



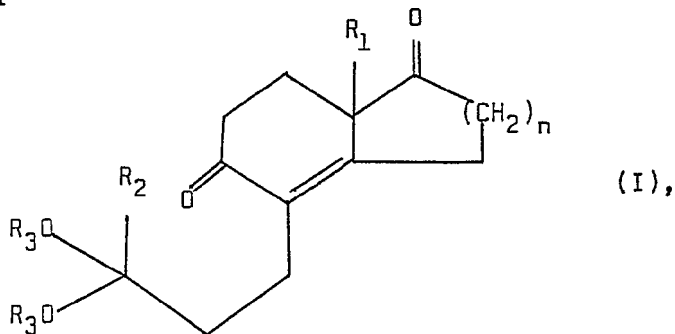
403328

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
lidad alemana, domiciliada en 1 Berlin
65, Müllerstrasse 170-172 y 4619 Bergka-
men, Waldstrasse 14 (ALEMANIA); por: "PRO-
CEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVA-
DOS DE BICICLOALCANO".

Int. Cl.: C07C

El invento concierne a un procedimiento para la pre-
paración de nuevos derivados de bicicloalcano de la fórmula
general I



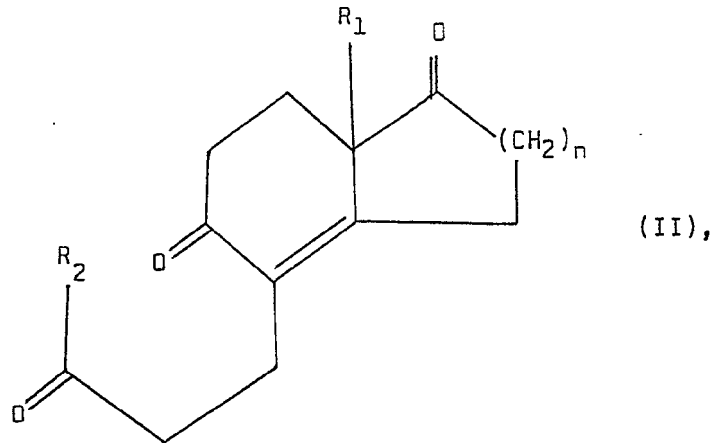
en que R_1 , R_2 y R_3 significan en cada caso un grupo alcoholo
inferior y n significa los números enteros 1 ó 2.



403328

Como radicales alcohilo inferiores R_1 , R_2 y R_3 se deben entender preferiblemente radicales alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono. En calidad de radicales alcohilo R_1 , R_2 y R_3 se pueden citar, por ejemplo: los radicales metilo, etilo, propilo o butilo.

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de los derivados de bicicloalcano de la fórmula general I, que está caracterizado porque se cataliza con un alcohol inferior a un compuesto de la fórmula general II



en que R_1 , R_2 , R_3 y n poseen los mismos significados que en la fórmula I.

Para la catalización de los compuestos de la fórmula II se utilizan preferiblemente alcoholes con 1 a 4 átomos de carbono. Alcoholes apropiados son, por ejemplo: metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol, iso-butanol o butanol-(2).

La catalización de los compuestos de la fórmula II se efectúa preferiblemente haciendo reaccionar estos compuestos con los alcoholes en presencia de catalizadores ácidos. Catali

403328



zadores ácidos apropiados son, por ejemplo, ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido perclórico, ácidos sulfónicos, tales como ácido metansulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido paratoluensulfónico, ácidos de Lewis, tales como trifluoruro de boro, o fenoles, tales como para-nitrofenol o 2,4-dinitrofenol.

Se hace posible especialmente bien la catalización si a la mezcla de reacción se añade adicionalmente también un agente fijador de agua. Agentes fijadores de agua apropiados son, por ejemplo, sulfato de sodio anhidro, sulfato de magnesio anhidro o sulfato de calcio anhidro.

Por otro lado, son muy bien apropiados en calidad de agentes fijadores de agua también los ortoésteres de ácido fórmico de los alcoholes que se utilizan para la catalización.

La catalización se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de reacción entre -20°C y $+80^{\circ}\text{C}$.

Para el técnico en la materia resulta sorprendente que en la catalización de un compuesto de la fórmula II sólo sea catalizado el grupo ceto que se encuentra en la cadena lateral, mientras que no sean atacados los grupos ceto que se encuentran en el anillo bicíclico.

Los compuestos de la fórmula general I, preparados de acuerdo con el procedimiento del invento, son valiosos productos intermedios. Son especialmente apropiados para preparar de modo totalmente sintéticos esteroides farmacológicamente valiosos.

