetato de etilo y, evaporando el filtrado en vacío, se obtuvieron 1,995 g de un aceite, que cristalizó al sembrar con
15. (+)-3 α -hidroxi-7 α -metil-perhidroindan-1,5-diona auténtica. Luego se fragmentaron los cristales, se colocaron en alto vacío y se mantuvieron a 55°C por una hora, con el fin de eliminar los últimos vestigios de N,N-dimetilformamida. Se obtuvieron así 1,828 g del producto bruto mencionado antes, en forma de un polvo de color canela, $[\alpha]_D^{25} = +56,06^\circ$ (c = 1 en cloroformo). Esto equivalía a 93,4% de pureza óptica.
- 20.

- Se sometió a reflujo y agitación un total de 1,79 g del producto bruto anterior en 15,0 cc de una solución 0,01-n de ácido paratoluensulfónico en benceno, bajo nitrógeno y
25. utilizando un separador de agua de Dean-Stark, por 15 minutos. Se llenó el colector con tamices moleculares del tipo Linde 4A. La mezcla resultante se enfrió hasta la temperatura ordinaria y se agitó con 0,3 cc de solución acuosa 1-n de bi-

387449



- carbonato sódico, por 5 minutos. Se secó la mezcla con sulfato demagnesio, se filtró en vacío a través de papel y se lavó perfectamente con cloroformo la materia sólida. Luego se evaporaron en vacío los disolventes combinados, lo que dio
5. 1,6 g (99,4%) de (+)-7 α 8-metil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-1,5-diona bruta, en forma de un aceite, que cristalizó rápidamente al sembrar con una muestra auténtica; $[\alpha]_D^{25} = +321,93^{\circ}$ (c = 0,935 en benceno); $\lambda_{max}^{MeOH} = 230$ milimicras ($\epsilon = 10,200$). Esto representa el 87,7% de pureza óptica y el
10. 92,4% de pureza según espectroscopia ultravioleta y es pues equivalente al 94,94% de rendimiento óptico. El rendimiento total de producto, respecto al material de partida, es de 99,4%. El rendimiento total de producto ópticamente puro contenido en el producto bruto es del 87,2%, calculado a base
15. del material de partida.

- Se depositó en un embudo de vidrio sinterizado grueso un total de 1,564 g del producto bruto anterior y se le fragmentó en un pequeño volumen de éter. La eliminación de este éter por succión dio 1,107 g de un producto cristalino incoloro (70,2% de rendimiento respecto al material de
20. partida), que tenía un punto de fusión de 64-65, 5 $^{\circ}$ C, $[\alpha]_D^{25} = +356,07^{\circ}$ (c = 0,993 en benceno). Esto es equivalente al 97% de pureza óptica.

EJEMPLO 6

25. A una solución de 6,3 g de 2-etil-1,3-ciclopentandiol en 12 cc de agua desmineralizada, se añadieron de una vez 8, cc de metilvinilcetona y se mantuvo el sistema bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla reaccional a 20 $^{\circ}$ C por 7 días, se fi

387449



trómy luego se sacudió el filtrado con 40 cc de benceno. La emulsión resultante se trató con cloruro sódico sólido, para saturar la porción acuosa y obtener la separación de las fases. Se apartó la fase orgánica y se extrajo con 2 x 20 cc de benceno la fase acuosa restante. Los extractos bencénicos combinados, se lavaron con agua y luego con salmuera saturada. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron en vacío, hasta sequedad, lo que dio 9,91 g de un aceite. La destilación a 0,035 mm de Hg dio una fracción hirviente a 99-101°C, de 2-etil-2-(3-oxobutil)-1,3-ciclopentandiona pura. El rendimiento fue de 8,04 g.

EJEMPLO 7

A una solución de 4,9 g de 2-etil-2-(3-oxobutil)-1,3-ciclopentandiona en 25 cc de N,N-dimetilformamida anhidra se añadieron 0,86 g de S-(-)-prolina. Se agitó la mezcla bajo argón y a 20-22°C por 20 horas, se la filtró en un embudo de vidrio sinterizado y se evaporó en alto vacío hasta sequedad. Se disolvió el residuo en 10 cc de acetato de etilo y se filtró la solución en 20 g de gel de sílice. La columna absorbente se lavó con 450 cc de acetato de etilo y la evaporación en vacío de las soluciones combinadas de acetato de etilo dio 4,83 g (98,6%) de (+)-7 α -etil-3 β -hidroxiperhidroindan-1,5-diona bruta, $[\alpha]_D^{25} = +18,09^\circ$ (c = 1,1 en cloroformo). Se volvió a pasar este material bruto por 20 g de gel de sílice en 10 cc de acetato de etilo, como antes, lo que dio 4,67 g (95,4%) de un sólido pastoso, casi incoloro. La cristalización en éter dio 3,47 g (70,95%) de producto purificado deseado, de punto de fusión 111,5-112,

4073

- 27 -

387449



Este producto mostró máximos en el espectro infrarrojo en 3620, 3350-3550, 1745 y 1725 cm^{-1} .

