

409966



Int. Cl. C04D

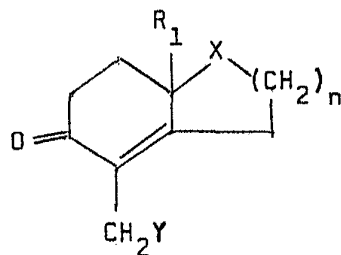
409966

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:
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DE-
RIVADOS DE BICICLOALCANO"

.....ooo000ooo.....

El invento concierne a un procedimiento para la
preparación de nuevos derivados de bicicloalcano de la fór-
mula general I

5



(I),

en donde

n significa las cifras 1 ó 2;

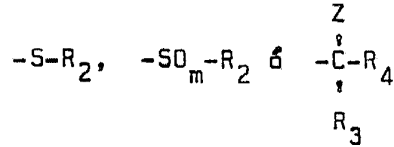
R₁ significa un grupo alcohol inferior;

10

X significa un grupo carbonilo libre o cetalizado, o un
grupo hidroximetileno libre, esterificado o eterificado; e



Y significa las agrupaciones



5

en las cuales

m representa las cifras 1 ó 2;

R₂ representa un grupo alcoholo, arilo o aralcoholo;

R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior;

10

R₄ representa un grupo alcoxicarbonilo, un grupo acilo o fenilo eventualmente sustituido; y

Z significa un grupo nitrilo, un grupo nitro, un grupo alcoxicarbonilo inferior, un grupo acilo inferior, un grupo alcoholosulfonilo inferior o un grupo alcoholosulfonilo inferior.

15

Como grupos alcoholo inferior R₁ y R₃ deben entenderse preferiblemente grupos alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono; en calidad de grupos alcoholo inferior se pueden citar a modo de ejemplo: los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y ter-butilo. Grupos alcoholo R₁ y R₃ especialmente preferidos son los grupos metilo y etilo.

20

Como un radical alcoholo R₂ debe entenderse preferiblemente un radical alcoholo con 1 a 12 átomos de carbono. Como un grupo arilo R₂ debe entenderse preferiblemente un radical fenilo o naftilo eventualmente sustituido por grupos metilo, metoxi, cloro, bromo o nitro. En calidad de grupos alcoholo, arilo o aralcoholo R₂ se pueden ci-

25

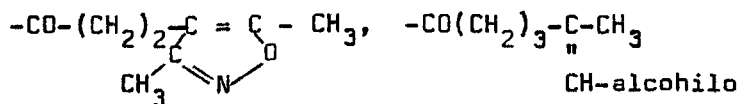
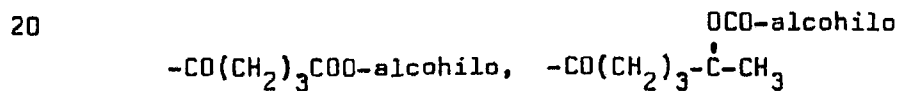
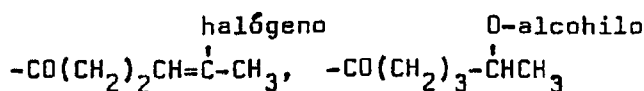
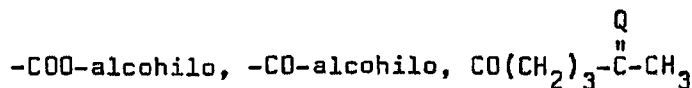


a modo de ejemplo: los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, amilo, isoamilo, hexilo, heptilo, octilo, fenilo, orto-, meta- y para-metilfenilo o los grupos α - o β -naftilo.

5 Como un grupo acilo R_4 eventualmente sustituido debe entenderse preferiblemente un grupo acilo con 1 a 8 átomos de carbono. Este grupo acilo puede ser de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado y puede estar sustituido eventualmente por grupos carboxilo libres o esterificados, grupos hidroxilo libres, esterificados o eterificados, átomos de cloro o bromo, 10 grupos oxo libres o cetalizados o un grupo 3,5-dialcoholisoxazol-4-ilo.

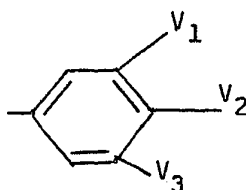
Como un radical fenilo sustituido R_4 debe entenderse preferiblemente un radical fenilo que está sustituido por grupos alcoxi inferior o por grupos aciloxi inferior.

15 Como radicales R_4 se pueden citar a modo de ejemplo las siguientes agrupaciones



25

6





en donde "alcohilo" significa un radical alcohilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono, Q significa un grupo etiléndioxi, propiléndioxi, dimetilpropiléndioxi o feniléndioxi, "halógeno" significa un átomo de cloro o bromo, y los radicales V_1 , V_2 y V_3 significan átomos de hidrógeno y/o grupos alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono en el radical alcohilo y/o grupos aciloxi con 2 a 8 átomos de carbono.

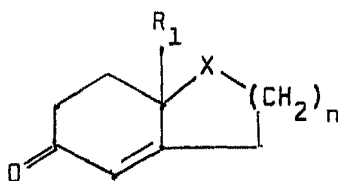
El grupo X puede significar un grupo carbonilo libre o cetalizado o un grupo hidroximetileno libre, esterificado o eterificado. Como grupos carbonilo cetalizados X apropiados pueden citarse a modo de ejemplo: el grupo 1,2-etilendioxi-metileno, el grupo 1,3-propilendioxi-metileno, el grupo 2,3-butilendioxi-metileno, el grupo 2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi-metileno, el grupo 2,4-pentilendioxi-metileno o el grupo 1,2-fenilendioxi-metileno. En calidad de grupos hidroximetileno esterificados X deben entenderse preferiblemente los grupos cuyos radicales éster poseen de 1 a 10 átomos de carbono. Como radicales éster apropiados pueden citarse a modo de ejemplo: los radicales acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, trimetilacetoxi, pentanoiloxi, hexanoiloxi, heptanoiloxi, octanoiloxi o benzoiloxi. Grupos hidroximetileno eterificados X apropiados son preferiblemente grupos alcóximetileno o aralcoximetileno con 1 a 10 átomos de carbono en el radical alcoxi o aralcoxi. Como radicales alcoxi o aralcoxi apropiados pueden citarse a modo de ejemplo: los radicales metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, ter-butiloxi, isopropiloxi o benciloxi.

Como un grupo alcóxicarbonilo inferior Z, un grupo



alcohilsulfinilo inferior Z, un grupo alcohilsulfonilo infe-
 rior Z y un grupo acilo inferior Z deben entenderse preferible
 mente en cada caso los grupos cuyos radicales alcoholo poseen
 1 a 4 átomos de carbono. Grupos Z especialmente preferidos
 5 son aquellos grupos cuyos radicales alcoholo representan un
 radical metilo.

El invento concierne a un procedimiento para la pre-
 paración de los nuevos derivados de bicicloalcano de la fór-
 mula general I, el cual está caracterizado porque se hace
 10 reaccionar un compuesto de la fórmula general II

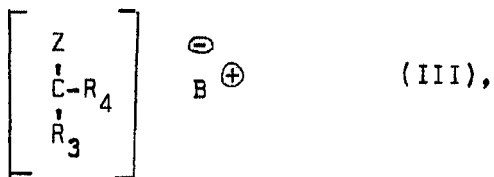


(II),

en donde n, X y R₁ poseen los mismos significados que en la
 15 fórmula I, con formaldehído y un mercaptano o un ácido sulfi-
 nico,

los tioésteres de la fórmula general I son oxidados en caso
 deseado para formar los sulfóxidos o las sulfonas de la fór-
 mula general I,

20 y en caso deseado los tioésteres, sulfóxidos o sulfonas de la
 fórmula general I son condensados con una sal de la fórmula
 general III

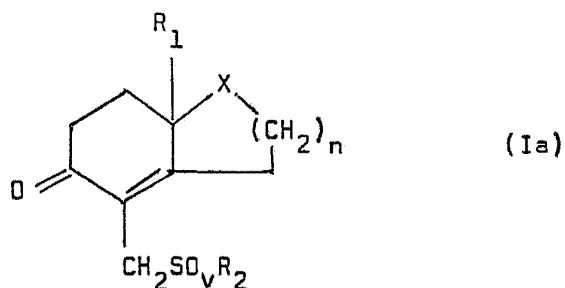


25



en donde Z, R₃ y R₄ poseen los significados arriba citados y B⁺ representa un catión de metal alcalino, de metal alcalino-térreo o de amonio cuaternario.

5 Los tioéteres, sulfóxidos o sulfonas que eventualmente aparecen como productos intermedios pueden ser caracterizados por la fórmula general Ia



10

en donde n, R₁, R₂ y X poseen los significados arriba citados y v significa las cifras 0, 1 ó 2.

15 La primera etapa de reacción del procedimiento de acuerdo con el invento se lleva a cabo haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula II con formaldehído y un mercaptano o un ácido sulfínico.

20 En calidad de mercaptanos que son apropiados para la realización del procedimiento de acuerdo con el invento, pueden citarse a modo de ejemplo: metilmercaptano, etilmercaptano, propilmercaptano, isopropilmercaptano, butilmercaptano, amilmercaptano, isoamilmercaptano, hexilmercaptano, heptilmercaptano, octilmercaptano, fenilmercaptano, orto-, meta- y para-tiocresol, bencilmercaptano y α- o β-tionaftol. Como ácidos sulfínicos son apropiados preferiblemente ácidos sulfínicos aromáticos tales como por ejemplo ácido bencenosulfínico o ácido toluenosulfínico. Los ácidos sulfénicos son poco

25



apropiados para esta reacción a causa de su pequeña estabilidad.

5 Para la realización de la primera etapa de reacción se utilizan como catalizadores aminas terciarias. En calidad de aminas terciarias pueden utilizarse trialcóhilaminas tales como, por ejemplo, trimetilamina, trietilamina o diisopropiletamina, trialcanolaminas tales como por ejemplo trietanolamina, o dialcóhilarilaminas tales como por ejemplo dimetilanimilina, o también aminas heterocíclicas no aromáticas tales como N-metilpiperidina o N-metilmorfolina.

10 Si en la primera etapa de reacción se utilizan ácidos sulfínicos como participantes en la reacción, pueden utilizarse en calidad de catalizadores también ácidos carboxílicos tales como por ejemplo ácido acético.

15 El formaldehído necesario para la primera etapa de reacción puede emplearse en forma de solución acuosa de formaldehído como trioximetileno o preferiblemente en forma de paraformaldehído.