Así, por ejemplo, se pueden ciclisar las $7\alpha\beta$ -alcohol-

403328



4-(3',3'-dialcoxibutil)-5,6,7,7a-tetrahidro-indan-1,5-dionas de la fórmula I por calentamiento en benceno con adición de 0,01 moles de ácido malónico para formar las correspondientes 3-metil-6a α -alcohol-3-alcoxi-2,3,5,6,6a,8-hexahidrociclopenta- \overline{f} \overline{g} \overline{h} \overline{i} \overline{j} -benzopiran-7/ \overline{h} \overline{i} \overline{j} -onas, las cuales por tratamiento con hidruro de aluminio y litio pueden ser reducidas para formar los correspondientes 3-metil-6a α -alcohol-3-alcoxi-2,3,5,6,6a,8-hexahidrociclopenta- \overline{f} \overline{g} \overline{h} \overline{i} \overline{j} -benzopiran-7-/ \overline{h} \overline{i} \overline{j} α -oles. Los 3-metil-6a α -alcohol-3-alcoxi-2,3,5,6,6a,8-hexahidro-ciclopenta- \overline{f} \overline{g} \overline{h} \overline{i} \overline{j} -benzopiran-7/ \overline{h} \overline{i} \overline{j} α -oles pueden ser hidrogenados por ejemplo en acetato de etilo con paladio-carbón animal e hidrógeno para formar los correspondientes 3-metil-6a α -alcohol-3-alcoxi-2,3,5,6,6a,8,9,9a β -octahidrociclopenta- \overline{f} \overline{g} \overline{h} \overline{i} \overline{j} -benzopiran-7/ \overline{h} \overline{i} \overline{j} α -oles, los cuales por calentamiento con ácido clorhídrico en dioxano forman las correspondientes des-A-17 β -hidroxi-13-alcohol-9-gonen-5-onas.

Las des-A-17 β -hidroxi-13-alcohol-9-gonen-5-onas formadas pueden ser transformadas de manera conocida en esteroides farmacológicamente valiosos, tales como por ejemplo estrona, estradiol, 18-metilestradiol, equilenina, testosterona, 18-metil-testosterona, 17 α -etinil-19-nortestosterona o 17 α -etinil-18-metil-19-nor-testosterona.

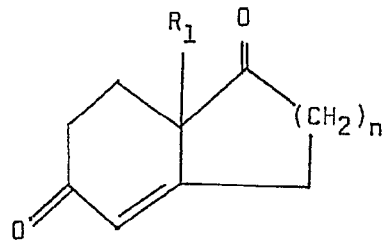
Si los compuestos de la fórmula I, en los cuales n significa la cifra 2, son hechos reaccionar de igual manera, se obtienen los correspondientes D-homo-esteroides.

Los compuestos de partida del procedimiento de acuerdo con el invento pueden ser sintetizados del siguiente modo:

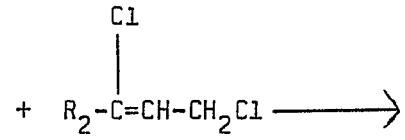
403328



5

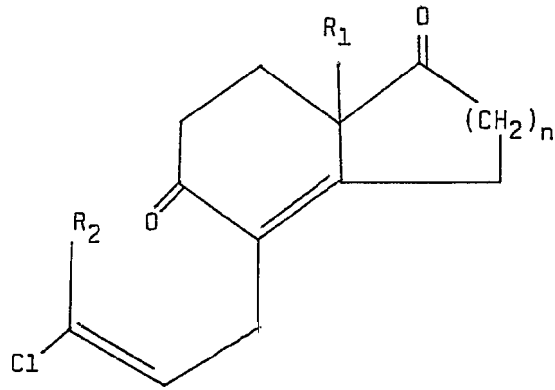


III



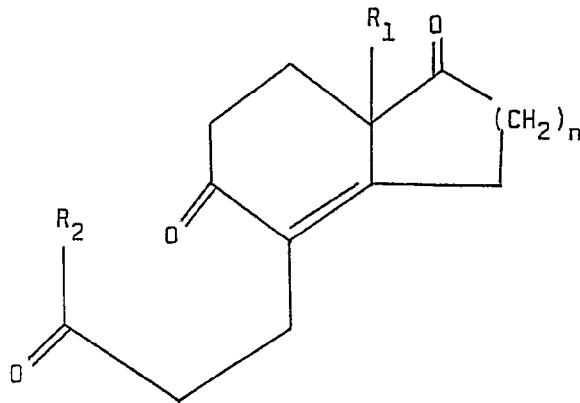
IV

10



V

15



II

403328



(En este esquema de fórmulas R_1 , R_2 y n poseen los mismos significados que en la fórmula I).

5 1,2 moles de ter-butylato de potasio son suspendidos en 1 litro de dimetoxietano absoluto y la mezcla es enfriada a 0°C bajo argón. Después la mezcla es mezclada con una solución de 1 ml de compuesto III en 1 litro de dimetoxietano absoluto, se agita la mezcla durante 20 minutos a 0°C y luego se la mezcla con 1,25 moles de compuesto IV.

10 La mezcla de reacción es agitada durante 16 horas a 0°C , luego es vertida en agua helada, el producto V formado es extraído con cloruro de metileno y es purificado por cromatografía sobre una columna de gel de sílice.

15 1 mol de compuesto V es disuelto en 1 litro de cloruro de metileno, la solución es enfriada a -10°C y luego, bajo agitación, se añaden gota a gota 530 ml de ácido sulfúrico concentrado enfriado a 0°C .

20 A continuación se agita la mezcla de reacción durante 20 minutos más, se la vierte en agua helada, se extrae el compuesto II formado con acetato de etilo y se le purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice y/o por recristalización.