El producto anterior puede deshidratarse utilizando el procedimiento del Ejemplo 6, lo que da (+)-7 α β -etil-5,6,

5. 7,7a-tetrahidroindan-1,5-diona de punto de fusión 56-58,5°C, $[\alpha]_D^{25} = +260,29^\circ$ (c = 1,02 en benceno); máximo ultravioleta en metanol = 233,234 milimicras ($\epsilon = 11,570$); máximo infrarrojo en 1755 y 1680 cm^{-1} .

EJEMPLO 8

10. Se siguió en general el procedimiento del Ejemplo 6, utilizando como material de partida 2-metil-2-(3-oxo-pentil)-1,3-ciclopentandiona. Se empleó un total de 6% molar de S(-)-prolina, con N,N-dimetilformamida como disolvente, a 60°C. El producto (+)-3 α β -hidroxi-4 α ,7 α β -dimetil-perhidroindan-1,5-diona se obtuvo en forma de un sólido cristalino, de punto de fusión 160-161°C, $[\alpha]_D^{25} = +34,60^\circ$ (c = 1,0 en cloroformo).
- 15.

EJEMPLO 9

20. Se utilizó como material de partida en este experimento un total de 182 mg 3 α β -hidroxi-7 α β -metil-perhidroindan-1,5-diona, por cuanto se comprobó que este producto en las condiciones del experimento, experimentaba una reacción aldólica inversa, dando la 2-metil-2-(3-oxobutil)-1,3-ciclopentandiona en solución. Se trató el material de partida
25. 60 mg de ácido (+)-10-canfosulfónico y se sometió la mezcla a reflujo y agitación en 3 cc de tolueno, bajo nitrógeno, utilizando un aparato de Dean-Stark. Se prolongó el reflujo la mezcla por 4.1/2 horas y luego se la dejó reposar a 20

387449



- por 72 horas. Se lavó la solución con bicarbonato sódico 0,5-n, seguido por lavado con solución saturada de cloruro sódico, se secó la fase orgánica con sulfato sódico, se la trató con carbón, se la filtró y luego se la evaporó en vacío, lo que dio un aceite que cristalizó espontáneamente, dando 7 α β-metil-5,6,7,7 α -tetrahidroindano, de punto de fusión 55-67°C. Este compuesto resultó idéntico al material auténtico en la cromatografía de capa delgada. El producto mostraba una rotación óptica de $[\alpha]_D^{25} = +5,39^\circ$, indicando una pureza óptica de 1,5%.

EJEMPLO 10

- A 182 mg de 2-metil-2-(3-oxobutil)-1,3-ciclopentanodiona se añadió de una vez 1 cc de una suspensión, enfriada con hielo, se aldolasa de músculo de conejo en $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 2,0 molar y se agitó la mezcla bajo argón por 3 días. Transcurrido este tiempo se añadió 1 cc más de la suspensión de aldolasa y se prosiguió la agitación por 5 días todavía. La solución resultante se diluyó con metanol y se filtró en un embudo de vidrio sinterizado. Se evaporó el filtrado en vacío, hasta sequedad, y el residuo oleoso resultante se purificó por cromatografía preparatoria de capa delgada, lo que dio (+)-3 α β-hidroxi-7 α β-metil-perhidroindan-1,5-diona, con una pureza óptica de 1,44%. Este material se identificó por espectroscopia infrarroja y cromatografía preparatoria de capa delgada con una muestra auténtica.

EJEMPLO 11

Se disolvió en 1 cc de 2-propanol un total de 182 mg

4-2-73

387449



- de 2-metil-2-(3-oxobutil)-1,3-ciclopentandiona y se añadieron 165 mg de (S)-(-)-fenilalanina. Se agitó la mezcla bajo argon y a 20-22°C por 7 días y luego se la filtró en un embudo de vidrio sinterizado y se recuperaron 152,6 mg del aminoácido. Evaporando el filtrado en vacío, se obtuvieron 187,5 mg de un aceite, que se purificó por cromatografía preparatoria de capa delgada en gel de sílice (la elución se efectuó con benceno/acetato de etilo 1:1). Se obtuvo, con 36,9% de rendimiento, (+)-3 α β -hidroxi-7 α β -metil-perhidroindán-1,5-diona, de punto de fusión 107,5-109°C después de recristalización en éter. El producto mostró una rotación de $[\alpha]_D^{25} = +11,60^\circ$ (c = 1,12 en cloroformo), indicando una pureza óptica del 19,33%.