20 Si en calidad de participantes en la reacción para la primera etapa del procedimiento se utilizan ácidos sulfínicos, la reacción se puede llevar a cabo también haciendo reaccionar los ácidos sulfínicos en primer término con formaldehído para formar las correspondientes hidroximetilsulfonas, y luego condensando éstas en presencia de aminas terciarias con los compuestos de la fórmula general II.

25 Para la primera etapa de la reacción puede utilizarse en calidad de disolvente la amina terciaria propiamente dicha. No obstante, también es posible añadir a la mezcla de



reacción, además, disolventes adicionales. A modo de ejemplo pueden citarse: hidrocarburos aromáticos, tales como por ejemplo benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos clorados, tales como por ejemplo cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, tetracloroetano o clorobenceno, o éteres, tales como por ejemplo dietiléter, diisopropiléter, dibutiléter, tetrahidrofurano, dioxano o glicoldimetiléter, dietilenglicoldi metiléter, alcoholes, tales como por ejemplo metanol, etanol, isopropanol o butanol, o agua.

10 La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de reacción de 20°C hasta 200°C, y preferiblemente se trabaja a una temperatura de reacción de 50°C hasta 160°C.

Es sorprendente para un técnico en la materia el hecho de que se pueden alcoholizar selectivamente en el doble enlace los compuestos de la fórmula II con formaldehído y mercaptanos o ácidos sulfínicos. En efecto, si esta primera etapa de la reacción se lleva a cabo en ausencia de mercaptanos o ácidos sulfínicos, esta reacción ya no transcurre de modo selectivo sino que se obtiene una mezcla que consta de numerosos compuestos.

20 La oxidación de los compuestos tio para formar los sulfóxidos o sulfonas de la fórmula general I, que eventualmente sigue a continuación, se efectúa de acuerdo con métodos de trabajo de por sí conocidos.

25 En esta reacción pueden utilizarse en calidad de agente oxidante, por ejemplo, per-ácidos tales como ácido peracético, ácido perbenzoico o ácido meta-cloroperbenzoico,



peróxido de hidrógeno, quinonas, tales como 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona, óxidos o sales de metales tetravalentes hasta heptavalentes, tales como óxido de plomo tetravalente, óxido de manganeso tetravalente, óxido de cromo hexavalente, sulfato de cerio tetravalente, cromato de potasio, dicromato de potasio, permanganato de potasio o compuestos halogenados oxidantes, tales como yodo, metaperyodato sódico, N-bromo-succinimida o N-clorosuccinimida.

Si para esta oxidación se utiliza peróxido de hidrógeno u óxidos o sales de metales, es conveniente llevar a cabo la oxidación en presencia de ácidos. Ácidos apropiados son ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o ácidos carboxílicos inferiores, tales como ácido acético o ácido propiónico.

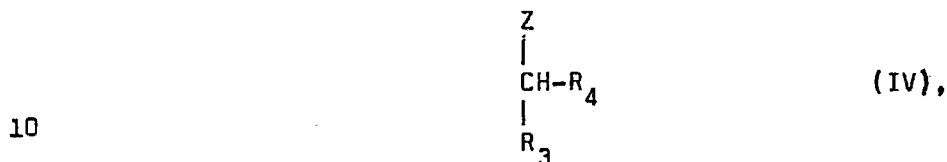
En calidad de disolventes pueden utilizarse para esta reacción disolventes inertes tanto práticos como también apróticos. Disolventes apropiados son, por ejemplo, ácidos carboxílicos inferiores, tales como ácido acético o ácido propiónico, alcoholes terciarios tales como ter-butanol, cetonas, tales como acetona, metiletilcetona o ciclohexanona, éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano, dioxano o glicoldimetiléter, hidrocarburos, tales como benceno o tolueno, o hidrocarburos clorados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, tetracloroetano o clorobenceno.

Si para la oxidación de los tioéteres se utilizan 2 equivalentes de agente oxidante por cada mol de tioéter, se obtienen los sulfóxidos de la fórmula general I; si se utiliza



en exceso el agente oxidante resultan las correspondientes sulfonas.

5 La condensación de los tioéteres, sulfóxidos o sulfonas con las sales de la fórmula general III, que sigue a continuación como medida eventual; puede llevarse a cabo preparando la sal por reacción del correspondiente compuesto de la fórmula general IV



en donde, Z, R₃ y R₄ poseen los significados arriba indicados, en un disolvente inerte, con una base apropiada, y haciendo actuar a continuación el tioéter, el sulfóxido o la sulfona sobre la sal formada.

15 Por otro lado, esta etapa de la reacción se puede llevar a cabo haciendo actuar de modo simultáneo unos con otros el tioéter, el sulfóxido, o la sulfona, el compuesto de la fórmula IV y la base apropiada en un disolvente inerte. Para esta etapa de la reacción son apropiadas las bases que se
20 utilizan usualmente para la formación de sales de compuestos de la fórmula IV. Estos son preferiblemente los hidruros, alcoholatos o amidas de los metales alcalinos o alcalino-térreos, tales como, por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de calcio, amina de sodio, etilato de sodio, ter-butilato de potasio o
25 bases de amonio cuaternario, tales como por ejemplo hidróxido de tetrametilamonio o hidróxido de trimetilbencilamonio. Esta etapa de la reacción se lleva a cabo preferiblemente utilizando

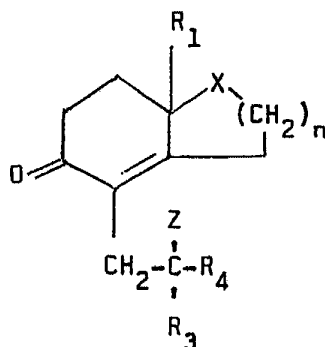


0,1 hasta 2 moles de base por cada mol de compuesto de la fórmula IV. Especialmente se utilizan 0,5 moles hasta 1,2 moles de base por cada mol de compuesto de la fórmula IV.

5 Esta etapa de la reacción se lleva a cabo en un disolvente que es inerte frente a los participantes en la reacción en las condiciones utilizadas. Disolventes apropiados son, por ejemplo, hidrocarburos, tales como ciclohexano, benceno o tolueno, éteres, tales como por ejemplo dietiléter, diisopropiléter, dibutiléter, tetrahidrofurano, dioxano o 10 glicoldimetiléter, disolventes apróticos polares, tales como dimetilformamida, acetonitrilo, N-metilpirrolidona o dimetilsulfóxido, o alcoholes tales como etano, butano, ter-butanol o isopropanol.

15 La condensación se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de reacción entre 20°C y 120°C.

20 Resulta sorprendente para el técnico en la materia el hecho de que los tioéteres, sulfóxidos o sulfonas de la fórmula I puedan condensarse con las sales de la fórmula III y que en esta reacción se obtengan con buenos rendimientos los derivados de bicicloalcano de la fórmula general Ib,



(Ib),

25

en donde n, X, Z, R₁, R₃ y R₄ poseen los mismos significados que en la fórmula I.



La condensación de compuestos de la fórmula general III con los sulfóxidos o sulfonas de la fórmula general Ia se puede llevar a cabo en condiciones de reacción esencialmente más suaves que cuando la condensación se lleva a cabo con los correspondientes tioéteres de la fórmula general Ia. Por lo tanto, es conveniente condensar los compuestos de la fórmula general III, en los cuales el sustituyente R_3 representa un radical alcohilo, con sulfóxidos o sulfonas. Por otro lado, la condensación de compuestos bencílicos de la fórmula general III en que Y tiene el significado de un grupo alcohilsulfonilo se lleva a cabo preferiblemente utilizando compuestos tio de la fórmula general Ia.

Los derivados de bicicloalcano de la fórmula general Ib son valiosos productos intermedios, que son apropiados especialmente para la síntesis total de esteroides.

Así, por ejemplo, se puede hidrogenar el doble enlace que se encuentra en el anillo de bicicloalcano y eliminar el sustituyente Y.

En los compuestos de la fórmula Ib, en los cuales el sustituyente R_4 significa un grupo alcóxicarbonilo o un grupo acilo eventualmente sustituido, el sustituyente Y puede ser eliminado por ejemplo del siguiente modo. Así, por ejemplo, se puede saponificar grupos nitrilo o grupos alcóxicarbonilo Z y descarboxilar los ácidos β -cetocarboxílicos formados. Grupos acilo inferior Z pueden ser eliminados en las condiciones que son usuales para el desdoblamiento del grupo ceto de β -dicetonas. Grupos alcohilsulfinilo inferior Z y grupos alcohilsulfonilo inferior Z pueden ser eliminados mediante desulfuración con



níquel Raney. Los compuestos así obtenidos y su transformación ulterior en esteroides son conocidos.

5 Los compuestos de la fórmula general Ib, cuyo sustituyente R_4 es un radical fenilo eventualmente sustituido, son derivados de 9,10-seco-1,3,5(10),8(14)-estratetraeno. Estos compuestos pueden ser hidrogenados de manera de por sí conocida para formar los correspondientes 9,10-seco-1,3,5(10)-estratrienos, que luego pueden ser ciclizados de manera de por sí conocida para formar los correspondientes derivados de 10 1,3,5(10)-estratrieno. A continuación se puede eliminar de manera de por sí conocida el sustituyente Z que se encuentra en la posición 6 del estratrieno.

15 Así, por ejemplo, se pueden transformar los 6-nitroesteroides, mediante la llamada reacción de Nef, en los correspondientes 6-cetoesteroides, cuyo grupo ceto puede ser eliminado por hidrogenación, por reducción según Clemmensen o mediante métodos equivalentes.

20 Los grupos alcoholisulfinilo inferior o alcoholisulfinilo inferior que se encuentran en posición 6 pueden ser eliminados por ejemplo mediante desulfuración con níquel Raney.

25 Los 6-acilesteroides pueden ser transformados, por ejemplo, con ayuda de la llamada reacción de Baeyer-Villiger, en los correspondientes ésteres. Grupos nitrilo o alcoxicarbonilo situados en posición 6 pueden ser transformados eventualmente después de saponificación, mediante la degradación de Hoffmann o métodos equivalentes, en grupos 6-amino que pueden ser eliminados mediante hidrogenación.