Los siguientes Ejemplos de realización sirven para explicar el procedimiento de acuerdo con el invento:

25 EJEMPLO 1

20 g de $7\alpha\beta$ -metil-4-(3'-oxobutil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-1,5-diona racémica (punto de fusión $92-94^{\circ}\text{C}$ en diisopro-

403328



372

piléter) son disueltos en 200 ml de metanol y 20 ml de ortoéster trimetílico de ácido fórmico, son mezclados con 2,8 ml de una solución metanólica al 0,5% de ácido para-toluensulfónico y son dejados reposar a la temperatura ambiente durante 45 minutos.

5 Luego se vierte la mezcla de reacción en 1 litro de solución saturada, enfriada con hielo, de bicarbonato de sodio y se extrae con éter el producto de reacción. La fase en éter es lavada y concentrada. El producto bruto obtenido es recristalizado en éter y proporciona 20,5 g de 7a β -metil-4-(3',3'-dimetoxi-butyl)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-1,5-diona racémica de punto de fusión 97-100°C.

10

EJEMPLO 2

Bajo las condiciones del Ejemplo primero se hacen reaccionar 15 g de (+)-7a β -metil-4-(3'-oxobutil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-1,5-diona (punto de fusión 72-73,5°C; $[\alpha]_D^{21} = +249^\circ$) con metanol, ortoéster trimetílico de ácido fórmico y ácido para-toluensulfónico y se obtienen 15,1 g de (+)-7a β -metil-4-(3',3'-dimetoxibutil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-1,5-diona de punto de fusión 114-123°C (con descomposición). $[\alpha]_D^{21} = +212^\circ$.

15

EJEMPLO 3

Bajo las condiciones del Ejemplo primero se hacen reaccionar 5 g de (+)-7a β -etil-4-(3'-oxobutil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-1,5-diona (aceite incoloro de punto de ebullición 127-130°C a 0,1 Torr; $[\alpha]_D^{21} = +174^\circ$) con metanol, ortoéster trimetílico de ácido fórmico, y ácido para-toluensulfónico y se ob-

20

25

403328



tienen 4,9 g de (+)-7a β -etil-4-(3',3'-dimetoxibutil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-1,5-diona de punto de fusión 88-91°C. $[\alpha]_D^{21} = + 161^\circ$.

EJEMPLO 4

5 5 g de 7a β -metil-4-(3'-oxobutil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-1,5-diona racémica son disueltos en 50 ml de etanol y 5 ml de ortoéster trimetílico de ácido fórmico. La mezcla es mezclada con 0,75 ml de una solución etanólica al 0,5% de ácido para-toluensulfónico y se la deja reposar a la temperatura
10 ambiente durante 150 minutos.

Después de tratamiento de la mezcla de reacción, tal como se describe en el Ejemplo 1, se obtienen 5,3 g de 7a β -metil-4-(3',3'-dietoxibutil)-5,6,7,7a-tetrahidro-indan-1,5-diona racémica en forma de aceite incoloro. $\epsilon_{249} = 11.100$. Bandas de
15 IR a 5,78 μ y 6,03 μ .

N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

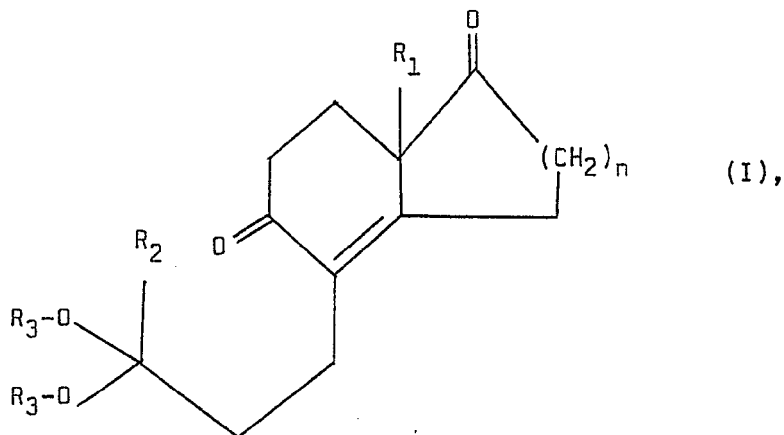
1.- Procedimiento para la preparación de derivados de bicicloalcano de la fórmula general I

403328



372

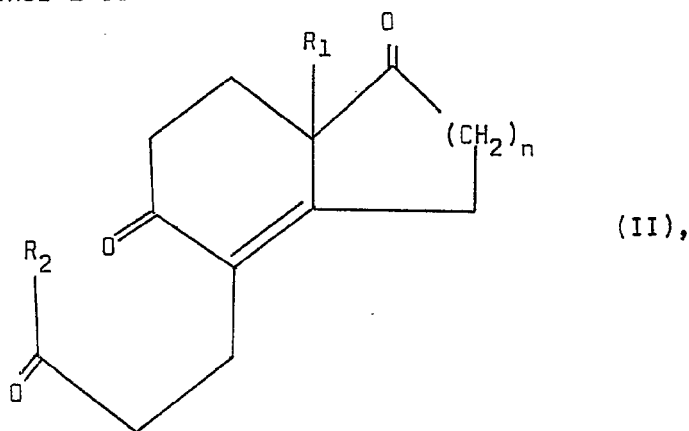
5



10

en que R_1 , R_2 y R_3 significan en cada caso un grupo alcoholo inferior y n significa los números enteros 1 ó 2, caracterizado porque se cetaliza con un alcohol inferior a un compuesto de la fórmula general II

15



en que R_1 , R_2 y n poseen los mismos significados que en la fórmula I.