EJEMPLO 12

15. Se disolvió en 0,5 cc de acetonitrilo un total de 182 mg de 2-metil-2-(3-oxobutil)-1,3-ciclopentandioná y a esta solución se añadieron 101 mg de (2S)-(+)-2-hidroxi-metilpirrolidina disueltos en 0,5 cc de acetonitrilo. Se agitó la solución a +20°C y bajo argon y, después de agitar por 20. 72 horas, se evaporó el acetonitrilo en vacío y se recogió en cloroformo el aceite oscuro resultante. Se filtró esta solución en 2 g de gel de sílice, se trató el filtrado con carbón, se filtró y luego se evaporó en vacío, con lo que se obtuvieron 109 mg de (+)-3 α β -hidroxi-7 α β -metil-perhidroindán-1,5-diona bruta, de punto de fusión 98-102,5°C, $[\alpha]_D^{25} = +10,4^\circ$ (c = 1,0 en cloroformo), indicando una pureza óptica del 13,45 %.

4-2-73

387449



EJEMPLO 13

A 182 mg de 2-metil-2-(3-oxobutil)-1,3-ciclopentan-
 diona disueltos en 1 cc de 2-propanol se añadieron 131 mg
 de (2S)-(-)-trans-4-hidroxi-prolina y se agitó la mezcla bajo
 5. nitrógeno y a 20°C por 26 días. Luego se filtró la mezcla en
 un embudo de vidrio sinterizado y se recuperaron 109 mg del
 aminoácido. Evaporando el filtrado en vacío, hasta sequedad,
 y purificando por cromatografía preparatoria de capa delgada
 el residuo oleoso resultante, se obtuvo 12,1% de (+)-3 α β -
 10. hidroxi-7 α β -metil-perhidroindan-1,5-diona, con 73, % de pure-
 za óptica.

EJEMPLO 14

Una mezcla de 1,82 g de 2-metil-2-(3-oxobutil)-1,3-
 ciclopentandiona, 10 cc de acetonitrilo y 1,15 g de R-(+)-
 15. prolina, se agitó a la temperatura del ambiente, en la oscu-
 ridad y bajo N₂, por 140 horas. Se enfrió la mezcla reac-
 cional en un baño de hielo y se la filtró luego en un em-
 budo de vidrio sinterizado. Después de lavado con 25 cc de
 acetonitrilo se recuperaron 1,09 g de R-(+)-prolina. Se
 20. evaporó el filtrado a 40°C, se añadieron 10 cc de benceno y
 se volvió a evaporar la solución. El aceite pardo oscuro re-
 sultante se disolvió en 15 cc de acetato de etilo y se fil-
 tró en 2,0 g de gel de sílice, lavando con porciones de 3 x
 5 cc de acetato de etilo. Luego se filtró el filtrado, de
 25. color pardo oscuro, sobre 1,0 g de carbón activado y se la-
 vó con 2 x 5 cc de acetato de etilo. Evaporando el filtra-
 do a 40°C y por último en alto vacío, se obtuvieron 1,73 g
 de (-)-3 α -hidroxi-7 α -metil-perhidroindan-1,5-diona en

387449



forma de un aceite de color amarillo claro; $[\alpha]_D^{25} = -57,46^{\circ}$ (en CHCl_3 , $c = 1,0\%$). Un total de 1,73 g del producto hidroxílico bruto se disolvió en 15 cc de benceno. Esta solución, se calentó hasta ebullición incipiente, en cuyo momento se

5. agregaron 50 mg de ácido p-toluensulfónico. Se sometió la mezcla a reflujo con un aparato de Dean-Stark por 1,4 horas, luego se la enfrió y se la extrajo con 15 cc de solución saturada de bicarbonato sódico, seguido por 2 x 15 cc de solución saturada de cloruro sódico. Las fases acuosas se lavaron con
10. 2 x 10 cc de benceno. Se recogieron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron en vacío. Rendimiento: 1,2 g de un aceite de color dorado. A este aceite se añadieron 6 cc de éter y 2 cc de hexano y la solución límpida resultante se refrigeró durante una noche.
15. A la mañana siguiente se decantaron las aguas madres se lavaron los cristales con una mezcla fina de 1 cc de éter y 0,5 cc de hexano, se volvió a decantar y por último se lavaron los cristales con 5 cc de hexano frío. A continuación se secaron los cristales bajo N_2 y a la temperatura del ambiente.
20. Se obtuvieron 580 mg (35%) de (-)-7a α -metil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-1,5-diona en forma de cristales blancos, de punto de fusión $63,2^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{25} = 370,26^{\circ}$ (en benceno, $c = 0,5\%$).

