MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

ESPAÑA

(19) ES (11) (21) NUMERO 429.156 (10) A1

(22) FECHA DE PRESENTACION 10.8.74

P.- 58.350
Case F-2148A

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:

(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
Japón, 11.8.73 nº 90274/1973, 1.9.73 nº 98371/1973, 13.9.73 nº 103602/1973, 13.9.73 nº 103604/1973, 13.9.73 nº 103605/1973, 13.9.73 nº 103606/1973, 31.10.73 nº 122490/1973, 7.5.74 nº 51034/1973, 24.5.74 nº 59017/1974 y 31.5.74 nº 62300/1974		

Int. Cl.³ C07C 62/38 // A61K 31/19

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

(54) TITULO DE LA INVENCION

"UN METODO PARA PRODUCIR DERIVADOS DE ACIDOS CARBOXILICOS BENZALICICLICOS"

(71) SOLICITANTE (S)

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka, Japón

(72) INVENTOR (ES)

Shunsaku Noguchi, Tetsuya Aono, Yoshiaki Araki y Kiyohisa Kawai

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

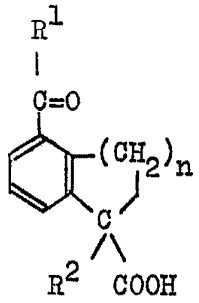
UNE A-4 MOD. 3106

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

IFG

23 OCT 1974

La presente invención se refiere a un compuesto nuevo de la fórmula general siguiente (I):



(I)

en la que R^1 es un grupo arilo que puede estar sustituido, R^2 es hidrógeno o un grupo alcohilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y n es 1 ó 2, o un derivado en la función carboxilo de aquél.

Los autores de la presente invención han llevado a cabo un estudio extenso acerca de una serie de derivados de indano y derivados de 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y han logrado éxito en la síntesis del compuesto nuevo de la fórmula (I) arriba indicada y un derivado en la función carboxilo del mismo, y han descubierto que los compuestos arriba indicados producen efectos antipiréticos, analgésicos y anti-inflamatorios notables.

La presente invención se ha puesto a punto sobre la base de este descubrimiento.

El objeto principal de esta invención es proporcionar compuestos nuevos de la fórmula (I) útiles

como medicinas tales como antipiréticos, analgésicos y agentes anti-inflamatorios.

Otro objeto de esta invención es proporcionar métodos para la producción de estos compuestos nuevos.

Otros objetos resultarán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones que se dan más adelante en esta memoria.

Los derivados en la función carboxilo del compuesto (I) pueden ser el éster, la amida del ácido o la sal del ácido correspondiente. Los ésteres incluyen alcohil-ésteres cuyos restos alcohilo son, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, etc., aril-ésteres tales como éster fenílico, etc., aralcohil-ésteres tales como éster bencílico, etc.

Las amidas de ácidos incluyen no sólo aquéllas cuyos restos carboxílicos pueden representarse por $-CONH_2$, sino también los ácidos hidroxámicos representados por -CONHOH, las hidrazidas representadas por $-CONHNH_2$, las amidas de ácidos mono- o disustituidas en N correspondientes a tales aminas orgánicas como mono- ó dialcohilo inferior-aminas de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono cuyos restos alcohilo pueden estar sustituidos por hidroxilo (por

23 OCT 1974

ejemplo, etanolamina, dietanolamina, metilamina, etilamina, dimetilamina, dietilamina, propilamina, etc.) arilaminas (por ejemplo, anilina, metilanilina, etc.), aminas cíclicas de cinco a seis miembros que contienen de 1 a 2 átomos de nitrógeno (por ejemplo, morfolina, pirrolidina, piperidina, piperazina, piperazina sustituida en N, etc.), aminas sustituidas con aralcohilo en N (por ejemplo, bencilamina, alfa-metilbencilamina, fenetilamina, etc.), hidrazinas sustituidas con alcohilo o sustituidas con arilo (por ejemplo, metil-hidrazina, dimetil-hidrazina, fenil-hidrazina, etc.), y análogas, En cuanto a las sales, se pueden mencionar, entre otras, las sales con metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio, etc.), metales alcalino-térreos (por ejemplo, calcio, magnesio, etc.) y metales tales como aluminio, así como las sales de amonio y las sales con las aminas orgánicas tales como las semejantes a las aminas orgánicas citadas como ejemplos del resto correspondiente a las amidas de ácido.

El grupo arilo representado por R^1 incluye especies tales como fenilo, naftilo, etc., cada una de las cuales puede estar sustituida a su vez. El sustituyente o los sutituyentes localizados en el grupo arilo pueden ser cualquiera de los grupos alcohilo inferior que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como metilo,

etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, etc., alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, etc., halógenos tales como cloro, bromo, flúor, etc., mono- o dialcohiloamino que tiene de 1 a 3 átomos de carbono tales como N, N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N,N-dipropilamino, metilamino, etilamino, propilamino, etc., acilamino que tiene de 2 a 3 átomos de carbono tales como acetilamino, propionilamino, etc., o aciloxi que tiene de 2 a 3 átomos de carbono tales como acetiloxi, propioniloxi, etc. Uno o más de estos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, pueden presentarse en posiciones opcionales del grupo arilo.

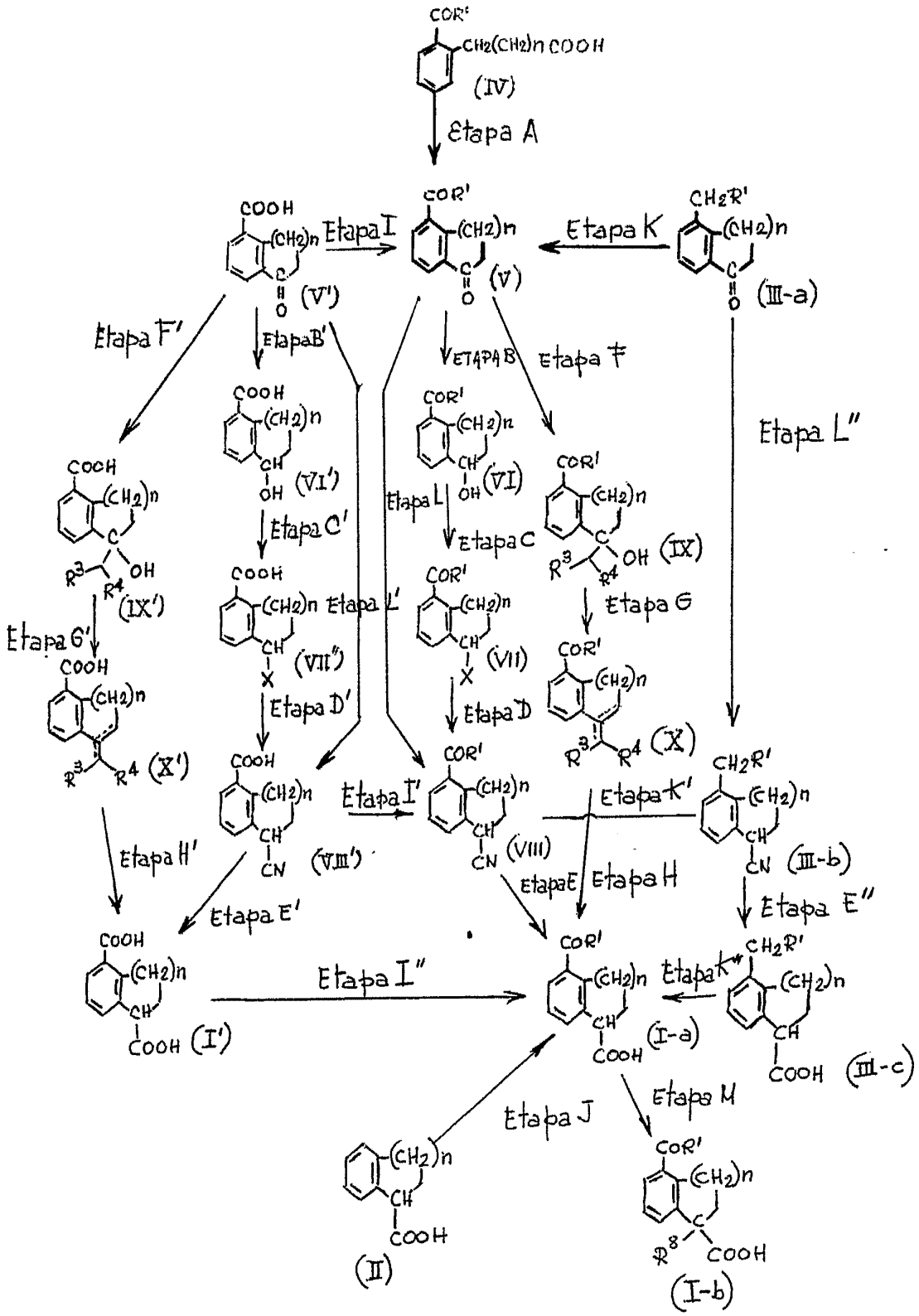
El grupo alcohilo designado por R^2 puede ser cualquier grupo alcohilo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado que tenga de 1 a 4 átomos de carbono tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, alilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, etc.

Los compuestos de la fórmula general (I) y los derivados en la función carboxilo de la misma ejercen notables acciones analgésicas, antipiréticas, anti-inflamatorias y de otros tipos, y exhiben una escasa toxicidad, así como efectos secundarios de escasa importancia. Gracias a estas propiedades, dichos compuestos

pueden emplearse sin riesgos como analgésicos, antipiréticos, agentes anti-inflamatorios y como medicamentos de otros tipos. Cuando se utiliza un compuesto (I) como una de tales medicinas, puede administrarse como tal o en mezcla con un vehículo, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable, por vía oral o parenteral en diversas formas de dosificación tales como polvos, gránulos, tabletas, cápsulas, supositorios e inyecciones. Cuando cualquiera de los compuestos se utiliza con el fin de tratar enfermedades tales como el reumatismo articular crónico, la artritis deformadora, la espondilosis deformadora, la artralgia y el lumbago, aquél se administra por vía oral a la dosis diaria normal para los adultos humanos de aproximadamente 10 a 1000 mg, o por vía no oral en cantidades de 5 a 500 mg por dosis para adultos humanos.

Los compuestos de la fórmula (I) y los derivados en la función carboxilo de los mismos se pueden preparar por las diversas etapas del procedimiento que se describen a continuación.

23 OCT. 197


(IV)
Etapa A
(V')
Etapa I
(V)
Etapa K
(III-a)
Etapa F'
Etapa B'
ETAPA B
Etapa F
Etapa L"
(VI')
(VI)
Etapa L
Etapa C'
Etapa C
(IX')
(IX)
Etapa G'
Etapa G
(VII")
Etapa L'
(VII)
Etapa D'
Etapa D
(X')
(X)
Etapa I'
Etapa K'
(VIII')
(VIII)
(III-b)
Etapa H'
Etapa E'
Etapa E
Etapa H
Etapa E"
Etapa I"
Etapa K"
(I')
(I-a)
(III-c)
Etapa J
Etapa M
(II)
(I-b)

23 OCT. 1974

Haciendo referencia a las fórmulas arriba indicadas (I-a), (I-b), (III-a), (III-b), (III-c), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) y (X), R^1 tiene el significado dado anteriormente. En las fórmulas (IX), (IX'), (X) y (X'), R^3 y R^4 son cada uno de ellos un grupo mercapto sustituido; R^3 y R^4 pueden formar juntos un anillo. El grupo mercapto sustituido puede ser, por ejemplo, un grupo alcohilo inferior-mercapto de cadena recta o ramificada (p.ej., metil-, etil-, propil-, butil-mercapto, etc.), un grupo alcohilo inferior-mercapto sustituido (p. ej., mercaptoalcohil-, aminoalcohil-mercapto, etc.), un grupo aril-mercapto (p.ej., fenilmercapto, etc.), un grupo arilo sustituido-mercapto (p.ej., p-tolilmercapto, etc.), un grupo aralcohilmercapto (p.ej.,bencilmercapto, etc.), o análogos. Los grupos mercapto sustituidos arriba mencionados pueden tomar la forma de S-óxido. En la fórmula (I-b), R^8 tiene el mismo significado que el grupo alcohilo designado por R^2.

Con referencia a las fórmulas (VII) y (VII'), X es un grupo hidroxilo convertido en un éster reactivo. Como ejemplos del grupo hidroxilo convertido en un éster reactivo se pueden citar halógenos tales como cloro, bromo o yodo y los restos de ésteres de ácidos alcohil-, alcohil sustituido-, aril- y aril sustituido-sulfónicos tales como éster del ácido metanosulfónico, éster del

ácido triclorometanosulfónico, éster del ácido o-toluen sulfónico, éster del ácido p-toluensulfónico, éster del ácido o-nitrobencenosulfónico, éster del ácido p-nitrobencenosulfónico, éster del ácido o-clorobencenosulfónico, éster del ácido p-clorobencenosulfónico, éster del ácido β-naftalensulfónico, etc.

La reacción de la etapa A se lleva a cabo sometiendo un compuesto de la fórmula general (IV) o un derivado reactivo en la función carboxilo del mismo a una reacción de ciclisación intramolecular.

Dicho derivado reactivo del ácido carboxílico (IV) puede ser cualquiera con tal que contribuya al logro de los objetos de esta etapa. Así, por ejemplo, se pueden mencionar haluros de ácido, anhídridos de ácido, ésteres, etc. Como haluros de ácido, se pueden mencionar, entre otros, el cloruro de ácido, el bromuro de ácido, el yoduro de ácido y el floruro de ácido correspondientes. Como dicho anhídrido de ácido, se pueden mencionar, a modo de ejemplo, el anhídrido del ácido carboxílico (IV) y los anhídridos mixtos del ácido carboxílico (IV) y otro ácido (p.ej. ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, etc., y ácidos inorgánicos tales como ácido silícico, ácido bórico, etc.). El éster puede ser, por ejemplo, el éster p-nitrofenílico del compuesto (IV).

La reacción de ciclisación intramolecular de acuerdo con esta invención se lleva a cabo generalmente

de modo ventajoso en presencia de un catalizador. Como dicho catalizador, puede utilizarse cualquiera de los catalizadores que son útiles corrientemente en las reacciones Friedel-Crafts, esto es, los catalizadores Friedel-Crafts.

Por ejemplo, pueden utilizarse ácidos de Lewis (p.ej., cloruro de aluminio, bromuro de aluminio, fluoruro de aluminio, cloruro de hierro, bromuro de hierro, cloruro de antimonio, bromuro de antimonio, cloruro de titanio, cloruro de estaño, bromuro de estaño, cloruro de zinc, bromuro de zinc, cloruro de bismuto, trifluoruro de boro, etc.); ácidos minerales tales como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido polifosfórico, etc.; y fluoruro de hidrógeno, para citar sólo unos pocos. Cuando se emplea un ácido Lewis, entre dichos catalizadores, se puede añadir un haluro de metal alcalino (p.ej., cloruro de potasio, cloruro de sodio, bromuro de sodio, bromuro de potasio, yoduro de sodio, yoduro de potasio), por ejemplo, al sistema de reacción. Si bien la proporción de un tal catalizador es más o menos opcional, preferiblemente estará comprendida dentro del intervalo que va desde aproximadamente 1 a 10 moles por cada mol de ácido carboxílico (IV) o su derivado reactivo. Debe entenderse, sin embargo, que cuando se emplea dicho ácido mineral o fluoruro de hidrógeno como catali-

23 OCT. 1974

zador, éste se puede utilizar en un gran exceso, de tal modo que el catalizador actuará al mismo tiempo como disolvente. La reacción de esta etapa se puede llevar a cabo en ausencia de un disolvente o en presencia del mismo. El disolvente para este fin puede ser un disolvente cualquiera con tal que sea inerte en la reacción que se considera. Así, a modo de ejemplo se pueden citar nitrobenceno e hidrocarburos halogenados (p.ej., cloruro de metileno, cloruro de etileno, 1, 1, 2, 2-tetracloroetano, clorobenceno, diclorobenceno, etc.). Si bien las condiciones de reacción, con inclusión de la temperatura y el tiempo de reacción, son más o menos opcionales, el intervalo de temperatura preferido está comprendido entre la temperatura ambiente y aproximadamente 200ºC:

El compuesto de la fórmula general (V) así obtenido se puede aislar y purificar fácilmente por procedimientos de purificación por separación convencionales tales como extracción, destilación, recristalización, cromatografía, etc.

La reacción de la etapa B se lleva a cabo por reducción de un compuesto de la fórmula general (V).

Esta reducción puede lograrse por cualquier procedimiento para la reducción de un grupo carbonilo a alcohol. Para fines prácticos, se pueden citar como ejem

plos varias clases de procedimientos de reducción, a saber, el procedimiento de reducción que implica el uso de un hidruro metálico tal como borohidruro de sodio o hidruro de aluminio y litio, el procedimiento de reducción catalítica que implica el uso de un catalizador metálico tal como paladio, níquel, platino, hierro, rodio, iridio o análogos; el procedimiento de reducción que implica el uso de un metal alcalino, p.ej., sodio, litio, potasio o análogos junto con un disolvente que pueda actuar como donante de hidrógeno, p. ej., alcohol, amoníaco líquido o análogos; y el procedimiento de reducción en el que se emplea un compuesto complejo metálico de un metal tal como rodio, iridio o análogos. Si bien todos y cada uno de estos procedimientos de reducción transcurren por regla general en condiciones que pueden estar comprendidas entre el enfriamiento y el calentamiento, y la temperatura y el tiempo de reacción no son particularmente críticos, el intervalo de temperatura preferido está comprendido entre aproximadamente -35 y aproximadamente 100ºC.