20

2.- Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado porque la cetalización se lleva a cabo en presencia de un catalizador ácido.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en calidad de catalizadores ácidos se

403328



utilizan ácidos minerales, ácidos de Lewis, ácidos sulfónicos o fenoles.

5 4.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la cetalización se lleva a cabo en presencia de un agente fijador de agua.

5.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en calidad de agente fijador de agua se utiliza ortoester trialcohílico de ácido fórmico.

10 6.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BICICLOALCANO".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 MAY. 1972

CARLOS FERNANDEZ CANDELAS
P. P.

403329

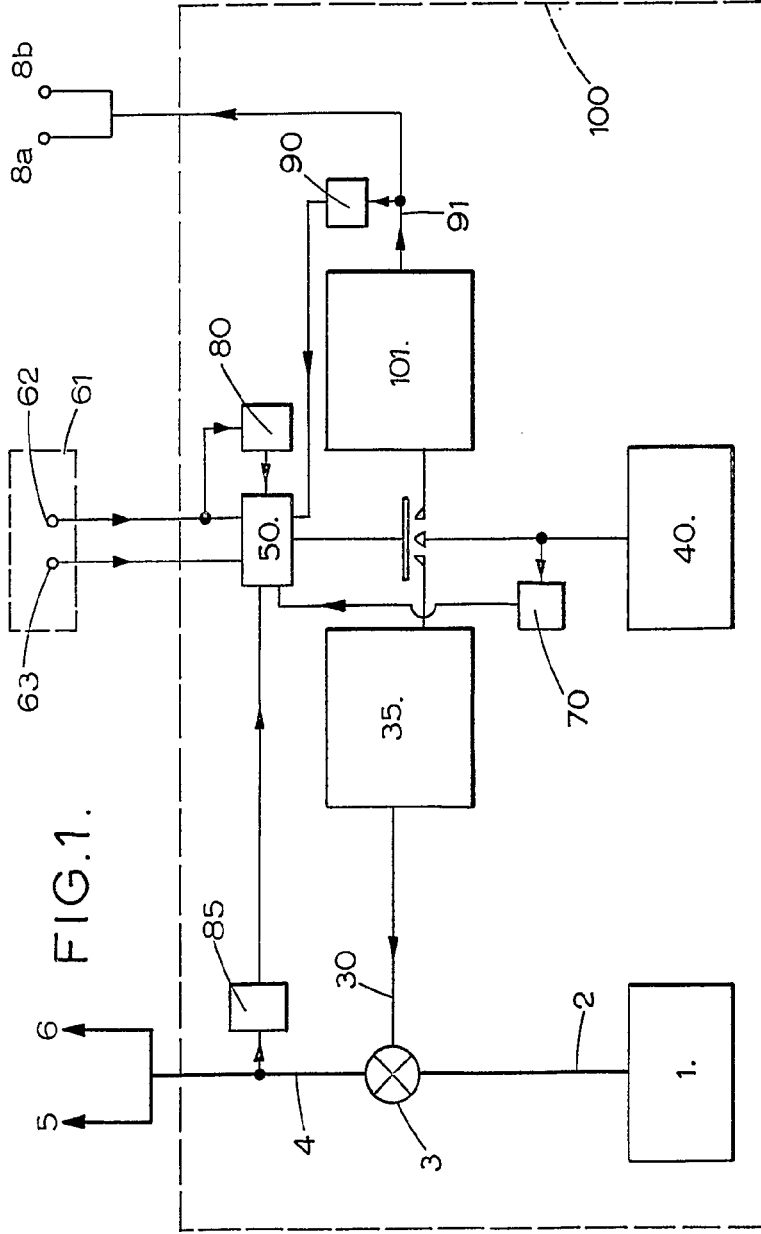
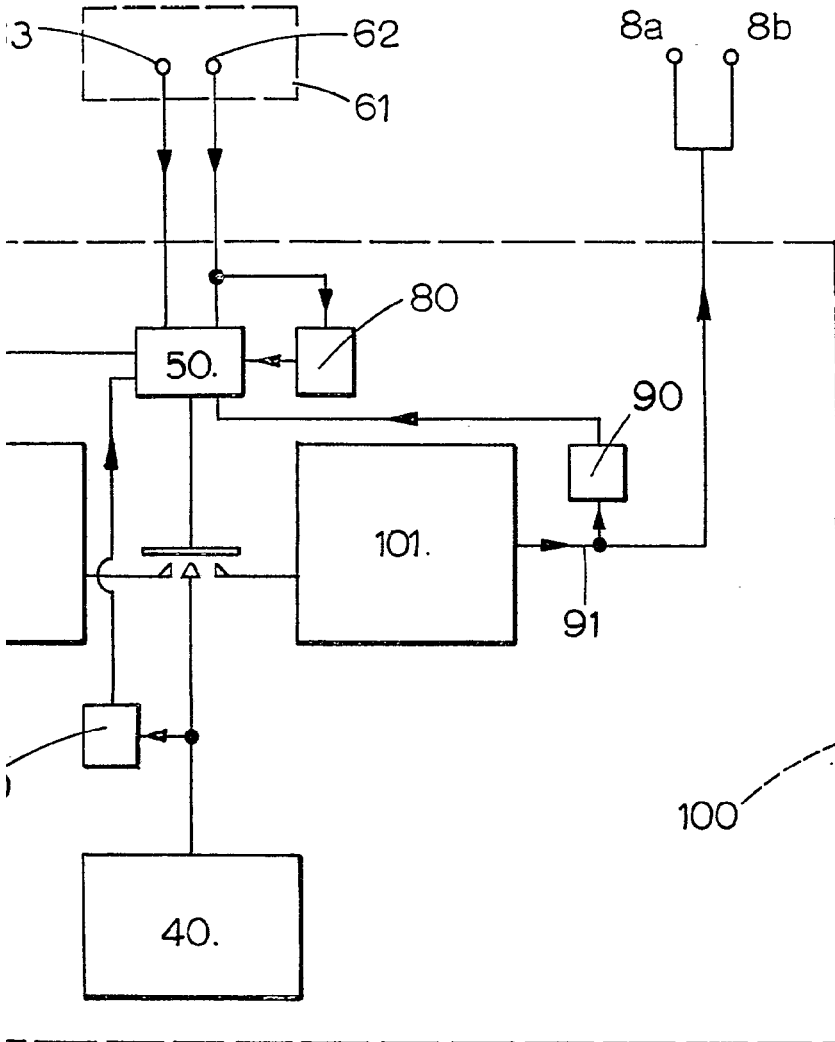


