



F.C. 8-1-76

Int. Cl. C07C

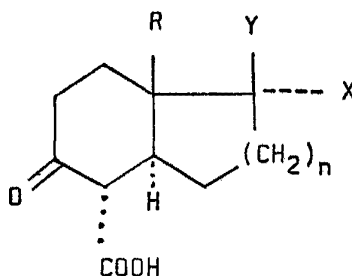
425430

425430

MEMORIA DESCRIPTIVA
 de una Patente de Invención a nombre de:
 SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
 lidad alemana, domiciliada en l Berlin
 65, Müllerstrasse 170-172 y 4619 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 derivados de bicicloalcano de la fórmula -
 general I



(I),

5

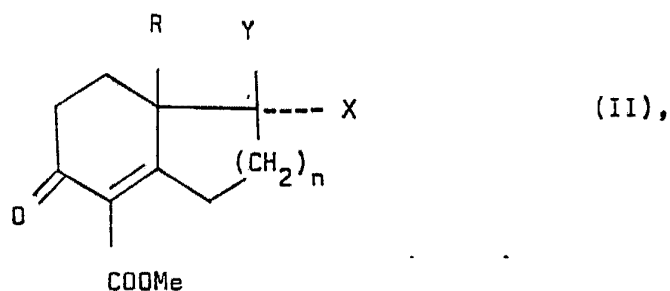
en donde n significa las cifras 1 ó 2 y R significa un gru-
 po metilo ó un grupo etilo, y en donde X e Y representan en



425430

conjunto un grupo oxo, un grupo alcoholendioxi o un grupo fenilendioxi o X representa un átomo de hidrógeno e Y representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoholoxi o un grupo aciloxi,

5 el cual procedimiento está caracterizado porque se hidrogena un compuesto de la fórmula general II



10 en donde n, R, X e Y poseen los significados arriba citados y Me representa un átomo de metal alcalino, en solución acuosa con hidrógeno y catalizadores que contienen paladio, platino o rodio, y a continuación la mezcla de reacción se acidifica y somete a tratamiento.

15 Como un grupo alcoholendioxi X e Y se debe entender preferiblemente un grupo cuyo radical alcoholeno posee 2 e 6 átomos de carbono. Como grupos alcoholendioxi se pueden citar por ejemplo: el grupo etilendioxi, el grupo 1,3-propilendioxi, el grupo 2,2-dimetilpropilendioxi, el grupo 2,3-butilendioxi o el grupo 3,4-hexilendioxi.

20 Como un grupo alcoholoxi Y debe entenderse preferiblemente un grupo cuyo radical alcoholeno posee 1 a 6 átomos de carbono. Como grupos alcoholoxi se pueden citar a modo de



425430

ejemplo: el grupo metoxi, el grupo etoxi, el grupo propilo-
xi, el grupo isopropiloxi, el grupo butiloxi o el grupo ter-
butiloxi.

5

Como un grupo aciloxi Y debe entenderse preferible-
mente un grupo cuyo radical acilo se deriva de un ácido car-
boxílico con 1 a 8 átomos de carbono. Como grupos aciloxi se
pueden citar a modo de ejemplo: el grupo formiloxi, el grupo
acetoxi, el grupo propioniloxi, el grupo dimetilacetoxi, el
grupo trimetilacetoxi, el grupo butiriloxi, el grupo ter.-by-
tilacetoxi, el grupo hexanoiloxi o el grupo benzoiloxi.

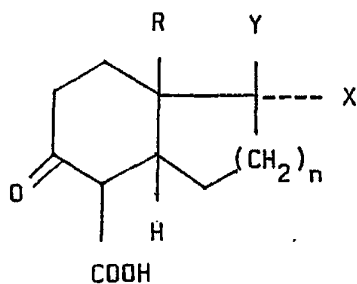
10

15

En la memoria de publicación alemana 1.949.800 se
describe un procedimiento para la preparación de derivados -
de bicicloalcano de la fórmula general I, el cual está carac-
terizado porque los ácidos libres correspondientes a las sa-
les de metal alcalino de la fórmula general II son hidrogena-
dos en un disolvente inerte. Este procedimiento anteriormen-
te conocido tiene no obstante la desventaja de que además de
los compuestos de la fórmula general I se forman considera -
bles porciones de compuestos isómeros de la fórmula general

20

III



(III),



425430

en donde n, R, X e Y poseen los mismos significados que en la fórmula I.