En el caso de la reducción catalítica, se introduce hidrógeno a la presión normal o a presión elevada, sin que exista limitación particular alguna en cuanto a la presión de hidrógeno. Cuando se emplea hidruro de aluminio y litio, es preferible utilizar disolventes

constituídos por éteres anhidros (p.ej. éter etílico, éter propílico, éter isopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, éter dimetílico de etilenglicol, éter dietílico de etilenglicol, etc.), mientras que son adecuados amoníaco líquido y alcoholes secos (p.e., metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, etc.), entre otros, cuando se emplean metales alcalinos. En otros casos, se utilizan agua, alcoholes, éteres, etc., aún cuando no existe limitación particular alguna en cuanto al tipo de disolvente, salvo que un tal disolvente no deberá impedir la reducción considerada. El compuesto de la fórmula general (VI) así obtenido puede aislarse y purificarse por procedimientos conocidos per se, tales como destilación, recristalización, cromatografía en columna, etc.

La reacción de la etapa C se lleva a cabo sometiendo un compuesto de la fórmula (VI) a una reacción que conduzca a un éster reactivo para obtener un compuesto de la fórmula (VII).

Por lo que respecta a la reacción que conduce a un éster reactivo, se pueden mencionar las reacciones de halogenación y las reacciones que conducen a ésteres de ácidos sulfónicos.

La reacción de halogenación puede conducirse, por ejemplo, por el procedimiento en el que se permite que un haluro de hidrógeno en condiciones anhidras o en solución acuo

23 OCT. 19

sa (p.ej., cloruro de hidrógeno gaseoso, bromuro de hidrógeno gaseoso, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, etc.); un haluro de tionilo (p. ej., cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, yoduro de tionilo, etc.); un haluro de fósforo (p.ej., pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, triyoduro de fósforo, etc.); oxicloruro de fósforo; fósforo rojo y un halógeno tal como bromo o yodo; un yoduro de metal alcalino (p.ej., yoduro de sodio, yoduro de potasio, etc.) y ácido fosfórico, entre otras sustancias, actúe(n), bien sea solos o en combinación, sobre el compuesto (VI). La reacción se puede llevar a cabo en presencia o en ausencia de un catalizador. El catalizador se selecciona por regla general de entre aminas orgánicas, p.ej., piridina, aminas aromáticas (p.ej. dimetilanilina, dietilanilina, etc.) y aminas alifáticas (p.ej., trietilamina, etc.).

La reacción transcurre en presencia o en ausencia de un disolvente. El disolvente, si se emplea, puede ser cualquier tipo de disolvente con tal que sea inerte con respecto a la reacción. Como ejemplos de disolventes inertes con respecto a la reacción se pueden citar benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, hexano, hidrocarburos halogenados (p.ej. cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, 1,1,2,2-tetracloroetano, etc.). Si bien la temperatura de la reacción depende de

los reactivos y del disolvente a utilizar, en caso de que se utilice éste, la reacción transcurre, por regla general, dentro del intervalo de temperatura que va desde el enfriamiento al calentamiento, preferiblemente entre aproximadamente 0 y aproximadamente 100ºC, sin que exista restricción particular alguna en cuanto al tiempo de reacción.

Cuando el alcohol de la fórmula general (VI) ha de convertirse en un éster de ácido sulfónico, se emplea la reacción de esterificación sulfónica. Por ejemplo, el ácido sulfónico o el cloruro de sulfonilo correspondiente a uno de los ésteres de ácidos sulfónicos mencionados en la definición de X en el compuesto (VII) se hace reaccionar con el alcohol de la fórmula general (VI). Si bien la reacción transcurre en ausencia de un catalizador, la misma se puede conducir más ventajosamente en presencia de un catalizador. Como catalizador, se emplea ordinariamente un catalizador básico. Las especies más comunes de catalizador son dimetilformamida y piridina, así como las aminas aromáticas y las aminas alifáticas mencionadas en la halogenación de esta etapa. Por lo que se refiere al disolvente, se puede utilizar un tal agente básico en un gran exceso de tal manera que actuará al mismo tiempo como disolvente. Es también posible emplear disolventes inertes en la reacción tales como benceno,

22 OCT 1974

tolueno, xileno, clorobenceno, hexano, hidrocarburos halogenados (p.ej., cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, 1,1,2,2-tetracloroetano, etc.). Si bien la temperatura y el tiempo de la reacción son virtualmente opcionales, el intervalo de temperatura preferido está comprendido entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50ºC.

El compuesto (VII) así obtenido puede separarse y purificarse por un procedimiento de purificación por separación conocido per se tal como recristalización, destilación, cromatografía, etc.

La reacción de la etapa D se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general (VII) con un cianuro.

Como ejemplos del cianuro que puede hacerse reaccionar con el compuesto (VII), pueden citarse las sales de metales del Grupo I de la Tabla Periódica de los elementos. Así, por ejemplo, se puede emplear la sal de sodio, la sal de potasio, la sal de cobre, la sal de plata, etc.

La reacción puede llevarse a cabo por regla general en ausencia o enpresencia de un catalizador. Como dicho catalizador, se pueden mencionar haluros de amonio cuaternario. Los iones amonio cuaternario pueden estar sustituídos por grupos alcohilo de aproximadamente

23 OCT 1974

1 a 20 átomos de carbono. Entre ellos se encuentran aquéllos que comprenden un grupo alcohilo de cadena recta o ramificada que incluye, por ejemplo, tetraalcohilamonio, alcohilaralcohilamonio, tetraaralcohilamonio, etc. Por ejemplo, se pueden mencionar tetrabutilamonio, trietilhexadecilamonio, trietilbencilamonio, etc. Las especies más comunes de ion haluro son cloruro, bromuro, etc. Además, en lugar de utilizar un cianuro y el catalizador, se puede hacer uso de un cianuro de amonio. En relación con esto, el ion amonio puede ser cualquiera de los iones amonio arriba mencionados.

Si bien el tiempo de reacción, la temperatura y otras condiciones no son particularmente críticas, la temperatura de reacción estará comprendida preferiblemente dentro del intervalo que va desde aproximadamente 0 a aproximadamente 100ºC. En cuanto al disolvente a emplear cuando la reacción ha de llevarse a cabo sin catalizador, es ventajoso emplear, por ejemplo, los siguientes: sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, triamida hexametilfosfórica, alcoholes (p.ej., metanol, etanol, propanol, isopropanol, etc.), acetona y agua. Cuando se hace uso de un cianuro de amonio o de un catalizador, es ventajoso utilizar agua como disolvente.

El compuesto resultante de la fórmula general (VIII) puede separarse y purificarse por procedimientos

23 OCT. 1974

conocidos per se tales como destilación, recristalización, cromatografía, etc.

La reacción de la etapa E se lleva a cabo sometiendo un compuesto de la fórmula general (VIII) a solvolisis.

La solvolisis puede ser generalmente hidrólisis con agua como disolvente, o alcoholisis con un alcohol como disolvente.

Además de estos, hay casos en que se utiliza como disolvente un fenol, por ejemplo. La solvolisis se conduce por regla general en presencia de un catalizador, como ejemplos del cual se pueden citar haluros de hidrógeno (p.ej. cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno), ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido polifosfórico, etc.; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido p-toluensulfónico, ácido β-naftalensulfónico, etc.; los ácidos de Lewis mencionados en la explicación de la etapa A; hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.; hidróxidos de metal alcalino-térreo tales como hidróxido de calcio, hidróxido de bario, etc.; alcoholatos metálicos constituidos por alcoholes inferiores que comprenden alcohilos de aproximadamente 1 a 4 átomos de car

bono (p.ej. metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, sec-butanol, terc-butanol, etc.) con metales alcalinos tales como sodio, potasio, etc.; peróxido de hidrógeno, perácidos tales como ácido peracético, ácido perbenzoico, etc. Estos catalizadores se utilizan a veces solos y en otras ocasiones se emplean en combinación. Si bien la temperatura de la reacción varía con el tipo de catalizador utilizado, la reacción se puede llevar a cabo generalmente con enfriamiento, a la temperatura ambiente o con ayuda de calentamiento, preferiblemente entre aproximadamente 0 y aproximadamente 100ºC. El tiempo de reacción es virtualmente opcional. La estructura del producto (I-a) depende de las condiciones de reacción utilizadas, y las condiciones de reacción pueden seleccionarse de acuerdo con el compuesto que se considera.

Por ejemplo, cuando se hace uso de un alcohol como el disolvente para el compuesto de la fórmula general (VIII) y de un haluro de hidrógeno, p.ej. cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, etc., ácido sulfúrico, ácido p-toluensulfónico o similar como catalizador, se obtiene un compuesto (I-a) cuyo grupo carboxilo se ha convertido en el éster correspondiente al alcohol utilizado. Cuando un compuesto (VIII) se hidroliza con agua, se obtiene un compuesto (I-a) cuyo gru-

23 OCT 19

po carboxilo está convertido en un grupo carbamoílo ($-CONH_2$), y en condiciones severas la amida de ácido se hidroliza adicionalmente para dar un compuesto (I-a) cuyo grupo carboxilo se encuentra en la forma de ácido libre. En este procedimiento, puede aislarse, por supuesto, la amida de ácido formada y, posteriormente, puede hidrolizarse ésta para dar el ácido carboxílico.

La amida de ácido se obtiene cuando se emplea ácido sulfúrico concentrado, una solución concentrada de haluro de hidrógeno o análogos como catalizador con enfriamiento, cuando se utiliza ácido polifosfórico como catalizador con calentamiento; o cuando se emplea trifluoruro de boro a la temperatura ambiente, para citar sólo unos cuantos casos. Se obtiene un compuesto (I-a) cuyo grupo carboxilo está libre cuando se hace uso de ácido sulfúrico, un hidróxido de metal alcalino o análogos con calentamiento. Cuando el compuesto (VIII) se somete a solvolisis con un disolvente distinto del agua, hay casos, de acuerdo con las condiciones utilizadas, en los que se produce directamente el ácido libre, soslayándose la formación de la amida de ácido.

El compuesto de fórmula general (I-a) que se ha producido por la reacción de esta etapa se puede purificar por procedimientos de separación conocidos per se tales como recristalización, destilación, cromatografía, etc.

23 OCT. 1974

Cuando el compuesto producido resultante es un ácido carboxílico libre de la fórmula general (I-a), el compuesto producido resultante se puede convertir en derivados en su función carboxilo por procedimientos que son conocidos per se (p.ej. la producción de sales por neutralización o por otro procedimiento; esterificación por medio de un alcohol en presencia de ácido, amidación que comprende hacer reaccionar el compuesto con una amina; y amidación que comprende las etapas de convertir el compuesto en un haluro de ácido y, después, hacer reaccionar el último con una amina). A la inversa, un tal derivado en la función carboxilo se puede convertir en el ácido carboxílico libre por procedimientos que son conocidos per se (p. ej. hidrólisis en presencia de base o de ácido). Dicho derivado en la función carboxilo se puede convertir además en otros tipos de derivados por procedimientos que son conocidos per se (p.ej. amidación que comprende hacer reaccionar el éster con una amina; esterificación que comprende hacer reaccionar la amida con un poli (fosfato de alcohilo); etc.).

El ácido carboxílico cíclico de la fórmula general (I-a) que se puede obtener por el método descrito anteriormente en esta memoria tiene un átomo de carbono asimétrico en la posición 1 de su molécula y, por lo tanto, puede resolverse por un método conocido per se en

23 OCT 1974

isómeros ópticos, esto es, en los compuestos d- y b-.

Así, se pueden aislar formas ópticamente activas de los derivados del ácido carboxílico libre por las etapas de disolver el ácido libre racémico en un disolvente inerte adecuado tal como cloroformo, acetona, benceno, hexano, éter, agua, metanol, etanol, acetonitrilo o análogos, hacer reaccionar el mismo con una base ópticamente activa, separar la sal o amida resultante en diastereoisómeros aprovechando sus diferencias de solubilidad y, por último, tratar éstos con un ácido. El ácido carboxílico libre ópticamente activo puede aislarse también por las etapas consistentes en preparar un éster a partir del ácido libre racémico y un alcohol ópticamente activo adecuado, resolver el éster en diastereoisómeros por un procedimiento que es conocido per se tal como recristalización, destilación o cromatografía, y, por último, hidrolizar el éster con un ácido o una base. La base ópticamente activa a utilizar de este modo se ilustra por los ejemplos de aminas básicas tales como quinina, brucina, cinconidina, cinconina, deshidroabietilamina, hidroxihidrindamina, mentilamina, morfina, α-feniletilamina, feniloxinaftilmetilamina, quinidina, estricnina, etc., aminoácidos básicos tales como lisina, arginina, etc., ésteres de amino-ácidos, etc.

El alcohol ópticamente activo se ilustra por

ejemplos tales como borneol, mentol, 2-octanol, etc.

El derivado del ácido carboxílico cíclico de la fórmula general (I-a) que se ha obtenido por un procedimiento de resolución óptica tal como los descritos arriba, puede convertirse en un derivado en su función carboxilo ópticamente activo por los procedimientos arriba mencionados que son conocidos per se.

Las etapas B', C', D', y E' se llevan a cabo realizando los procedimientos semejantes a los de las etapas B, C, D y E, respectivamente. En estos casos, los compuestos (V'), (VI'), (VII') y (VIII') utilizados como compuestos de partida en cada una de las etapas B', C', D' y E' pueden ser derivados en la función carboxilo de los mismos. Como los derivados en la función carboxilo, se mencionan los definidos en la definición de los derivados en la función carboxilo del compuesto (I).

La etapa E" se lleva a cabo realizando los procedimientos similares a los de la etapa E.

La reacción de la etapa F se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto (V) con un compuesto de la fórmula general:

$$R^3 - CH_2 - R^4 \qquad (XI)$$

en la que R^3 y R^4 tienen los significados dados arriba.

23 OCT 1974

Como compuestos de la fórmula (XI), se pueden mencionar 1,3-ditiano, 1,3,5-tritiano, metiltiometilsulfóxido de metilo, metiltiometilsulfuro de metilo, etiltiometilsulfóxido de etilo, etiltiometilsulfuro de etilo, y análogos.

Esta reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de una base. Como dicha base, se pueden mencionar, a modo de ejemplo, un hidróxido de metal alcalino (hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc), un hidruro de metal alcalino (p.ej. hidruro de sodio, hidruro de litio, etc.), un alcoholato de metal alcalino (p.ej. metilato de sodio, etilato de sodio, terc-butilato de sodio, terc-butilato de potasio, terc-amilato de sodio,etc.), una amida de metal alcalino (p.ej. amida de sodio, amida de potasio, amida de litio, sodio-piperidina, potasio-piperidina, litio-piperidina, dietilamida de sodio, dietilamida de potasio, dietilamida de litio, diisopropilamida de sodio, diisopropilamida de potasio, diisopropilamida de litio, bis-trimetilsililamida de litio, diciclohexilamida de litio, etc.), n-butil-litio, tritón-B, etc.

Esta reacción se lleva a cabo por regla general en presencia de un disolvente. Virtualmente puede utilizarse cualquier disolvente para este fin, con tal únicamente que sea inerte en la reacción. Por ejemplo, se pueden emplear con ventaja éteres (p. ej. éter dietí-

lico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano, éter dimetílico de dietilenglicol, etc.), benceno, tolueno, xileno, metanol, etanol y agua.

Si bien la cantidad del compuesto (XI) y la de la base son en gran parte opcionales, es deseable que ambas se encuentren en la proporción de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 moles por mol del compuesto (V).

La temperatura de reacción puede estar comprendida preferiblemente entre aproximadamente -30ºC y el punto de ebullición del disolvente utilizado, y el tiempo de reacción estará comprendido preferiblemente entre aproximadamente 5 y 25 horas.

El compuesto (IX) así obtenido, se puede aislar fácilmente por un método convencional conocido per se.

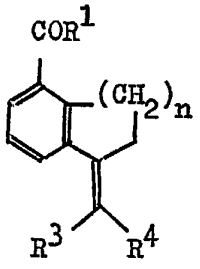
La reacción de la etapa G se lleva a cabo sometiendo un compuesto (IX) a deshidratación.

En la deshidratación, puede hacerse uso de agentes deshidratantes con ventajas.Como agente deshidratante para esta reacción, se pueden utilizar, con ventaja, ácidos minerales (p.ej. ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fosforoso, ácido clorhídrico, etc.), oxicloruro de fósforo, cloruro de tionilo, ácidos arilsulfónicos (p. ej. ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido β-naftalensulfónico, etc.), ácido acético y sus derivados (p.ej. ácido trifluoroacético, ácido tricloro-

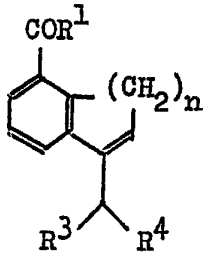
23 OCT 1974

acético, etc.) y ácidos alcohilsulfónicos inferiores (p.ej. ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido propanosulfónico, etc.), para citar sólo unos cuantos. El disolvente a utilizar para este fin puede ser virtualmente cualquier tipo de disolvente con tal que no interfiera la reacción. La temperatura de reacción puede ser desde una temperatura reducida, esto es, que requiera enfriamiento, hasta aproximadamente 150ºC, siendo la temperatura de reacción más o menos opcional.

El compuesto de la fórmula (X) así obtenido puede asumir las dos estructuras que se muestran abajo como (X-a) y (X-b).



(X-a)



(X-b)

La reacción de la etapa H se lleva a cabo sometiendo un compuesto (X) a solvolisis.

La solvolisis se refiere por regla general a hidrólisis con agua como disolvente, o alcholisis que emplea como disolvente un alcohol (p.ej. metanol, etanol,

23 OCT 1974

propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, sec-butanol, terc-butanol, alcohol bencílico, etc.), aun cuando fenol, por lo menos, puede utilizarse también como disolvente.

La solvolisis se lleva a cabo por regla general en presencia de un catalizador. Como dicho catalizador, se puede emplear un haluro de hidrógeno (p.ej. cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, etc.); ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido polifosfórico, etc.; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido p-toluensulfónico, ácido β-naftalensulfónico, etc.; sales de metales pesados (p.ej. cloruro de mercurio, bromuro de mercurio, fluoruro de mercurio, sulfato de mercurio, cloruro de cobre, bromuro de cobre, etc.); para citar sólo unos cuantos. Estos catalizadores se utilizan a veces solos o, en otras ocasiones, en combinaciones de dos o más. Si bien la temperatura de reacción depende de condiciones de reacción tales como los tipos de disolvente y catalizador, la reacción se puede llevar a cabo por regla general con enfriamiento, a la temperatura ambiente o con ayuda de calentamiento, preferiblemente entre aproximadamente 0 y aproximadamente 120ºC.