FIG. 1.

Escala variable

Madrid, 30 Mayo 1972

CARLOS FERNANDEZ BANDEJAS
P.F.



Madrid, 30 Mayo 1972

CARLOS FERNANDEZ SANDOVAL
P.P.

403779

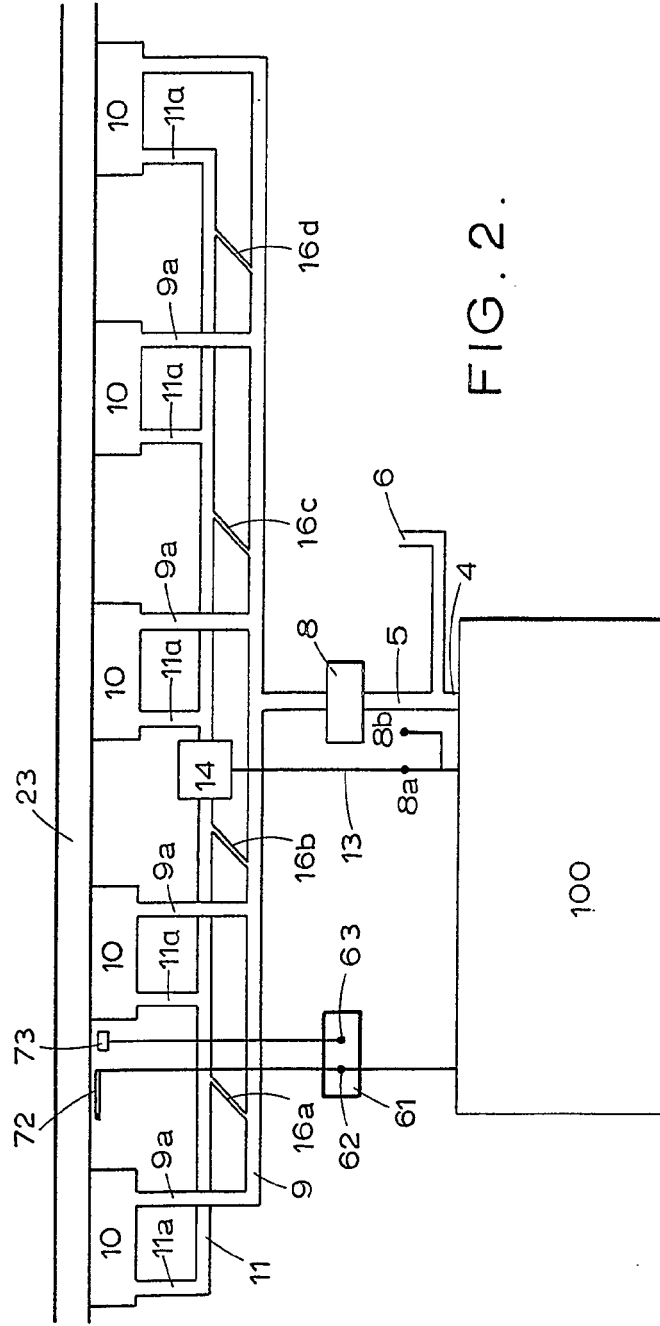