5 Dado que los compuestos de las fórmulas generales I y III como β -cetoácidos son muy inestables, la separación de los compuestos isómeros es muy costosa, está ligada con - considerables pérdidas de rendimiento y además de ello apenas puede llevarse a cabo a escala técnica.

10 El presente invento se estableció la misión de desarrollar un procedimiento en el cual se favoreciese la formación de los deseados derivados de bicicloalcano de la fórmula general I y se reprimiese la formación de los subproductos indeseables de la fórmula general III.

15 Esta misión se resolvió de modo sorprendente utilizando como compuestos de partida no los ácidos libres sino - sus sales de metal alcalino, y llevando a cabo la hidrogenación en solución acuosa.

20 El procedimiento de acuerdo con el invento se lleva a cabo utilizando los catalizadores de hidrogenación que contienen paladio, platino o rodio usuales. Como catalizadores - de hidrogenación se citarán a modo de ejemplo: catalizador de paladio al 5% o al 10% sobre carbón animal, catalizador de paladio al 10% sobre sulfato de bario, catalizador de paladio - al 5% o al 10% sobre carbonato de calcio, catalizador de negro de platino, catalizador de Adam (óxido de platino tetravalente), catalizador de rodio al 5% o al 10% sobre carbón, o
25 catalizador de rodio al 5% o al 10% sobre óxido de aluminio.

El procedimiento de acuerdo con el invento se lleva

425430



a cabo utilizando soluciones acuosas de las sales de metal alcalino de la fórmula general I. Estas soluciones son preparadas preferiblemente mezclando los correspondientes ácidos libres en medio acuoso con 0,9 a 1,1 equivalentes de las correspondientes bases. Como bases apropiadas se pueden citar a modo de ejemplo: soluciones acuosas de bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio, de carbonato de sodio o carbonato de potasio o de hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. En principio es posible añadir también a las soluciones acuosas de modo adicional disolventes orgánicos solubles en agua tales como por ejemplo: metanol, etanol, isopropanol, glicolmonometiléter, dioxano, tetrahidrofurano o dimetilformamida. Estos aditivos tienen no obstante la desventaja de que se dificulta el tratamiento de las mezclas de reacción.

La hidrogenación se puede llevar a cabo tanto a la temperatura ambiente como también a temperaturas más bajas o más elevadas. Para la realización de la reacción se escoge preferiblemente una temperatura de reacción de 0°C a + 50°C.

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

Después de haberse efectuado la hidrogenación la mezcla de reacción es acidificada y tratada de modo usual. Para la acidificación de la mezcla se utilizan convenientemente

425430



mente ácidos minerales diluidos, tales como por ejemplos ácido
clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. A continua-
ción se puede extraer la mezcla con un disolvente no misci-
ble con agua, tal como por ejemplo con cloruro de metileno,
5 cloroformo, acetato de etilo o dietiléter, y luego tratar el
extracto de modo usual.

Los compuestos de la fórmula I son, tal como es sa-
bido, valiosos productos intermedios, que se utilizan prefe-
riblemente para la síntesis total de esteroides.

10 Los siguientes Ejemplos deben explicar la forma de
realización y la superioridad del procedimiento de acuerdo -
con el invento. Con el fin de comprobar la superioridad, los
compuestos de la fórmula general I fueron preparados, en un
caso en las condiciones del procedimiento de acuerdo con el
15 invento y en otro caso en las condiciones del procedimiento
conocido, en forma de productos brutos. Los productos brutos
obtenidos fueron analizados mediante cromatografía gaseosa
sobre una columna impregnada con adipato de dietilglicol.

20 EJEMPLO 1

Preparación de ácido trans-1 β -ter.-butiloxi-5-oxo-
7 α β -metil-3 α ,4 β ,5,6,7,7 α -hexahidroindan-4 α -carboxílico.

a) De acuerdo con el procedimiento del invento:

1,332 g de ácido 1 β -ter.-butiloxi-5-oxo-7 α β -metil-
5,6,7,7 α -tetrahydroindan-4-carboxílico (5 milimoles) son mez-
25 clados en 10,6 ml de agua destilada y 5 ml de lejía de sosa
1 N. Luego se añaden a la solución 0,2 g de catalizador de -

425430



paladio al 10% sobre sulfato de bario y se hidrogena a la presión normal y a la temperatura ambiente durante 20 minutos.