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

EJEMPLO 1

3,0 g de 7a β -metil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-1,5-diona
5 son mezclados con 30 ml de etanol, 2,52 ml de tiofenol, 1,6 ml
de trietanolamina y 2 ml de solución al 30% de formaldehido
y son calentados a reflujo durante 16 horas. A continuación se
vierte la mezcla de reacción en una solución calentada a 50°C
de 20 g de acetato de plomo divalente en 150 ml de etanol acuoso
10 al 50%. Después de alrededor de 30 minutos se filtra la mercaptida
de plomo separada y se concentra el producto filtrado por
evaporación en vacío. El residuo es repartido entre agua y
acetato de etilo, la fase orgánica es lavada con agua hasta neutralidad
y es secada con sulfato de sodio. De este modo se obtienen
15 4,94 g de 7a β -metil-4-(fenil-tio-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-1,5-diona
en forma de aceite, que después de recristalización en diisopropiléter
funde a 93-96°C; rendimiento:
3,2 g $[\alpha]_D^{20} = +214^\circ$ (1% = cloroformo);
 $\epsilon_{250} = 14.000$; IR: 5,75 μ , 6,0 μ .

20

EJEMPLO 2

5,55 g de 1 β -ter-butoxi-7a β -metil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona,
2,75 ml de fenilmercaptano y 0,75 g de paraformaldehido son disueltos
en 8,5 ml de trietanolamina y son calentados a 110°C durante 16 horas.
La mezcla oscura se vierte en 25 ml de lejía de sosa 1 N y se extrae
25 con éter, se lava hasta neutrali-



dad la fase en éter, se seca con sulfato de sodio y se elimina el disolvente en vacío. El rendimiento bruto de 8,6 g de un aceite de color amarillo se disuelve en etanol y se obtienen 5,2 g de 1β-ter-butoxi-7aβ-metil-4-(fenil-tio-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona cristalina. A partir de las aguas madres pueden obtenerse, después de concentración, 2,5 g más. El rendimiento global es de 7,7 g de punto de fusión 103-106°C.

$$[\alpha]_D^{20} = + 43^{\circ} \text{ (en cloroformo; } c = 1\%) \quad \epsilon_{253} = 14.000.$$

La misma reacción puede llevarse a cabo también utilizando, en lugar de trietanolemina, una mezcla de trietilamina y etanol.

EJEMPLO 3

0,83 g de 1β-hidroxi-7aβ-metil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona, 0,55 ml de fenilmercaptano y 0,15 g de peracetaldehído son disueltos en 1,7 ml de trietanolemina y son calentados a 110°C durante 8 horas. Se mezcla con 5 ml de lejía de sosa 1 N, se extrae con éter, la fase en éter se lava a neutralidad con solución de cloruro de sodio y se seca con sulfato de sodio. Después de concentrar en vacío la fase en éter se obtienen 1,25 g de 1β-hidroxi-7aβ-metil-4(fenil-tio-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona como producto bruto. El producto puede ser purificado sobre una columna de gel de sílice y proporciona un producto puro oleoso con los datos físicos $[\alpha]_D^{20} = + 34^{\circ}$ (en cloroformo; $c = 1\%$). $\epsilon_{251} = 13.500.$



409966

EJEMPLO 4:

En 15 ml de dimetoxietano se disuelven 0,86 g de 1β -ter-butoxi-7 $\alpha\beta$ -metil-4(fenil-tio-metil)-5,6,7,7 α -tetrahidroindan-5-ona y se agrega una solución de 60 mg de hidruro de sodio en 1,5 ml de acetoacetato de etilo. Se calienta a reflujo durante 24 horas, se recoge luego en 20 ml de cloroformo y se extrae por agitación con 10 ml de lejía de sosa 1 N y, luego con agua, y la fase orgánica se seca con sulfato de sodio. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice y se obtienen 0,60 g de 1β -ter-butoxi-7 $\alpha\beta$ -metil-4(3'-oxo-2'-etoxicarbonil-butil)-5,6,7,7 α -tetrahidroindan-5-ona en forma de jarabe, $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$ (1% = cloroformo). UV : $\epsilon_{250} = 11.800$ después de añadir lejía de sosa 1 N $\epsilon_{250} = 9.800$, meseta a 285 nm. Bandas de IR a 5,75, 5,80 y 6,0 μ .

15 EJEMPLO 5

En 15 ml de dimetoxietano se disuelven 0,86 g de 1β -ter-butoxi-7 $\alpha\beta$ -metil-4(fenil-tio-metil)-5,6,7,7 α -tetrahidroindan-5-ona. A esto se añade la solución de 60 mg de hidruro de sodio en 1 ml de éster dietílico de ácido malónico y se calienta durante 24 horas a reflujo. Se recoge en 20 ml de cloroformo y se extrae por agitación con 10 ml de lejía de sosa 1 N y con agua. La fase orgánica es secada con sulfato de sodio y el residuo es cromatografiado sobre gel de sílice. Se obtienen 0,68 g de 1β -butoxi-7 $\alpha\beta$ -metil-4(2',2'-bis-etoxicarbonil-etil)-5,6,7,7 α -tetrahidroindan-5-ona pura en forma de un aceite de color amarillo claro. $\epsilon_{248} = 11.200$. Bandas de IR a 5,80 y 6,0 μ . $[\alpha]_D^{20} = + 22^\circ$ (en cloroformo; c = 1%).



409966

EJEMPLO 6

1,25 g de 1 β -trimetilacetoxi-7a β -metil-5,6,7,7a-tetra
hidroindan-5-ona, 0,6 ml de fenilmercaptano y 0,15 g de para-
formaldehido son disueltos en 2 ml de trietanolamina y son
5 agitados bajo nitrógeno a 110°C durante 16 horas. El tratamien-
to se efectúa igual que en el Ejemplo 3. El producto bruto
(2,2 g) es cromatografiado sobre gel de sílice, se obtienen
1,38 g de 1 β -trimetilacetoxi-7a β -metil-4-(fenil-tio-metil)-
5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona pura. La sustancia es oleosa.
10 $\epsilon_{249} = 13.700$. Bandas de I.R. a 5,75 y 6,02 μ .

EJEMPLO 7

0,9 g de 1,1-(2',2'-dimetil-propilendioxi)-7a β -metil-
5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona, 0,6 g de fenilmercaptano y 0,15
g de paraformaldehido son disueltos en 2 ml de trietanolamina
15 y son agitados bajo nitrógeno a 110°C durante 16 horas. El tra-
tamiento y la cromatografía se efectúan igual que en el Ejemplo
3. A partir de 2,6 g de producto bruto se obtienen 1,5 g de
1,1-(2',2'-dimetil-propilendioxi)-7a β -metil-4-(fenil-tio-metil)-
5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona pura la cual, recristalizada
20 en diisopropiléter, posee el punto de fusión 73-74°C. $\epsilon_{251} =$
15.400.

EJEMPLO 8

a) 5,0 g de 7a β -etil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-diona-1,5 pura
son calentados a reflujo en el separador de agua durante 2
horas en 100 ml de benceno con 10 g de neopentilglicol y 20
25 mg de ácido paratoluensulfónico. Después de cromatografía

409966



sobre gel de sílice se obtienen 1,5 g de 1,1-(2',2'-dimetil-propilendioxi)-7a β -etil-5,6,7,7a-tetrahydroindan-5-ona.

$\epsilon_{250} = 14.000$.

- 5 b) 1,06 g de 1,1-(2',2'-dimetil-propilendioxi)-7a β -etil-5,6,7,7a-tetrahydroindan-5-ona, 0,5 ml de tiofenol y 0,12 g de paraformaldehido son calentados a 110°C durante 15 horas en 1,6 ml de trietanolamina. El tratamiento y la cromatografía se efectúan igual que en el Ejemplo 3. A partir de 1,53 g de producto bruto se obtienen 0,91 g de 1,1-(2',2'-dimetil-propilendioxi)-7a β -etil-4-(fenil-tio-metil)-5,6,7,7a-tetrahydroindan-5-ona pura. $\epsilon_{251} = 13.800$. Banda de IR a 6,03 μ .
- 10

EJEMPLO 9

- 15 a) 6,0 g de 8a β -metil-3,4,8,8a-tetrahydro-1,6[2H,7H]-naftalendiona son disueltos en 100 ml de benceno y calentados a reflujo durante 45 minutos con 12 g de neopentilglicol y 20 mg de ácido paratoluensulfónico, separándose el agua formada. Después de cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 1,8 g de 1,1-(2',2'-dimetil-propilendioxi)-8a β -metil-1,2,3,4,8,8a-hexahidro-6[7H]-naftalenona. Punto de fusión 98-101°C. $\epsilon_{244} = 11.200$.
- 20
- b) 1,3 g de 1,1-(2',2'-dimetil-propilendioxi)-8a β -metil-1,2,3,4,8,8a-hexahidro-6[7H]-naftalenona, 0,6 ml de fenilmercaptano y 0,15 g de paraformaldehido son calentados a 110°C durante 16 horas en 2 ml de trietanolamina. El tratamiento y la cromatografía se efectúan igual que en el Ejem-
- 25



plo 3. A partir de 2,0 g de producto bruto se obtienen 1,23 g de 1,1-(2',2'-dimetil-propilendioxi)-8a β -metil-5-(fenil-tio-metil)-1,2,3,4,8,8a-hexahidro-6[7H]-naftalenona pura.

$\epsilon_{245} = 11.000$. Banda de IR a 6,0 μ .

5 EJEMPLO 10

1,11 g de 1 β -ter-butoxi-7a β -metil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona, 1,0 ml de 1-hexilmercaptano y 0,3 g de paraformaldehido son disueltos en 2 ml de trietanolamina y calentados durante 20 horas a 110°C. El tratamiento y la cromatografía se llevan a cabo igual que en el Ejemplo 3 y a partir de 1,6 g de producto bruto se obtienen 1,1 g de 1 β -ter-butoxi-7a β -metil-4(1'-hexil-tio-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona pura en forma de aceite. $\epsilon_{250} = 12.700$. Banda de I.R. a 6,0 μ .

15 EJEMPLO 11:

1,11 g de 1 β -ter-butoxi-7a β -metil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona; 1,0 ml de 3-hexilmercaptano y 0,3 g de paraformaldehido son disueltos en 2 ml de trietanolamina y calentados a 110°C durante 20 horas. El tratamiento y la cromatografía se llevan a cabo tal como en el Ejemplo 3 y a partir de 1,5 g de producto bruto se obtienen 1,1 g de 1 β -ter-butoxi-7a β -metil-4-(3'-hexil-tio-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona pura en forma de aceite. $\epsilon_{250} = 12.500$. Banda de IR a 6,0 μ .