EJEMPLO 15

25. Se añadieron 3,0 mg de ácido L(-)-acetidin-2-carboxílico a una solución agitada de 182 mg de 2-metil-2-(3-oxobutil)-1,3-ciclopentandiona disueltos en 1,0 cc de acetonitrilo. Se barrió el matraz con argon, se le taponó y se le agitó a temperatura de 20 a 23°C por 6 días. Luego se filtró

4:2:73

387449



la suspensión, se la lavó con acetonitrilo, se pasó el filtrado por 0,4 g de gel de sílice, sin succión, y se lavó el gel de sílice con 30 cc de acetato de etilo. Evaporando el filtrado en vacío se obtuvieron 186 mg de producto bruto,

- 5. $[\alpha]_D^{25} = +19,61^\circ$ (c = 1,034% en cloroformo). La cromatografía de capa delgada mostró la presencia de una gran cantidad de material de partida y la purificación se efectuó por cromatografía preparatoria de capa delgada en gel de sílice con benceno/acetato de etilo 1:1, lo que dio 93 mg (51%) de (+)-3 α -hidroxi-7 α -metil-perhidroindan-1,5-diona cristalina, $[\alpha]_D^{25} = +38,55^\circ$ (c = 1,036% en cloroformo), lo que corresponde a una pureza óptica del 63,9%.

EJEMPLO 16

- 15. Se añadió una solución de 143 mg de éster etílico de (S)-prolina disueltos en 0,5 cc de acetonitrilo a una solución de 182 mg de 2-metil-2-(3-oxobutil)-1,3-ciclopentandiona disueltos en 0,5 cc de acetonitrilo y la mezcla reaccional resultante se agitó bajo atmósfera de argón a temperatura de 20 a 23°C, por 20 horas. Sin separar reactivo ni disolventes, se cromatografió la mezcla reaccional en placas de gel de sílice de capa delgada y se aisló en forma de un aceite una fracción de 68 mg (41,5%) correspondiente a una mezcla de (+)-7 α -metil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-1,5-diona y de triona de partida; $[\alpha]_D^{25} = +13,6^\circ$ (c = 0,994% en benceno). Después de examen por espectroscopia ultravioleta, $\lambda_{max}^{MeOH} = 232$ milimicras ($\epsilon = 6,770$), se determinó que existía 61% de enona y por lo tanto se calculó un rendimiento óptico de 6,07%.



387449



EJEMPLO 17

Se deshidrató por el procedimiento del Ejemplo 6 un total de 50 mg de (+)-3a β -hidroxi-4alfa,7a β -dimetil-perhidroindan-1,5-diona, $[\alpha]_D^{25} = +34,60^\circ$ (c = 1,0% en cloroformo), lo que dio en forma de un aceite 43,1 mg (95%) de (+)-4,7a β -dimetil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-1,5-diona, $[\alpha]_D^{25} = +297,48^\circ$ (c = 1,07% en cloroformo); $\lambda_{max}^{MeOH} = 248,5$ milimicras ($\epsilon = 11,980$); máximos. infrarrojos en solución clorofórmica: 1745 y 1660 cm^{-1} .

10. EJEMPLO 18

Se disolvió en 100 cc de N,N-dimetilformamida anhidra un total de 19,6 g de 2-metil-2-(3-oxobutil)-1,3-ciclohexandiona. Se enfrió hasta 0°C la solución resultante y se añadieron 115 mg de (S)-prolina en pequeñas porciones y en un período de 30 minutos. Se dejó llegar la mezcla reaccional hasta 20-23°C y se mantuvo atmósfera de nitrógeno sobre la suspensión, protegida también de la luz. Al cabo de 24 horas se añadieron a la mezcla 115 mg más de (S)-prolina y se repitió una adición semejante de (S)-prolina 48 horas más tarde. Después de un total de 72 horas de agitación, se terminó la reacción por destilación del disolvente en alto vacío, lo que dio un residuo oscuro, que se disolvió en 400 cc de éter dietílico, se agitó con 5,0 g de carbón activado y se filtró en 5,0 g de gel de sílice, con lo que se obtuvo un filtrado de color anaranjado que, después de 16 horas de almacenamiento a 0°C, depositó 3,4 g (17,3%) de (-)-4a β -hidroxi-8a β -metil-perhidronaftalen-1,6-diona cristalina bruta; $[\alpha]_D^{25} = -19,83^\circ$ (c = 1,22 % en cloroformo); punto de fusión, 131,5-

