

415399



F. C. 6-6-75

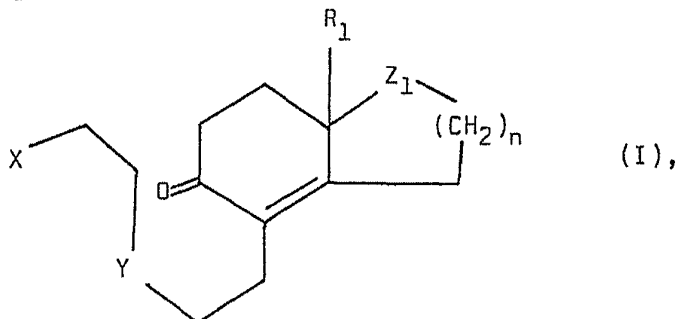
Int. Cl.º: C07C

415399

MEMORIA DESCRIPTIVA  
 de una Patente de Invención a nombre de:  
 SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de nacionali-  
 dad alemana, domiciliada en l Berlin 65,  
 Müllerstrasse 170-172 y 4619 Bergkamen,  
 Waldstrasse 14, (ALEMANIA); por: "PROCE-  
 DIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS  
 DE BICICLOALCANO".

-----ooo000ooo-----

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



en donde

n significa las cifras 1 ó 2,

U

X significa las agrupaciones  $-\text{CH}_2-\text{Z}_2-\text{R}_2$ ,  $-\text{CH}=\text{C}-\text{R}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{COOR}_4$  ó

415399



$-\text{CH}_2\text{CN}$ ,

Y significa un grupo carbonilo o un grupo dialcoximetileno,

$Z_1$  y  $Z_2$  significan un grupo carbonilo libre o catalizado o un grupo hidroximetileno libre, esterificado o esterificado,

5

U significa un átomo de halógeno,

$R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  significan un grupo alcoholo inferior, y

$R_4$  significa un grupo alcoholo, arilo o aralcoholo.

10

Como grupos alcoholo inferior  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  entran en consideración preferiblemente radicales alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono. Radicales alcoholo apropiados son, por ejemplo, los radicales metilo, etilo, propilo o butilo. Radicales  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  especialmente preferidos son los radicales metilo o etilo.

15

Como radicales alcoholo, arilo o aralcoholo  $R_4$  entran en consideración preferiblemente radicales con 1 a 10 átomos de carbono. Radicales  $R_4$  apropiados son, por ejemplo, los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terbutilo, pentilo, hexilo, fenilo, bencilo o fenetilo.

20

Como grupos dialcoximetileno Y son apropiados preferiblemente los grupos cuyos radicales alcoxi poseen 1 a 4 átomos de carbono. Radicales Y apropiados son, por ejemplo, los grupos dimetoximetileno, dietoximetileno, dipropiloximetileno o dibutiloximetileno.

25

Los grupos  $Z_1$  y  $Z_2$  pueden significar un grupo carbonilo libre o catalizado o un grupo hidroximetileno libre, esterificado o esterificado. Como grupos carbonilo ce-

415399



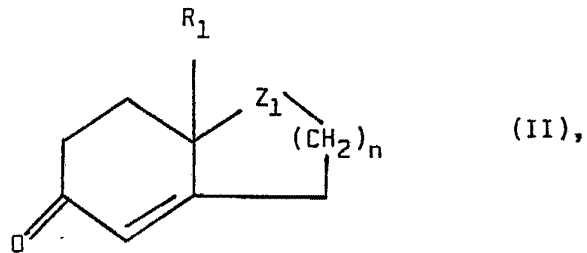
1973

talizados  $Z_2$  apropiados se pueden citar 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-pentilen  
5 dioxí-metileno o el grupo 1,2-fenilendioxi-metileno. Como  
grupos hidroximetileno esterificados  $Z_1$  o  $Z_2$  pueden utili-  
zarse preferiblemente los grupos cuyos radicales éster po-  
seen 1 a 10 átomos de carbono. Como radicales éster apropia  
dos pueden citarse a modo de ejemplo: los radicales acetoxi,  
10 propioniloxi, butiriloxi, trimetilacetoxi, pentanoiloxi,  
hexanoiloxi, heptanoiloxi, octanoiloxi o benzoiloxi. Grupos  
hidroximetileno eterificados  $Z_1$  o  $Z_2$  apropiados son prefe-  
riblemente grupos alcoximetileno o grupos aralcoximetileno  
con 1 a 10 átomos de carbono en el radical alcoxi o aralcoxi.  
15 En calidad de radicales alcoxi o aralcoxi apropiados pueden  
citarse a modo de ejemplo: los radicales metoxi, etoxi, pro-  
piloxi, butiloxi, ter-butiloxi, isopropiloxi o benciloxi.

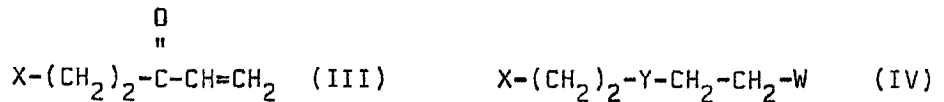
En calidad de átomos de halógeno U son apropia-  
dos preferiblemente átomos de cloro o de bromo.