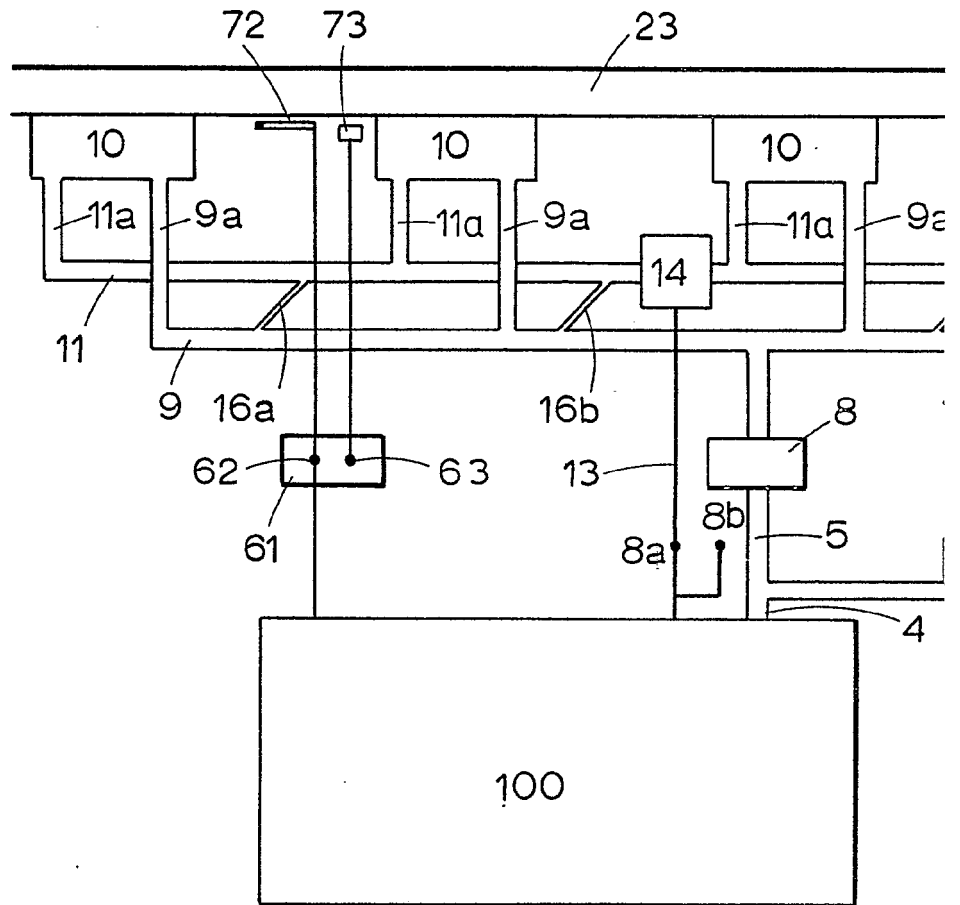
FIG. 2.

Escala variable

Madrid, 30 Mayo 1972

CARLOS FERNANDEZ AMELAS
P.F.

403329



Escala variable

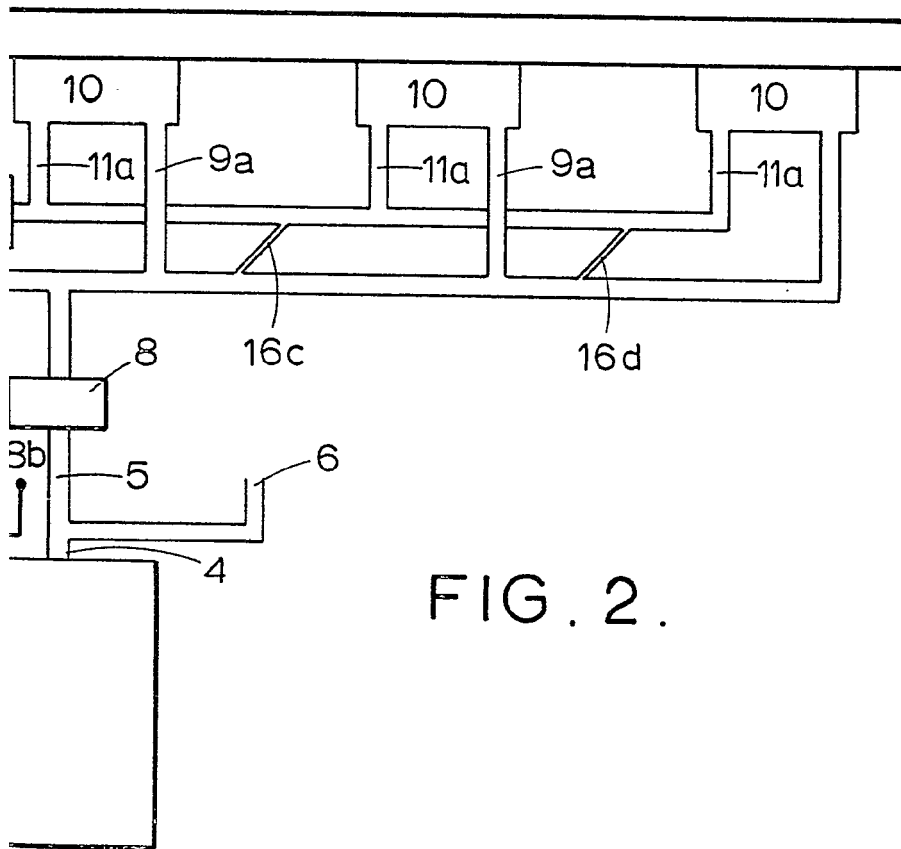


FIG. 2.