387449



141,5°C. Evaporando de las aguas madres el disolvente en vacío se obtuvo un aceite residual, que a continuación dio dos cosechas cristalinas más: una de 2,4 g (12,2%), $[\alpha]_D^{25} = -18,2^\circ$ (c = 1,015% en cloroformo) y punto de fusión de 129-133°C; y otra de 1,26 g (6,4%), $[\alpha]_D^{25} = -15,39^\circ$ (c = 1,04% en cloroformo) y punto de fusión de 131-135°C.

La cromatografía en gel de sílice del aceite remanente dio un total de 3,18 g (16,2%) del producto bruto, citando antes, $[\alpha]_D^{25} = -11,57^\circ$, por término medio, en cloroformo, y 6,95 g (35,5%) de la triona de partida. El rendimiento total de producto de reacción bruto se calculó en 10,24 g (52,1%) con $[\alpha]_D^{25} = -16,33^\circ$ por término medio. Mediante recristalización en éter se obtuvo una muestra ópticamente pura, con punto de fusión de 134,5-135,5°C y $[\alpha]_D^{25} = +21,97^\circ$ (c = 1,1013% en cloroformo); máximos infrarrojos en cloroformo: 3625, 3450 y 1725 cm^{-1} . El producto anterior puede deshidratarse utilizando el procedimiento del Ejemplo 6, lo que da en forma bruta (+)-8a-metil-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1,6-diona en forma de aceite; $[\alpha]_D^{25} = +75^\circ$ (c = 1,00% en benceno); $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} = 240$ milimicras (épsilon = 9,460). Esto representa una pureza óptica del 75% y 75,2% de pureza en espectroscopia ultravioleta; lo que equivale a 99,8% de rendimiento óptico.

EJEMPLO 19

25. Se disolvió en 40 cc de N,N-dimetilformamida anhidra un total de 7,84 g de 2-metil-2-(3-oxobutil)-1,3-ciclohexanodiona y se añadieron 7,84 g de carbón activado, lo que dio una suspensión negra, que se agitó bajo atmósfera de argón.

4273

- 35 -

387449



- Luego se añadieron de una vez 1,4 g de (S)-prolina y se prosiguió la agitación a 20-23°C por 8 días. Se filtró la mezcla con papel, en vacío, se lavó perfectamente con éter la torta de filtro resultante y por último se diluyó el filtrado hasta un volumen de 500 cc aproximadamente. La solución
5. etérea, de color oscuro, se lavó tres veces con pequeñas cantidades de ácido clorhídrico diluido, lo que dio una fase etérea casi incolora. Las porciones acuosas, combinadas, se extrajeron por dos veces, con un total de 200 cc de éter y
10. luego los extractos etéreos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron en vacío hasta peso constante, lo que dio 7,09 g (90,5%) de un aceite que cristalizó y resultó idéntico a la cetona conjugada del Ejemplo 21; $[\alpha]_D^{25} = +63,70^\circ$ (c = 1,18% en benceno); $\lambda_{max}^{EtOH} = 243-244$ milimicras ($\epsilon = 10,970$); máximos infrarrojos en cloroformo; 1715, 1665 y 1620 cm^{-1} . Esto representa una pureza óptica de 63,7% y una pureza ultravioleta de 87,2%; da por lo tanto un rendimiento óptico de 73,2%.

EJEMPLO 20

20. Se disolvió en 1,0 cc de N,N-dimetilformamida anhidra un total de 177 mg de (+)-2-metil-2-(3-oxobutil)-ciclopentanona y se añadieron de una vez 12,5 mg de (S)-prolina. Se agitó la mezcla resultante a 20-23°C y bajo atmósfera de argón por 24 horas. Luego se filtró la mezcla reaccional en
25. 1,6 g de gel de sílice, se lavó el absorbente con 50 cc de acetato de etilo y se evaporó el filtrado en vacío, lo que dio un aceite de 784 mg, que contenía todavía N,N-dimetilformamida. La purificación por cromatografía de capa delgada en