20 El invento concierne a un procedimiento para la  
preparación de los nuevos derivados de bicicloalcano, el  
cual está caracterizado porque se somete a alcoholación a  
un compuesto de la fórmula general II

415399



5 en donde n, R<sub>1</sub> y Z<sub>1</sub> poseen los mismos significados que en la fórmula I, en presencia de catalizadores básicos, con una vinilcetona de la fórmula general III o con una β-halogeno cetona eventualmente catalizada de la fórmula general IV



10 en donde X e Y poseen los significados arriba citados y W representa un átomo de halógeno, y en caso deseado se somete a catalización un grupo carbonilo libre, eventualmente presente, por medio de alcoholes inferiores.

15 Para el procedimiento de acuerdo con el invento se utilizan en calidad de catalizadores básicos, de modo preferente, alcoholatos de metal alcalino de alcoholes secundarios o terciarios, hidruros de metal alcalino, amidas de metal alcalino o bases de amonio cuaternario. En calidad de catalizadores básicos pueden citarse a modo de ejemplo: hidruro de sodio, amida de sodio, isopropanolato sódico, terbutanolato sódico, terbutanolato potásico, amida de litio, hidróxido de tetrametilamonio o hidróxido de trimetilbencila

20 monio. Si en calidad de compuestos de partida para el procedimiento de acuerdo con el invento se utilizan vinilcetonas de la fórmula III, se utilizan convenientemente de 0,01 moles

25

415399'



a 1,0 moles de catalizador básico por mol de vinilcetona. Si el procedimiento de acuerdo con el invento se lleva a cabo utilizando compuestos de la fórmula IV, es necesario utilizar en exceso el catalizador básico con el fin de fijar el halogenuro de hidrógeno que se libera durante la reacción.

La reacción por adición de las vinilcetonas o  $\beta$ -halogenocetonas se lleva a cabo en disolventes inertes. Disolventes apropiados son, por ejemplo, éteres polares tales como 1,2-dimetoxietano, 2,2'-dimetoxi-dietiléter, tetrahidrofurano o dioxano, alcoholes secundarios o terciarios, tales como isopropanol, butanol-(2) o butanol terciario, o disolventes apróticos dipolares, tales como dimetilformamida, N-metilacetamida, N-metilpirrolidona o hexametiltriámina de ácido fosfórico. Por otro lado es posible también utilizar para esta reacción mezclas de disolventes a base de los disolventes arriba citados y disolventes relativamente no polares, tales como benceno o tolueno.

La reacción se lleva a cabo a una temperatura de reacción de aproximadamente  $-50^{\circ}\text{C}$  hasta  $+100^{\circ}\text{C}$ . Si para la reacción se utilizan vinilcetonas de la fórmula general III, se trabaja preferiblemente a una temperatura de reacción entre  $0^{\circ}\text{C}$  y  $+50^{\circ}\text{C}$ .; en el caso de la utilización de compuestos de la fórmula IV, se trabaja preferiblemente a una temperatura de reacción entre  $-50^{\circ}\text{C}$  y  $+50^{\circ}\text{C}$ .

Para el técnico en la materia resulta sorprendente el hecho de que la alcoholación de los compuestos de la fórmula general II con las vinilcetonas de la fórmula III o

415399'



con los compuestos de la fórmula IV discurre de modo ampliamente selectivo, ya que es sabido que en el caso de la alcoholación de compuestos de la fórmula II se obtienen normalmente mezclas de diferentes productos de alcoholación.

5                   Compuestos de la fórmula general I, en los cuales el grupo Y es un grupo carbonilo libre, pueden ser en caso deseado catalizados a continuación con alcoholes inferiores y se obtienen compuestos de la fórmula I, en los cuales el grupo Y es un grupo dialcoximetileno. Esta catalización  
10 se efectúa preferiblemente haciendo reaccionar los compuestos con alcoholes en presencia de catalizadores ácidos. Alcoholes apropiados son alcoholes inferiores con 1 a 4 átomos de carbono, tales como por ejemplo metanol, etanol, propanol o butanol. Catalizadores ácidos apropiados son, por ejemplo,  
15 ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido peclórico, ácidos sulfónicos, tales como ácido metansulfónico, ácidos de Lewis, tales como trifluoruro de boro, o fenoles, tales como para-nitrofenol o 2,4-dinitrofenol. La catalización se realiza de modo especialmente bueno  
20 si además se añade a la mezcla de reacción adicionalmente un agente fijador de agua, tal como por ejemplo sulfato de sodio anhidro, sulfato de magnesio o sulfato de calcio. Por otro lado son apropiados en calidad de agentes fijadores de agua, también de modo muy bueno, los ortoésteres de ácido  
25 fórmico o aceton-dialcoholcetales de los alcoholes que se utilizan para la catalización. La catalización se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de reacción entre -20°C