409966



0,56 g de 1β-ter-butoxi-7aβ-metil-4-(fenil-tio-metil)-
 5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona se disuelven en 10 ml de dimeto-
 xietano. A esto se añade la solución de 1,0 ml de acetilacetona
 y 60 mg de hidruro de sodio en 5 ml de dimetoxietano. Se mantie-
 ne durante 24 horas a reflujo y luego se trata del modo que se
 describe en el Ejemplo 4. Rendimiento bruto 0,6 g. La cromato-
 grafía sobre gel de sílice proporciona 0,35 g de 1β-ter-butoxi-
 7aβ-metil-4(3'-oxo-2'-acetil-butyl)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-
 5-ona en forma de aceite. Bandas de I.R. a 5,75 y 6,03 μ
 $\epsilon_{249} = 11.300 \int_{\alpha}^{\beta} \int_D^{20} = + 14^{\circ}$ (en cloroformo; c = 1%).

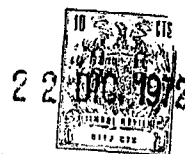
EJEMPLO 13

0,86 g de 1β-ter-butoxi-7aβ-metil-4(fenil-tio-metil)-
 5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona se disuelven en 15 ml de etilen-
 glicoldimetiléter y se añade una solución de 60 mg de hidruro de
 sodio en 1 g de éster etílico de ácido 7-cloro-3-oxo-6-octenoico
 y se agita a reflujo durante 16 horas. El tratamiento y la cro-
 matografía se efectúan tal como se describe en el Ejemplo 4.
 A partir de 1,6 g de producto bruto se obtienen 0,75 g de 1β-
 ter-butoxi-7aβ-metil-4(7'-cloro-3'-oxo-2'-etoxi-carbonil-6-
 octenil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona pura en forma de aceite.
 $\epsilon_{248} = 10.900$; $\epsilon_{311} = 1.360$. Bandas de IR a 5,75, 5,82 y 6,0 μ.

EJEMPLO 14

0,86 g de 1β-ter-butoxi-7aβ-metil-4(fenil-tio-metil)-
 5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona y 1 ml de éster etílico de ácido
 7,7-etilendioxi-3-oxo-octanoico y 60 mg de hidruro de sodio son

409966



5 disueltos en 15 ml de etilenglicoldimetiléter y se calienta a reflujo durante 16 horas. El tratamiento y la cromatografía se efectúan igual que en el Ejemplo 4. A partir de 1,5 g de rendimiento de producto bruto se obtienen 0,68 g de 1β-ter-

butoxi-7αβ-metil-4(7',7'-etilendioxi-3'-oxo-2'-etoxi-carbonil-octil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona pura en forma de aceite.
 $\epsilon_{249} = 10.800$; $\epsilon_{310} = 1.100$. Bandas de IR a 5,75, 5,80 y 6,0 μ . $[\alpha]_D^{20} = + 6^\circ$ (en cloroformo; c = 1%).

EJEMPLO 15

10 0,75 g de 1β-trimetilacetoxi-7αβ-metil-4-(fenil-tio-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona, 1 ml de éster dietílico de ácido malónico y 60 mg de hidruro de sodio son disueltos en 15 ml de etilenglicoldimetiléter y calentados a reflujo durante 20 horas. El tratamiento y la cromatografía se efectúan como en el Ejemplo 4. A partir de 1,5 g de producto bruto se ais-

15 lan 0,57 g de 1β-trimetilacetoxi-7αβ-metil-4(2',2'-bis-etoxicarbonil-etil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona oleosa y pura.

$\epsilon_{244} = 14.100$. Bandas de IR a 5,75 y 6,0 μ .

EJEMPLO 16

20 0,75 g de 1,1-(2',2'-dimetil-propilidendioxi)-7αβ-metil-4-(fenil-tio-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona, 1 ml de acetoacetato de etilo y 60 mg de hidruro de sodio son disueltos en 15 ml de etilenglicoldimetiléter y son calentados a reflujo durante 24 horas. El tratamiento y la cromatografía se efectúan igual que en el Ejemplo 4, y a partir de 1,5 g de

25 producto bruto se obtienen 0,35 g de 1,1-(2',2'-dimetil-pro-

- 22 - 409966



pilendioxi)-7a β -metil-4(3"-oxo-2"-etoxicarbonil-butil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona pura en forma de aceite. $\epsilon_{250} = 10.100$.
Bandas de IR a 5,75, 5,80 y 6,0 μ s

EJEMPLO 17

5 0,86 g de 1 β -ter-butoxi-7a β -metil-4(fenil-tio-metil)-
5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona, 1 ml de éster etílico de ácido
cianacético y 60 mg de hidruro de sodio se disuelven en 15 ml
de etilenglicoldimetiléter y se calienta a reflujo durante 24
horas. El tratamiento y la cromatografía se efectúan igual que
10 en el Ejemplo 4, y a partir de 1,2 g de producto bruto se obtie-
nen 0,59 g de 1 β -ter-butoxi-7a β -metil-4(2'-etoxicarbonil-2'-
ciano-etil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona oleosa y pura.
 $\epsilon_{249} = 10.600$. Bandas de IR a 5,75 y 6,0 μ .

EJEMPLO 18

15 0,86 g de 1 β -ter-butoxi-7a β -metil-4(fenil-tio-metil)-
5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona, 1 g de metil-sulfonil-2-propa-
nona y 60 mg de hidruro de sodio se calientan a reflujo durante
20 horas en 15 ml de etilenglicoldimetiléter. El tratamiento
y la cromatografía se llevan a cabo igual que en el Ejemplo 4
20 y a partir de 1,5 g de producto bruto se obtienen 0,5 g de
1 β -butoxi-7a β -metil-4(2'-metil-sulfonil-3'-oxo-butil)-5,6,7,7a-
tetrahidroindan-5-ona pura. $\epsilon_{250} = 11.100$. Bandas de IR a 5,8 y
6,0 μ .

EJEMPLO 19

25 0,86 g de 1 β -ter-butoxi-7a β -metil-4(1'-hexil-tio-metil)-



5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona, 1 ml de éster dietílico de ácido malónico y 60 mg de hidruro de sodio son disueltos en 15 ml de etilglicoldimetiléter y calentados a reflujo durante 20 horas. El tratamiento y la cromatografía se efectúan igual que en el Ejemplo 4, y a partir de 1,3 g de producto bruto se obtienen 0,5 g de 1β-ter-butoxi-7aβ-metil-4(2',2'-bis-etoxi-carbonil-etil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona pura en forma de aceite. $\xi_{248} = 11.200$. Bandas de IR a 5,80 y 6,0 μ . $[\alpha]_D^{20} = + 22^\circ$ (en cloroformo; c = 1%).

10 EJEMPLO 20

1,72 g de 1β-ter-butoxi-7aβ-metil-4-(fenil-tio-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona se disuelven en 30 ml de ácido acético y se añaden a la temperatura ambiente 0,7 ml de peróxido de hidrógeno al 30%. Se agrega agua, la mezcla de reacción se extrae por agitación con cloroformo y la fase en cloroformo se lava con lejía de sosa acuosa 2 N y con agua. Después del secado de la solución se separa el disolvente por destilación, el residuo se recristaliza en éter y se obtienen 1,1 g de 1β-ter-butoxi-7aβ-metil-4(fenil-sulfinil-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona de punto de fusión 121-125°C. $[\alpha]_D^{20} = + 186^\circ$ (en cloroformo; c = 1%).

EJEMPLO 21

Se disuelven 0,86 g de 1β-ter-butoxi-7aβ-metil-4-(fenil-tio-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona en 10 ml de dimetoxietano y a 0°C se añaden gota a gota 0,55 ml de ácido peracético al 40%, disueltos en 10 ml de dimetoxietano. El tratamiento



se efectúa tal como se describe en el Ejemplo 20, y se obtienen 0,75 g de 1 β -ter-butoxi-7a β -metil-4-(fenil-sulfinil-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona de punto de fusión 122-125°C.

EJEMPLO 22

5 Se disuelven 0,34 g de 1 β -ter-butoxi-7a β -metil-4-(fenil-tio-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona en 5 ml de dimetoxietano y 2 ml de agua y se agregan 0,2 g de N-bromosuccinimida, disueltos en 5 ml de dimetoxietano, con agitación. El tratamiento se efectúa tal como se describe en el Ejemplo 20, y se obtienen 0,28 g de 1 β -ter-butoxi-7a β -metil-4-(fenil-sulfinil-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona de punto de fusión 121-124°C.

EJEMPLO 23

15 8,60 g de 1 β -ter-butoxi-7a β -metil-4-(fenil-tio-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona son disueltos en 200 ml de éter y son mezclados a la temperatura ambiente con 9,0 g de ácido meta-cloroperbenzoico, disueltos en 150 ml de éter, y son dejados reposar durante 10 minutos. El disolvente se separa ampliamente por destilación en vacío, el residuo se recoge con un poco de metanol y con 50 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se agita durante 15 minutos. Luego la fase en éter es separada, es secada con sulfato de sodio y el disolvente es separado por destilación. El residuo se recoge en diisopropiléter, se enfría a 0°C y se obtienen 7,92 g de 1 β -ter-butoxi-7a β -metil-4-(fenil-sulfonil-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona de punto de fusión 131-132°C. $[\alpha]_D^{20} = + 56^{\circ}$ (en cloroformo; c = 1%).

409966



EJEMPLO 24

0,86 g de 1 β -ter-butoxi-7a β -metil-4-(fenil-tio-metil)-
5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona, disueltos en 10 ml de dimetoxie-
tano, se mezclan a la temperatura ambiente, gota a gota, con
5 una solución de 1,6 ml de ácido peracético al 40% en 10 ml de dime-
toxietano. Se trata del modo que se describe en el Ejemplo 1b
y después de recristalización en éter se obtienen 0,68 g de
1 β -ter-butoxi-7a β -metil-4-(fenil-sulfonil-metil)-5,6,7,7a-tetra-
hidroindan-5-ona de punto de fusión 132-133°C.

10 $[\alpha]_D^{20} = + 57^\circ$ (en cloroformo; c = 1%).