El tiempo de reacción es opcional para todos los fines prácticos. El compuesto deseado (I-a) de esta

23 OCT 1974

reacción se obtiene en diversas formas en la función carboxilo del mismo bajo la influencia de las condiciones de la reacción. El compuesto deseado (I-a) que tiene la especie deseada de derivado en la función carboxilo puede obtenerse seleccionando las condiciones de reacción adecuadas. Por ejemplo, cuando se hidroliza el compuesto (X) el producto resultante (I-a) se halla en forma de ácido libre. La alcoholisis del compuesto (X) da un compuesto (I-a) cuyo grupo carboxilo es un grupo carboxilo esterificado que corresponde al alcohol utilizado. Además, seleccionando las condiciones de reacción de dicha solvolisis, se puede obtener también el compuesto (I-a) considerado tal que el grupo carboxilo en el compuesto (I-a) quede esterificado o desesterificado.

Los compuestos (I-a) se pueden resolver en isómeros ópticos por procedimientos conocidos per se, para los cuales puede hacerse referencia a los mencionados en la etapa E.

Las etapas F', G' y H' se llevan a cabo realizando procedimientos similares a los de las etapas F, G y H, respectivamente. En estos casos, los compuestos (V'), (IX') y (X') utilizados como compuestos de partida en cada una de las etapas F', G' y H' pueden ser derivados en la función carboxilo de los mismos. Como los derivados en la función carboxilo, pueden mencionarse los definidos en

la definición de los derivados en la función carboxilo del compuesto (I).

La reacción de la etapa I se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (V') con un compuesto de la fórmula general

$$R^1 - H \qquad (XII)$$

en la que R^1 tiene el significado dado arriba.

El compuesto de partida (V') puede ser un derivado reactivo en la función carboxilo del mismo. Como el derivado reactivo en la función carboxilo, se puede mencionar un derivado en la función carboxilo definido en los compuestos de partida de la etapa B', así como el éster p-nitrofenílico y un haluro de ácido tal como cloruro de ácido, bromuro de ácido, yoduro de ácido, etc. Cuando el compuesto (V') es un ácido carboxílico libre, éste se puede convertir primeramente en un derivado reactivo en la función carboxilo del mismo y, después, el derivado se puede someter a la reacción de que se trata. Cuando el compuesto (V') es un derivado reactivo, éste se puede convertir en primer lugar en el ácido carboxílico libre, el cual, a su vez, se somete a la reacción de que se trata. Esta reacción se lleva a cabo por regla general con ventaja en presencia de un catalizador que puede ser cualquiera de los agentes que se pueden utilizar ordinariamente como catalizadores en las reacciones Friedel-Crafts,

23 OCT. 1974

es decir, cualquiera de los denominados catalizadores Friedel-Crafts. Así, se pueden mencionar como ejemplos haluros metálicos (p.ej. cloruro de aluminio, bromuro de aluminio, fluoruro de aluminio, cloruro de hierro, bromuro de hierro, cloruro de antimonio, bromuro de antimonio, cloruro de titanio, cloruro de estaño, bromuro de estaño, cloruro de zinc, bromuro de zinc, cloruro de bismuto, etc.); ácidos de Lewis tales como fluoruro de boro; ácidos minerales tales como ácidos sulfúrico, ácido fosfórico, ácido polifosfórico, etc.; fluoruro de hidrógeno; etc. La reacción se lleva a cabo ventajosamente en presencia de un disolvente que puede ser un compuesto aromático de la fórmula general (XII) o cualquiera de los disolventes inertes en la reacción. Dichos disolventes inertes en la reacción incluyen, entre otros, disulfuro de carbono, nitrobenceno, hidrocarburos halogenados (p. ej. cloruro de metileno, cloruro de etileno, 1,1,2,2-tetracloroetano, etc.), etc.

Cuando se utilizan como catalizador ácido sulfúrico, ácido polifosfórico o floruro de hidrógeno, por ejemplo, este catalizador puede utilizarse en un gran exceso de tal modo que actuará al mismo tiempo como disolvente. Cuando se emplea un catalizador Friedel-Crafts, su proporción estará comprendida de ordinario entre aproximadamente 1 y 6 moles por cada mol del ácido carboxíli-

29 OCT 1974

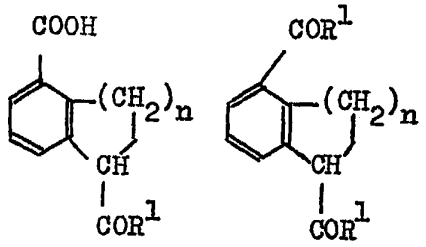
co de la fórmula general (V') o su derivado reactivo. Si bien las condiciones de reacción tales como la temperatura y el tiempo no son particularmente críticas, la temperatura de reacción deseable para fines prácticos estará comprendida entre -15ºC y las proximidades del punto de ebullición del disolvente utilizado. La temperatura puede aumentarse o disminuirse dentro del intervalo arriba indicado. El tiempo de reacción está comprendido de ordinario entre aproximadamente 1 y 5 horas, aun cuando depende de la especie de compuesto de partida, catalizador y disolvente. El compuesto resultante de la fórmula general (V) se puede separar y purificar por procedimientos que son conocidos per se, tales como destilación, recristalización, cromatografía en columna, etc.

Las etapas I' e I'' se llevan a cabo realizando un procedimiento similar al de la etapa I.

En estas etapas, los compuestos de partida pueden ser derivados reactivos en la función carboxilo del anillo de benceno del compuesto (VIII') ó(I'). En cuanto a los derivados reactivos, se mencionarán los definidos en el compuesto de partida de la etapa I. Ulteriormente, el compuesto de partida (I') de la etapa I" puede ser un derivado en la función carboxilo distinto del localizado en el anillo de benceno. Como el derivado, se pueden

mencionar los definidos en el compuesto (I).

Aun cuando, en la reacción de la etapa I", se produce una mezcla del compuesto (I-a) y compuestos de la fórmula siguiente:



en la que R^1 tiene los significados dados arriba, el compuesto considerado (I-a) puede separarse y purificarse por procedimientos de separación conocidos per se tales como recristalización, destilación, cromatografía, etc.

Los compuesto (I-a) se pueden obtener en una forma adecuada tal como ácido libre, éster, sal y análogas realizando los procedimientos mencionados en la etapa E.

Además, los compuestos (I-a) se pueden resolver en isómeros ópticos de un modo semejante al descrito en la etapa E.

La reacción de la etapa J se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general (II)

con un compuesto de la fórmula general:

$$R^1 - COOH \qquad (XIII)$$

en la que R^1 tiene el significado arriba indicado.

El compuesto (II) puede ser un derivado en la función carboxilo del mismo. Como el derivado en la función carboxilo, se pueden mencionar los definidos en el compuesto (I). El compuesto (XIII) puede ser un derivado reactivo en la función carboxilo del mismo. Como el derivado reactivo en la función carboxilo, se pueden mencionar los definidos en el compuesto de partida (IV) de la etapa A. La proporción de dicho ácido carboxílico de la fórmula general (XIII) o dicho derivado reactivo de (XIII) es preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moles por cada mol de dicho ácido carboxílico de la fórmula general (II) o derivado en la función carboxilo de (II), para fines prácticos.

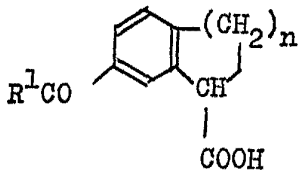
Hablando en términos generales, la reacción se lleva a cabo ventajosamente en presencia de un disolvente y un catalizador. El disolvente puede ser cualquier disolvente que sea inerte en la reacción; por ejemplo, disulfuro de carbono, nitrobenceno, hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, 1,1,2,2-tetracloroetano, clorobenceno, diclorobenceno, etc.), etcétera. Como catalizador para esta reacción, pue

23 OCT 1974

de hacerse uso de las sustancias que se pueden utilizar de ordinario como catalizadores en las reacciones Friedel-Crafts, esto es, los denominados catalizadores Friedel-Crafts. Si bien la proporción de tal catalizador usualmente no necesita ser mayor de aproximadamente 1 a 1,5 moles por mol de dicho ácido carboxílico de la fórmula general (XIII) o dicho derivado reactivo del mismo, puede utilizarse cualquiera de los ácidos minerales, haluros de hidrógeno, etc., arriba descritos, en un gran exceso de tal manera que aquél pueda actuar al propio tiempo como disolvente. Las condiciones de la reacción tales como temperatura y tiempo son en gran parte opcionales.

Sin embargo, para fines prácticos, la temperatura de la reacción ordinariamente está comprendida entre -15ºC y el punto de ebullición del disolvente empleado, y el sistema de reacción puede enfriarse o calentarse en un grado adecuado dentro del intervalo de temperatura indicado. De ordinario, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 horas, aun cuando el mismo depende de las especies de compuestos de partida, catalizador y disolvente que se utilicen.

La reacción de esta invención da lugar no sólo al compuesto considerado (I-a) o un derivado en la función carboxilo de (I-a), sino a veces a un compuesto de la fórmula general:



(XIV)

en la que R^1 y n tienen los significados dados anteriormente.

Los compuestos (I-a) se pueden separar y purificar por un procedimiento de separación conocido per se, tal como recristalización, destilación y cromatografía.

El compuesto (I-a) se puede obtener en una forma adecuada tal como ácido libre, éster, sal, etc., llevando a cabo los procedimientos mencionados en la etapa E.

Adicionalmente, el compuesto (I-a) puede resolverse en sus isómeros ópticos de un modo similar al descrito en la etapa E.

La reacción de la etapa K se lleva a cabo por oxidación de un compuesto (III-a).

En cuanto a los procedimientos de oxidación, se puede hacer uso de cualquier procedimiento por el cual un grupo metileno se pueda oxidar a un grupo carbonilo. Así, pueden utilizarse de modo ventajoso procedimientos de oxidación que utilizan, por ejemplo, ácido crómico,

ácido permangánico, dióxido de manganeso, dióxido de selenio, cerio, N-bromosuccinimida, etc., como agentes oxidantes. Más particularmente, en el procedimiento de oxidación con ácido crómico, puede hacerse uso, con ventaja, de cualquiera de tales agentes oxidantes como anhídrido crómico, ácido crómico, dicromatos (p.ej. dicromato de amonio, dicromato de potasio, dicromato de sodio, etc.), cromatos (p.ej. cromato de amonio, cromato de potasio, cromato de plata, cromato de cobalto, cromato de cesio, cromato de sodio, cromato de bario, etc.), cloruro del ácido crómico (esto es, cloruro de cromilo), etc. El disolvente para uso en este procedimiento puede ser, por ejemplo, un ácido, p.ej. ácido sulfúrico, ácido acético o análogos; agua; y un disolvente orgánico, p.ej. acetona, benceno, éter, anhídrido acético o análogos. Estos disolventes se utilizan bien sea solos o en forma de mezclas. En la oxidación con ácido permangánico, se hace uso deseablemente de agentes oxidantes tales como permanganatos (p.ej. permanganato de potasio, permanganato de sodio, permanganato de bario, permanganato de calcio, permanganato de magnesio, permanganato de zinc, etc.). En cuando al disolvente de la reacción, es deseable una solución acuosa básica, neutra o ácida y, en ciertos casos, puede estar presente al mismo tiempo un disolvente orgánico tal como acetona, benceno o tolueno.

23 OCT. 1974

En la oxidación con dióxido de maganeso, deseablemente se utilizan dióxido de maganeso y ácido sulfúrico como el agente oxidante y el disolvente, respectivamente. La oxidación con dióxido de selenio se lleva a cabo deseablemente con dióxido de selenio como el agente oxidante en agua, anhídrido acético, ácido acético, dioxano o análogos como disolvente. En el caso de la oxidación con cerio, se utiliza como agente oxidante nitrato de cerio y amonio ($Ce(NH_4)_2(NO_3)_6$), siendo el disolvente o bien un disolvente de componente único o una mezcla de disolventes, pudiendo emplearse para este fin, por ejemplo, agua, ácidos minerales (p.ej. ácido perclórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, etc.), ácidos orgánicos (p.ej. ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, etc.), acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetona, dioxano, etc.

En estas reacciones de oxidación, la temperatura de reacción está situada en cualquier punto comprendido dentro del intervalo que va desde enfriamiento con hielo a aproximadamente 100ºC, siendo el tiempo de reacción más o menos opcional.

El compuesto considerado así obtenido puede separarse y purificarse por procedimientos que son conocidos per se, tales como destilación, recristalización, cromatografía en columna, etc.

Las etapas K' y K" se llevan a cabo realizando

los procedimientos similares a los de la etapa K:

En la reacción de la etapa K", el compuesto de partida puede ser un derivado en la función carboxilo del compuesto (III-c). Como el derivado, pueden mencionarse los definidos en el caso del compuesto (I).

Los compuestos que constituyen el objetivo de estas reacciones se pueden separar y purificar por procedimientos de separación conocidos per se tales como recristalización, destilación y cromatografía.

El compuesto (I-a) se puede recuperar en una forma adecuada tal como de ácido libre, éster, sal, etc., realizando los procedimientos mencionados en la etapa E.

Adicionalmente, el compuesto (I-a) puede resolverse en sus isómeros ópticos de un modo conocido per se como el que se ha descrito en la etapa E.

La reacción de la etapa L se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general (V) con un compuesto de sulfonilmetilisonitrilo.

Dicho compuesto de sulfonilmetilisonitrilo puede ser, por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula general

$$R^9SO_2CH_2NC \qquad (XV)$$

en la que R^9 significa un grupo arilo, aralcohilo o alcohilo. El grupo arilo representa, por ejemplo, fenilo o

23 OCT.

naftilo cuyo núcleo aromático puede estar sustituido por alcohilos (p.ej. metilo, etilo, etc.), halógenos (p.ej. cloro, bromo, etc.), alcoxilos (p. ej. metoxi, etc.), etc., en posiciones opcionales. Son particularmente ventajosos para fines prácticos fenilo, p-tolilo, etc. El grupo aralcohilo representado por R^9 puede ser, por ejemplo, bencilo o fenetilo; el grupo alcohilo que es también representado por R^9 puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, etcétera.

Esta reacción consiste en hacer reaccionar de 1 a 1,5 moles de (XV) con cada mol de (V) en presencia de esencialmente 1 a 3 moles por mol de (V) de una base en un disolvente. Especies preferidas del disolvente son mezclas de éteres tales como dimetoxietano, dietoxietano, tetrahidrofurano, etc., con alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, terc-butanol, etc., y la proporción de mezcla es preferiblemente de 2 a 20 partes de un tal éter por cada parte de alcohol y, para mejores resultados, está comprendida dentro del intervalo de 5 a 10 partes por cada parte de alcohol. La base se ilustra por alcoholatos metálicos que pueden obtenerse a partir de alcoholes inferiores, p.ej. metanol, etanol, terc-butanol, etc., y metales alcalinos, p.ej. sodio, potasio, etc. En presencia de una tal base, la reac

23 OCT 1974

ción transcurre con mayor ventaja.

La temperatura de reacción se selecciona dentro del intervalo comprendido entre 0 y 100ºC de acuerdo con la reactividad de los compuestos de partida y los tipos de disolvente, base, etc., a utilizar. Es particularmente preferida una temperatura cualquiera que esté comprendida entre 10 y 40ºC.

Por regla general, la reacción llega a concluirse en 1 a 6 horas.

El producto deseado (VIII) puede aislarse por procedimientos conocidos per se.

Las etapas L' y L" se llevan a cabo realizando procedimientos similares a los de la etapa L.

El compuesto de partida de la etapa L' puede ser un derivado en la función carboxilo del compuesto (V'). Como el derivado en la función carboxilo, pueden mencionarse los definidos para el compuesto de partida (V') de la etapa B'.

La reacción de la etapa M se lleva a cabo sometiendo un compuesto de la fórmula general (I-a) a alcohilación.

La alcohilación se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (I-a) con un compuesto de la fórmula general

$$R^8 - X \qquad \text{(XVI)}$$

en la que R^8 es un alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y X tiene el significado dado arriba.

Como el alcohilo representado por R^8, se pueden mencionar metilo, etilo, propilo, isopropilo, alilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, etc.

Esta reacción transcurre de un modo ventajoso en presencia de una base. Como tal base, se pueden mencionar un hidróxido de metal alcalino (p.ej., hidróxido de sodio e hidróxido de potasio), un hidruro de metal alcalino (p.ej., hidruro de sodio e hidruro de litio), un alcoholato de metal alcalino (p.ej., metilato de sodio, etilato de sodio, terc-butilato de sodio, terc-butilato de potasio y terc-amilato de sodio), una amida de metal alcalino (p.ej., amida de sodio, amida de potasio, amida de litio, piperidida de sodio, piperidida de potasio, piperidida de litio, dietilamida de sodio, dietilamida de potasio, diisopropilamida de sodio y diisopropilamida de litio), etc. Como el disolvente a utilizar, pueden mencionarse alcoholes (p.ej., metanol, etanol, propanol, butanol y terc-butanol), éteres (p.ej., éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, metoxietano, etoxietano, 1,2-dimetoxietano, éter dimetílico), benceno, tolueno, xileno, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, triamida hexametilfosfórica, amoníaco líquido, dietilamina, diisopropilamina, etc.

La base se utiliza usualmente en una cantidad de 1 a 10 moles por cada mol de compuesto (I-a), y el compuesto (XVI) se utiliza usualmente en una cantidad de 1 a 3 moles por mol de base. Si bien las condiciones de reacción tales como temperatura y tiempo son opcionales dentro de amplios límites, el intervalo preferido de temperatura es de aproximadamente 0 a aproximadamente 50ºC.

El compuesto (I-b) así obtenido puede separarse y purificarse por procedimientos de separación-purificación conocidos per se tales como recristalización, destilación, cromatografía, etc.