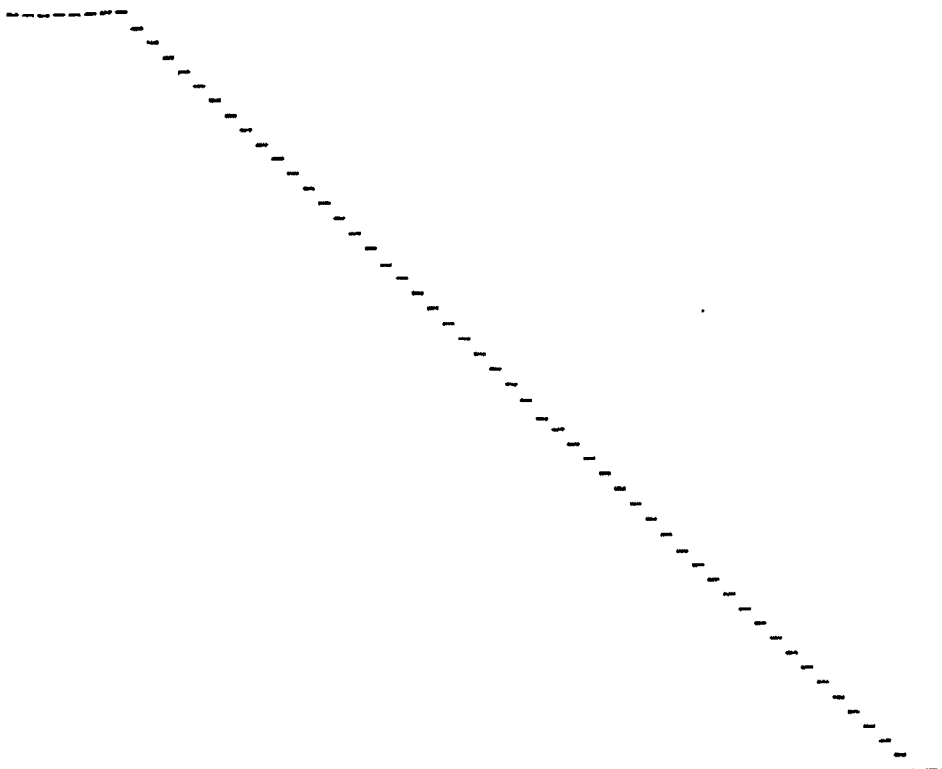


415399

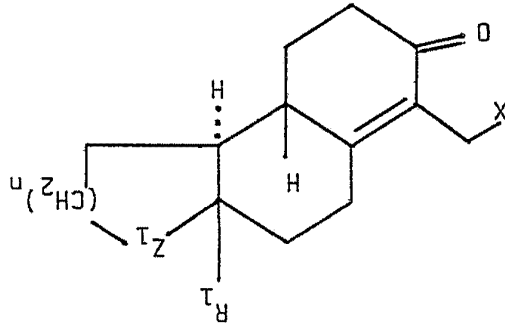
y +80°C.

Los compuestos de la fórmula general I prepara-  
dos según el procedimiento del invento son valiosos produc-  
tos intermedios. Son apropiados de modo especial para pre-  
parar de manera totalmente sintética esteroides farmacoló-  
gicamente activos.

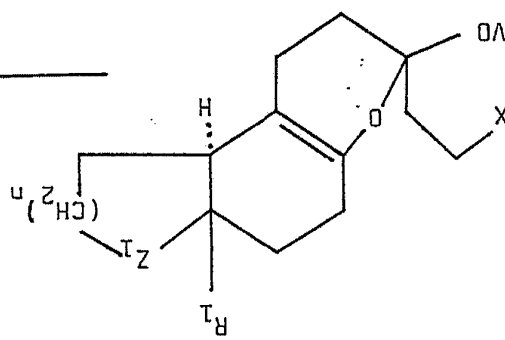
El esquema de fórmulas siguientes indica una posi-  
bilidad de utilización de compuestos de la fórmula I en que  
Y tiene el significado de un grupo dialcoximetileno dentro  
del marco de la síntesis total de esteroides.



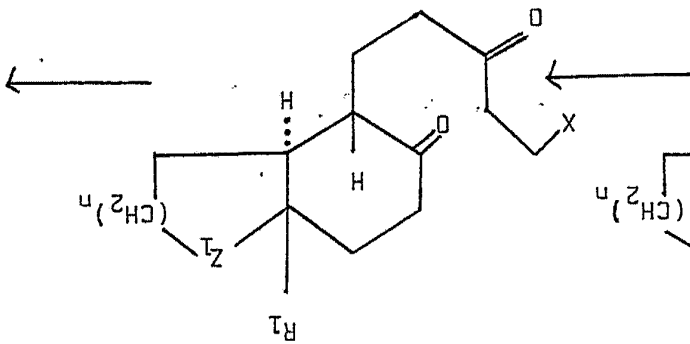
(VIII)



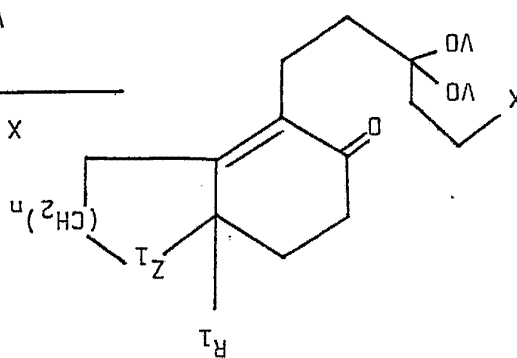
(VI)