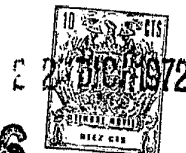
EJEMPLO 25

0,86 g de 1 β -ter-butoxi-7a β -metil-4-(fenil-tio-metil)-
5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona se disuelven en 20 ml de dimeto-
xietano y se añaden en dos porciones 4 ml de reactivo de Jones
15 (solución 8 N de óxido de cromo hexavalente en ácido sulfúrico
diluido). La mezcla de color amarillo es repartida entre agua
y cloroformo, la fase en cloroformo es extraída por agitación
con solución acuosa de bicarbonato de sodio y con solución sa-
turada de cloruro de sodio, es secada y concentrada por evapo-
20 ración. Después de recristalización en éter se obtienen 0,56
g de 1 β -ter-butoxi-7a β -metil-4-(fenil-sulfonil-metil)-5,6,7,7a-
tetrahidroindan-5-ona de punto de fusión 132-133°C.

EJEMPLO 26

Se disuelven 0,34 g de 1 β -ter-butoxi-7a β -metil-4-
25 (fenil-tio-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona en 5 ml de
dimetoxietano y se añaden 0,8 g de óxido de plomo tetravalente

409966



y 0,5 ml de ácido perclórico al 70%. La suspensión se agita durante una hora a la temperatura ambiente , se separa por filtración del producto no disuelto y se trata el producto filtrado del modo que se describe en el Ejemplo 1b. El rendimiento de

5 1β-ter-butoxi-7aβ-metil-4-(fenil-sulfonil-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona es de 0,31 g de punto de fusión 131-133°C.

EJEMPLO 27

Una mezcla de 3,12 g de 1β-acetoxi-7aβ-metil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona, 1,2 g de paraformaldehído, 2,5 ml de tigi

10 fenol y 6 ml de trietanolamina se calienta durante dos horas a 110°C. Después del enfriamiento se recoge la mezcla de reacción en cloroformo, se extrae por agitación con lejía de sosa acuosa 2 N y con agua, se seca la fase orgánica y se separa el disolvente por destilación. Se obtienen 5,0 g de un aceite de color

15 amarillo. Este es cromatografiado sobre gel de sílice mediante gradientes de hexano-acetato de etilo y se obtienen 3,6 g de 1β-acetoxi-7aβ-metil-4-(fenil-tio-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona en forma de aceite. $[\alpha]_D^{20} = + 24^\circ$ (en cloroformo; c = 1%). Bandas de IR a 5,8u, 6,0 u, 7,6u y 8,8u.

20 EJEMPLO 28

2,0 g de 1β-acetoxi-7aβ-metil-4-(fenil-tio-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona se disuelven en 25 ml de dimetoxietano y a 5-10°C se añade una solución de 1,5 ml de ácido peracético al 40% en 5 ml de dimetoxietano. Se trata del modo que

25 se describe en el Ejemplo 20 y se aísla un aceite de color amarillo claro, que es cromatografiado sobre gel de sílice mediante



gradientes de hexano/acetato de etilo. Se obtienen 1,4 g de 1 β -acetoxi-7 α β -metil-4-(fenil-sulfonil-metil)-5,6,7,7 α -tetrahidroindan-5-ona en forma de aceite. $[\alpha]_D^{20} = + 13^\circ$ (en cloroformo; c = 1%). Bandas de IT a 5,8 μ , 6,0 μ , 7,6 μ y 8,8 μ .

5 EJEMPLO 29

500 mg de 1 β -hidroxi-7 α β -metil-4-(fenil-tio-metil)-5,6,7,7 α -tetrahidroindan-5-ona son disueltos en 10 ml de dimetoxietano y son mezclados a la temperatura ambiente con 1,1 ml de ácido peracético al 40% en 5 ml de dimetoxietano. El tratamiento se efectúa tal como se describe en el Ejemplo 20 y después de recristalización en éter se obtienen 420 mg de 1 β -hidroxi-7 α β -metil-4-(fenil-sulfonil-metil)-5,6,7,7 α -tetrahidroindan-5-ona de punto de fusión 125-126° C. $[\alpha]_D^{20} = + 72^\circ$ (en cloroformo; c = 1%).

15

EJEMPLO 30

Se disuelven 0,45 g de 1 β -ter-butoxi-7 α -metil-4-(hexil-tio-metil)-5,6,7,7 α -tetrahidroindan-5-ona en 10 ml de dimetoxietano y se añaden a la temperatura ambiente 0,8 ml de ácido peracético al 40% en 5 ml de dimetoxietano. El tratamiento se efectúa tal como se describe en el Ejemplo 20 y después de recristalización en hexano se aislan 0,42 g de 1 β -ter-butoxi-7 α β -metil-4-(hexil-sulfonil-metil)-5,6,7,7 α -tetrahidroindan-5-ona de punto de fusión 51-54,5°C. $[\alpha]_D^{20} = + 22^\circ$ (en cloroformo; c = 1%).

20

25 EJEMPLO 31

93 mg de 1 β -trimetilacetoxi-7 α β -metil-4-(fenil-tio-



metil)-5,6,7,7a-tetrahydroindan-5-ona se disuelven en 2 ml de dimetoxietano y a la temperatura ambiente se añaden 0,3 ml de ácido peracético al 40% en 2 ml de dimetoxietano. El tratamiento se efectúa tal como se describe en el Ejemplo 20 y después de recristalización en éter se obtienen 80 mg de 1 β -trimetil acetoxi-7a β -metil-4-(fenil-sulfonil-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona de punto de fusión 158-159°C.

EJEMPLO 32

1,32 g de 1,1-(2',2'-dimetil-propilendioxi)-8a β -metil-1,2,3,4,8,8a-hexahidro-6[7H]-naftalenona, 0,6 ml de fenilmercaptano y 0,15 g de paraformaldehído son calentados a 110°C durante 16 horas en 2 ml de trietanolamina. El tratamiento y la cromatografía se efectúan como en el Ejemplo 2. A partir de 2,0 g de producto bruto se obtienen 1,23 g de 1,1-(2',2'-dimetil-propilendioxi)-8a β -metil-5-(fenil-tio-metil)-1,2,3,4,8,8a-hexahidro-6[7H]-naftalenona pura. $\epsilon_{245} = 11.000$. Banda de IR a 6,0 μ .

EJEMPLO 33

193 mg de 1,1-(2',2'-dimetil-propilendioxi)-8a β -metil-5-(fenil-tio-metil)-1,2,3,4,8,8a-hexahidro-6[7H]-naftalenona se disuelven en 4 ml de dimetoxietano y a la temperatura ambiente se añaden 0,6 ml de ácido peracético al 40% en 2 ml de dimetoxietano. El tratamiento se lleva a cabo tal como se describe en el Ejemplo 24 y después de recristalización en acetato de etilo se obtienen 120 mg de 1,1-(2',2'-dimetil-propilendioxi)-



8a β -metil-5-(fenil-sulfonil-metil)-1,2,3,4,8,8a-hexahidro-
6[7H]-naftalenona de punto de fusión 220-222°C. $[\alpha]_D^{20} =$
-8° (en cloroformo; c = 1%).

EJEMPLO 34

5 290 mg de 1,1-(2',2'-dimetil-propilendioxi)-7a β -etil-
4-(fenil-tio-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona se disuel-
ven en 5 ml de dimetoxietano y se agregan 0,7 ml de ácido pera-
cético al 40%, en 2 ml de dimetoxietano. Después de tratamien-
to tal como se describe en el Ejemplo 20, tras recristaliza-
10 ción en diisopropiléter se obtienen 190 mg de 1,1-(2',2'-dime-
tilpropilendioxi)-7a β -etil-4-(fenil-sulfonil-metil)-5,6,7,7a-te-
trahidroindan-5-ona de punto de fusión 178-180°C.

EJEMPLO 35

15 0,56 g de 1 β -ter-butoxi-7a β -metil-5,6,7,7a-tetrahidroin-
dan-5-ona, 0,44 g de fenil-hidroxi-metil-sulfona y 2 ml de trie-
tanolamina se calientan con agitación en una atmósfera de nitró-
geno durante 16 horas a 100°C. Después del enfriamiento, la mez-
cla de reacción se reparte entre éter y agua, la fase en éter
se seca y el disolvente se evapora en vacío. El residuo es cro-
20 matografiado sobre gel de sílice mediante gradientes de hexa-
no/acetato de etilo y después de recristalización en éter se
obtienen 0,24 g de 1 β -ter-butoxi-7a β -metil-4-(fenil-sulfonil-
metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona de punto de fusión
133-134°C. $[\alpha]_D^{20} = + 56°$ (en cloroformo; c = 1%).



EJEMPLO 36

0,52 g de 1 β -acetoxi-7 α β -metil-5,6,7,7 α -tetrahidroindan-5-ona, 0,44 g de fenil-hidroxi-metil-sulfona y 2 ml de trietanolamina se disuelven en 2 ml de dimetilformamida y se agita durante 2 horas bajo nitrógeno a 110°C. Luego se trata del modo que se describe en el Ejemplo 35 y después de cromatografía se obtienen 0,35 g de 1 β -acetoxi-7 α β -metil-4-(fenil-sulfonil-metil)-5,6,7,7 α -tetrahidroindan-5-ona en forma de aceite.

$$[\alpha]_D^{20} = -19^\circ \text{ (en cloroformo; } c = 1\%).$$

10 EJEMPLO 37

Se disuelven 0,36 g de 1 β -ter-butoxi-7 α β -metil-4-(fenil-sulfinil-metil)-5,6,7,7 α -tetrahidroindan-5-ona en 3 ml de dimetoxietano. A esto se añade una solución de 0,5 ml de acetoacetato de etilo y 50 mg de hidruro de sodio en 2 ml de dimetoxietano y se agita durante una hora a 20°C y durante 2 horas a 50°C bajo nitrógeno. Esta solución es recogida en éter y separada por lavado con solución saturada de cloruro de sodio. Después de evaporación del disolvente se obtienen 0,32 g de 1 β -ter-butoxi-7 α β -metil-4-(3'-oxo-2'-etoxi-carbonil-butil)-5,6,7,7 α -tetrahidroindan-5-ona en forma de aceite. $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$ (en cloroformo; $c = 1\%$). Bandas de IR a 5,75/ μ , 5,80/ μ , 6,0/ μ .

EJEMPLO 38

Se disuelven 0,38 g de 1 β -ter-butoxi-7 α β -metil-4-(fenil-sulfonil-metil)-5,6,7,7 α -tetrahidroindan-5-ona y 0,5 ml de éster dietílico de ácido malónico en 5 ml de dimetoxietano y se agregan 50 mg de hidruro de sodio. Se agita bajo nitrógeno



durante una hora a 20°C y durante una media hora a 50°C. Después de tratamiento como en el Ejemplo 37 se obtienen 0,35 g de 1β-ter-butoxi-7aβ-metil-4-(2',2'-bis-etoxi-carbonil-etil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona en forma de un aceite.