Los compuestos (I-b) se pueden recuperar en una forma opcional tal como ácido libre, éster, sal y análogas mediante la realización de procedimientos semejantes a los mencionados en la etapa E.

Ulteriormente, los compuestos (I-b) se pueden resolver en sus isómeros ópticos de un modo similar al descrito en la etapa E.

A lo largo de la presente memoria descriptiva, las abreviaturas "mg", "g", "ml", y "ºC", hacen referencia, respectivamente, a "miligramos", "gramos", "mililitros" y "grados centígrados".

Aun cuando los ejemplos que siguen son ilustrativos adicionalmente de esta invención, éstos no tienen

significado alguno limitativo o restrictivo del alcance de esta invención en absoluto.

Ejemplo de Referencia 1

A 100 ml de cloruro de metileno se añaden 50 g de cloruro de aluminio seco. Se agita la mezcla y se añaden gota a gota 28 g de cloruro de benzoílo. Mientras la solución se agita a 30º-40ºC, se añaden gota a gota 16,4 g de β-fenilpropionato de metilo durante un período de aproximadamente 1 hora. Una vez que se ha completado la adición gota a gota, se agita la solución a 30º-40ºC durante 2 horas. Después de enfriar, se vierte la solución en ácido clorhídrico y se extrae con cloruro de metileno. El extracto se lava con ácido clorhídrico diluido, agua, hidróxido de sodio acuoso diluido y agua por el orden mencionado, seguido por secado. El disolvente se separa por destilación a presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía en columna (1 kg de gel de sílice; elución con benceno). El procedimiento descrito proporciona p-benzoil-β-fenilpropionato de metilo y o-benzoil-β-fenilpropionato de metilo.

A una mezcla disolvente constituida por 20 ml de etanol y 100 ml de agua se añaden 20 g del o-benzoil-β-fenilpropionato de metilo así obtenido y 15 g de hi

dróxido de potasio. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, se separa el disolvente por destilación y se diluye el residuo con agua y se lava con éter. La capa acuosa se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con éter. El extracto se lava con agua y se seca. Después de ello, se elimina por destilación el disolvente y el residuo se cristaliza en benceno-hexano. El procedimiento da ácido o-benzoil-β--fenilpropiónico.

Ejemplos de referencia 2 a 6

De una manera similar al Ejemplo de Referencia 1, se producen los compuestos siguientes.

Ejemplo de referencia	Compuesto producido	Compuesto de partida
2	ácido o-(p-toluoil)-β--fenil-propiónico	cloruro de p-toluoílo + β-fenilpropionato de metilo
3	ácido o-(p-clorobenzoil)-β-fenilpropiónico	cloruro de p-clorobenzoílo + β--fenilpropionato de metilo
4	ácido o-benzoil-γ-fenilbutírico	ácido etil-γ-fenilbutírico + cloruro de benzoílo.
5	ácido o-(p-toluoil)-γ--fenilbutírico	ácido etil-γ-fenilbutírico + cloruro de p-toluoílo
6	ácido o-(p-clorobenzoil)-γ-fenilbutírico	ácido etil-γ--fenilbutírico + cloruro de p-clorobenzoílo

Ejemplo de referencia 7

A 700 ml de éter seco enfriado con hielo se añaden 15 g de hidruro de aluminio y litio, seguidos por la adición de 61,8g de ácido o-(p-clorobencil)benzoico cristalino. La mezcla se calienta a reflujo con agitación durante 5 horas, después de lo cual se deja en reposo a la temperatura ambiente durante la noche y, posteriormente, se descompone el exceso de reactivo con agua de hielo. Se separa la capa orgánica, se lava con agua y se seca. Se elimina el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo se destila a presión reducida. El procedimiento da alcohol o-(p-clorobencil)bencílico como una fracción que hierve a 145-155ºC a 0,1 mm de mercurio.

En 400 ml de cloroformo se disuelven 46,5 g de alcohol o-(p-clorobencil)bencílico y, por agitación y enfriamiento con hielo, se añaden gota a gota 19 g de tribromuro de fósforo. Una vez que se ha completado la adición gota a gota, la mezcla se agita por enfriamiento con hielo durante 1 hora y, después, a la temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se deja en reposo durante la noche y se lava tres veces con agua enfriada con hielo, seguido por secado sobre cloruro de calcio. El disolvente se elimina por destilación a presión reducida, con lo cual se obtiene el bromuro de o-(p-clorobencil)bencilo

en forma de un residuo aceitoso. Este producto se utiliza en la reacción siguiente sin purificación.

En 100 ml de etanol se disuelven 4,8 g de sodio metálico y, mientras que la solución se agita a la temperatura ambiente, se añaden gota a gota 64 g de malonato de dietilo. Una vez que se ha completado la adición gota a gota, se caliente la mezcla a 80-90ºC durante 15 minutos y, a continuación, se enfría. Con agitación, se añade gota a gota una mezcla de 59 g de bromuro de o-(p-clorobencil)bencilo y 150 ml de benceno seco. Después que se ha completado la adición gota a gota, se calienta a reflujo la mezcla con agitación durante 2 horas. Se separa el disolvente por destilación a presión reducida, y el residuo se diluye con agua y se extrae con benceno. El extracto se lava con agua y se seca. Seguidamente se expulsa el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo se destila además a presión reducida.

El procedimiento descrito da o-(p-clorobencil) bencilmalonato de dietilo como una fracción que hierve a 175-185ºC a la presión de 0,2 mm de mercurio.

En 70 ml de agua se disuelven 25 g de hidróxido de potasio, seguido por la adición de 62,5 g de o-(p-clorobencil)bencilmalonato de dietilo. La mezcla se calienta a reflujo con agitación durante 6 horas y, después

de ello, se deja en reposo a la temperatura ambiente durante la noche. Se añaden a la mezcla de reacción 300 ml de agua y, después de haber acidificado la mezcla por adición de ácido clorhídrico, se enfría aquélla con hielo.

Se recoge el precipitado y se disuelve en una mezcla disolvente constituida por acetato de etilo y éter. La solución se lava con cloruro de sodio acuoso y se seca. El disolvente se expulsa por destilación a presión reducida, con lo que se obtiene el ácido o-(p-clorobencil) bencilmalónico.

Sin purificación, este producto se descarboxila por calentamiento a 160-170ºC durante 3 horas, después de lo cual se enfría. La recristalización en ciclohexano da el ácido 3-/o-(p-clorobencil)fenil/propiónico en forma de cristales que funden a 107-109ºC.

Se añaden a ácido polifosfórico agitado, preparado a partir de 100 g de pentóxido de fósforo y 70 ml de ácido fosfórico, 5,0 g de ácido 3-/o-(p-clorobencil)fenil/propiónico. La mezcla se agita a 110-120ºC durante 2 horas. Después de la adición de agua de hielo, se separan cristales amarillos. Estos cristales se recogen por filtración, se lavan con agua y se secan. Los cristales se purifican por cromatografía en columna (gel de sílice; elución con una mezcla 40:1 de benceno y acetato de etilo). El procedimiento descrito da 4-(p-clorobencil)in

dan-1-ona en forma de crsitales que funden a 87-88ºC.

Ejemplos de Referencia 8-10

De una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 7, se producen los compuestos siguientes:

Ejemplo de Referencia	Compuesto Producido	Compuesto de Partida
8	4-bencilindan-1-ona; punto de fusión: 71-73ºC (n-hexano)	ácido o-bencilbenzoico
9	4-(β-metilbencil-indan-1-ona; punto de fusión: 102-105ºC (ciclohexano)	ácido o-(p-metilbencil)benzoico
10	4-(β-metoxibencil)indan-1-ona; punto de fusión: 82-84ºC (ciclohexano)	ácido o-(p-metoxibencil)benzoico

Ejemplo 1-(1)

Cinco g de ácido o-benzoil-β-fenilpropiónico, 13 g de cloruro de aluminio anhidro y 1,3 g de cloruro de sodio se mezclan juntos y se calientan a 160ºC

durante 1 hora. Después de enfriar, se añade agua a la mezcla, seguido por extracción con cloroformo. El extracto se lava con una solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio y agua por este orden y, a continuación, se seca. El disolvente se expulsa por destilación a presión reducida y el residuo se disuelve en etanol. La solución se decolora con carbono activado y se recristaliza en etanol. El procedimiento da 4-benzoil-indan-1-ona en forma de cristales que funden a 86-88ºC.

De una manera similar a la del Ejemplo 1-(1), se producen los compuestos siguientes:

Ejemplo	Compuesto Producido	Compuesto de Partida
1-(2)	4-(p-toluoil)indan-1-ona; p.f. 106-108ºC (ciclohexano)	ácido o-(p-toluoil)-β-fenil propiónico, cloruro de aluminio, cloruro de sodio
1-(3)	5-benzoil-1-tetralona; p.f. 72,5-73,5ºC (ciclohexano)	ácido o-benzoil-γ-fenilbutírico; cloruro de aluminio, cloruro de sodio
1-(4)	5-(p-toluoil)-1-tetralona; p.f. 86-87ºC (ciclohexano)	ácido o-(p-toluoil)-γ-fenil butírico, cloruro de aluminio, cloruro de sodio

23 OCT 1974

Ejemplo 1-(5)

A 5,8 g de ácido o-(p-clorobenzoil)-β-fenil propiónico se añaden 50 ml de cloruro de tionilo y la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante la noche.

El exceso de cloruro de tionilo se expulsa por destilación a presión reducida, y se añaden 13 g de cloruro de aluminio anhidro y 1,3 g de cloruro de sodio al cloruro de o-(p-clorobenzoil)-β-fenilpropionilo bruto resultante. La mezcla se calienta a 160ºC durante 1 hora. Después de enfriar, se añade agua, seguido por extracción con cloroformo. El extracto se lava con una solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio y agua en el orden mencionado y, después de ello, se seca.

El disolvente se expulsa por destilación a presión reducida, y el residuo se cristaliza en una mezcla 1:1 de benceno y ciclohexano. El procedimiento descrito da 4-(p-clorobenzoil)indan-1-ona en forma de cristales que funden a 145,5-146ºC.

Ejemplo 1-(6)

De un modo semejante al del Ejemplo 1-(5), 6 g de ácido o-(p-clorobenzoil)-γ-fentilbutírico se convierten en cloruro de o-(p-clorobenzoil)-γ-fenilbutirilo que,

a su vez, se hace reaccionar con 13 g de cloruro de aluminio anhidro y 1,3 g de cloruro de sodio para dar 5-(p-clorobenzoil)-1-tetralona; punto de fusión: 96-98ºC (disolvente de recristalización: ciclohexano).

Ejemplo 2-(1)

A 120 ml de etanol se añaden 5,7 g de 1-oxoindan-4-carboxilato de metilo y la mezcla se agita a la temperatura ambiente.

A continuación, se añaden 600 mg de borohidruro de sodio y, después de agitar durante 90 minutos, se añaden 4 ml de acetona. La mezcla se agita durante 30 minutos más, después de lo cual se expulsa el disolvente por destilación a presión reducida.

Se añaden al residuo agua y ácido clorhídrico diluido, seguido por extracción con éter. El extracto se lava con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y, seguidamente, se seca. Por último, se expulsa el disolvente por destilación a presión reducida, con lo que se obtiene 1-hidroxiindan-4-carboxilato de metilo. La recristalización en mezcla éter-éter de petróleo da cristales que funden a 65-67ºC.

Ejemplos 2-(2) - 2-(3)

En 100 ml de agua se disuelven 4,4 g de hidróxido de sodio, seguidos por la adición de 17,6 g de ácido 1-oxoindan-4-carboxílico.

Mientras se enfría la mezcla en un baño de agua y hielo, se añaden 1,89 g de borohidruro de sodio. Se retira el baño y se agita la mezcla durante 3 horas, después de lo cual se añaden 5 ml de acetona. Al cabo de 1 hora, la mezcla de reacción se añade a una solución de 70 g de hielo y 30 ml de ácido clorhídrico concentrado, y los cristales resultantes se recogen por filtración y se recristalizan en acetona. El procedimiento da el ácido 1-hidroxiindan-4-carboxílico, que funde a 174-176ºC (con descomposición).

De un modo análogo al anterior, se obtiene el ácido 1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-5-naftoico a partir de 19 g de ácido 1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-naftoico y 1,89 g de borohidruro de sodio; punto de fusión: 160,5-162,5ºC (acetona).

Ejemplo 2-(4)

A 200 ml de etanol se añaden 10,9 g de 1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-5-naftoato de etilo y, mientras que la

23 ... 1974

solución se agita a la temperatura ambiente, se añaden 950 mg de borohidruro de sodio. Se agita la mezcla durante 4 horas, después de lo cual se añaden 2 ml de acetona. Se agita adicionalmente la mezcla durante 30 minutos y, después de ello, se expulsa el disolvente por destilación a presión reducida. Después de la adición de 30 ml de ácido clorhídrico 2N, se extrae el residuo con éter etílico. La capa orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Se expulsa luego el disolvente por destilación a presión reducida, y el residuo aceitoso se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 g de gel de sílice; elución con cloroformo). El procedimiento descrito da 1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-5-naftoato de etilo en forma de un producto aceitoso.

Espectro de absorción en el infrarrojo (neto):

1715 cm^{-1} (carbonilo de éster)

Espectro de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$, 100 MHz):

δ: 1,36(3H, t, $-CH_3$), 4,31(2H, c, $O-CH_2-$), 4,74(1H, t, C_1-H).

Ejemplo 3-(1)

Se añaden a 30 ml de benceno 5,35 g de ácido 1-hidroxiindan-4-carboxílico. Después de la adición de

15 ml de cloruro de tionilo, la mezcla se agita durante 3 horas. Seguidamente, la mezcla de reacción se concentra a sequedad a presión reducida y los cristales resultantes se recristalizan en benceno. El procedimiento descrito da el ácido 1-cloroindan-4-carboxílico, que funde a 135,5-137,5ºC.

Ejemplo 3-(2)

En 6 ml de cloroformo se disuelven 5,7 g de 1-hidroxiindan-4-carboxilato de metilo y, enfriando con hielo, se agita la solución. Después de ello, se añaden gota a gota 3 ml de cloruro de tionilo y, una vez que se ha completado la adición gota a gota, se agita adicionalmente la mezcla enfriando con hielo durante 1 hora. A continuación, se expulsan por destilación a presión reducida el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (500 g de gel de sílice; eluyente: cloroformo). El procedimiento da 1-cloroindan-4-carboxilato de metilo en forma de un producto aceitoso.

Espectro de absorción en el infrarrojo (neto):

1720 cm^{-1} (carbonilo de éster)

Espectro de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$, 60 MHz):

δ: 3,9 (3H, s, $-CH_3$), 5,41(1H, t, C_1-H).

Ejemplo 3-(3)

De una manera similar a la del Ejemplo 3-(2), se produce 1-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-5-naftoato de etilo a partir de 1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftoato de etilo y cloruro de tionilo.

Espectro de absorción en el infrarrojo (neto):

1720 cm^{-1} (carbonilo de éster)

Espectro de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$, 100 MHz):

δ: 1,36(3H, t-CH_3), 4,31(2H, c, O-CH_2-), 5,29(1H, t, C, -H).

Ejemplo 4-(1)

En 15 ml de dimetilformamida se disuelven 1,97 g de ácido 1-cloroindan-4-carboxílico, seguidos por la adición de 1,47 g de cianuro de sodio. La mezcla se agita durante 5 horas, después de lo cual se añaden 150 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado. Los cristales resultantes se recogen por filtración y se recristalizan en benceno. El procedimiento descrito da el ácido 1-cianoindan-4-carboxílico, de punto de fusión 206-208ºC.

Ejemplo 4-(2)

En 80 ml de sulfóxido de dimetilo se disuelven

23 OCT. 1974

15 g de 1-cloroindan-4-carboxilato de metilo y se agita la solución. A continuación, se añaden 5,3 g de cianuro de sodio, seguido por agitación durante 8 horas. Después de la adición de 750 ml de agua, se extrae con éter la mezcla de reacción. El extracto se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y, seguidamente, se seca. El disolvente se expulsa por destilación a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (500 g de gel de sílice; eluyente, cloroformo). El procedimiento descrito da 1-cianoindan-4-carboxilato de metilo en forma de cristales que funden a 76,5-77,5ºC.

Ejemplo 4-(3)

En una mezcla de 50 ml de metanol y 50 ml de agua, se disuelven 2,0 g de hidróxido de sodio, y se añaden 6,0 g de 1-cianoindan-4-carboxilato de metilo a la solución resultante. La mezcla se calienta en un baño de agua mantenido a aproximadamente 50ºC durante aproximadamente 20 minutos, después de cuyo tiempo se enfría, seguido por la adición de 60 ml de ácido clorhídrico 1N. El precipitado resultante se extrae con cloroformo, y el extracto se lava con agua y se seca. A continuación, se expulsa el disolvente por destilación a presión reducida, con lo que se obtiene el ácido 1-cianoindan-4-carbo

xílico en forma de cristales que funden a 206-208ºC.

Ejemplo 4-(4)

Se disuelven en 44 ml de sulfóxido de dimetilo 4,4 g de 1-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-5-naftoato de etilo, seguido por la adición de 2 g de cianuro de sodio. Se agita la mezcla a 50ºC durante 3 horas, y después de la adición de 450 ml de ácido clorhídrico 0,2N, se extrae la mezcla con éter etílico. La capa orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se expulsa por destilación a presión reducida, y el residuo aceitoso resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 g de gel de sílice; elución con benceno). El procedimiento da 1-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-5-naftoato de etilo en forma de un producto aceitoso.

Espectro de absorción en el infrarrojo (neto):

1720 cm^{-1} (carbonilo de éster)

2240 cm^{-1} (nitrilo)

Espectro de resonancia magnética nuclear (en $CDCl_3$, 100 MHz):

δ: 1,36(3H, t, $-CH_3$), 4,00(1H, t, C_1-H), 4,33(2H, c, $O-CH_2-$).

