

403640

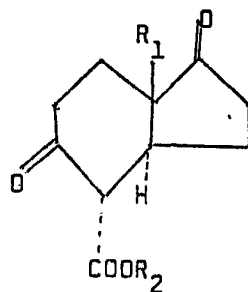


403646

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 l Berlin 65,
Müllerstrasse 170-172 y 4619 Bergkamen,
Waldstrasse 14, (Alemania); por : "PROCE-
DIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS
DE ACIDO HEXAHIDROINDAN-4-CARBOXILICO".

El invento concierne a un procedimiento para la pre-
paración de derivados de ácido hexahidroindan-4-carboxílico de
la fórmula general I



Int. Cl. ² : 007C

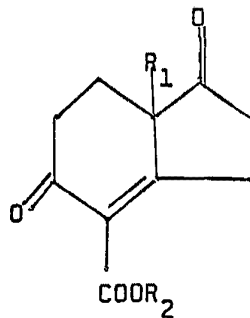
(I)

5 en que R₁ significa un grupo alcoholo inferior y R₂ significa
hidrógeno o un radical hidrocarbonado, por hidrogenación de

403646¹⁸



un derivado de ácido tetrahidroindan-4-carboxílico de la fórmula general II



(II)

en la que R_1 y R_2 poseen los mismos significados que en la fórmula I, con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación que contiene paladio o rodio, caracterizado porque la hidrogenación se lleva a cabo en presencia de una amina terciaria.

Como los radicales alcohilo inferiores R_1 se deben entender preferiblemente radicales alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, los radicales metilo, etilo, propilo o butilo.

Como los radicales hidrocarbonados R_2 se deben entender preferiblemente radicales hidrocarbonados con 1 a 8 átomos de carbono. Estos radicales hidrocarbonados pueden ser radicales alcohilo de cadena recta o ramificada, radicales cicloalcohilo de 5 o 6 miembros o radicales arilo; en calidad de radicales hidrocarbonados se pueden citar a modo de ejemplo: los radicales metilo, etilo, n-propilo, ciclopentilo, n-hexilo, ciclohexilo, fenilo, n-heptilo, para-tolilo o n-octilo.

Es sabido que los ácidos carboxílicos de la fórmula general I son valiosos productos intermedios para la síntesis total de esteroides farmacológicamente valiosos, tales como

403646



1972

El hecho de que esto ocurre así se reconoce al investigar con exactitud el producto de reacción formado: si se cromatografía el producto de reacción sobre una placa de capa delgada de gel de sílice con utilización de ciclohexano-acetato de etilo 1+1 en calidad de agente eluyente, el producto de hidrogenación se desdobra en dos componentes. Si se investiga el producto de reacción por medio de espectroscopia de U.V, se obtiene una intensa banda de absorción a 270 μ , es decir la banda del grupo ceto enolizado en la posición 5. El compuesto de la fórmula Ia no posee ninguna de tales bandas de absorción, dado que no está enolizado, mientras que el compuesto III posee esta banda, dado que se presenta casi exclusivamente en forma enolizada. La investigación por espectroscopia de R.M.N. muestra también inequívocamente que el producto de reacción obtenido es una mezcla de las dos sustancias Ia y III.

El desdoblamiento de la mezcla obtenida por cromatografía o cristalización fraccionada es extraordinariamente costoso y conduce en general a elevadas pérdidas de rendimiento; por lo tanto, los procedimientos conocidos en la bibliografía son poco apropiados para preparar a escala técnica los compuestos de la fórmula I.

Se ha encontrado ahora que en la hidrogenación de los derivados de ácido tetrahydroindan-4-carboxílico de la fórmula general II, con hidrógeno en presencia de catalizadores que contienen paladio o rodio, se pueden preparar sorprendentemente los deseados derivados de ácido hexahydroindan-4-carboxílico de la fórmula I con rendimientos casi cuantitativos, si la hidrogenación se lleva a cabo en presencia de una amina terciaria.

403646



Para la realización del procedimiento de acuerdo con el invento son apropiadas preferiblemente aminas terciarias de la fórmula general $NR_3R_4R_5$, en la que los sustituyentes R_3 , R_4 y R_5 significan en cada caso un radical hidrocarbonado con 1 a 8 átomos de carbono, pudiendo los sustituyentes R_4 y R_5 estar formando un anillo cerrado, eventualmente a través de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un grupo alcoholamino. Son especialmente apropiadas las aminas de la fórmula $NR_3R_4R_5$ en las cuales al menos un sustituyente constituye un grupo alcohol inferior con 1 a 4 átomos de carbono. En calidad de aminas terciarias que son apropiadas para la realización del procedimiento de acuerdo con el invento, se pueden citar a modo de ejemplo: trimetilamina, trietilamina, metil-di-iso-propilamina, tri-n-butilamina, dimetil-ciclopentilamina, dimetilciclohexilamina, dimetilanilina, dimetilbencilamina, metil-di-isooctilamina, N-metilpirrol, N-metil-pirrolidina, N-metil-imidazol, N-metil-piperidina o N-metil-morfolina.

El procedimiento de acuerdo con el invento se puede llevar a cabo en principio utilizando la amina terciaria como único disolvente. Una forma de realización preferida del procedimiento de acuerdo con el invento consiste en que se lleva a cabo la reacción en los disolventes usuales para reacciones de hidrogenación, con adición de 1 a 20% de amina terciaria. Disolventes apropiados son por ejemplo hidrocarburos, tales como hexano, heptano, ciclohexano, benceno, tolueno o xileno, éteres tales como dietiléter, di-isopropiléter, di-n-butiléter, tetrahidrofurano, dioxano o glicoldimetiléter, ésteres, tales como acetato de etilo o alcoholes, tales como metanol, etanol, iso-propanol o n-butanol.