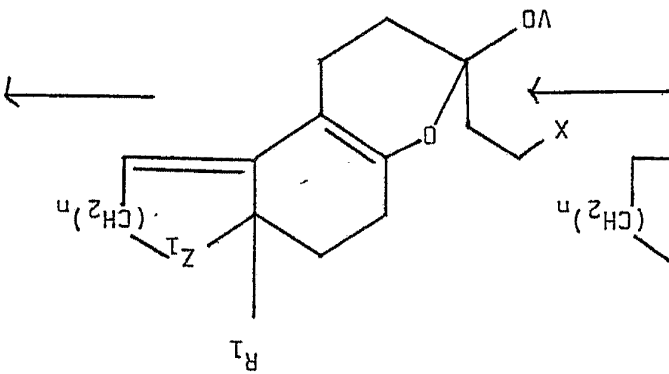
(VII)



(I)



(V)



415399



415399



En este esquema de fórmulas X, Z<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> y n tienen los significados arriba citados y V representa un grupo alcohilo inferior.

Este modo de síntesis puede llevarse a cabo, por ejemplo, de la siguiente manera:

Se calientan los compuestos de la fórmula I' en benceno añadiendo 0,01 moles de ácido malónico y se obtienen los compuestos de la fórmula V. Caso de que el sustituyente Z<sub>1</sub> sea un grupo carbonilo, puede reducirse éste a continuación con hidruro de litio y aluminio. Los compuestos de la fórmula V pueden de modo sorprendente ser hidrogenados estereoespecíficamente con hidrógeno activado catalíticamente y se obtienen las sustancias de la fórmula VI. Esta hidrogenación puede llevarse a cabo por ejemplo disolviendo los compuestos de la fórmula V en acetato de etilo e hidrogenándolos luego a la presión normal con hidrógeno utilizando paladio sobre carbón animal en calidad de catalizador. Los compuestos de la fórmula VI son disueltos en etanol, son mantenidos a la temperatura ambiente durante 30 minutos añadiendo cantidades catalíticas de ácido clorhídrico, y se obtienen las sustancias de la fórmula VII. No es necesario aislar las sustancias de la fórmula VII, sino que la mezcla de reacción obtenida puede ser mezclada con metilato de sodio en exceso, a continuación se puede calentar a reflujo durante 2 horas y se obtienen los compuestos de la fórmula VIII. El tratamiento ulterior de las sustancias de las fórmulas VII y VIII para formar esteroides farmacológico

415399



gicamente activos es conocido.

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

EJEMPLO 1:

5 a) 162 g de 5-oxo-hexanonitrilo son disueltos en 1 litro de tolueno, mezclados con 243 g de pirocatequina y 3 g de ácido para-toluensulfónico, y calentados durante 24 horas en el separador de agua.

10 Se deja enfriar la mezcla de reacción, se la diluye con 1 litro de benceno y se lava la fase orgánica con lejía de sosa 1 N y con solución diluida de cloruro de sodio, se la seca sobre sulfato de sodio y se la concentra en vacío. El producto bruto obtenido es destilado en alto vacío y proporciona 246,5 g de 5,5-orto-fenilendioxi-hexanonitrilo.

15 P. de eb.  $01 \text{ torr} = 106-110^{\circ}\text{C}$ .

20 b) 183 g de 5,5-orto-fenilendioxi-hexanonitrilo son disueltos en 1.830 litros de tolueno, la solución es enfriada a  $-50^{\circ}\text{C}$ , en el espacio de una hora se mezcla con 790 ml de una solución al 20% de diisobutil-hidruro de aluminio en tolueno y a continuación se agita a  $-50^{\circ}\text{C}$  durante una hora.

25 Luego se acidifica la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 4 N hasta  $\text{pH} = 3$ , se diluye con un litro de acetato de etilo, se lava la fase orgánica con solución diluida de cloruro de sodio, se la seca sobre sulfato de

415399



1973

sodio y se la concentra en vacío hasta sequedad.

El residuo es destilado en alto vacío y se obtienen 174 g de 5,5-orto-feniléndioxi-hexanal.

P. de eb.  $0,05 \text{ torr} = 90-92^{\circ}\text{C}$ .

- 5 c) 40 g de virutas de magnesio son hechos reaccionar en 800 ml de tetrahidrofurano con cloruro de vinilo, la solución obtenida es enfriada a  $-30^{\circ}\text{C}$ , es mezclada gota a gota con una solución de 173 g de 5,5-orto-fenilendioxi-hexanal en 1800 ml de tetrahidrofurano y la mezcla de  
10 reacción es mantenida durante 3 horas a  $-30^{\circ}\text{C}$ . Después, la mezcla es mezclada gota a gota con 260 ml de solución saturada de cloruro de amonio, es filtrada y la solución obtenida es concentrada en vacío.

15 El residuo es disuelto en 2000 ml de acetona, la solución es enfriada a  $-10^{\circ}\text{C}$  y en el espacio de 30 minutos es mezclada con 200 ml de reactivo de Jones (una solución acuosa que contiene 267 g de óxido de cromo hexavalente y 230 ml de ácido sulfúrico concentrado por litro).