5 $[\alpha]_D^{20} = + 22^\circ$ (en cloroformo; c = 1%). Bandas de IR a 5,75,μ y 6,0,μ.

EJEMPLO 39

0,73 g de 1β-acetoxi-7aβ-metil-4-(fenil-sulfonil-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona y 1 ml de acetoacetato de etilo son disueltos en 5 ml de dimetoxietano y mezclados con 100 mg de hidruro de sodio. Esta solución se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente bajo nitrógeno y después de tratamiento como en el Ejemplo 37 se obtienen 0,62 g de 1β-acetoxi-7aβ-metil-4-(3'-oxo-2'-etoxicarbonil-butil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona en forma de un aceite. Bandas de IR a 5,75,μ, 5,80,μ, 6,0,μ.

EJEMPLO 40

0,38 g de 1β-ter-butoxi-7aβ-metil-4-(fenil-sulfonil-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona, 0,20 g de 2-metil-acetoacetato de etilo y 25 mg de hidruro de sodio son disueltos en 5 ml de dimetoxietano y son agitados durante 2 horas bajo nitrógeno a 20°C y durante 2 horas más a 50°C. La solución es tratada como en el Ejemplo 37 y se obtienen 0,34 g de 1β-ter-butoxi-7aβ-metil-4-(3'-oxo-2'-metil-2'-etoxicarbonil-butil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona en forma de un aceite.

25 $[\alpha]_D^{20} = + 48^\circ$ (en cloroformo; c = 1%). Bandas de IR a 5,75,μ



409966

5,80 μ , 6,0 μ .

EJEMPLO 41

Se disuelven 0,38 g de 1 β -ter-butoxi-7a β -metil-4-
(fenil-sulfonil-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona, 0,30 g
5 de éster etílico de ácido 7-cloro-3-oxo-6-octenoico y 25 mg de
hidruro de sodio en 5 ml de dimetoxietano y se agita bajo ni-
trógeno durante 2 horas a 20°C y durante 2 horas más a 50°C.
El tratamiento se efectúa tal como se describe en el Ejemplo
37 y se obtienen 0,41 g de 1 β -ter-butoxi-7a β -metil-4-(7'-cloro-
10 3'-oxo-2'-etoxicarbonil-6'-octenil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-
5-ona en forma de aceite. $[\alpha]_D^{20} = + 13^\circ$ (en cloroformo;
c = 1%). Bandas de IR a 5,75 μ , 5,82 μ , 6,0 μ .

EJEMPLO 42

Se disuelven 0,38 g de 1 β -ter-butoxi-7a β -metil-4-
15 (fenil-sulfonil-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona, 0,30 g
de éster etílico de ácido 7,7-etilendioxi-3-oxo-octanoico y 25
mg de hidruro de sodio en 5 ml de dimetoxietano y se agita ba-
jo nitrógeno durante 2 horas a 20°C y durante 2 horas más a
50°C. Después de tratamiento tal como se describe en el Ejem-
20 plo 37, se aislan 0,42 g de 1 β -ter-butoxi-7a β -metil-4-(7',7'-
etilendioxi-3'-oxo-2'-etoxicarbonil-octil)-5,6,7,7a-tetrahidroin-
dan-5-ona en forma de un aceite. $[\alpha]_D^{20} = + 6^\circ$ (en cloroformo;
c = 1%). Bandas de IR a 5,76 μ , 5,80 μ y 6,0 μ .

EJEMPLO 43

25

2,1 g de hidruro de sodio al 80% son liberados de aceite



bajo nitrógeno por lavado con pentano anhidro y son secados en vacío. Bajo nitrógeno se añaden gota a gota 40 ml de dimetilsulfóxido absoluto y se calienta durante 2,5 horas bajo agitación a 60-65°C. La solución es diluída con 15 ml de tetrahidrofurano absoluto y a 5-10°C se mezcla con 7,5 g de éster etílico de ácido 5,5-fenilendioxi-hexanoico destilado en 15 ml de tetrahidrofurano absoluto. La mezcla se agita durante 30 minutos a 20°C y durante 30 minutos a 50°C, luego se enfría en baño de hielo y se mezcla con agua. Con ácido clorhídrico acuoso se acidifica a pH 3-4, la mezcla se extrae con cloroformo, la fase en cloroformo se seca y se concentra por evaporación en vacío. El producto bruto es filtrado sobre un poco de gel de sílice, eluyéndose las impurezas con hexano/acetato de etilo 1:1 y el compuesto deseado con metanol. Después de recristalización en diisopropiléter se obtienen 5,4 g de metil-(6,6-fenilendioxi-2-oxo-heptil)-sulfóxido de punto de fusión 69-70,5°C.

0,38 g de 1β-ter-butoxi-7αβ-metil-4-(fenil-sulfonil-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona, 0,35 g de metil-(6,6-fenilendioxi-2-oxo-heptil)-sulfóxido y 25 mg de hidruro de sodio se disuelven en 5 ml de dimetoxietano y se agita bajo nitrógeno durante una hora a la temperatura ambiente y durante 2 horas más a 50°C. Después de tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 37, se obtienen 0,45 g de 1β-ter-butoxi-7αβ-metil-4-(7',7'-fenilendioxi-3'-oxo-2'-metil-sulfinil-octil)-5,6,7,7e-tetrahidroindan-5-ona. Bandas de IR a 5,80/μ, 6,0/μ, 6,75/μ, 8,1/μ y 9,7-9,8/μ.

EJEMPLO 44

Una solución de 0,29 g de metil-(6,6-fenilendioxi-2-oxo-



heptil)-sulfóxido en 5 ml de dimetoxietano son mezclados a la temperatura ambiente con 0,45 ml de ácido peracético al 40%. Luego la mezcla de reacción se recoge en agua y cloroformo, la fase orgánica se separa, se lava con solución acuosa de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en vacío. El residuo es recristalizado en diisopropiléter y proporciona 0,25 g de metil-(6,6-fenilendioxi-2-oxo-heptil)-sulfona de punto de fusión 70-71°C.

Una solución de 0,38 g de 1β-ter-butoxi-7aβ-metil-4-(fenil-sulfonil-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona, 0,40 g de metil-(6,6-fenilendioxi-2-oxo-heptil)-sulfona y 25 mg de hidruro de sodio en 5 ml de dimetoxi es agitada durante una hora a la temperatura ambiente y a continuación durante 2 horas a 50°C. La mezcla de reacción es tratada tal como se describe en el Ejemplo 37 y se obtienen 0,43 g de 1β-ter-butoxi-7aβ-metil-4-(7',7'-fenilendioxi-3'-oxo-2'-metil-sulfonil-octil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona en forma de aceite. $[\alpha]_D^{20} = + 17^\circ$ (0,45% en cloroformo).

EJEMPLO 45

130 mg de una dispersión al 55% de hidruro de sodio en aceite son lavados con dimetoxietano absoluto hasta quedar libres de aceite, son mezclados con 1,4 g de fenilnitrometano y son incorporados en una solución de 1,0 g de 1β-acetoxi-7aβ-metil-4-(fenil-tio-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona en 15 ml de dimetoxietano. La mezcla se calienta a reflujo durante 24 horas, se deja enfriar y se diluye con 10 ml de cloroformo.



Luego la mezcla de reacción se lava con lejía de sosa 1 N y con agua, la fase orgánica se seca y se concentra en vacío. Se obtienen 1,0 g de 6-nitro-17 β -acetoxi-9,10-seco-1,3,5(10), 8(14)-estratetraen-9-ona en forma de aceite. IR : bandas a 5,75/ μ , 6,0/ μ , 6,4/ μ y 7,3/ μ . $[\alpha]_D^{20} = -7,1^{\circ}$ (en cloroformo; c = 1).

EJEMPLO 46

470 mg de una dispersión al 55% de hidruro de sodio en aceite son lavados con dimetoxietano absoluto hasta quedar libres de aceite, son mezclados con 8,8 g de éster etílico de ácido meta-metoxi-fenil-acético y son agregados a una solución de 3,3 g de 1 β -acetoxi-7 α β -metil-4(fenil-tio-metil)-5,6,7,7 α -tetrahidroindan-5-ona. La mezcla se calienta durante 16 horas a reflujo y se trata tal como se describe en el Ejemplo 45. El producto bruto obtenido es purificado por cromatografía en capa delgada preparativa y proporciona 1,7 g de 3-metoxi-17 β -acetoxi-6-etoxicarbonil-9,10-seco-1,3,5(10), 8(14)-estratetraen-9-ona en forma de aceite. IR : bandas a 5,75/ μ y 6,0/ μ . $[\alpha]_D^{20} = +11,5^{\circ}$ (en cloroformo; c = 1).

EJEMPLO 47

140 mg de dispersión de hidruro de sodio en aceite son mezclados en 5 ml de tetrahidrofurano con 2,2 g de éster etílico de ácido meta-metoxifenilacético y son añadidos a una solución de 1,0 g de 1 β -ter-butiloxi-7 α β -metil-4-(fenil-tio-metil)-5,6,7,7 α -tetrahidroindan-5-ona en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se calienta durante 16 horas a reflujo, se trata tal



5 como se describe en el Ejemplo 45, y se obtienen 500 mg de 3-metoxi-17 β -ter-butiloxi-6-etoxicarbonil-9,10-seco-1,3,5(10),8(14)-estratetraen-9-ona en forma de aceite. IR : bandas a 5,75/ μ y 6,0/ μ . $[\alpha]_D^{21} = + 35,4^{\circ}$ (en cloroformo; c = 1).

EJEMPLO 48

10 2,0 g de cianuro de meta-metoxibencilo son hechos reaccionar, tal como se describe en el Ejemplo 46, con hidru- ro de sodio y 1,0 g de 1 β -acetoxi-7a β -metil-4-(fenil-tio-metil)- 5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona, son tratados, y se obtienen 0,58 g de 3-metoxi-17 β -acetoxi-6-ciano-9,10-seco-1,3,5(10), 8(14)-estratetraen-9-ona en forma de aceite. IR : bandas a 4,45/ μ , 5,75/ μ y 6,0/ μ . $[\alpha]_D^{20} = + 10,2^{\circ}$ (en cloroformo; c = 1).