387449



- gel de sílice dio una fracción de 25,1 mg (14,2% de un máximo teórico del 43%) de un aceite, (-)-7a β -metil-3a β -hidroxi-perhidroindan-5-ona, $[\alpha]_D^{25} = -8,53^{\circ}$ (c = 1,255% en cloroformo); máximos infrarrojos en solución de cloroformo: 3650, 3550-3400 y 1710 cm^{-1} .
5. Se obtuvo otra fracción, de un aceite impuro, que pesó 106,2 mg (60%) y que tenía $[\alpha]_D^{25} = +5,08^{\circ}$ (c = 1,062% en cloroformo). El índice R_f de este material resultó idéntico al de la diona de partida. Condiciones de reacción semejantes con el material descrito últimamente y utilizando (R)-prolina dieron, después de cromatografía preparatoria de capa delgada en gel de sílice, un producto, en forma de un aceite, de 19,9 mg (11,2 % de un máximo teórico del 43%) de (+)-7a α -metil-3a α -hidroxi-perhidroindan-5-ona, $[\alpha]_D^{25} = +10,55^{\circ}$ (c = 0,995% en cloroformo); máximos infrarrojos en solución de cloroformo: 3625, 3500-3400 y 1708 cm^{-1} .
- 10.
- 15.

EJEMPLO 21

- Se hidrogenó de acuerdo con lo descrito en la literatura un total de 660 mg de (+)-3beta-tercibutoxi-1,2,3,3a,4,5,8,9,9a β -9b α -decahidro-6-(3-oxobutil)-3a β -metil-7H-benz[*a*]inden-7-ona, sobre carbón paladiado al 5% y en etanol acuoso al 95% que contenía 0,2% de trietilamina, a la presión atmosférica. Después de eliminar el catalizador por filtración y de evaporar el disolvente en vacío, se obtuvo un aceite que pesaba 665 mg (100%), era uniforme en la cromatografía de capa delgada y presentaba máximos infrarrojos en solución clorofórmica en 1712, 1365, 1390 y 1080 cm^{-1} . Este compuesto resultó ser la (+)-3beta-tercibutoxi-6-(3-oxobutil)-3a β -metil-perhidro-benz[*a*]indan-7-ona.
- 20.
- 25.

387449



EJEMPLO 22

Una solución constituida por 348 mg del producto de hidrogenación anterior disueltos en 1,0 cc de N,N-dimetilformamida anhidra se agitó con 17,5 mg de (S)-prolina, a 20-23°C,

- 5. bajo atmósfera de argon y por 24 horas. Luego se diluyó la mezcla con 10 cc de éter, se separó la prolina junto con una impureza precipitada (en total, 110,5 mg) y se evaporó el filtrado en alto vacío de 0,1 mm de Hg aproximadamente a 35°C, lo que dio 268 mg (77%) de un aceite oscuro, que por
- 10. cromatografía preparatoria de capa delgada fue separado en dos fracciones principales. La primera fracción resultó un producto, parcialmente cristalino, de 36,2 mg (10,4%), $[\alpha]_D^{25} = -4,8^\circ$ (c = 1,00% en cloroformo), máximos infrarrojos en solución clorofórmica en 3550, 3500-3350, 1710, 1385 y 1355 cm^{-1} .
- 15. La segunda fracción resultó ser un aceite de 73,3 mg (21%), uniforme en la cromatografía de capa delgada y que tenía $[\alpha]_D^{25} = -3,0^\circ$ (c = 2,0% en cloroformo), pero era evidentemente una mezcla de material no reaccionado y de productos, como se demostró por espectroscopia ultravioleta, $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} = 238-239$ milimicras ($\epsilon = 5,930$); máximos infrarrojos en cloroformo: 3550, 3500-3350, 1710, 1660, 1620, 1380 y 1355 cm^{-1} .
- 20.

- 25. La deshidratación y la hidrólisis del grupo butílico terciario de la primera fracción parcialmente cristalina (33,5 mg) se realizó por reflujo en una mezcla 50 : 50 (5,0 cc) de ácido clorhídrico 2-n y metanol, por 5 horas y bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo y se neutralizó con hidróxido sódico acuoso. Eliminando luego todos los disolventes por evaporación a