23 OCT 1974

Ejemplo 4-(5) .

En 90 ml de etanol se disuelven 9,6 g de 1--ciano-1,2,3,4-tetrahidro-5-naftoato de etilo y se añade una solución de 2,5 g de hidróxido de sodio en 90 ml de agua. La mezcla se agita con calentamiento a 50ºC durante 3 horas, después de lo cual se expulsa el etanol por destilación. A continuación, después de la adición de ácido clorhídrico 2N, se extrae el residuo con cloroformo. La capa orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se expulsa por destilación a presión reducida y el residuo cristalino se recristaliza en benceno. El procedimiento descrito da el ácido 1-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-5-naftoico, de punto de fusión 177º-179ºC.

Ejemplo 5-(1)

Se añaden a 40 ml de piridina 19,2 g de 1-hidroxiindan-4-carboxilato de metilo y, mientras que la mezcla se agita a una temperatura no mayor de 10ºC, se añaden 21 g de cloruro de p-toluensulfonilo en pequeñas porciones. Una vez que se ha completado la adición, la mezcla de reacción se deja en reposo a una temperatura que no excede de 10ºC durante 6 horas. Después de ello, a continuación de la adición de hielo, se extrae con éter

23 OCT 1974

la mezcla de reacción. El extracto se lava con agua y se seca. El disolvente se expulsa luego por destilación a presión reducida, y el p-toluensulfonato de 4-carbometoxi-1-indanilo resultante se disuelve en 100 ml de sulfóxido de dimetilo, seguido por agitación. A continuación se añaden 5,5 g de cianuro de sodio y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 11 horas. Después de la adición de 850 ml de agua, se extrae con éter la mezcla de reacción. El extracto se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y, seguidamente, se seca. Se expulsa el disolvente por destilación a presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (600 g de gel de sílice; eluyente, cloroformo). El procedimiento descrito de 1-cianoindan-4-carboxilato de metilo en forma de cristales que funden a 76-77ºC.

Ejemplo 5-(2)

A 100 ml de benceno se añaden 19,2 g de ácido 1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-5-naftoico, y después de la adición de 50 ml de cloruro de tionilo, se agita la solución durante 8 horas. El disolvente y el exceso de cloruro de tionilo se expulsan por destilación a presión reducida y, después de ello, se añaden 150 ml de sulfóxido de dimetilo y 19,6 g de cianuro de sodio, seguido por agitación a 50ºC durante 6 horas. Posteriormente, se aña-

23 OCT. 1974

de la mezcla a 1,5 l. de ácido clorhídrico 1N y se extrae con éter etílico. La capa orgánica se extrae con 800 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio al 5% y, después de la adición de 100 ml de ácido clorhídrico concentrado, se extrae la solución con cloroformo. La capa clorofórmica se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se expulsa por destilación a presión reducida, y el residuo cristalino se recristaliza en benceno. El procedimiento da el ácido 1-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-5-naftoico, de punto de fusión 177-179ºC.

Ejemplo 6-(1)

A ácido sulfúrico diluido, preparado a partir de 54 ml de agua y 45 ml de ácido sulfúrico concentrado, se añaden 3 g de 4-benzoilindan-1-carbonitrilo. La mezcla se calienta a reflujo en una corriente de nitrógeno gaseoso durante tres horas y media. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con éter. La capa etérea se extrae ulteriormente con una solución acuosa al 5% de carbonato de potasio, y el extracto se lava con éter y se acidifica con ácido clorhídrico. El precipitado se extrae con cloroformo y el extracto se lava con agua y se seca. El disolvente se expulsa por destilación a presión reducida, con lo que se obtiene el ácido 4-benzoilindan-1-carboxílico. La recristalización en benceno-ci

clohexano (7:20) da cristales que funden a 100-102ºC.

Ejemplo 6-(2)

A ácido sulfúrico diluido, preparado a partir de 27 ml de agua y 23 ml de ácido sulfúrico concentrado, se añaden 3 g de 4-(p-toluoil)indan-1-carbonitrilo. La mezcla se calienta a reflujo en una corriente de nitróge no gaseoso durante 3,5 horas. Después de enfriar, la mez cla de reacción se diluye con agua y se extrae con éter. La capa etérea se extrae con una solución acuosa al 5% de carbonato de potasio y el extracto se lava con agua y se acidifica con ácido clorhídrico. El precipitado se ex trae con cloroformo y el extracto se lava con una solu- ción acuosa saturada de cloruro de sodio y se seca. El di solvente se expulsa luego por destilación a presión redu cida y el residuo se cristaliza en benceno-ciclohexano (7:20). El procedimiento descrito da el ácido 4-p-toluoi lindan-1-carboxílico en forma de cristales que funden a 128-131ºC.

Ejemplo 6-(3)

En 500 ml de metanol se disuelven 15 g de 4-ben zoilindan-1-carbonitrilo, seguido por la adición de 150 ml

de una solución acuosa al 5% de hidróxido de sodio y 50 ml de una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno.

La mezcla se calienta a 60ºC durante 2 horas y se enfría. La mezcla de reacción se acidifica por adición de ácido clorhídrico diluido y el precipitado resultante se extrae con acetato de etilo.

El extracto se lava con agua y se seca. El disolvente se expulsa por destilación a presión reducida y el residuo se purifica por comatografía en columna sobre gel de sílice (500 g de gel de sílice; elución con cloroformo-acetona (7:3)). El procedimiento descrito da 4-benzoilindan-1-carboxamida en forma de cristales que funden a 164,5-166ºC.

Ejemplos 6-(4) a 6-(11)

De un modo semejante al del Ejemplo 6-(1), se producen los compuestos siguientes:

Ejemplo	Compuesto producido	Compuesto de partida
6-(4)	ácido 4-(p-clorobenzoil)indan-1-carboxílico; punto de fusión: 138,5-139,5ºC (benceno-ciclohexano (3:10))	4-(p-clorobenzoil)indan-1-carbonitrilo
6-(5)	ácido 4-(p-bromobenzoil)indan-1-carboxílico: punto de fusión: 147,0-149,0ºC (benceno-ciclohexano (1:1))	4-(p-bromobenzoil)indan-1-carbonitrilo
6-(6)	ácido 4-(p-cloro-m-metilbenzoil)indan-1-carboxílico; punto de fusión: 116-117ºC (benceno-ciclohexano (3:20))	4-(p-cloro-m-metil benzoil)indan-1--carbonitrilo
6-(7)	ácido 4-(p-t-butilbenzoil) indan-1-carboxílico; punto de fusión: 139-142ºC (benceno-éter de petróleo)	4-(p-t-butilbenzoil) indan-1-carbonitrilo
6-(8)	ácido 4-(p-fluorobenzoil)indan-1-carboxílico; punto de fusión: 109-110ºC (benceno-ciclohexano (3:20))	4-(p-fluorobenzoil)indan-1-carbonitrilo
6-(9)	ácido 5-benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftoico; punto de fusión: 164-165ºC (benceno)	5-benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftonitrilo
6-(10)	ácido 5-(p-toluoil)-1,2,3,4--tetrahidro-1-naftoico; punto de fusión: 102-103ºC (ciclohexano)	5-(p-toluoil)-1,2,3,4--tetrahidro-1-naftonitrilo
6-(11)	ácido 5-(p-clorobenzoil)--1,2,3,4-tetrahidro-1-naftoico; punto de fusión:152,5 -153ºC (benceno-hexano)	5-(p-clorobenzoil)--1,2,3,4-tetrahidro--1-naftonitrilo

23 OCT. 1974

Ejemplos 6-(12) a 6-(15)

De una manera similar a la del Ejemplo 6-(3), se producen los compuestos siguientes:

Ejemplo	Compuesto producido	Compuesto de partida
6-(12)	5-benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftamida; punto de fusión: 145,5-147,5ºC (ciclohexano)	5-benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftonitrilo
6-(13)	5-(p-toluoil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftamida; punto de fusión: 178-178,5ºC (etanol)	5-(p-toluoil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftonitrilo
6-(14)	5-(p-clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftamida; punto de fusión: 150,5-152,5ºC (benceno)	5-(p-clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftonitrilo
6-(15)	4-(2,4,6-trimetilbenzoil)indan-1-carboxamida; punto de fusión: 195-198 ºC (etanol)	4-(2,4,6-trimetilbenzoil)indan-1-carbonitrilo

23 OCT 1974

Ejemplo 6-(16)

A 100 g de ácido polifosfórico se añaden 2 g de 4-(p-clorobenzoil)indan-1-carbonitrilo y la mezcla se calienta a a 150-170ºC durante 2 horas.

Se deja enfriar la mezcla a la temperatura ambiente durante una noche y, después de la adición de agua, se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con bicarbonato de sodio acuoso al 5% y con agua por este orden y, seguidamente, se seca sobre sulfato de sodio.

Se expulsa el disolvente por destilación a presión reducida, y el residuo sólido se recristaliza en 80 ml de benceno. El procedimiento da 4-(p-clorobenzoil)indan-1-carboxamida en forma de cristales incoloros que funden a 159-161ºC. El cristal incluye 1/6 de equivalente molar de benceno.

Ejemplo 6-(17)

A 2,3 g de 4-(p-toluoil)indan-1-carbonitrilo se añaden 75 g de ácido polifosfórico y la mezcla se transforma en una solución homogénea por calentamiento en un baño de agua a 90ºC durante 30 minutos y, después, en un baño de aceite a 120-130ºC durante 30 minutos. Después de la adición de agua para descomponer el ácido polifosfórico,

la mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua, con hidrogenocarbonato de sodio acuoso al 5% y con agua por el orden mencionado y, después de ello, se seca. Posteriormente, se trata con carbón activado y se concentra a presión reducida. El residuo cristalino resultante se recristaliza en una mezcla de etanol y acetato de etilo. El procedimiento descrito da 4-(p-toluoil)indan-1-carboxamida en forma de cristales que funden a 188-191ºC.

Ejemplo 6-(18)

A 3,0 g de 4-(p-metoxibenzoil)indan-1-carbonitrilo se añaden 150 g de ácido polifosfórico y la mezcla se homogeniza por calentamiento en un baño de aceite a aproximadamente 120ºC. Después de 40 minutos de calentamiento, se deja permanecer en reposo la mezcla a la temperatura ambiente durante una noche. El ácido polifosfórico se descompone con 200 ml de agua, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lava con agua y se seca. El disolvente se expulsa luego por destilación a presión reducida, y el residuo se recristaliza en benceno. El procedimiento descrito da 4-(p-metoxibenzoil)indan-1-carboxamida en forma de cristales que funden a 164-166ºC.

23 OCT. 1974

Ejemplo 6-(19)

En 1 l. de una solución acuosa al 10% de peróxido de hidrógeno se disuelven 8 g de hidróxido de sodio y, a continuación, se añaden 20,1 g de ácido 1-ciano-1,2,3,-4-tetrahidro-5-naftoico.

La mezcla se agita a 50ºC durante 20 horas, transcurrido cuyo tiempo se añaden 250 ml de ácido clorhídrico 1N. Los cristales resultantes se recogen por filtración, se lavan con agua y se recristalizan en etanol. El procedimiento da el ácido 1-carbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-5-naftoico, de punto de fusión 247 a 249ºC.

Ejemplo 6-(20)

A 500 g de ácido polifosfórico se añaden 22,4 g de 1-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-5-naftoato de etilo y la mezcla se agita a 90-100ºC durante 2 horas. Después de ello, se añade 1 l. de agua, seguido por enfriamiento. Los cristales resultantes se recogen por filtración, se lavan con agua y se recristalizan en etanol. El procedimiento da 1--carbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-5-naftoato de etilo, de punto de fusión 159,5 a 161,5ºC.

Ejemplo 6-(21)

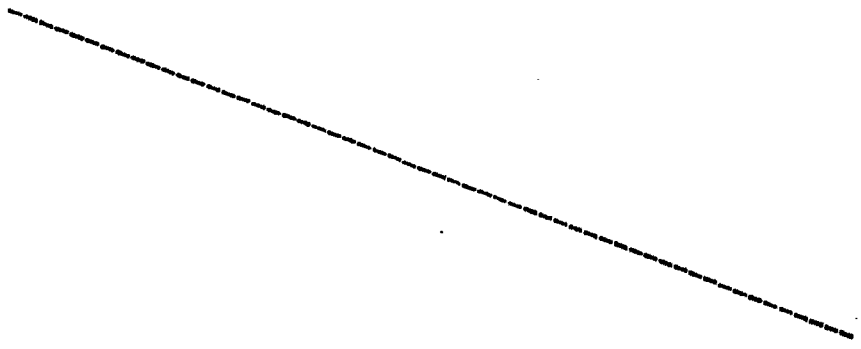
A 60 ml de ácido sulfúrico al 60% se añaden 3,0

23 OCT 1974

g de 4-(p-clorobencil)indan-1-carbonitrilo y la mezcla se calienta a reflujo en una corriente de nitrógeno gaseoso durante 2 horas. Después de enfriar, se añade agua y la mezcla se extrae con éter. La solución etérea se lava con agua y se extrae con una solución acuosa al 5% de carbonato de potasio. El extracto se acidifica con ácido clorhídrico y el precipitado resultante se extrae con cloroformo. La capa clorofórmica se lava con agua y se seca. El disolvente se expulsa por destilación a presión reducida, y el residuo se cristaliza en ciclohexano. El procedimiento descrito da el ácido 4-(o-clorobencil)--indan-1-carboxílico en forma de cristales que funden a 127-129ºC.

Ejemplo 6-(22) a 6-(24)

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 6-(21), se producen los compuestos siguientes:



Ejemplo	Compuesto producido	Compuesto de partida
6-(22)	ácido 4-bencilindan-1-carboxílico; punto de fusión: 119,5-121ºC (ciclohexano)	4-bencilindan-1-carbonitrilo
6-(23)	ácido 4-(p-metilbencil)indan-1-carboxílico; punto de fusión: 124,5-126,5ºC (ciclohexano)	4-(p-metilbencil)indan-1-carbonitrilo
6-(24)	ácido 4-(p-metoxibencil)indan-1-carboxílico; punto de fusión: 109,5-111,5ºC (ciclohexano)	4-(p-metoxibencil)indan-1-carbonitrilo

Ejemplo 7-(1)

En 100 ml de tetrahidrofurano seco se disuelven 3,6 g de 1,3-ditiano y, mientras que se enfría la solución a -30ºC en corriente de nitrógeno gaseoso y se agita, se añaden gota a gota 10 ml de una solución al 20% de n-butil-litio en hexano durante un período de aproximadamente 15 minutos. Una vez que se ha completado la adición gota a gota, la solución se agita a dicha temperatura durante 2 horas y, posteriormente, a -5ºC

28 OCT. 197

durante 30 minutos. Se enfría de nuevo la solución a -20ºC y, con agitación, se añade gota a gota una solución de 7,1 g de 4-benzoilindan-1-ona en 75 ml de tetrahidrofurano seco. Una vez que se ha completado la adición gota a gota, la mezcla se agita a dicha temperatura durante 1 hora, después de lo cual se deja en reposo a 0ºC durante la noche. Después de ello, se expulsa el disolvente por destilación a presión reducida. Se añaden al residuo 15 ml de ácido clorhídrico diluido, seguido por extracción con éter. El extracto se lava con agua y con cloruro de sodio acuoso y, a continuación, se seca. Se expulsa el disolvente por destilación a presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (500 g de gel de sílice, eluido con una mezcla 20:1 de benceno y acetato de etilo). El procedimiento descrito da 2-(4-benzoil-1-hidroxi-1-indanil)-1,3-ditiano en forma de un producto aceitoso. El espectro de absorción en el infrarrojo (neto) de este producto está en concordancia satisfactoria con la estructura supuesta, absorbiendo a 1660 cm^{-1} (cetona) y a 3450 cm^{-1} (hidroxilo).

Ejemplo 8-(1)

En 300 ml de benceno se disuelven 1,4 g de 2-(4-benzoil-1-hidroxi-1-indanil)-1,3-ditiano, seguido por

la adición de 600 mg de ácido p-toluensulfónico. La mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas con separación azeotrópica del agua. Después de enfriar, la solución se lava con agua, con bicarbonato de sodio acuoso y con agua por el orden mencionado, y se seca. Se expulsa el disolvente por destilación a presión reducida, con lo cual se obtiene 2-(4-benzoil-1-indaniliden)-1,3-ditiano en forma de un producto aceitoso. Este producto se utiliza en la reacción siguiente sin purificación.

Ejemplo 9-(1)

A 0,8 g de 2-(4-benzoil-1-indaniliden)-1,3-ditiano se añaden 150 ml de ácido acético glacial y 50 ml de ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas, después de lo cual el disolvente se expulsa por destilación a presión reducida. El residuo se extrae con éter.

La capa etérea se lava con agua y se extrae con carbonato de sodio acuoso al 5%. El extracto se lava con éter y se acidifica con ácido clorhídrico. El precipitado aceitoso se extrae con éter. El extracto se lava con agua y con solución acuosa de cloruro de sodio, y se seca. Se expulsa el disolvente por destilación a presión reducida, y el residuo se cristaliza en benceno-ci

clohexano. El procedimiento descrito da el ácido 4-benzoilindan-1-carboxílico en forma de cristales que funden a 100-102ºC.