Una vez terminada la hidrogenación se separa el catalizador por filtración, el producto filtrado se acidifica bajo enfriamiento con hielo con 5,0 ml de ácido clorhídrico 1 N, y se extrae con éter. La fase en éter es lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio y concentrada en vacío. Se obtienen 1,35 g de un producto bruto, que según análisis por cromatografía gaseosa consta de 95,6% de ácido trans-1 β -ter-butiloxi-5-oxo-7a β -metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroindan-4-carboxílico y de 3,9% del isómero cis de este ácido.

Si se lleva a cabo esta hidrogenación no a la temperatura ambiente sino a 0°C, se obtienen 1,38 g de producto bruto, que consta de 97,6% de ácido trans-1 β -ter-butiloxi-5-oxo-7a β -metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroindan-4-carboxílico y de 1,8% del isómero cis de este ácido.

b) De acuerdo con el procedimiento conocido:

1,332 g de ácido 1 β -ter-butiloxi-5-oxo-7a β -metil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-4-carboxílico son mezclados con 10,6 ml de metanol y 0,2 g de catalizador de paladio al 10% sobre sulfato de bario, son enfriados a 0°C e hidrogenados durante 45 minutos a presión normal y a 0°C.

Luego se separa el catalizador por filtración, el producto filtrado se concentra hasta sequedad en vacío y se obtienen 1,38 g de un producto bruto, el cual según análisis por cromatografía gaseosa consta de 83,4% de ácido trans-1 β -ter-butiloxi-5-oxo-7a β -metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroindan-4-

425430



carboxílico y de 15,8% del isómero cis de este ácido.

EJEMPLO 2:

Preparación de ácido 1 β -hidroxi-5-oxo-7 $\alpha\beta$ -metil-3 α ,4 β ,5,6,7,7 α -hexahidroindan-4 α -carboxílico.

5 a) De acuerdo con el procedimiento del invento:

1,05 g de ácido 1 β -hidroxi-5-oxo-7 $\alpha\beta$ -metil-5,6,7,7 α -tetrahydroindan-4-carboxílico (5 milimoles) son mezclados con 10,6 ml de agua destilada y 5,0 ml de lejía de sosa 1 N. Luego se añaden a la solución 0,2 g de catalizador de paladio al 10% sobre sulfato de bario y se hidrogena durante 15 minutos a la temperatura ambiente y a presión normal.

Una vez terminada la hidrogenación se separa el catalizador por filtración, el producto filtrado se acidifica, bajo enfriamiento con hielo, con 5 ml de ácido clorhídrico 1 N, y se extrae con acetato de etilo. El extracto es lavado con agua que contiene cloruro de sodio, es secado sobre sulfato de sodio y concentrado en vacío. Se obtienen 1,07 g de un producto bruto, que según análisis por cromatografía gaseosa consta de 95,5% de ácido trans-1 β -hidroxi-5-oxo-7 $\alpha\beta$ -metil-3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahidroindan-4-carboxílico y de 2,4% del isómero cis de este ácido.

20 b) De acuerdo con el procedimiento conocido:

1,05 g de ácido 1 β -hidroxi-5-oxo-7 $\alpha\beta$ -metil-5,6,7,7 α -tetrahydroindan-4-carboxílico son mezclados con 10,7 ml de metanol y 0,2 g de catalizador de paladio al 10% sobre sulfato de bario y son hidrogenados durante 10 minutos a 0°C y

425430



a la presión normal.

Luego se separa el catalizador por filtración y el producto filtrado se concentra en vacío. Se obtienen 1,08 g de un producto bruto, que según análisis por cromatografía gaseosa consta de 87,4% de ácido trans-1 β -hidroxi-5-oxo-7a β -metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroindan-4-carboxílico y de 12,6% del isómero cis de este ácido.

EJEMPLO 3:

Preparación de ácido 1,5-dioxo-7a β -metil-3a α ,4 β ,5,6,7,7a-hexahidroindan-4 α -carboxílico.

a) De acuerdo con el procedimiento del invento:

1,04 g de ácido 1,5-dioxo-7a β -metil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-4-carboxílico (5 milimoles) son mezclados con 10,6 ml de agua destilada y 5,0 ml de lejía de sosa 1 N. Luego se añaden a la solución 0,2 g de catalizador de paladio al 10% sobre sulfato de bario y se hidrogena durante 10 minutos a la temperatura ambiente y bajo presión normal.