4073

- 38 -

387449



- 30°C y 0,05 mm de Hg, se obtuvo un residuo seco, que se fragmentó en acetato de etilo. La filtración seguida por evaporación en vacío, dio una mezcla en forma de aceite, de 26,3 mg (100 %). La purificación por cromatografía preparatoria de capa delgada en gel de sílice dio una fracción de 5,2 mg (19,8 %) de (-)-19-nortestosterona, en forma de un aceite, $[\alpha]_D^{25} = -22,4^{\circ}$ (c = 0,433 % en cloroformo); $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 239$ milimicras ($\epsilon = 11,730$); el espectro infrarrojo tenía máximos en 3675, 3550-3350, 1665 y 1620 cm^{-1} . El análisis por cromatografía de capa delgada mostró que el producto era uniforme y de índice R_f idéntico al de la 19-nortestosterona auténtica. Pureza óptica del producto: 38,2%; rendimiento óptico, calculado a base de la espectroscopia ultravioleta: 55,4%.
15. Otra fracción de la cromatografía ascendió a 2 mg (16 %) de un producto cristalino, que resultó ser 19-nor-9beta,10alpha-testosterona, $[\alpha]_D^{25} = -17,7^{\circ}$ (c = 0,35 % en cloroformo); $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 241$ milimicras ($\epsilon = 13,950$) máximos infrarrojos en cloroformo: 3650, 3550-3350, 1660 y 1620 cm^{-1} . Pureza óptica: 16,9%; rendimiento óptico, calculado a base de la espectroscopia ultravioleta: 20,9%.

EJEMPLO 23

- De manera idéntica a la del Ejemplo 25, se ciclizó el producto de hidrogenación del Ejemplo 24 en presencia de (R)-prolina y se le deshidrató, con lo que se obtuvo (+)-19-nortestosterona y (+)-19-nor-retrotestosterona.

4273



387449

EJEMPLO 24

Se añadió de una vez un total de 34,5 mg de (S)-
-prolina a una solución de 316 mg de 2-metil-2-[6-(m-meto-
xifenil)-3-oxo-hexil]-1,3-ciclopentandiona disueltos en

- 5. 1,0 cc de N,N-dimetilformamida anhidra y la suspensión re-
sultante se agitó a 60°C y bajo atmósfera de nitrógeno por
38 horas. Se filtró la mezcla para eliminar la prolina no
reaccionada y se evaporó el filtrado a 25°C y 0,05 mm^{da} Hg
hasta obtener un aceite residual oscuro. La separación del
- 10. producto aparte de la triona de partida no reaccionada se
efectuó por cromatografía de capa delgada sobre gel de síli-
ce, lo que dio 51,2 mg (16,2%) de (+)-3a~~X~~-hidroxi-4beta-
(2-m-metoxifenetil)-7a~~X~~-metil-perhidroindan-1,5-diona en for-
ma de un aceite; $[\alpha]_D^{25} = +30,0^{\circ}$ (c = 2,0% en cloroformo);
- 15. máximos infrarrojos en cloroformo: 3650, 3550-3400, 1740,
1720, 1605, 1585 y 1255 cm⁻¹.

EJEMPLO 25

El cierre del anillo de la (+)-3a~~X~~-hidroxi-4beta-
-(2-m-metoxifenetil)-7a~~X~~-metil-perhidroindan-1,5-diona y

- 20. la deshidratación según el procedimiento general del Ejem-
plo 6, dieron el antípoda óptico de la conocida (-)-3-meto-
xiestra-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona, en forma de un aceite
con 76% de rendimiento. Este compuesto se caracterizó por
los máximos infrarrojos en cloroformo de 1740, 1655, 1600,
- 25. 1550 y 1250 cm⁻¹ y la espectroscopia ultravioleta, $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} =$
312 milimicras (épsilon = 45,000), 228 milimicras (épsilon =
26,700), $[\alpha]_D^{25} = +45,3^{\circ}$ (c = 2,00% en cloroformo), por lo
que se calcula una pureza óptica de 45,3%.

4075

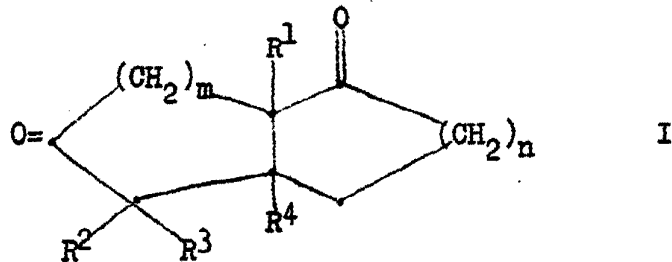
- 41 -

387449



compuesto ópticamente activo que tiene un anillo más que el citado material de partida.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, el cual particularmente para preparación de compuestos bicíclicos ópticamente activos de la fórmula general
- 5.



10.

15.

20.