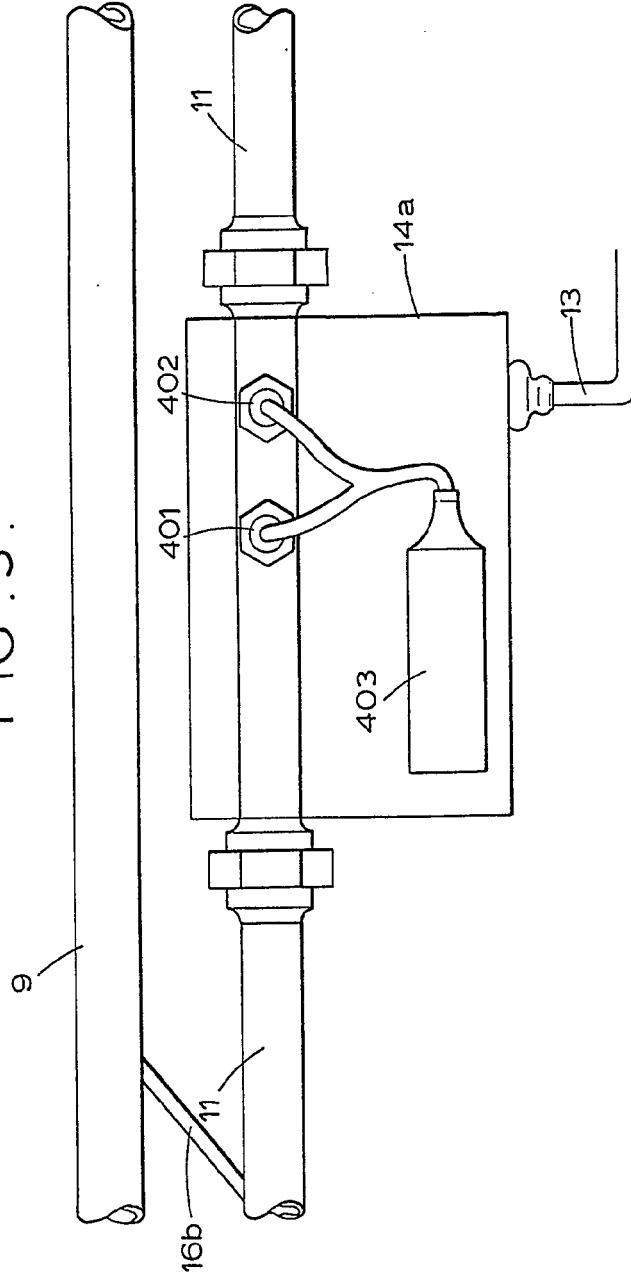
Madrid, 30 Mayo 1972

CARLOS FERNANDEZ CANDELAS
P.P.

403.000



FIG. 3.

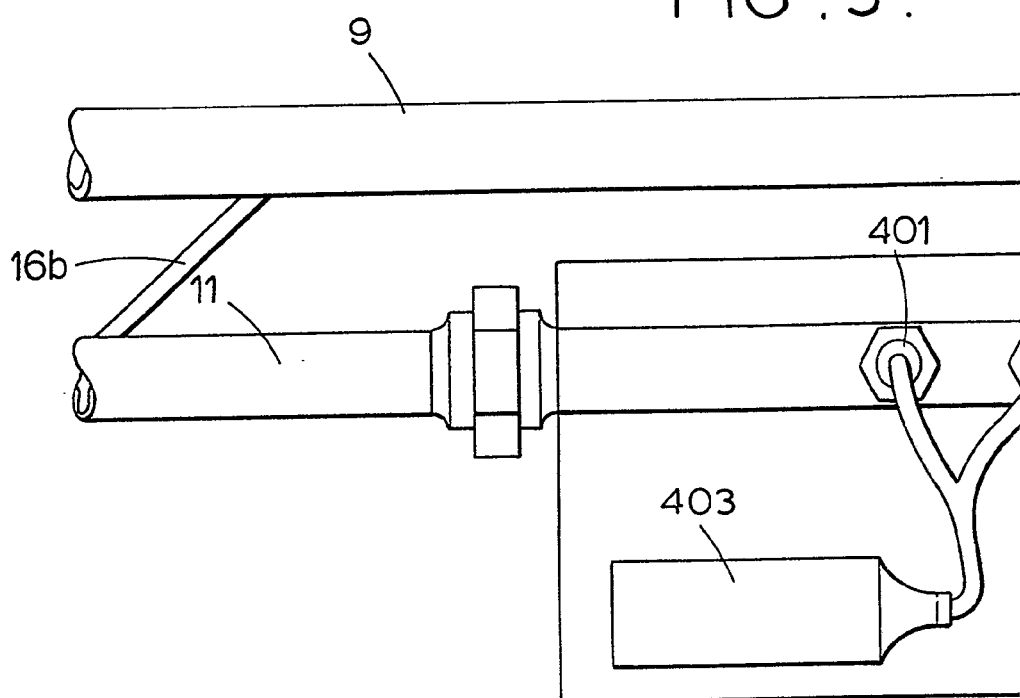


Escala variable

Madrid, 30 Mayo 1972
 CARLOS FERNANDEZ SANDELA
 P.P.