20 La mezcla se deja reposar durante una hora, es mezclada con 100 ml de metanol y 7000 ml de cloruro de metileno, se separa la fase orgánica, se la lava con solución diluida de cloruro de sodio, se la seca sobre sulfato de sodio y se la concentra en vacío. El producto  
25 bruto obtenido es destilado en alto vacío y se obtienen 172 g de 7,7-orto-fenilendioxi-1-octen-3-ona.

P. de eb.  $0,002 \text{ torr} = 88-92^{\circ}\text{C}$ .

415399



5 d) 23 g de 7,7-orto-fenilendioxi-1-octen-3-ona son disueltos en 150 ml de cloroformo y enfriados a alrededor de 0°C. Luego se hace pasar cloruro de hidrógeno anhidro durante 30 minutos a través de la solución, se separa el cloroformo por destilación en vacío a una temperatura del baño de 20°C, y se obtienen 23,9 g de 1-cloro-7,7-orto-fenilendioxi-octan-3-ona.

10 e) 17 g de 1β-ter-butoxi-7aβ-metil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-one se disuelven en 200 ml de dimetoxietano absoluto y después de añadirse 2 g de hidruro de sodio se pone en ebullición a reflujo durante 2 horas. A continuación la solución es enfriada a -20 hasta -30°C y en el espacio de una hora se añade gota a gota una solución de 21,5 g de 1-cloro-7,7-orto-fenilendioxi-octan-3-ona en 80 ml de dimetoxietano absoluto. Después de la adición se deja volver la solución de reacción a la temperatura ambiente en el transcurso de 3 horas. Después de 3 horas más se agregan 50 ml de solución saturada de fosfato de sodio primario y se somete a tratamiento.

20 El producto bruto es purificado por cromatografía sobre gel de sílice mediante gradientes de hexano-acetona. Se obtienen 22,4 g de 1β-ter-butoxi-7aβ-metil-4-(7', 7'-orto-fenilendioxi-3'-ceto-octil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona en forma de aceite incoloro.

25 Bandas de IR a 5,86 μ; 6,00 μ; 6,72 μ y 8,1 μ .

$$[\alpha]_D^{20} = +46^{\circ} \text{ (c= 1, en benceno).}$$

f) 10,3 g de 1β-ter-butiloxi-7aβ-metil-4-(7', 7'-orto-fenilen

415399



dioxi-3'-ceto-octil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona son disueltos en 100 ml de metanol absoluto y 10,3 ml de ortoéster trimetílico de ácido fórmico. Luego se enfría a 0°C y se agregan 1,5 ml de solución metanólica al 0,5% de ácido para-toluensulfónico y se agita durante 4 horas a 0°C. Después se vierte la solución de reacción sobre 500 ml de solución diluida, enfriada con hielo, de bicarbonato de sodio y se extrae con cloruro de metileno, se lava la solución con solución semisaturada de cloruro de sodio, se la seca con sulfato de sodio, se separa el disolvente por destilación y se recristaliza en éter.

Se obtienen 9,95 g de 1β-ter-butiloxi-7aβ-metil-4-(3',3'-dimetoxi-7',7'-orto-fenilendioxi-octil)-5,6,7,7a-tetrahidro-indan-5-ona de punto de fusión 132-134°C.  $[\alpha]_D^{21} = +42,5^\circ$  (c = 1, en benceno).

EJEMPLO 2:

a) 12 g de 1β-ter-butiloxi-7aβ-etil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona racémica se disuelven en 150 ml de tetrahidrofurano absoluto y se agregan 400 mg de hidruro de sodio. Bajo argón como gas protector se pone luego en ebullición a reflujo hasta el final del desprendimiento de hidrógeno y a continuación se enfría la solución a 0°C. Luego, bajo agitación, se agrega gota a gota en el espacio de 30 minutos la solución de 13 g de 7,7-orto-fenilendioxi-1-octen-3-ona en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto y se agita a 0°C durante 30 horas más. El producto bruto que



415399'

5 resulta del tratamiento usual es purificado por cromatografía sobre gel de sílice y se obtienen 10,5 g de 1 $\beta$ -ter-butiloxi-7 $\alpha\beta$ -etil-4-(7',7'-orto-fenilendioxi-3'-ceto-octil)-5,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidroindan-5-ona en forma de aceite incoloro.

Bandas de IR a 5,85  $\mu$ , 6,05  $\mu$ , 6,75  $\mu$  y 8,1  $\mu$ .

10 b) 3,8 g de 1 $\beta$ -ter-butiloxi-7 $\alpha\beta$ -etil-4-(7',7'-orto-fenilendioxi-3'-ceto-octil)-5,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidroindan-5-ona racémica son hechos reaccionar a 0°C, igual que en el Ejemplo 1f, con metanol y ortoéster trimetílico de ácido fórmico, son tratados como allí se indica y se obtienen 3,81 g de 1 $\beta$ -ter-butiloxi-7 $\alpha\beta$ -etil-4-(3',3'-dimetoxi-7',7'-orto-fenilendioxi-octil)-5,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidroindan-5-ona en forma de aceite incoloro.

15 Bandas de IR a 6,06  $\mu$ , 6,75  $\mu$  y 8,1  $\mu$ .

### EJEMPLO 3

20 a) 15,8 g de 7-cloro-1,6-octadien-3-ona son disueltos en 150 ml de cloroformo absoluto y son enfriados a 0°C. Luego se introduce en la mezcla durante 30 minutos cloruro de hidrógeno anhidro, se concentra la solución en vacío hasta sequedad y se obtienen 15,5 g de 1,7-dicloro-6-octen-3-ona en forma de aceite incoloro.