Ejemplo 9-(2)

En 200 ml de etanol se disuelven 2,0 g del 2-(4-benzoil-1-indaniliden)-1,3-ditiano obtenido por el procedimiento del Ejemplo 8-(1), y la solución se enfría con hielo. Se borbotea cloruro de hidrógeno gaseoso a través de la solución durante 15 minutos, después de lo cual se deja en reposo enfriando con hielo durante 2 horas y, a continuación, a la temperatura ambiente durante la noche. El exceso de cloruro de hidrógeno y el disolvente se expulsan por destilación a presión reducida y, después de la adición de agua, se extrae el residuo con éter. El extracto se lava con agua y se seca. El disolvente se expulsa por destilación a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (200 g de gel de sílice; eluido con una solución al 2,5% de acetato de etilo en benceno). El procedimiento descrito da 4-benzoilindan-1-carboxilato de etilo en forma de un aceite. Espectro de absorción en el infrarrojo (neto):

1720 cm^{-1} (carbonilo de éster)

1650 cm^{-1} (carbonilo de cetona)

1974

Ejemplo 10-(1)

En 100 ml de tetrahidrofurano seco se disuelven 3,6 g de 1,3-ditiano y, enfriando a -30ºC y agitando en una corriente de nitrógeno gaseoso, se añaden gota a gota 10 ml de una solución al 20% de n-butil-litio en hexano durante un período de aproximadamente 20 minutos. Una vez que se ha completado la adición gota a gota, la mezcla se agita a la temperatura mencionada durante 2 horas y, después, a -5ºC durante 30 minutos. La solución se enfría de nuevo a -20ºC y, con agitación, se añade gota a gota una solución de 8,1 g de 4-(p-clorobenzoil)indan-1--ona en 75 ml de tetrahidrofurano seco. Una vez que se ha completado la adición gota a gota, la mezcla se agita a la temperatura mencionada durante una hora y, después, se deja en reposo a 0ºC durante la noche. Seguidamente, se expulsa el disolvente por destilación a presión reducida. Se añade ácido clorhídrico diluido al residuo y la mezcla se extrae con éter. El extracto se lava con agua y solución acuosa de cloruro de sodio y, posteriormente, se seca. Se expulsa el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo se somete, sin ser purificado, a la reacción de deshidratación. Así, el residuo se disuelve en 350 ml de benceno, y se añaden 600 mg de ácido p-toluensulfónico. La solución se calienta a reflu

jo durante 3 horas con eliminación azeotrópica del agua. Después de enfriar, se lava la solución con agua, con bicarbonato de sodio acuoso y con agua, por el orden mencionado. El disolvente se expulsa por destilación a presión reducida y el residuo se hidroliza, sin procedimiento alguno de purificación. Así, se añaden al residuo 150 ml de ácido acético glacial y 50 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas, después de lo cual se expulsa el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se diluye con agua y se extrae con éter. La capa etérea se lava con agua y se extrae con una solución acuosa al 5% de carbonato de sodio. El extracto se lava con éter y se acidifica con ácido clorhídrico. El precipitado resultante se extrae con cloroformo y el extracto se lava con agua y se seca. Se expulsa el disolvente por destilación a presión reducida, y el residuo se cristaliza en benceno-ciclohexano (3:10). El procedimiento que antecede da el ácido 4-(p-clorobenzoil)indan-1-carboxílico en forma de cristales que funden a 137-139ºC.

Ejemplos 10-(2) a 10-(7)

De una manera semejante a la del Ejemplo 10-(1), se producen los compuestos siguientes:

23 DIC. 1974

Ejemplo	Compuesto producido	Compuesto de partida
10-(2)	ácido 4-(p-metilbenzoil) indan-1-carboxílico; punto de fusión: 129,5-131,0ºC [benceno-ciclohexano (8:25)]	1,3-ditiano, n-butil-litio, 4-(p-metil-benzoil)indan-1-ona
10-(3)	ácido 4-(p-cloro-m-metilbenzoil)indan-1-carboxílico; punto de fusión: 115,0-116,5ºC [benceno-ciclohexano (3:20)]	1,3-ditiano, n-butil-litio, 4-(p-cloro-m-metilbenzoil) indan-1-ona
10-(4)	ácido 5-benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftoico; punto de fusión: 164-165ºC (benceno)	1,3-ditiano, n-butil-litio, 5-benzoil-1-tetralona
10-(5)	ácido 5-(p-metilbenzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftoico; punto de fusión: 102-103ºC (ciclohexano)	1,3-ditiano, n-butil-litio, 5-(p-metilbenzoil)-1-tetralona
10-(6)	ácido 5-(p-clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftoico; punto de fusión: 152,5-153,5ºC (benceno-hexano)	1,3-ditiano, n-butil-litio, 5-(p-clorobenzoil)-1-tetralona
10-(7)	ácido indan-1,4-dicarboxílico; punto de fusión: 245,5-248ºC (acetona)	1,3-ditiano, n-butil-litio-1-oxoindan-4-carboxilato de metilo

23 OCT. 1974

Ejemplo 11-(1)

A 100 ml de benceno seco se añaden 17,6 g de ácido 1-oxoindan-4-carboxílico y 22,9 g de pentacloruro de fósforo y, después de agitar durante 1,5 horas, se añaden 40 g de cloruro de aluminio. La mezcla se agita durante 5 horas, después de cuyo período de tiempo se vierte el producto sobre ácido clorhídrico diluido y se extrae con éter. La capa orgánica se seca y se libera de disolvente por destilación a presión reducida. El residuo cristalino se recristaliza en ciclohexano. El procedimiento descrito da 4-benzoilindan-1-onda, que funde a 87-89ºC.

Ejemplo 11-(2)

A 100 ml de tolueno seco se añaden 17,6 g de ácido 1-oxoindan-4-carboxílico y 22,9 g de pentacloruro de fósforo. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1,5 horas, después de cuyo tiempo se añaden 40 g de cloruro de aluminio. Se agita la mezcla durante la noche y, seguidamente, se vierte sobre 400 ml de ácido clorhídrico 3N, seguido por extracción con benceno. La capa orgánica se lava con agua, con hidróxido de sodio acuoso y con agua por el orden mencionado, y se seca con sulfato

23 OCT. 1974

de magnesio anhidro. El disolvente se expulsa por destilación a presión reducida, y el residuo cristalino resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (200 g de gel de sílice; elución con cloroformo).

Por último, el producto de la elución se recristaliza en acetona para dar 4-(p-toluoil)indan-1-ona, de punto de fusión 105 a 108ºC.

Ejemplos 11-(3) a 11-(5)

De una manera análoga a la del Ejemplo 11-(2), se producen los compuestos siguientes:

Ejemplo	Compuesto producido	Compuesto de partida
11-(3)	4-(2,4,6-trimetilbenzoil)indan-1-ona; punto de fusión: 159,5-161,5ºC (benceno-hexano (1:1))	ácido 1-oxoindan-4-carboxílico, mesitileno
11-(4)	5-benzoil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona; punto de fusión: 72,5-73,5ºC (ciclohexano)	ácido 1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-5-naftoico, benceno
11-(5)	5-(p-clorobenzoil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona; punto de fusión: 96-98ºC (ciclohexano)	ácido 1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-5-naftoico, p-clorobenceno

23 OCT. 1974

Ejemplo 11-(6)

A 200 ml de clorobenceno se añaden 17,6 g de ácido 1-oxoindan-4-carboxílico y 23 g de pentacloruro de fósforo. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas, pasado cuyo tiempo se añaden 40 g de cloruro de aluminio. La mezcla se agita a aproximadamente 65ºC durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla se vierte sobre hielo y ácido clorhídrico, seguido por extracción con cloroformo. El extracto se lava con agua, con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con agua, por el orden mencionado. Después de secar, se expulsa el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (200 g de gel de sílice; eluido con cloroformo). Por último, la recristalización en una mezcla 20:5 de benceno y hexano da 4-(p-clorobenzoil)indan-1-ona en forma de cristales que funden a 144,5-146ºC.

Ejemplos 11-(7) a 11-(10)

De un modo similar al del Ejemplo 11-(6), se producen los compuestos siguientes.

23 OCT 1974

Ejemplo	Compuesto producido	Compuesto de partida
11-(7)	4-(p-cloro-m-metilbenzoil)indan-1-ona; punto de fusión: 88-90ºC (benceno-ciclohexano (3:20))	ácido 1-oxoindan-4-carboxílico, orto clorotolueno
11-(8)	4-(p-fluorobenzoil)indan-1-ona; punto de fusión: 93-94ºC (cloroformo)	ácido 1-oxoindan-4-carboxílico, fluorobenceno
11-(9)	4-(p-bromobenzoil)indan-1-ona; punto de fusión: 154-155ºC (benceno-ciclohexano (1:1))	ácido 1-oxoindan-4-carboxílico, bromobenceno
11-(10)	5-(p-toluoil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona; punto de fusión: 86-87ºC (ciclohexano)	ácido 1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-5-naftoico, pentacloruro de fósforo, tolueno

Ejemplo 11-(11)

A 5,5 g de ácido 1-cianoindan-4-carboxílico se añaden 80 ml de cloruro de tionilo, y la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 15 horas. Después de ello, se elimina el exceso de cloruro de tionilo a presión reducida. Al cloruro de 1-cianoindan-4-carbonilo resultante se añaden 50

23 OCT 1974

ml de benceno seco y 8,0 g de polvo de cloruro de aluminio anhidro, y la mezcla se calienta a aproximadamente 60ºC durante 40 minutos. Después de enfriar, la mezcla se vierte sobre hielo y ácido clorhídrico, seguido por extracción con éter. El extracto se lava con ácido clorhídrico 1N y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y, seguidamente, se seca. El disolvente se expulsa por destilación a presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (400 g de gel de sílice; elución con cloroformo).

El procedimiento descrito da 4-benzoilindan-1--carbonitrilo como un producto aceitoso.

Espectro de absorción en el infrarrojo (neto):

1660 cm^{-1} (carbonilo)

2230 cm^{-1} (nitrilo)

Espectro de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$, 60 MHz):

δ: 4,26 (1H, t, C_1-H).

Ejemplo 11-(12)

A 6,0 g de ácido 1-cianoindan-4-carboxílico se añaden 96 ml de cloruro de tionilo y la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 15 horas. El exceso de cloruro de tionilo se elimina a presión reducida. Al cloruro de 1-cianoindan-4-carbonilo, que se obtiene en es-

23 OCT 1974

tas condiciones como residuo, se añaden 50 ml de anisol, 50 ml de cloruro de metileno y 6,0 g de polvo de cloruro de aluminio anhidro. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 90 minutos. Después de enfriar, el producto se vierte sobre una mezcla de hielo y ácido clorhídrico y se extrae con éter. El extracto se lava con ácido clorhídrico 1N y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, seguido por secado. El disolvente se destila a presión reducida, y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice (700 g de gel de sílice; elución con cloroformo). El procedimiento da 4-(p-metoxibenzoil)indan--1-carbonitrilo en forma de cristales que funden a 109-112ºC.

Ejemplo 11-(13)

A 6,0 g de ácido 1-cianoindan-4-carboxílico se añaden 96 ml de cloruro de tionilo y la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 14 horas. El exceso de cloruro de tionilo se expulsa a presión reducida. Al cloruro de 1-cianoindan-4-carbonilo, que se obtiene en estas condiciones como residuo, se añaden 50 ml de tolueno y 50 ml de cloruro de metileno, seguido por la adición de 6,0 g de cloruro de aluminio anhidro. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1

23 OCT

hora. Después de enfriar, el producto de la reacción se vierte sobre una mezcla de hielo y ácido clorhídrico y se extrae con éter. El extracto se lava con ácido clorhídrico 1N y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, seguido por secado. El disolvente se expulsa por destilación a presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (500 g de gel de sílice; elución con cloroformo). El procedimiento da 4-(p-toluoil)indan-1-carbonitrilo en forma de un producto aceitoso.

Espectro de absorción en el infrarrojo (neto):

1655 cm^{-1} (carbonil)

2230 cm^{-1} (nitrilo)

Espectro de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$, 6MHz):

δ: 4,2 (1H, t, C_1-H), 2,45(3H, s, $-CH_3$)

Ejemplo 11-(14)

A 6,0 g de ácido 1-cianoindan-4-carboxílico se añaden 20 ml de cloroformo y 80 ml de cloruro de tionilo, y la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 15 horas. El exceso de cloruro de tionilo y de cloroformo se expulsan por destilación a presión reducida. Al cloruro de 1-cianoindan-4-carbonilo, que se obtiene en estas condiciones como residuo de la destilación, se añaden 100 ml de clorobenceno, seguido por agitación

con enfriamiento mediante hielo. A continuación, se añaden 6,0 g de polvo de cloruro de aluminio anhidro, y la temperatura se incrementa gradualmente hasta aproximadamente 80ºC, a cuya temperatura se agita la mezcla de reacción durante 2,5 horas. Después de enfriar, se añade mezcla de hielo y ácido clorhídrico, seguido por extracción con éter. El extracto se lava con agua y se seca. Después de ello, se expulsa el disolvente por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (700 g de gel de sílice; eluyente: cloroformo). El procedimiento descrito da 4-(p-clorobenzoil)indan-1-carbonitrilo en forma de un producto aceitoso.

Espectro de absorción en el infrarrojo (neto):

1660 cm^{-1} (carbonilo)

2230 cm^{-1} (nitrilo)

Espectro de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$, 60 MHz):

δ:4,17 (1H, t, C_1-H)

Ejemplos 11-(15) a 11-(17)

De un modo análogo al del Ejemplo 11-(11) se producen los compuestos siguientes:

Ejemplo	Compuesto producido	Compuesto de partida
11-(15)	5-benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftonitrilo; punto de fusión: 91,5-93,5ºC (n-hexano)	ácido 1-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-5-naftoico, cloruro de tionilo, benceno
11-(16)	5-(p-toluoil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftonitrilo; punto de fusión: 72-73ºC (n-hexano)	ácido 1-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-5-naftoico, cloruro de tionilo, tolueno
11-(17)	5-(p-clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftonitrilo; punto de fusión: 97-99ºC (n-hexano)	ácido 1-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-5-naftoico, cloruro de tionilo, clorobenceno

Ejemplo 11-(18)

A 4,0 g de ácido 1-cianoindan-4-carboxílico se añaden 60 ml de cloroformo y 60 ml de cloroformo y 60 ml de cloruro de tionilo, y la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 2 días.

El exceso de cloruro de tionilo y el clorofor-

23 OCT 1974

mo se expulsan por destilación a presión reducida, y se añaden 30 g de t-butilbenceno al cloruro de ácido resultante. Después de ello, bajo enfriamiento con hielo y agitación, se añaden 10 g de cloruro de aluminio. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos, a 50ºC durante otros 30 minutos y, finalmente, a la temperatura ambiente durante 3 horas.

Se añade hielo a la mezcla de reacción, seguido por extracción con benceno. El extracto se lava con agua y se seca. Después de ello, se expulsa el disolvente por destilación a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía en columna (600 g de gel de sílice; elución con una mezcla 100:0,5 de benceno y acetato de etilo). El procedimiento descrito da 1-ciano-4-(p-t-butil benzoil)indano.

Espectro de absorción en el infrarrojo (neto):

2250 cm^{-1} (nitrilo)

1660 cm^{-1} (cetona)

Ejemplo 11-(19)

A 130 ml de cloruro de tionilo se añaden 10,2 g de ácido 1-carbamoilindan-4-carboxílico y la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 14 horas.

El exceso de cloruro de tionilo se expulsa por destilación a presión reducida. Al cloruro de 1-carbamoilindan-4-carbonilo obtenido como residuo de la destilación

23 OCT 1974

se añaden 50 ml de benceno, 50 ml de disulfuro de carbono y 10,0 g de polvo de cloruro de aluminio anhidro, y la mezcla se agita a aproximadamente 40ºC durante 30 minutos. Después de enfriar, se añade una mezcla de hielo y ácido clorhídrico, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lava con ácido clorhídrico 1N y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, seguido por secado. El disolvente se expulsa por destilación a presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice [500 g de gel de sílice; elución con cloroformo-acetona (7:3)] .

El procedimiento descrito da 4-benzoilindan-1-carboxamida en forma de cristales que funden a 163,5-165,5ºC.

Ejemplos 11-(20) a 11-(22)

De una manera similar a la del Ejemplo 11-(19), se producen los compuestos siguientes:

23 OCT

Ejemplo	Compuesto producido	Compuesto de partida
11-(20)	5-benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftamida; punto de fusión: 145,5-147,5ºC (ciclohexano)	ácido 1-carbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-5-naftoico, benceno
11-(21)	5-(p-toluoil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftamida; punto de fusión: 178-178,5ºC (etanol)	ácido 1-carbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-5-naftoico, tolueno
11-(22)	5-(p-clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftamida; punto de fusión: 150,5-152,5ºC (benceno)	ácido 1-carbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-5-naftoico, clorobenceno

Ejemplo 12-(1)

A 120 ml de disulfuro de carbono se añaden 54 g de polvo de cloruro de aluminio anhidro en un baño de hielo, seguido por la adición gota a gota de una solución de 11,4 g de indan-1-carboxilato de etilo en 60 ml de disulfuro de carbono. La mezcla se agita durante 10 minutos, después de lo cual se añade gota a gota una solución de 42 g de cloruro de benzoílo en 60 ml de disulfuro de carbono. Una vez que se ha completado la adición gota a gota, se eleva gradualmente la temperatura y se agita la solución a reflujo durante 3 horas y treinta minutos para completar la reacción. Se añaden hielo y ácido clorhídri-

23 OCT 1974

co a la mezcla de reacción, seguido por extracción con éter. El extracto se lava con ácido clorhídrico 1N, con agua, con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en el orden indicado y, por último, se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se expulsa después por destilación a presión reducida, y el residuo se somete a cromatografía en columna sobre gel de sílice (condiciones: 2 kg de gel de sílice; disolvente de elución: benceno que contiene 2,5% de acetato de etilo). Las fracciones que emergen primeramente, ricas en 4-benzoilindan-1-carboxilato de etilo, se recogen por separado de las fracciones que las siguen, ricas en 6-benzoilindan-1-carboxilato de etilo. Las primeras fracciones se purifican adicionalmente por nueva cromatografía en una columna de gel de sílice, con lo que se obtiene 4-benzoilindan-1-carboxilato de etilo en forma de un producto aceitoso.