403329

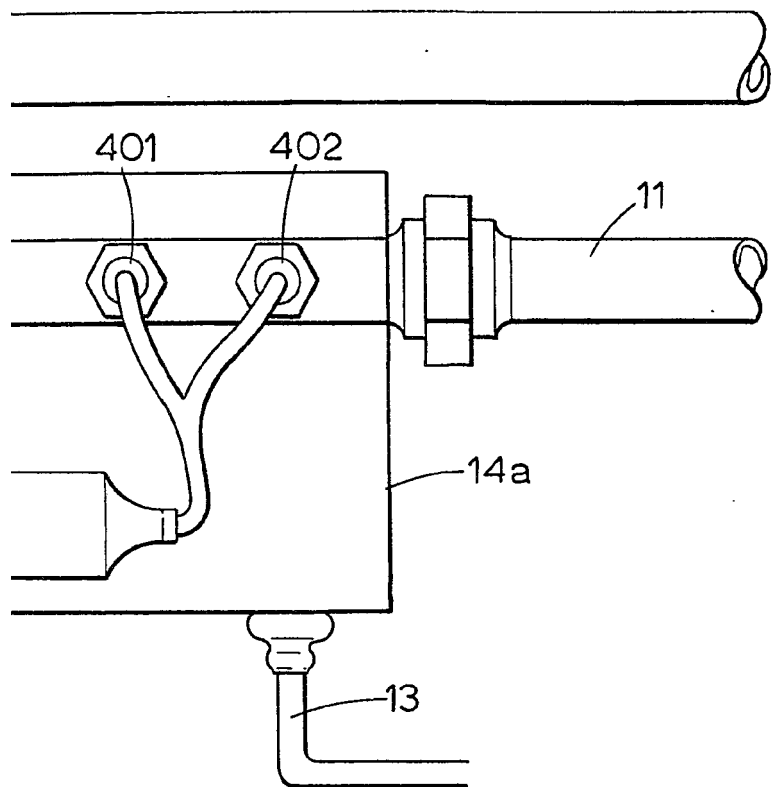
FIG. 3.



Escala variable



3.



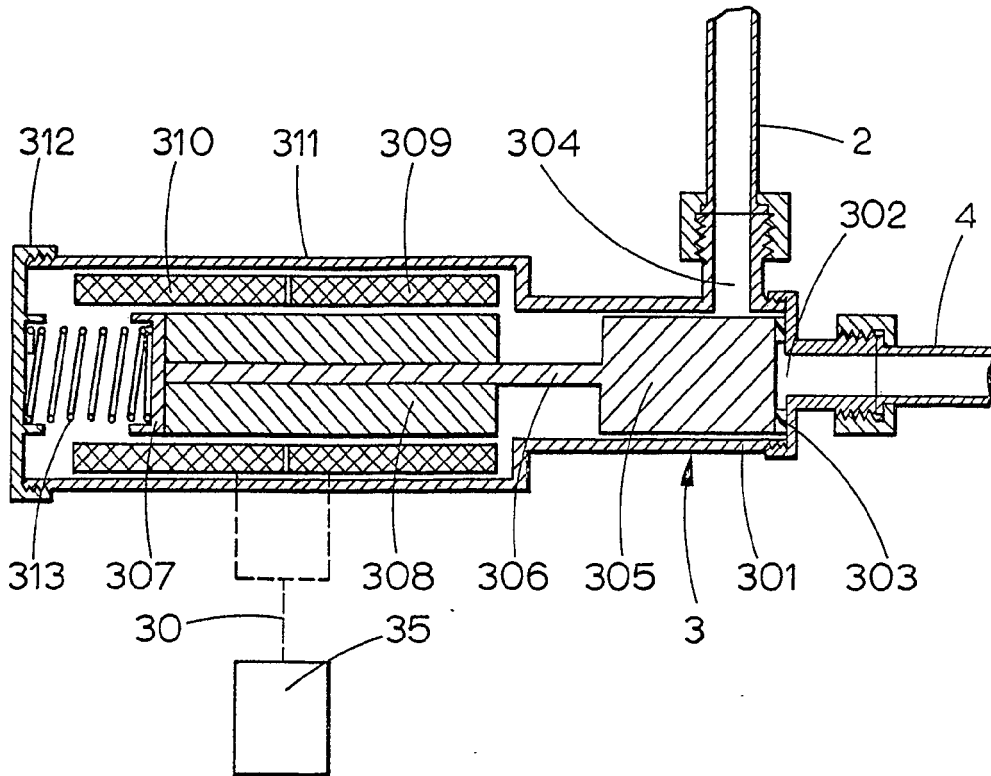
Madrid, 30 Mayo 1972

CARLOS FERNANDEZ SANDELA
P.P.

403323



FIG. 4 .



Escala variable

Madrid, 30 Mayo 1972

CARLOS FERNANDEZ CADELAS
P.P.