I.R.: bandas a 5,86  $\mu$  y 5,97  $\mu$ .

25 b) 11 g de trimetilacetoxi-7 $\alpha\beta$ -metil-5,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidroindan-5-ona racémica son disueltos en 100 ml de dimetilformamida y 50 ml de benceno y después de añadirse 1,3 g

415399



de hidruro de sodio son calentados bajo argón a 60-70°C.

Después de 3 horas está terminado el desprendimiento de hidrógeno. Se enfría a -10°C y en el espacio de 45 minutos se añade gota a gota una solución de 8,9 g de 1,7-dicloro-6-octen-3-ona. Después de la adición se continúa agitando durante 15 horas a 0°C. A continuación se procede como en el Ejemplo 1 e) y se obtienen 9,7 g de 1β-trimetilacetoxi-7aβ-metil-4-(7'-cloro-3'-ceto-6'-octenil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona en forma de aceite incoloro.

IR: bandas a 5,85 μ, 6,00 μ y 5,79 μ.

c) 3,2 g de 1β-trimetilacetoxi-7aβ-metil-4-(7'-cloro-3'-ceto-6'-octenil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona racémica son hechos reaccionar a 0°C, como en el Ejemplo 1 f), con 3,5 ml de ortoéster de ácido fórmico y 30 ml de metanol absoluto efectuando catálisis con ácido para-toluensulfónico, son tratados como allí se indica y se obtienen 3,12 g de 1β-trimetilacetoxi-7aβ-metil-4-(7'-cloro-3',3'-dimetoxi-6'-octenil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona en forma de aceite incoloro.

IR: bandas a 5,77 μ y 6,07 μ.

EJEMPLO 4:

a) 5,2 g de 1β-trimetilacetoxi-7aβ-metil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona racémica son calentados a 60°C con 0,63 g de hidruro de sodio en 50 ml de dimetilformamida y 50 ml de benceno hasta el final del desprendimiento de hidrógeno.

415399



Luego se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$  y se añade gota a gota una solución de 4,3 g de éster metílico de ácido 7-cloro-5-ceto-heptanoico en 10 ml de benceno absoluto en el espacio de 20 minutos y se deja reposar durante 16 horas a  $0^{\circ}\text{C}$ . El producto bruto obtenido después de tratamiento usual es cromatografiado sobre gel de sílice y se obtiene la  $1\beta$ -trimetilacetoxi-7 $\alpha\beta$ -metil-4-(3'-ceto-6'-metoxi-carbonil-hexil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona en forma de aceite incoloro. IR: bandas a  $5,78\mu$  y  $6,05\mu$ .

b) 6,4 g de  $1\beta$ -trimetilacetoxi-7 $\alpha\beta$ -metil-4-(3'-ceto-6'-carbonil-hexil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona racémica son disueltos en 50 ml de tolueno y 10 ml de 2,2-dimetoxipropano, son enfriados a  $0^{\circ}\text{C}$  y mezclados con 3 mg de ácido para-toluensulfónico. Después de un tiempo de reacción de 16 horas a  $0^{\circ}\text{C}$  se efectúa el tratamiento de modo normal, el producto bruto se recristaliza en éter y se obtienen 6,1 g de  $1\beta$ -trimetilacetoxi-7 $\alpha\beta$ -metil-4-(3',3'-dimetoxi-6'-metoxi-carbonil-hexil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona de punto de fusión  $101-103^{\circ}\text{C}$ .

20

EJEMPLO 5:

a) 23 g de  $1\beta$ -ter-butiloxi-7 $\alpha\beta$ -metil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona son puestos en ebullición a reflujo durante 5 horas bajo argón en 250 ml de tetrahidrofurano absoluto con 2,5 g de hidruro de sodio.

25

Luego se enfría a  $-30^{\circ}\text{C}$ , en el espacio de una hora se añaden gota a gota 22 g de éster etílico de ácido 7-

415399



cloro-5-ceto-heptanoico en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto; se deja reposar la mezcla durante 2 horas a  $-30^{\circ}\text{C}$  y luego, en el transcurso de 16 horas, se deja volver a la temperatura ambiente. Se trata la mezcla del modo que se describe en el Ejemplo 1 e) y se obtienen 20,4 g de  $1\beta$ -terbutil-oxi-7a $\beta$ -metil-4-(3'-ceto-6'-etoxicarbonil-hexil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona en forma de aceite incoloro.  
 $[\alpha]_D^{21} = +49^{\circ}$  (c = 1, en benceno).

b) 5 g de  $1\beta$ -ter-butiloxi-7a $\beta$ -metil-4-(3'-ceto-6'-etoxicarbonil-hexil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona se hacen reaccionar a  $0^{\circ}\text{C}$  de acuerdo con el Ejemplo 1f), con metanol y ortoéster trimetílico de ácido fórmico y cantidades catalíticas de ácido para-toluensulfónico, se somete a tratamiento tal como allí se indica y se obtienen  $1\beta$ -terbutiloxi-7a $\beta$ -metil-4-(3',3'-dimetoxi-6'-etoxicarbonil-hexil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona en forma de aceite incoloro.