Espectro de absorción en el infrarrojo (neto):

1720 cm^{-1} (carbonilo de éster)

1650 cm^{-1} (carbonilo de cetona)

Ejemplos 12-(2) a 12-(5)

De una manera similar a la del Ejemplo 12-(1), se producen los compuestos siguientes:

23 OCT

Ejemplo	Compuesto producido	Compuesto de partida
12-(2)	4-(p-toluoil)indan-1-carboxamida; punto de fusión: 188-191ºC (etanol-acetato de etilo)	indan-1-carboxamida, cloruro de p-toluoílo
12-(3)	5-benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftamida; punto de fusión; 145,5-147,5ºC (ciclohexano)	1,2,3,4-tetrahidro-1-naftamida, cloruro de benzoílo
12-(4)	5-(p-toluoil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftamida; punto de fusión: 178-178,5ºC (etanol)	1,2,3,4-tetrahidro-1-naftamida, cloruro de p-toluoílo
12-(5)	5-(p-clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftamida; punto de fusión: 150,5-152,5ºC (benceno)	1,2,3,4-tetrahidro-1-naftamida, cloruro de p-clorobenzoílo

Ejemplo 13-(1)

En 100 ml de ácido acético se disuelven 11,1 g de 4-bencil-indan-1-ona, seguido por la adición de 13,4 g de ácido crómico y 2,5 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual

23 DIC 1974

se vierte en 4 l. de agua. Después de la adición de 200 g de carbonato de potasio anhidro, la mezcla se extrae con cloroformo. La capa orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se expulsa por destilación a presión reducida, y el residuo aceitoso se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice con cloroformo como eluyente y, por último, se recristaliza en ciclohexano. El procedimiento da 4-benzoilindan-1-ona, que funde a 87-89ºC.

Ejemplos 13-(2) y 13-(3)

De una manera similar a la del Ejemplo 13-(1), se producen los compuestos siguientes:

Ejemplo	Compuesto producido	Compuesto de partida
13-(2)	4-(p-clorobenzoil)indan-1-ona; punto de fusión: 145-146ºC (benceno-ciclohexano (1:1))	4-(p-clorobencil)indan-1-ona, anhídrido crómico
13-(3)	4-(p-toluoil)indan-1-ona; (acetona)	4-(p-metilbencil)indan-1-ona, anhídrido crómico

Ejemplo 13-(4)

A 60 ml de dioxano se añaden 8,0 g de 4-(p-metoxibencil)indan-1-carbonitrilo y 2,8 g de dióxido de se

23 OCT. 1974

lenio, y la mezcla se calienta a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar, se añade agua, seguido por extracción con cloroformo. El extracto se lava con agua y se seca. Seguidamente, se expulsa el disolvente por destilación a presión reducida, y se purifica el residuo por cromatografía en columna (500 g de gel de sílice; elución con cloroformo). Los cristales brutos así obtenidos se recristalizan en benceno. El procedimiento da 4-(p-metoxibenzoil) indan-1-carbonitrilo en forma de cristales que funden a 115,5-117,5ºC.

Ejemplo 13-(5)

En 100 ml de ácido acético se disuelven 6,7 g de ácido 5-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftoico y, enfriando con hielo, se añaden 3,4 g de anhídrido crómico. Se agita bien la mezcla. Después de agitar durante la noche, se vierte la mezcla de reacción sobre 500 g de hielo y se extrae con cloroformo.

La capa de cloroformo se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se expulsa por destilación a presión reducida, y el líquido aceitoso residual se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice equilibrado con ácido oxálico con cloroformo como eluyente y, por último, se recristaliza en benceno. El procedimiento de el ácido 5-benzoil-1,2,3,4-

23 OCT 1974

-tetrahidro-1-naftoico, de punto de fusión 164 a 165ºC.

Ejemplo 13-(6)

En 200 ml de hidróxido de sodio acuoso 1N se disuelven 14 g de ácido 5-(p-metilbencil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftoico, y se añade gota a gota una solución de 26 g de permanganato de potasio en 800 ml de agua. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se acidifica por adición de ácido sulfúrico concentrado, seguido por la adición de bisulfito de sodio. La mezcla se extrae con cloroformo y la capa de cloroformo se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se expulsa por destilación a presión reducida, y el residuo aceitoso se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice quilibrado con ácido oxálico y, seguidamente, se recristaliza en ciclohexano. El procedimiento descrito da el ácido 5-(p-tolucil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftoico, de punto de fusión: 102-103ºC.

Ejemplo 13-(7)

A 200 ml de éter etílico se añaden 15 g de ácido 5-(p-clorobencil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftoico, y se añade gota a gota una solución de 5 g de dicromato de sodio en 24 ml de ácido sulfúrico 6N. Después de agitar durante la noche, se añaden 100 ml de agua y la capa etérea

23 OCT. 1974

se lava ulteriormente con agua y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se expulsa por destilación a presión reducida y el residuo aceitoso se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice equilibrado con ácido oxálico, con cloroformo como eluyente y, después, se recristaliza en benceno. El procedimiento descrito da el ácido 5-(p-clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftoico, de punto de fusión: 152,5-153,5ºC.

Ejemplo 13-(8)

A 100 ml de ácido acético se añaden 6,6 g de 5-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftamida y, enfriando con hielo, se añaden 3,4 g de anhídrido crómico. La mezcla se agita convenientemente. Después de mantener la agitación durante la noche, la mezcla de reacción se vierte sobre 500 g de hielo y los cristales resultantes se recogen por filtración. Se somete este producto a cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando cloroformo como eluyente y el producto eluido se recristaliza en ciclohexano. El procedimiento da 5-benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-naftamida, de punto de fusión: 145,5-147,5ºC.

Ejemplo 13-(9)

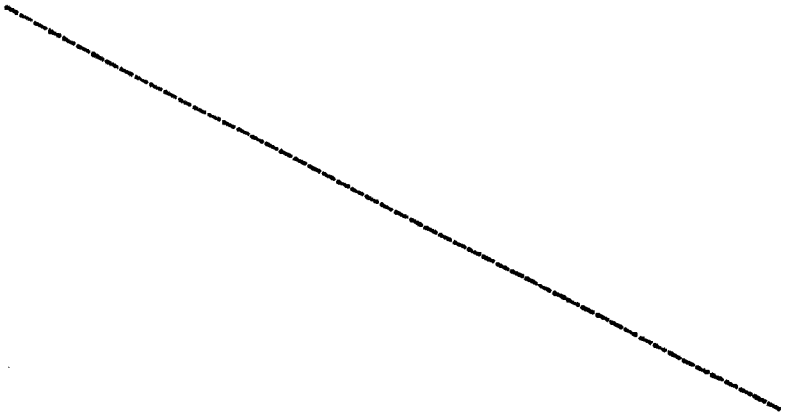
A 60 ml de dioxano se añaden 6,3 g de ácido 4-bencilindan-carboxílico y 2,8 g de dióxido de selenio,

23 DIC. 1974

y la mezcla se calienta a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar, se añaden agua y cloroformo, y las materias insolubles se eliminan por filtración. El filtrado se extrae con cloroformo y la capa clorofórmica se extrae con carbonato de potasio acuoso al 5%. El extracto se decolora con carbón activado y se acidifica con ácido clorhídrico. El precipitado se extrae con cloroformo y el extracto se lava con agua y se seca. El disolvente se expulsa por destilación a presión reducida y el residuo se cristaliza en una mezcla disolvente 20:7 de ciclohexano y benceno. El procedimiento descrito da el ácido 4-benzoilindan-1-carboxílico en forma de cristales que funden a 100-102ºC.

Ejemplos 13-(10) a 13-(12)

De una manera análoga a la del Ejemplo 13-(6), se producen los compuestos siguientes:



Ejemplo	Compuesto producido	Compuesto de partida
13-(10)	ácido 4-(p-toluoil)indan-1-carboxílico; punto de fusión: 130-131,5ºC (benceno-ciclohexano (8:25))	ácido 4-(p-metilbencil)indan-1-carboxílico
13-(11)	ácido 4-(p-clorobenzoil)indan-1-carboxílico; punto de fusión 137-139ºC (benceno-ciclohexano (3:10))	ácido 4-(p-clorobencil)indan-1-carboxílico
13-(12)	ácido 4-(p-metoxibenzoil)indan-1-carboxílico; punto de fusión: 136,5-138ºC (benceno)	ácido 4-(p-metoxibencil)indan-1-carboxílico

Ejemplo 13-(13)

A 150 ml de acetona se añaden 12,5 g de 6-bencilindan-1-carboxamida, seguido por la adición gota a gota de una solución de 5 g de dicromato de sodio en 24 ml de ácido sulfúrico 6N. Una vez que se ha completado la adición, se agita la mezcla durante la noche. Seguidamente, se añaden 200 ml de agua y se expulsa por destilación la acetona a presión reducida. El residuo se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua y se seca, seguido por la eliminación del disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se purifica por

23 OCT. 1974

cromatografía en columna (500 g de gel de sílice; elución con una mezcla disolvente 7:3 de cloroformo y acetona) y los cristales brutos resultantes se recristalizan en benceno. El procedimiento da 6-benzoilindan-1-carboxamida en forma de cristales que funden a 195-197ºC.

Ejemplo 13-(14)

En 100 ml de ácido acético se disuelven 7,3 g de 4-bencilindan-1-carboxilato de etilo y, enfriando con hielo, se añaden 3,4 g de anhídrido crómico. Una vez que la mezcla se ha agitado durante la noche, se vierte la mezcla de reacción sobre 500 g de hielo y se extrae con cloroformo. El extracto se lava con agua y se seca. El disolvente se expulsa por destilación a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (700 g de gel de sílice; elución con una mezcla 40:1 de benceno y acetato de etilo). El procedimiento da 4-benzoilindan-1-carboxilato de etilo en forma de un producto aceitoso. Espectro de absorción en el infrarrojo (neto):

1720 cm^{-1} (carbonilo de éster)

1650 cm^{-1} (carbonilo de cetona)

23 OCT. 1974

Ejemplo 14-(1)

Se disuelve etóxido de sodio, preparado a partir de 1,1 g de sodio metálico, en una mezcla de 24 ml de etanol seco y 48 ml de dimetoxietano seco y, enfriando con agua de hielo y agitando, la solución resultante se añade gota a gota a una solución de 120 ml de dimetoxietano seco que contiene disueltos 9,5 g de 4-benzoilindan-1-ona y 9,4 g de N-(p-toluensulfonilmetil)isonitrilo, a lo largo de un período de 20 minutos. Una vez que se ha completado la adición gota a gota, la mezcla se agita adicionalmente a la misma temperatura durante 30 minutos y a la temperatura ambiente durante 3,5 horas. A continuación de la adición de agua, la mezcla de reacción se extrae con éter y el extracto se lava con agua y se seca. El disolvente se expulsa por destilación a presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice [1 kg de gel de sílice; eluyente: benceno-acetato de etilo (50:1)]. El procedimiento descrito da 4-benzoilindan-1-carbonitrilo en forma de un producto aceitoso.

Espectro de absorción en el infrarrojo (neto):

1660 cm^{-1} (carbonilo)

2230 cm^{-1} (nitrilo)

Espectro de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$, 60 MHz):

δ: 4,26 (1H, t, C_1-H)

23 OCT 1974

Ejemplos 14-(2) a 14-(10)

De una manera semejante a la del Ejemplo 14-(1), se obtienen los compuestos siguientes:

Ejemplo	Compuesto producido	Compuesto de partida
14-(2)	4-(p-toluoil)indan-1-carbonitrilo; IR: 1665 cm^{-1} (carbonilo), 2225 cm^{-1} (nitrilo)	4-(p-toluoil)indan-1-ona, N-(p-toluensulfonilmetil) isonitrilo
14-(3)	4-(p-fluorobenzoil) indan-1-carbonitrilo; IR: 1655 cm^{-1} (carbonilo), 2230 cm^{-1} (nitrilo)	4-(p-fluorobenzoil) indan-1-ona, N-(p-toluensulfonilmetil) isonitrilo
14-(4)	4-(p-bromobenzoil)indan-1-carbonitrilo; punto de fusión: 116-118ºC [benceno-ciclohexano (1:10)]	4-(p-clorobenzoil) indan-1-ona, N-(p-toluensulfonilmetil) isonitrilo
14-(5)	4-(p-bromobenzoil) indan-1-carbonitrilo; punto de fusión: 114-116ºC [benceno-hexano-ciclohexano (3:20:20)]	4-(p-bromobenzoil) indan-1-ona, N-(p-toluensulfonilmetil) isonitrilo
14-(6)	4-(p-cloro-m-metilbenzoil)indan-1-carbonitrilo; producto aceitoso; IR: 1660 cm^{-1} (carbonilo), 2240 cm^{-1} (nitrilo)	4-(p-cloro-m-metil-benzoil)indan-1-ona, N-(p-toluensulfonil metil)isonitrilo

../. continuación

23 OCT

Ejemplo	Compuesto producido	Compuesto de partida
14-(7)	4-(2,4,6-trimetilbenzoil)indan-1-carbonitrilo; punto de fusión 133,5-135ºC (ciclohexano-hexano)	4-(2,4,6-trimetilbenzoil)indan-1-ona, N-(p-toluensulfonilmetil)isonitrilo
14-(8)	5-benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftonitrilo; punto de fusión: 91,5-93,5ºC (hexano)	5-benzoil-3,4-dihidro-1(2H)naftalenona, N-(p-toluensulfonilmetil)isonitrilo
14-(9)	5-(p-toluoil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftonitrilo; punto de fusión: 72-73ºC (hexano)	5-(p-toluoil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, N-(p-toluensulfonilmetil)isonitrilo
14-(10)	5-(p-clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftonitrilo; punto de fusión: 97-99ºC (hexano)	5-(p-clorobenzoil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, N-(p-toluensulfonilmetil)isonitrilo

Ejemplo 14-(11)

Se disuelve etóxido de sodio, preparado a partir de 1,4 g de sodio metálico, en una mezcla de 30 ml de etanol seco y 60 ml de dimetoxietano seco y, bajo enfriamiento con hielo y agitación, la solución resultante se añade gota a gota a una solución de 150 ml de dimetoxietano seco que contiene disueltos 8,2 g de 1-oxoindan-4-carboxilato de etilo y 12 g de N-(p-toluensulfonilmetil)isonitrilo durante un período de 35 minutos. Una vez que se ha completado la adición gota a gota, la mezcla se agita a la misma temperatura durante 35 minutos y, seguidamente, a la temperatura ambiente durante 5,5 horas. Después de añadir agua, la mezcla de reacción se ex

23 OCT. 1974

trae con éter y el extracto se lava con agua y se seca. El disolvente se expulsa por destilación a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1 kg de gel de sílice; eluyente: benceno-acetato de etilo (50:1)). La recristalización en ciclohexano da 1-cianoindan-4-carboxilato de etilo, en forma de cristales que funden a 93-95,5ºC.

Ejemplo 14-(12)

De una manera similar a la del Ejemplo 14-(11), se produce el éster etílico del ácido 1-ciano-1,2,3,4--tetrahidro-5-naftoico en forma de una sustancia aceitosa a partir del éster etílico del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-5-naftoico y N-(p-toluensulfonilmetil)isonitrilo.

Espectro de absorción en el infrarrojo (neto):

1720 cm^{-1} (carbonilo), 2240 cm^{-1} (nitrilo)

Espectro de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$, 100 MHz):

δ: 1,36(3H, t, $-CH_3$), 4,00(1H, t, C_1-H), 4,33(2H, q, $O-CH_2-$)

Ejemplo 14-(13)

En 80 ml de dimetoxietano seco se disuelven 5,2 g de 4-(p-clorobencil)indan-1-ona y 6 g de N(p-toluensul

23 OCT. 1974

fonilmetil)isonitrilo y, mientras que la solución se agita enfriando con hielo, se añade gota a gota una solución de 0,72 g de sodio metálico en una mezcla disolvente constituida por 20 ml de etanol seco y 40 ml de dimetoxietano seco, a lo largo de un período de aproximadamente 30 minutos. Una vez que se ha completado la adición gota a gota, se agita la mezcla enfriando con hielo durante 1 hora y, posteriormente, a la temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez que se ha completado la reacción, se añaden 800 ml de ácido clorhídrico diluido, seguido por extracción con éter. El extracto se lava con cloruro de sodio acuoso y se seca. El disolvente se expulsa por destilación a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (600 g de gel de sílice; elución con una mezcla 100:1 de benceno y acetato de etilo). El procedimiento descrito da 4-(p-clorobencil)indan-1-carbonitrilo en forma de un producto aceitoso.

Espectro de absorción en el infrarrojo (neto):

2250 cm^{-1} (nitrilo)

Espectro de resonancia magnética nuclear (solución en $CDCl_3$, 60 MHz):

δ: 2,0-3,0 (4H, m, $-CH_2-CH_2-$)

δ: 3,85 (2H, s, $Ar-CH_2-Ar$)

δ: 4,02 (1H, t, $>CH-CN$)

δ: 6,8-7,4 (7H, m, protones aromáticos)

Ejemplos 14-(14) a 14-(16)

De una manera similar a la del Ejemplo 14-(13), se producen los compuestos siguientes:

Ejemplo	Compuesto producido	Compuesto de partida
14-(14)	4-bencilindan-1-carbonitrilo; punto de fusión: 43-44,5ºC (n-hexano)	4-bencilindan-1-ona
14-(15)	4-(p-metilbencil)indan-1-carbonitrilo; punto de fusión: 60-62ºC (n-hexano)	4-(p-metilbencil)indan-1-ona
14-(16)	4-(p-metoxibencil)indan-1-carbonitrilo; RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ: 2,2-3,0 (4H, m, $-CH_2-CH_2-$), 3,63(3H, s, $-OCH_3$), 3,80(2H, s, $\phi-CH_2-Ar$), 3,96 (1H, t, $>CH-Cl$), 6,7-7,3 (7H, m, aromático)	4-(p-metoxibencil)indan-1-ona

Ejemplo 15-(1)

En 50 ml de éter se disuelven 2,7 g de ácido 4-benzoilindan-1-carboxílico y, a continuación, se añade una solución etérea de diazometano hasta que no desaparece el color amarillo de la solución. La solución se

deja entonces en reposo durante 30 minutos, después de lo cual se expulsan por destilación el exceso de diazo metano y el éter. El 4-benzoilindan-1-carboxilato de metilo así obtenido como residuo de la destilación se disuelve en 50 ml de sulfóxido de dimetilo y, con agitación, la solución se añade gota a gota a 100 ml de sulfóxido de dimetilo que contienen 1,5 g de hidruro de sodio a lo largo de un período de 15 minutos.