15 EJEMPLO 49

20 2,0 g de cianuro de meta-metoxibencilo son hechos reac- cionar, tal como se describe en el Ejemplo 46, con hidru- ra de sodio y 1,0 g de 1 β -ter-butiloxi-7a β -metil-4(fenil-tio-metil)- 5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona, son tratados y se obtienen 0,37 g de 3-metoxi-17 β -ter-butiloxi-6-ciano-9,10-seco-1,3,5(10), 8(14)-estratetraen-9-ona en forma de aceite. IR : bandas a 4,45/ μ y 6,0/ μ . $[\alpha]_D^{20} = + 31,9^{\circ}$ (en cloroformo; c = 1).

EJEMPLO 50

2,0 g de cianuro de 3,4-dimetoxibencilo son hechos



reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 46, con hidruro de sodio y 1,0 g de 1 β -acetoxi-7 $\alpha\beta$ -metil-4(fenil-tio-metil)-5,6,7,7 α -tetrahidroindan-5-ona, son tratados, y se obtienen 0,48 g de 2,3-dimetoxi-17 β -acetoxi-6-ciano-9,10-seco-1,3,5(10), 8(14)-estratetraen-9-ona en forma de aceite. IR : bandas a 4,45 μ , 5,75 μ y 6,0 μ . $[\alpha]_D^{20} = + 11^\circ$ (en cloroformo; c = 1).

EJEMPLO 51

Una solución de 0,22 g de cianuro de 3,4-dimetoxiben- cilo en 3 ml de dimetoxietano absoluto es mezclada con 50 mg de una dispersión al 80% de hidruro de sodio en aceite y es agita- da hasta la terminación del desprendimiento de hidrógeno, la mezcla es luego mezclada con una solución de 0,47 g de 1 β -ter- butiloxi-7 $\alpha\beta$ -metil-4-(fenil-sulfonil-metil)-5,6,7,7 α -tetrahi- droindan-5-ona en 5 ml de dimetoxietano y se agita durante 1,5 horas a la temperatura ambiente.

La mezcla de reacción es tratada, tal como se describe en el Ejemplo 46, y se obtienen 0,21 g de 2,3-dimetoxi-17 β -ter- butiloxi-6-ciano-9,10-seco-1,3,5(10), 8(14)-estratetraen-9-ona en forma de aceite. IR : bandas a 4,45 μ y 6,0 μ . $[\alpha]_D^{21} = + 23^\circ$ (en cloroformo; c = 1).

EJEMPLO 52

La reacción descrita en el Ejemplo 51 se puede llevar a cabo también utilizando 1 β -ter-butiloxi-7 $\alpha\beta$ -metil-4(fenil- sulfonil-metil)-5,6,7,7 α -tetrahidroindan-5-ona en lugar de 1 β -ter-butiloxi-7 $\alpha\beta$ -metil-4(fenil-sulfonil-metil)-5,6,7,7 α -te-



trahidroindan-5-ona, cuando el tiempo de reacción es prolongado hasta 4 horas.

EJEMPLO 53

Una solución de 0,71 g de éster metílico de ácido
5 3,5-dimetoxi-fenilacético y 0,13 g de una dispersión al 80%
de hidruro de sodio en aceite en 6 ml de dimetoxietano absoluto
se mezcla con 1,27 g de 1 β -ter-butiloxi-7a β -metil-4(fenil-
sulfonil-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona - disueltos en
15 ml de dimetoxietano absoluto - y la mezcla se agita durante
10 2 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción es
tratada tal como se describe en el Ejemplo 45, y se obtienen
0,46 g de 1,3-dimetoxi-17 β -ter-butiloxi-6-metoxicarbonil-9,10-
seco-1,3,5(10), 8(14)-estratetraen-9-ona. IR : bandas a 5,75 μ ,
y 6,0 μ .

15 EJEMPLO 54

Una solución de 0,67 g de cianuro de 3,5-dimetoxi-
bencilo y 150 mg de una dispersión al 80% de hidruro de sodio
en aceite es añadida a 1,41 g de 1 β -ter-butiloxi-7a β -metil-4
(fenil-sulfonil-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona - disuel-
20 ta en 15 ml de dimetoxietano - y la mezcla es agitada a la tem-
peratura ambiente durante 2 horas.

La mezcla de reacción es tratada tal como se describe
en el Ejemplo 52, y se obtienen 0,74 g de 1,3-dimetoxi-17 β -
ter-butiloxi-6-ciano-9,10-seco-1,3,5(10), 8(14)-estratetraen-9-
25 ona en forma de aceite. IR : bandas a 6,0 μ , 6,2 μ y 6,8 μ .



$$[\alpha]_D^{20} = + 51^\circ \text{ (en cloroformo; } c = 1 \text{)}.$$

EJEMPLO 55

Una mezcla de 1,11 g de 1 β -acetoxi-8a β -metil-
1,2,3,4,8,8a-hexahidro-6(7H)-naftalen-ona, 0,6 ml de tiofenol,
5 0,15 g de paraformaldehido y 2 ml de trietanolamina es calenta-
da a 110°C bajo nitrógeno durante 2 días. La mezcla se deja
enfriar y se vierte en 5 ml de lejía de sosa 2 N. Luego se ex-
trae con cloroformo, la fase en cloroformo se lava, se seca
y se concentra en vacío. El residuo es cromatografiado sobre
10 gel de sílice y se obtienen 0,72 g de 1 β -acetoxi-8a β -metil-5(fenil-
tio-metil)-1,2,3,4,8,8a-hexahidro-6(7H)-naftalen-ona en forma de
aceite.

EJEMPLO 56

0,75 g de 1 β -acetoxi-8a β -metil-5-(fenil-tio-metil)-
15 1,2,3,4,8,8a-hexahidro-6(7H)-naftalen-ona son disueltos en 10
ml de dimetoxietano, son mezclados con 1 ml de ácido paracético
al 40% y son conservados durante 10 minutos a la temperatura
ambiente. Luego la mezcla de reacción se diluye con cloroformo,
se lava con solución de bicarbonato de sodio, se seca y se con-
20 centra en vacío. El residuo es recristalizado en éter y se ob-
tienen 0,39 g de 1 β -acetoxi-8a β -metil-5-(fenil-sulfonil-metil)-
1,2,3,4,8,8a-hexahidro-6(7H)-naftalen-ona de punto de fusión:
97-98°C.

EJEMPLO 57

25 150 mg de cianuro de 3-metoxi-bencilo, 40 mg de dis-



persión al 80% de hidruro de sodio en aceite y 0,38 g de 1β-acetoxi-8aβ-metil-5-(fenil-sulfonil-metil)-1,2,3,4,8,8a-hexahidro-6(7H)-naftalén-ona, tal como se describe en el Ejemplo 51, son hechos reaccionar, son tratados y se obtienen 82 mg de

5 3-metoxi-17aβ-acetoxi-6-ciano-9,10-seco-D-homo-1,3,5(10), 8(14)-estratetraen-9-ona en forma de aceite. IR : bandas a 5,75/μ, 6,0/μ, 6,2/μ y 6,8/μ.

EJEMPLO 58

1,18 g de 1β-ter-butiloxi-7aβ-etil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona son mezclados con 0,15 g de paraformaldehido, 0,6 ml de

10 tiofenol y 2 ml de trietanolamina y son calentados durante 12 horas a 90°C bajo nitrógeno. Luego se añaden a la mezcla nuevamente 0,6 ml de tiofenol y 0,15 g de paraformaldehido y se calienta durante 5 horas más a 90°C.

15 La mezcla de reacción es tratada tal como se describe en el Ejemplo 55, el producto bruto obtenido es purificado por cromatografía, y se obtienen 1,05 g de 1β-ter-butiloxi-7aβ-etil-4-(fenil-tio-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona en forma de aceite. $[\alpha]_D^{20} = + 26^\circ$ (en cloroformo; c = 1).

20 EJEMPLO 59

0,85 g de 1β-ter-butiloxi-7aβ-etil-4(fenil-tio-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona son oxidados tal como se describe en el Ejemplo 51, y se obtienen 0,48 g de 1β-ter-butiloxi-7aβ-etil-4-(fenil-sulfonil-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona de punto de fusión 128°C. $[\alpha]_D^{20} = + 42^\circ$ (en cloroformo; c = 1).

25



177 mg de cianuro de 3,5-dimetoxibencilo, 40 mg de dispersión al 80% de hidruro de sodio en aceite y 0,39 g de 1 β -ter-butiloxi-7a β -etil-4-(fenil-sulfonil-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona, son hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 52, son tratados y se obtienen 63 mg de 1,3-dimetoxi-17 β -ter-butiloxi-18-metil-9,10-seco-1,3,5(10),8(14)-estratetraen-9-ona en forma de aceite. IR : bandas a 6,0 μ , 6,2 μ y 6,8 μ . $[\alpha]_D^{20} = + 33^\circ$ (en cloroformo; c = 1).

EJEMPLO 60

0,67 g de 1 β -acetoxi-7a β -metil-4(fenil-tio-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona, son hechos reaccionar, tal como se describe en el Ejemplo 45, con 2,0 g de bencilmetilsulfona y con 100 mg de dispersión al 50% de hidruro de sodio en aceite, y son tratados. Se obtienen 67 mg de 17 β -acetoxi-6-metil-sulfonil-9,10-seco-1,3,5(10),8(14)-estratetraen-9-ona. $[\alpha]_D^{20} = + 23^\circ$ (en cloroformo; c = 1). IR : bandas a 5,75 μ , 6,0 μ , 7,65 μ y 8,7 μ .

EJEMPLO 61

Una solución hirviendo de 15,1 g de 3-metoxi-benzaloxima, 2,0 g de urea, 98 g de hidrogenofosfato disódico dihidratado en 200 ml de acetonitrilo es mezclada en el espacio de 75 minutos con una solución de 6,4 ml de peróxido de nitrógeno al 77% y 34 ml de anhídrido de ácido trifluoracético en 50 ml de acetonitrilo. Luego la mezcla se calienta durante una hora más a reflujo, se deja enfriar, se vierte en 400 ml de agua y



se extrae con cloruro de metileno. La fase en cloruro de metileno es lavada, secada y concentrada en vacio hasta sequedad. El residuo es cromatografiado sobre una columna de gel de sílice, y se obtienen 6,3 g de 3-metoxi-fenil-nitrometano en forma de aceite.