IR: bandas a  $5,76\ \mu$  y  $6,04\ \mu$ .

$[\alpha]_D^{21} = +44^{\circ}$  (c = 1, en benceno).

EJEMPLO 6:

a) 132 g de 5-oxo-hexanonitrilo son disueltos en 700 ml de benceno, mezclados con 150 g de 2,2-dimetil-propandiol y 2 g de ácido para-toluensulfónico, y calentados durante 24 horas en el separador de agua. Luego la mezcla se deja enfriar, es mezclada con 150 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y es tratada del modo usual. El pro

415399

30



ducto bruto obtenido es purificado por destilación en alto vacío y se obtienen 207 g de 5,5-(2',2'-dimetil-propilendioxi)-hexanonitrilo.

P. de eb. 0,1 torr = 93-94°C.

5

b) 75 g de 5,5-(2',2'-dimetil-propilendioxi)-hexanonitrilo son disueltos en 750 ml de tolueno absoluto, la solución es enfriada a -50°C y mezclada gota a gota con 315 ml de una solución al 20% de diisobutil-hidruro de aluminio en tolueno. Se agita la mezcla durante una hora más a -50°C, en el espacio de 10 minutos se añaden 500 ml de solución saturada de dihidrógenofosfato de sodio, se agita durante 5 horas más a la temperatura ambiente, y se trata del modo usual. El producto bruto obtenido es purificado sobre una columna de óxido de aluminio y se obtienen 57,3 g de 5,5-(2',2'-dimetil-propilendioxi)-hexanal en forma de aceite incoloro.

10

15

IR: bandas a 5,8  $\mu$ .

20

c) 23 g de 5,5-(2',2'-dimetil-propilendioxi)-hexanal son hechos reaccionar con cloruro de vinilmagnesio tal como se describe en el Ejemplo 1c, párrafo 1. Luego el producto bruto obtenido se disuelve en 500 ml de cloruro de metileno absoluto, la solución se mezcla con 200 mg de hidroquinona y 300 g de dióxido de manganeso activo y la mezcla se agita a lo largo de 8 horas. Se filtra, se concentra la solución en vacío, el producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice y se obtienen 17,3 g de 7,7-(2',2'-dimetil-propilendioxi)-

25

415399



1-octen-3-ona en forma de aceite incoloro.

IR: bandas a 5,97  $\mu$ .

5 d) 5 g de 1 $\beta$ -ter-butiloxi-7a $\beta$ -metil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona son disueltos en 50 ml de dimetoxietano absoluto y mezclados con una solución de 100 mg de sodio en 5 ml de isopropanol. 15 minutos después de la adición se añade gota a gota, en el espacio de 60 minutos, una solución de 5,8 g de 7,7-(2',2'-dimetil-propilendioxi)-1-octen-3-ona en 20 ml de dimetoxietano absoluto y se agita a continuación durante 40 horas a la temperatura ambiente. Después de añadirse 10 ml de solución saturada de hidrógenofosfato de sodio primario se trata igual que en el Ejemplo 1 f) y se purifica el producto bruto por cromatografía sobre gel de sílice mediante gradientes de hexano-acetona. Se obtienen 3,75 g de 1 $\beta$ -ter-butiloxi-7a $\beta$ -metil-4- $\overline{7}$ '<sub>1</sub>,7'-(2'',2''-dimetil-propilendioxi)-3'-ceto-octil  $\overline{7}$ -5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona. IR: bandas a 5,86  $\mu$  y 6,03  $\mu$ .

15 
$$[\alpha]_D^{20} = + 47,5^\circ \text{ (c = 1, en benceno).}$$

20 e) 7,8 g de 1 $\beta$ -ter-butiloxi-7a $\beta$ -metil-4- $\overline{7}$ '<sub>1</sub>,7'-(2'',2''-dimetil-propilendioxi)-3'-ceto-octil  $\overline{7}$ -5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona se disuelven en 80 ml de etanol absoluto y 10 ml de ortostéster trietílico de ácido fórmico. Luego se enfría a 0°C y se añaden 5 mg de para-nitrofenol. Después de un tiempo de reacción de 7 horas a 0°C se vierte en 500 ml de solución diluida de bicarbonato de sodio y se trata del modo usual. Se obtienen 7,95 g de 1 $\beta$ -ter-butiloxi-7a $\beta$ -metil-4- $\overline{3}$ '<sub>1</sub>,3'-dietoxi-7',7'-(2'',2''-dimetil-propilendioxi)-octil  $\overline{7}$ -

25

415399



5,6,7,7a-tetrahydroindan-5-ona en forma de aceite incoloro.

IR: banda a 6,05  $\mu$ .

$[\alpha]_D^{21} = + 42^\circ$  (c = 1, en benceno).