A continuación se separa el catalizador por filtración, se enfría el producto filtrado a aproximadamente 0°C, se acidifica con 5,0 ml de ácido clorhídrico 1 N y se extrae con cloruro de metileno. La fase en cloruro de metileno es lavada con agua que contiene cloruro de sodio, es secada sobre sulfato de sodio y concentrada en vacío. Se obtienen 1,02 g de un producto bruto, que según análisis por cromatografía gaseosa consta de 70,5% de ácido trans-1,5-dioxo-7a β -metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroindan-4-carboxílico y de 19,4% del isó



425430

mero cis de este ácido.

b) De acuerdo con el procedimiento conocido:

5 1,04 g de ácido 1,5-dioxo-7 α β -metil-5,6,7,7 α -tetra
hidroindan-4-carboxílico son mezclados con 10,7 ml de meta-
nol y 0,2 g de catalizador de paladio al 10% sobre sulfato
de bario y son hidrogenados durante 10 minutos a 0°C y a pre-
sión normal.

10 Luego se separa el catalizador por filtración y se
concentra el producto filtrado en vacío. Se obtienen 1,09 g de
un producto bruto, que según análisis por cromatografía ga-
seosa conta de 52,4% de ácido trans-1,5-dioxo-7 α β -metil-3 α ,4,
5,6,7,7 α -hexahidroindan-4-carboxílico y de 29,1% del isómero
cis de este ácido.

EJEMPLO 4:

15 26,6 g de ácido 1 β -ter.-butiloxi-5-oxo-7 α β -metil-
5,6,7,7 α -tetrahidroindan-4-carboxílico son mezclados con 150
ml de agua bidestilada y 100 ml de lejía de sosa 1 N. La solu-
ción es ajustada a pH=5,5 con ácido acético acuosa al 10%, es
filtrada y completada hasta 1.000 ml.

20 100 ml de esta solución son hidrogenados durante
90 minutos a 0°C en presencia de 500 mg de negro de platino.

25 Se somete a tratamiento la mezcla de reacción tal
como se describe en el Ejemplo 1a, y se obtienen 2,6 g de un
producto bruto, que según análisis por cromatografía gaseosa
consta de 97,5% de ácido trans-1 β -ter.-butiloxi-5-oxo-7 α β -
metil-3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahidroindan-4-carboxílico y de 0,9%
del isómero cis de este ácido.

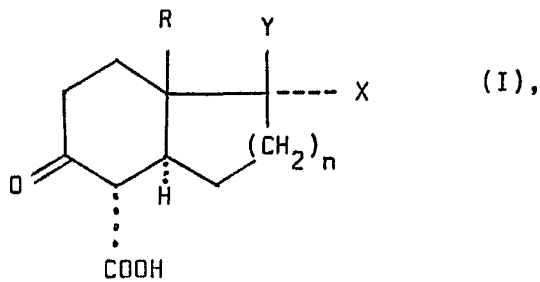
425430



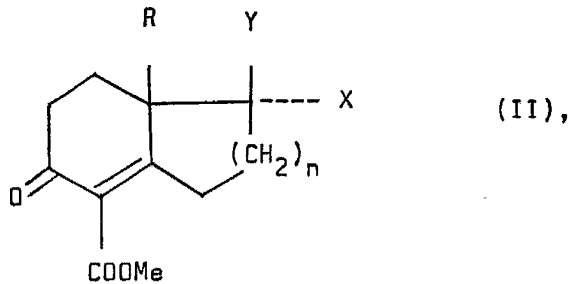
N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

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



5 en donde n significa las cifras 1 ó 2 y R significa un grupo metilo o un grupo etilo y en donde X e Y representan en conjunto un grupo oxo, un grupo alcoholendioxi o un grupo fenilendioxi o X representa un átomo de hidrógeno e Y representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoholoxi o un grupo aciloxi, ca
10 racterizado porque se hidrogena un compuesto de la fórmula general II



15 en donde n, R, X e Y poseen los significados arriba citados y Me representa un átomo de metal alcalino, en solución acuosa con hidrógeno y catalizadores que contienen paladio, pla-



425430

tino o rodio, y a continuación la mezcla de reacción se acidifica y someté a tratamiento.

2,- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BICICLOALCANO".

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

Madrid, 17 ABR 1974
CARLOS FERNANDEZ BANCELAS
P.P.

MA
|