5

1,0 g de 1β-acetoxi-7aβ-metil-4(fenil-tio-metil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona es hecha reaccionar, tal como se describe en el Ejemplo 45, con 1,5 g de 3-metoxifenil-nitrometano y 145 mg de dispersión al 50% de hidruro de sodio en aceite y es tratada. Se obtienen 0,82 g de 3-metoxi-17β-acetoxi-6-nitro-9,10-seco-1,3,5(10), 8(14)-estratetraen-9-ona. IR : bandas a 5,75/μ, 6,0/μ, 6,4/μ y 7,3/μ. [α]_D²⁰ = -22° (en cloroformo; c = 1).

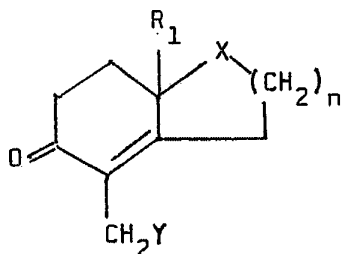
10

-----N O T A-----

15

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

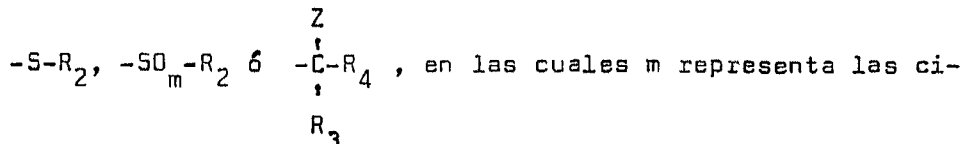
1.- Procedimiento para la preparación de derivados de bicicloalcano de la fórmula general I



(I),

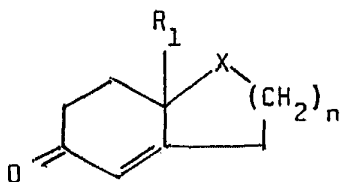
20

en donde n significa las cifras 1 ó 2; R, significa un grupo alcohol inferior; X significa un grupo carbonilo libre o cetalizado o un grupo hidroximetileno libre, esterificado o eterificado; e Y significa las agrupaciones



5 fras 1 ó 2; R_2 representa un grupo alcoholo, arilo o aralcoholo; R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior; R_4 representa un grupo alcóxicarbonilo, un grupo acilo o fenilo eventualmente sustituido; y Z representa un grupo nitrilo, un grupo nitro, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo acilo inferior, un grupo alcoholosulfinilo inferior o un grupo alcoholosulfonilo inferior, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II

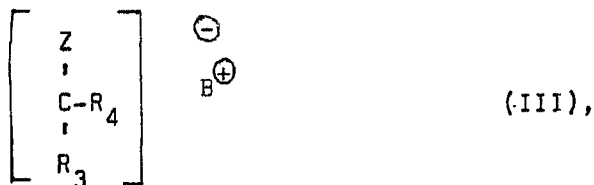
10



(II),

en donde n, X y R_1 poseen los mismos significados que en la fórmula I, con formaldehído y un mercaptano o un ácido sulfínico, los tioéteres de la fórmula general I se oxidan en caso deseado para formar los sulfóxidos o sulfonas de la fórmula general I, y en caso deseado los tioéteres, sulfóxidos o sulfonas de la

15 fórmula general I se condensan con una sal de la fórmula general III



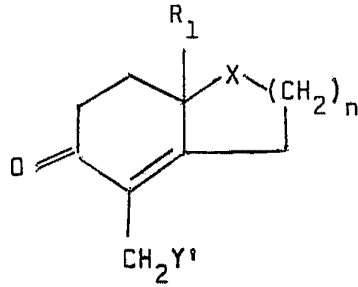
en donde Z, R_3 y R_4 poseen los significados arriba citados y B^{\oplus}



representa un catión de metal alcalino, de metal alcalino-térreo o de amonio cuaternario.

2.- Procedimiento para la preparación de derivados de bicicloalcano de la fórmula general Ia

5



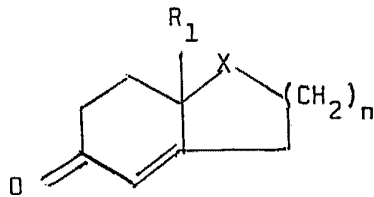
(Ia),

en donde n, R₁ y X poseen los mismos significados que en la reivindicación 1 e Y' representa las agrupaciones -SR₂ o

10

$\begin{matrix} Z \\ | \\ -CH-COR' \end{matrix}$, en donde R₂ y Z poseen los mismos significados que en la reivindicación 1 y R' representa un grupo alcoxi inferior o un grupo alcohol o alqueno eventualmente sustituido, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II

15



(II),

en donde n, X y R₁ poseen los mismos significados que en la fórmula I, con formaldehído y un mercaptano o un ácido sulfínico, y en caso deseado los tioéteres de la fórmula general Ia se

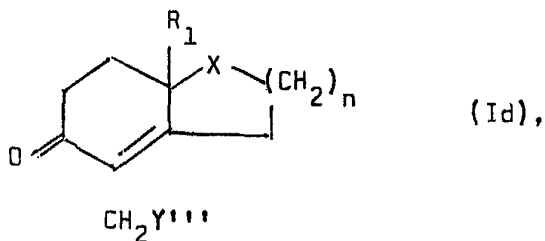
20

condensan con una sal de la fórmula general IIIa

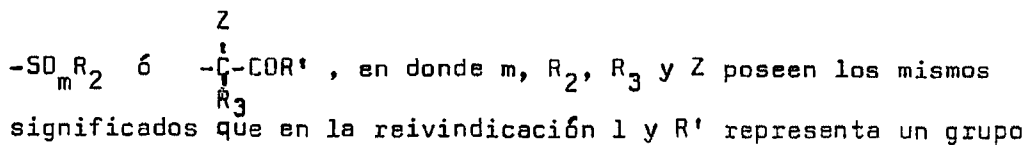


5 en donde Z y R' poseen los significados arriba citados y B⁺ representa un catión de metal alcalino, de metal alcalino-térreo o de amonio cuaternario.

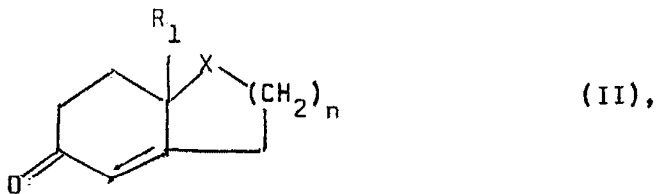
3.- Procedimiento para la preparación de derivados de bicicloalcano de la fórmula general Id



10 en donde n, R₁ y X poseen los mismos significados que en la reivindicación 1, e Y''' representa las agrupaciones



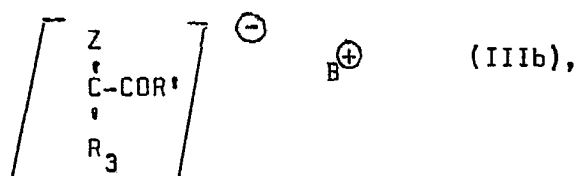
15 alcoxi inferior o un grupo alcoholilo o alquenilo eventualmente sustituido, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II



20

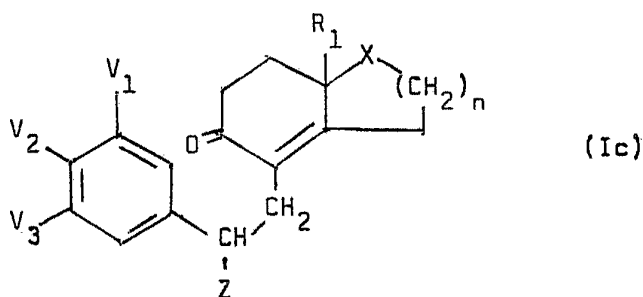


en donde n, X y R₁ poseen los mismos significados que en la fórmula I, con formaldehído y un mercaptano o un ácido sulfínico, los tioéteres de la fórmula general Id se oxidan eventualmente para formar los sulfóxidos o sulfonas de la fórmula general Id, y en caso deseado los sulfóxidos o sulfonas de la fórmula general Id se condensan con una sal de la fórmula general IIIb

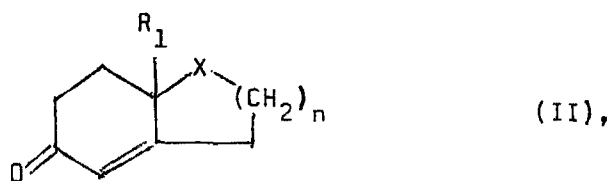


en donde Z, R₃ y R' poseen los significados arriba citados y B⁺ representa un catión de metal alcalino, de metal alcalino-térreo o de amonio cuaternario.

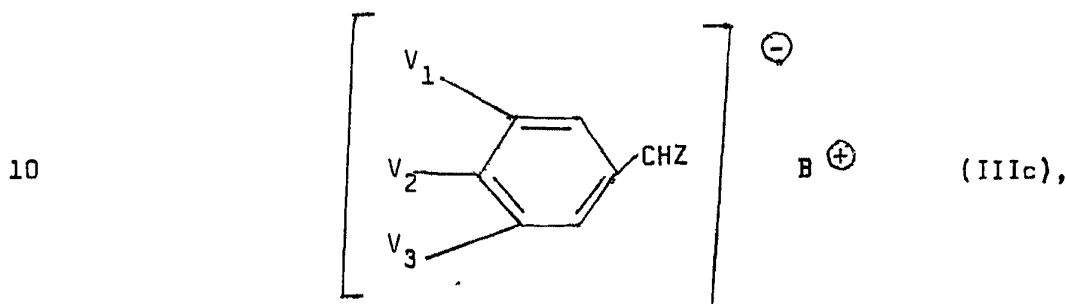
4.- Procedimiento para la preparación de derivados de bicicloalcano de la fórmula general Ic



en donde n, R₁ y Z poseen los mismos significados que en la reivindicación 1, y V₁, V₂ y V₃ representan un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo aciloxi inferior, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II



5 en donde n, R₁ y X poseen los significados arriba citados, con formaldehído y un mercaptano o un ácido sulfínico, en caso deseado se oxidan los tioéteres para formar los correspondientes sulfóxidos o sulfonas, y los tioéteres, sulfóxidos o sulfonas así obtenidos se condensan con un compuesto bencílico de la fórmula general IIIc



en donde V₁, V₂, V₃ y Z poseen los significados arriba citados y B⁺ representa un catión de metal alcalino, de metal alcalino-térreo o de amonio cuaternario.

15 **5.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BICICLOALCANO.**

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

Madrid, 22 DIC. 1972

CARLOS FERNÁNDEZ CANDELAS

1^o 1^a