5 EJEMPLO 7:

a) 33,5 g de 7a-metil-5,6,7,7a-tetrahydroindan-1,5-diona racémica son disueltos en 450 ml de dimetoxietano absoluto, la solución es mezclada con 5,1 g de hidruro de sodio y es agitada en una atmósfera de argón durante 5 horas a 50-55°C. Luego se enfría a -10°C, en el espacio de 30 minutos se añade gota a gota una solución de 57 g de 7,7-orto-fenilendioxi-1-cloro-octan-3-ona en 300 ml de dimetoxietano absoluto y se agita durante 6 horas a 0°C. Luego la mezcla de reacción es mezclada con 100 ml de solución de di-hidrogenofosfato de sodio y se trata la mezcla de reacción obtenida. El producto bruto obtenido es purificado mediante gradientes de hexano-acetona sobre una columna de gel de sílice y se obtienen 34,95 g de 7a-metil-4-(7',7'-orto-fenilendioxi-3'-ceto-octil)-5,6,7,7a-tetrahydroindan-1,5-diona racémica en forma de aceite de color amarillo claro.

IR: bandas a 5,73  $\mu$ , 5,86  $\mu$ , 6,07  $\mu$ , 6,73  $\mu$  y 8,1  $\mu$ .

b) 32,1 g de 7a-metil-4-(7',7'-orto-fenilendioxi-3'-ceto-octil)-5,6,7,7a-tetrahydroindan-1,5-diona racémica son disueltos en 300 ml de metanol y 32,1 ml de ortoéster de ácido fórmico, la solución es enfriada a 0°C, mezclada con 4 ml de una solución metanólica al 5% de ácido para-toluensulfónico y

415399



conservada durante 4 horas a 0°C. Luego se vierte la mezcla de reacción en 1 litro de solución de bicarbonato de sodio enfriada con hielo, se extrae con cloruro de metileno, la fase en cloruro de metileno se lava con solución al 15% de cloruro de sodio, se la seca sobre sulfato de sodio y se la concentra en vacío. Se obtienen 31,2 g de 7a-metil-4-(3',3'-dimetoxi-7',7'-orto-fenilendioxi-octil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-1,7-diona racémica en forma de aceite de color amarillo.

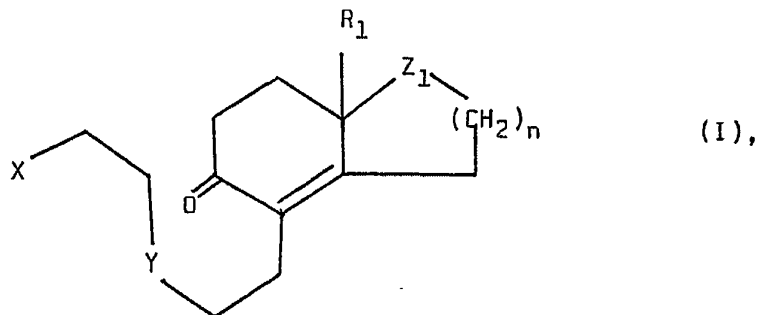
IR: bandas a 5,74  $\mu$ , 6,07  $\mu$ , 6,73  $\mu$  y 8,09  $\mu$ .

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

15



en donde n significa las cifras 1 ó 2, X significa las agrupaciones

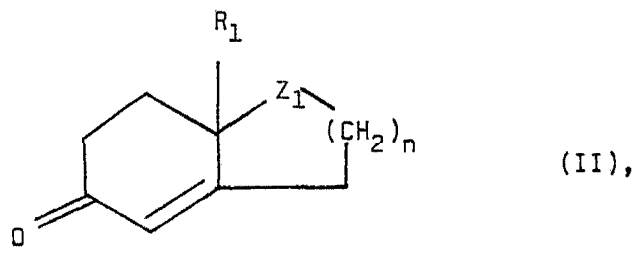
20

$\begin{matrix} U \\ | \end{matrix}$   
-CH<sub>2</sub>-Z<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -CH=C-R<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-COOR<sub>4</sub> y -CH<sub>2</sub>CN, Y significa un grupo carbonilo o dialcoximetileno, Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> significan un grupo carbonilo libre o cetalizado o un grupo hidroximetileno libre,

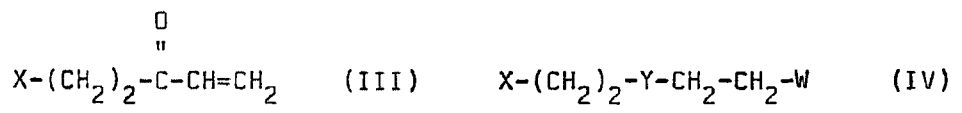
415399



esterificado o eterificado, U significa un átomo de halógeno,  
 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> significan un grupo alcoholo inferior y R<sub>4</sub> sig-  
 nifica un grupo alcoholo, arilo o aralcoholo, caracterizado  
 porque se somete a alcoholación un compuesto de la fórmula  
 general II



en donde n, R<sub>1</sub> y Z<sub>1</sub> poseen los mismos significados que en la  
 fórmula I, en presencia de catalizadores básicos, con una  
 vinilcetona de la fórmula general III o con una β-halógeno  
 cetona eventualmente catalizada de la fórmula general IV



en donde X e Y poseen los significados arriba indicados y W  
 representa un átomo de halógeno, y en caso deseado es some-  
 tido a catalización con alcoholes inferiores un grupo carbo-  
 nilo libre Y eventualmente presente.

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVA-  
 DOS DE BICICLOALCANO".

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

Madrid, 30 MAY. 1973