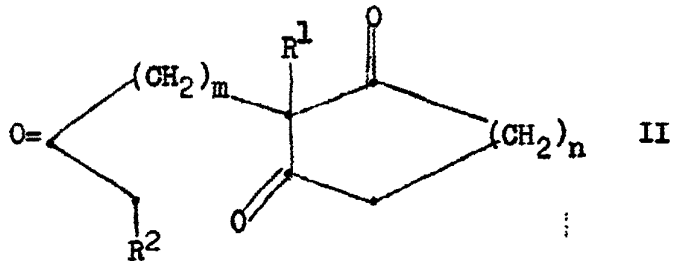
25.

en la que R^1 es alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, arilo, aralquilo, acilamino, halógeno, alcanciloxilo inferior o alcoxilo inferior-carbonilo; R^2 es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, aralquilo o $-(CH_2)_p R^5$; R^3 es hidrógeno; R^4 es hidróxilo o R^3 y R^4 , juntos, forman un enlace de carbono-carbono; R^5 es halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo inferior, mesiloxilo, tosiloxilo o $-C(=R^7)R^6$; R^6 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, ariloxilo o aril-alcoxilo inferior; R^7 es oxo, alquilendioxilo inferior o arilendioxilo inferior, con tal, sin embargo, de que cuando R^6 es distinto de hidrógeno o alquilo inferior R^7 sea oxo; m es un número



entero que vale entre 1 y 4 inclusive; n es un número entero que vale entre 0 y 4 inclusive; y p es un número entero que vale 0 y 2 inclusive,

5. esta caracterizado por ciclizarse un compuesto ópticamente inactivo de la fórmula



en la que R^1 , R^2 , m y n tienen el mismo significado que antes,

15. en presencia de un agente ópticamente activo y en un medio disolvente prótico, aprótico o mixto, seleccionado en orden al compuesto bicyclico ópticamente activo elegido según la fórmula general (I).

20. 3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado más especialmente porque en el compuesto ópticamente inactivo de partida cuando m es 2 y n es 1 ó 2 R^1 y R^2 son cada uno alquilo inferior; o bien, R^1 es alquilo inferior, R^2 es hidrógeno; o bien R^1 es metilo o etilo, R^2 es hidrógeno; o bien R^1 es alquilo inferior y R^2 es aralquilo.
- 25.

4. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque cuando en la ciclización se utiliza un medio disolvente prótico el

4275

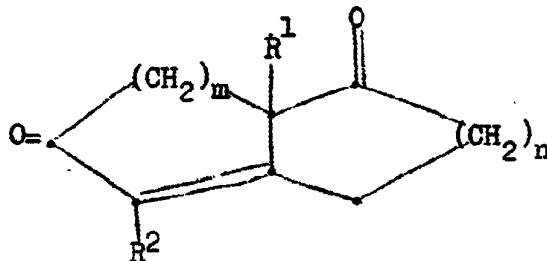
- 43 -

387449



compuesto activo resultante presenta fundamentalmente la fórmula

5.



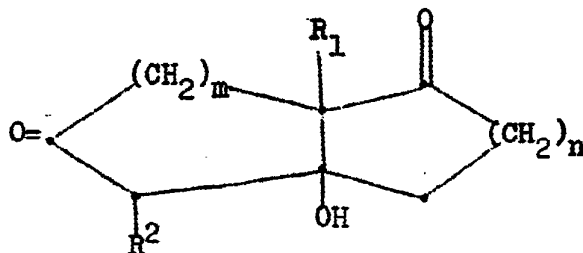
I-1

5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado en que como medio disolvente prótico se selecciona un alcohol inferior, y de preferencia el 2-propanol.

10.

6. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque cuando en la ciclización se utiliza un medio disolvente aprótico, la transformación conduce a un compuesto ópticamente activo que presenta fundamentalmente la fórmula

15.



I-2

20.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado en que el medio disolvente aprótico se selecciona entre el acetonitrilo, la N,N-dimetil-formamida, y el nitrometano.

25.

8. Procedimiento como se define en cualquiera de

4275

- 44 -

387449



las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el agente ópticamente activo que interviene en la transformación, es un compuesto orgánico que contiene una función ácida y/o básica o una amina, y, preferentemente una amina secundaria, un alfa-aminoalcohol, un alfa-aminoácido, la (-)-efedrina, la (2S)-(+)-2-hidroximetil-pirrolidina, la (S)-(-)-prolina, la (R)-(+)-prolina, la (S)-(-)-trans-4-hidroxi-prolina, la (S)-(-)-fenilalanina, el éster etílico de (S)-(-)-prolina, el ácido L-acetidin-2-carboxílico, o una enzima.

5.

10.

9. Procedimiento para la preparación de compuestos ópticamente activos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 44 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 20 Enero 1971

P. a.

J A I M E I S E R N

P. P.

Firmado: FELIPE PRIETO