403646



La hidrogenación se puede llevar a cabo tanto a la temperatura ambiente como a temperatura más reducida o más elevada. Para la realización de la reacción se escoge preferiblemente una temperatura de reacción de -10°C hasta $+50^{\circ}\text{C}$.

5 La hidrogenación se puede llevar a cabo tanto bajo presión normal como también bajo presión elevada. La hidrogenación se efectúa preferiblemente con una presión de hidrógeno de 1 a 50 atmósferas.

10 Las sustancias de partida para el procedimiento de acuerdo con el invento pueden ser sintetizadas por ejemplo del siguiente modo:

15 1 mol de éster de ácido 3-ceto-4-pentenoico es suspendido en aproximadamente 400 ml de dioxano y 400 ml de agua, es mezclado con 1,15 moles de 2-alcohol-ciclopentan-1,3-diona y se calienta a reflujo durante 6 horas en una atmósfera de argón. Luego se elimina el dioxano por destilación en vacío, se diluye la fase acuosa con solución saturada de cloruro de sodio y se la extrae con cloruro de metileno. La fase en cloruro de metileno es secada sobre sulfato de sodio, es concentrada
20 en vacío y el producto bruto obtenido es purificado por cristalización.

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

Ejemplo 1.

25 6,1 g de éster etílico de ácido $7\alpha\beta$ -metil-1,5-dioxo-5,6,7,7a-tetrahidroindan-4-carboxílico (punto de fusión $94-95,5^{\circ}\text{C}$ en etanol) son disueltos en 100 ml de benceno y 10 ml de trietilamina, son mezclados con 0,5 g de paladio (al 10%)

403646



-carbón animal y son hidrogenados bajo presión normal a la temperatura ambiente. Después de una hora está terminada la absorción de hidrógeno. Luego se separa por filtración el catalizador, se concentra en vacío la solución, se recristaliza el residuo en diisopropiléter y se obtienen 5,7 g de éster etílico de ácido trans-7a β -metil-1,5-dioxo-3a α ,4 β ,5,6,7, 7a-hexahidroindan-4 α -carboxílico de punto de fusión 54,5° - 56°C.

Ejemplo 2.

3,4 g de éster metílico de ácido 7a β -metil-1,5,dioxo-5,6,7,7a-tetrahidroindan-4-carboxílico (punto de fusión 81-83°C en etanol) son disueltos en 50 ml de tolueno y 1 ml de trietilamina, son mezclados con 0,2 g de paladio (al 5%) - carbón animal y son hidrogenados durante 2 1/2 horas bajo presión normal a la temperatura ambiente. Luego se separa por filtración el catalizador, se concentra en vacío la solución, se recristaliza el residuo en diisopropiléter y se obtienen 3,06 g de éster metílico de ácido trans-7a β -metil-1,5-dioxo-3a α ,4 β ,5,6,7,7a-hexahidroindan-4 α -carboxílico de punto de fusión 93-95°C.

Ejemplo 3.

2,5 g de éster etílico de ácido 7a β -etil-1,5-dioxo-5,6,7,7a-tetrahidroindan-4-carboxílico (punto de fusión 69-71°C en etanol) son disueltos en 25 ml de benceno y 5 ml de trietilamina, son mezclados con 0,3 g de paladio/carbonato de calcio y son hidrogenados a la temperatura ambiente bajo la presión normal durante 1 1/2 horas. Luego se separa por filtración el catalizador, se concentra en vacío la solución, se purifica el residuo por cromatografía sobre una columna de gel de sílice y se obtienen 2,20 g de éster etílico de ácido 7a β -etil-1,5-dioxo-

403646



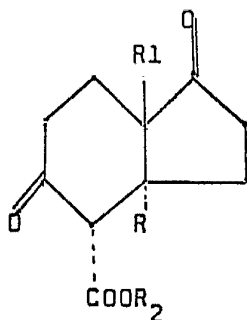
72

3 α ,4 β ,5,6,7,7a-hexahidroindan-4 α -carboxílico en forma de aceite incoloro. Bandas de I R a 5,74 μ y 5,87 μ

--- N O T A ---

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

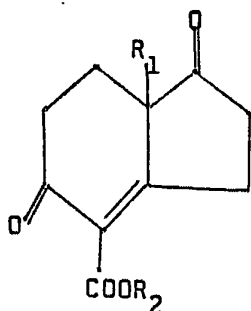
5 1. Procedimiento para la preparación de derivados de ácido hexahidroindan-4-carboxílico de la fórmula general I



(I)

en que R₁ significa un grupo alcohol inferior y R₂ significa hidrógeno o un radical hidrocarbonado, por hidrogenación de un derivado de ácido tetrahidroindan-4-carboxílico de la fórmula general II

10



(II)

en la que R₁ y R₂ poseen los mismos significados que en la fórmula I, con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación que contiene paladio o rodio, caracterizado porque

Rey



403646

la hidrogenación se lleva a cabo en presencia de una amina terciaria.

2. PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDO HEXAHIDROINDAN-4-CARBOXILICO.

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

Handwritten initials or mark.

Madrid, 8 JUN. 1972

CARLOS FERNANDEZ CANDELA
D. P.

Handwritten signature of Carlos Fernández Candela.