Una vez que se ha completado la adición gota a gota, la mezcla se agita durante otras 2,5 horas y, después se añade gota a gota una solución de 15,0 g de yoduro de metilo en 30 ml de sulfóxido de dimetilo a lo largo de un período de 30 minutos. Una vez que se ha completado la adición gota a gota, la mezcla se agita durante otras 2,0 horas. Se acidifica la mezcla con ácido clorhídrico diluido, y, a continuación, se extrae con éter. El extracto se lava con agua y se seca. Seguidamente, se expulsa por destilación a presión reducida el disolvente, y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (300 g de gel de sílice; elución con una mezcla 40:1 de benceno y acetato de etilo). El procedimiento descrito da 4-benzoil-1-metilindan-1-carboxilato de metilo en forma de un producto aceitoso.

23 OCT 19

Análisis elemental: $C_{19}H_{18}O_3$

Calculado: C, 77,53; H, 6,16

Encontrado: C, 77,34; H, 6,10

Ejemplo 15-(2)

De una manera similar a la del Ejemplo 15-(1), se produce el compuesto siguiente:

Ejemplo	Compuesto producido	Compuesto de partida
15-(2)	4-benzoil-1-metilindan-1-carboxamida; punto de fusión: 109-110ºC [benceno-hexano (1:1)]	4-benzoilindan-1-carboxamida, yoduro de metilo

Ejemplo 15-(3)

En 50 ml de éter se disuelven 3,0 g de ácido 4-(p-clorobenzoil)indan-1-carboxílico y la esterificación se lleva a cabo por adición de una solución etérea de diazometano.

El exceso de diazometano y el éter se expulsan por destilación a presión reducida. El 4-(p-clorobenzoil)indan-1-carboxilato de metilo resultante se disuelve en 50 ml de sulfóxido de dimetilo y, bajo agitación, la solución se añade gota a gota a 100 ml de sulfóxido de dimetilo que contiene 1,5 g de hidruro de so-

23 OCT. 1974

dio a lo largo de un período de 15 minutos. Una vez que se ha completado la adición gota a gota, se agita la mezcla durante 3,0 horas y, a continuación, se añade gota a gota una solución de 15,0 g de yoduro de metilo en 30 ml de sulfóxido de dimetilo, a lo largo de 25 minutos. Una vez que se ha completado la adición gota a gota, la mezcla se agita durante otras 2,0 horas.

Se acidifica luego la mezcla con ácido clorhídrico diluido, y se extrae con éter. El extracto se lava con agua y se seca. El disolvente se expulsa luego por destilación a presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía en columna (300 g de gel de sílice; elución con una mezcla 40:1 de benceno y acetato de etilo). El procedimiento da 4-(p-clorobenzoil)-1-metilindan-1-carboxilato de metilo en forma de un producto aceitoso. Este producto se disuelve en una mezcla disolvente constituida por 35 ml de etanol y 35 ml de agua y, a continuación, se añaden 1,6 g de hidróxido de potasio. La mezcla se calienta a reflujo durante dos horas, después de lo cual se expulsa el etanol por destilación. Después de la adición de 100 ml de agua, el residuo se lava con éter. La capa de agua se acidifica con ácido clorhídrico y el precipitado resultante se extrae con cloroformo. El extracto se lava con agua y se

23 OCT. 1974

seca. El disolvente se expulsa luego por destilación a presión reducida, y el residuo se cristaliza en una mezcla 7:20 de benceno y hexano. El procedimiento da el ácido 4-(p-clorobenzoil)-1-metilindan-1-carboxílico en forma de cristales incoloros que funden a 146,5-149,5ºC.

Ejemplo 15-(4)

En 50 ml de éter se disuelven 2,8 g de ácido 4-(p-toluoil)indan-1-carboxílico y la esterificación se lleva a cabo por adición de una solución etérea de diazometano.

El exceso de diazometano y el éter se expulsan por destilación a presión reducida. El 4-(p-toluoil) indan-1-carboxilato de metilo resultante se disuelve en 50 ml de sulfóxido de dimetilo y, con agitación, la solución se añade gota a gota a 100 ml de sulfóxido de dimetilo que contiene 1,0 g de hidruro de sodio a lo largo de un periodo de 15 minutos. Una vez que se ha completado la adición gota a gota, la mezcla se agita durante 2,5 horas y, a continuación, se añade gota a gota una solución de 15,0 g de yoduro de metilo en 30 ml de sulfóxido de dimetilo, a lo largo de un período de 25 minutos. Una vez que se ha completado la adición gota a gota, la mezcla se agita durante otras 2,5 horas. Se acidifica después con ácido clorhídrico diluido y se

extrae con éter. El extracto se lava con agua y se seca. Por último, el disolvente se expulsa por destilación a presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía en columna (300 g de gel de sílice; elución con una mezcla 40:1 de benceno y acetato de etilo). El procedimiento da 4-(p-toluoil)-1-metilindan-1-carboxilato de metilo en forma de un producto aceitoso. Este producto se disuelve en una mezcla disolvente constituida por 35 ml de etanol y 35 ml de agua y, a continuación, se añaden 1,5 g de hidróxido de potasio. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas, después de cuyo tiempo se expulsa el etanol por destilación a presión reducida. A continuación de la adición de 100 ml de agua, el residuo se lava con éter. Se acidifica la capa de agua con ácido clorhídrico, y el precipitado se extrae con cloroformo. El extracto se lava con agua, y se seca.

Por último, el disolvente se expulsa por destilación a presión reducida, y el residuo se cristaliza en una mezcla 1:4 de benceno y hexano. El procedimiento descrito da el ácido 4-(p-toluoil)-1-metilindan-1-carboxílico en forma de cristales que funden a 99-101ºC.

Ejemplo 16-(1)

En 35 ml de etanol se disuelven 1,5 g de 4-benzoilindan-1-carboxilato de etilo, seguido por la adición de una solución de 800 mg de hidróxido de potasio

en 35 ml de agua. La mezcla se calienta a reflujo durante dos horas, después de lo cual se concentra a presión reducida.

El residuo se disuelve en 300 ml de agua y la capa de agua se lava con éter y se acidifica con ácido clorhídrico. El precipitado se extrae con cloroformo, y la capa orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Seguidamente, se expulsa el disolvente por destilación, lo cual deja un aceite constituido por el ácido 4-benzoilindan-1-carboxílico. Este producto se disuelve en una mezcla disolvente 7:20 de benceno y ciclohexano, y la solución se deja de reposo, con lo que se separan gradualmente cristales, de punto de fusión 101,5 a 103ºC.

Ejemplo 16-(2)

A 500 ml de ácido clorhídrico concentrado se añaden 15,9 g de 4-benzoilindan-1-carboxamida y la mezcla se calienta a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar la solución se extrae con cloroformo y la capa clorofórmica se lava con agua y se extrae con una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio. El extracto se decolora con carbón activado y se acidifica por adición de ácido clorhídrico, seguido por extracción con cloroformo. El extracto se lava con agua y con una solución acuosa

saturada de cloruro de sodio y, seguidamente, se seca.

El disolvente se expulsa por destilación a presión reducida, y el residuo se cristaliza en benceno-ciclohexano (7:20). El procedimiento descrito da el ácido 4-benzoilindan-1-carboxílico en forma de cristales que funden a 100,5-102ºC.

Ejemplo 16-(3)

A 13,3 g de ácido 4-benzoildan-1-carboxílico se añaden 50 ml de cloruro de tionilo y la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante la noche. Después de ello, se expulsa el exceso de cloruro de tionilo por destilación a presión reducida. Se añade éter al residuo y, a continuación, se hace borbotear amoníaco gaseoso a través de la mezcla de reacción. El precipitado resultante se recupera por filtración, se lava con agua y se seca. La recristalización en benceno da 4-benzoilindan-1-carboxamida en forma de cristales que funden a 164-166ºC.

Ejemplo 16-(4)

A 250 ml de etanol se añaden 20 ml de ácido sulfúrico concentrado, seguido por la adición de 13,3 g de ácido 4-benzoildan-1-carboxílico. La mezcla se calienta a reflujo durante 5,5 horas. Después de enfriar

23 OCT 1974

se expusa el etanol por destilación a presión reducida y se añade agua al residuo, seguido por extracción con éter. La capa etérea se lava con una solución acuosa al 5% de hidróxido de sodio y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y, finalmente, se seca. Se expulsa el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución con cloroformo). El procedimiento descrito da 4-benzoilindan-1-carboxilato de etilo en forma de un producto aceitoso.

Espectro de absorción en el infrarrojo (neto):

1720 cm^{-1} (carbonilo de éster)

1650 cm^{-1} (carbonilo de cetona)

Ejemplo 16 (5)

A 3 g de ácido 4-benzoilindan-1-carboxílico se añaden 25 ml de cloroformo y 25 ml de cloruro de tionilo. Se deja la mezcla en reposo durante la noche y, a continuación, se expulsan por destilación el exceso de cloruro de tionilo y el disolvente a presión reducida. Al cloruro de ácido así obtenido se añaden 50 ml de benceno. A continuación, se añaden 50 ml de agua, 7,0 g de clorhidrato de hidroxilamina y 4,0 g de hidróxido de sodio. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación de la adición de agua, la mezcla

de reacción se extrae con acetato de etilo y el extracto se lava con agua y se seca. Se expulsa luego el disolvente por destilación a presión reducida, y el residuo se recristaliza en benceno. El procedimiento da N-hidroxi-4-benzoilindan-1-carboxamida en forma de cristales que funden a 159,5-160,5ºC.

Ejemplo 16-(6)

A 3,0 g de ácido 4-benzoilindan-1-carboxílico se añaden 25 ml de cloroformo y 25 ml de cloruro de tionilo. La mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante una noche y, seguidamente, se expulsan por destilación a presión reducida el exceso de cloruro de tionilo y el disolvente. Al cloruro de ácido así obtenido se añaden 50 ml de benceno y 10 ml de solución acuosa de metilamina (40%). La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas, después de lo cual se añade agua, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lava con agua y se seca. Por último, se expulsa el disolvente por destilación a presión reducida y se cristaliza el residuo en una mezcla de benceno y éter. El procedimiento da N-metil-4-benzoilindan-1-carboxamida en forma de cristales que funden a 145-146,5ºC.

23 OCT

Ejemplo 16-(7)

A 3,0 g de ácido-4-benzoilindan-1-carboxílico se añaden 25 ml de cloroformo y 25 ml de cloruro de tionilo. La mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante la noche, y el exceso de cloruro de tionilo y el disolvente se expulsan por destilación a presión reducida. Al cloruro de ácido así obtenido se añaden 50 ml de benceno y 5 ml de morfolina, seguido por agitación a la temperatura ambiente durante la noche.

Posteriormente, se añade agua y se extrae la mezcla con benceno. El extracto se lava con ácido clorhídrico 1N y, a continuación, con agua, secándose seguidamente. Se expulsa el disolvente por destilación a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía en columna (300 g de gel de sílice, elución con una mezcla 100:3 de cloroformo y acetona). El procedimiento da 4-benzoilindan-1-carboxil-morfolida en forma de un producto aceitoso.

Espectro de absorción en el infrarrojo (neto):

1655 cm^{-1} (amida y cetona)

Ejemplo 16-(8)

En una solución de 450 mg de hidróxido de sodio en 20 ml de agua, se disuelven 3,35 g de ácido 4-benzoi

23 OCT.

lindan-1-carboxílico y los insolubles se separan por filtración. Se añade al filtrado una solución de 950 mg de cloruro de aluminio hexahidratado en 100 ml de agua y la mezcla se agita durante 3 horas. Los cristales resultantes se recogen por filtración, se lavan con agua, se secan y se lavan con éter. El procedimiento da tris(4-benzoilindan-1-carboxilato de aluminio, el cual se obtiene en forma de cristales que funden a 225-230ºC.

Ejemplo 16-(9)

En 50 ml de éter se disuelven 2,66 g de ácido 4-benzoilindan-1-carboxílico. Se añade a lo anterior una solución etanólica de etóxido de sodio preparada a partir de 230 mg de sodio metálico y 10 ml de etanol. La mezcla se deja en reposo durante 20 minutos, después de cuyo tiempo se expulsa el disolvente por destilación a presión reducida.

El polvo resultante se lava con acetona, con lo que se obtiene 4-benzoilindan-1-carboxilato de sodio en forma de un polvo que funde a 238-240ºC (en un tubo herméticamente cerrado).

Ejemplo 16-(10)

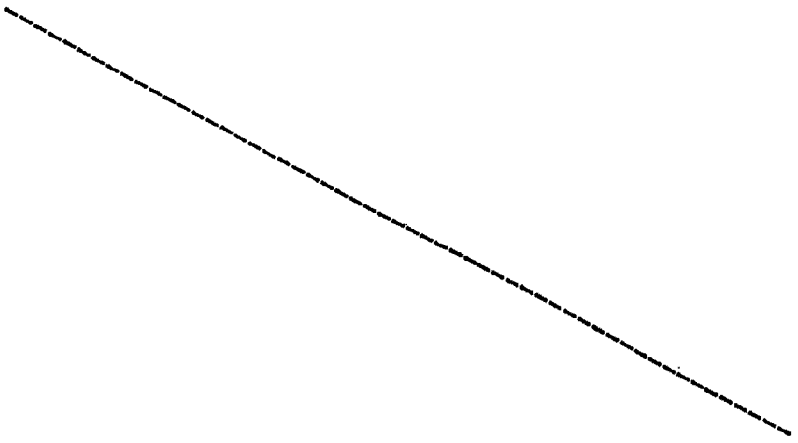
A 14,0 g de 4-(p-toluoil)indan-1-carboxamida

23 OCT 1974

se añaden 500 ml de ácido clorhídrico concentrado y se calienta a reflujo la mezcla durante 3,5 horas. Después de enfriar, se extrae la mezcla con cloroformo y la capa clorofórmica se lava con agua y se extrae con una solución acuosa al 5% de carbonato de potasio. El extracto se decolora con carbono activado y se acidifica con ácido clorhídrico. El precipitado se extrae con cloroformo. El extracto se lava con agua y se seca. Se expulsa el disolvente por destilación a presión reducida y se cristaliza el residuo en una mezcla 8:25 de benceno y ciclohexano. El procedimiento descrito da el ácido 4-(p-toluoil)indan-1-carboxílico en forma de cristales que funden a 130-131,5ºC.

Ejemplos 16-(11) a 16-(14)

De una manera similar a la del Ejemplo 16-(2), se producen los compuestos siguientes:



23 OCT. 1974

Ejemplo	Compuesto producido	Compuesto de partida
16-(11)	ácido-4-(p-metoxibenzoil)indan-1-carboxílico; punto de fusión: 137,5-138,5ºC (benceno)	4-(p-metoxibenzoil) indan-1-carboxamida
16-(12)	ácido 5-benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftoico; punto de fusión: 164-165ºC (benceno)	5-benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftamida
16-(13)	ácido 5-(p-clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftoico; punto de fusión: 152,5-153,5ºC (benceno-hexano)	5-(p-clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftamida
16-(14)	ácido 4-(2,4,6-trimetilbenzoil)indan-1-carboxílico; punto de fusión: 191,5-193ºC (benceno-ciclohexano (1:1))	4-(2,4,6-trimetilbenzoil)indan-1-carboxamida

Ejemplo 16-(15)

A 500 ml de ácido clorhídrico concentrado se añaden 17,6 g de 5-(p-toluoil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftamida y la mezcla se calienta a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar, se extrae con cloroformo y la capa clorofórmica se lava con agua y se extrae con hidróxido de sodio 1N. El extracto se decolora con carbono activado, se acidifica

23 OCT. 974

con ácido clorhídrico y se extrae con cloroformo. La capa clorofórmica se lava con agua y se seca. El disolvente se expulsa por destilación a presión reducida y el residuo cristalino se recristaliza en benceno. El procedimiento da el ácido 5-(p-toluoil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftoico, de punto de fusión 102-103ºC.

Ejemplo 17-(1)

A 60 ml de acetona se añaden 3,2 g de ácido 4-benzoilindan-1-carboxílico y 1,70 g de cinconidina, y se agita la mezcla para que se disuelvan los sólidos. La solución se deja en reposo a la temperatura ambiente durante la noche y los cristales resultantes se recuperan por filtración y se recristalizan dos veces en acetona. El procedimiento de la sal de cincoindina del ácido 1-4-benzoilindan-1-carboxílico en forma de cristales incoloros que funden a 189-192ºC, $[\alpha]_D^{22}$ -132,2º (c=1, $CHCl_3$).

Este producto se disuelve en cloroformo, y la solución se agita dos veces con porciones de ácido clorhídrico diluido para eliminar la cinconidina.

La capa clorofórmica se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. El disolvente se expulsa por destilación a presión reducida. El procedimiento da el ácido 1-4-benzoilindan-1-carboxílico en forma de un aceite incoloro $[\alpha]_D^{22}$ -66,4º (c=1, MeOH).

Las aguas madres que quedan después de recoger los cristales de la primera cristalización, se concentran a presión reducida y el residuo se agita con 1,7 g de cincoindina y 120 ml de acetonitrilo con agitación y calentamiento, después de lo cual se deja la mezcla en reposo a la temperatura ambiente durante la noche. Los cristales resultantes se recogen por filtración y se recristalizan tres veces en acetonitrilo. El procedimiento descrito da la sal de cinconidina del ácido d-4-benzoilindan-1-carboxílico en forma de cristales incoloros que funden a 180-183ºC, $[\alpha]_D^{22}$ 11,2º (c=1, $CHCl_3$).

Este producto se disuelve en cloroformo y la solución se agita dos veces con porciones de ácido clorhídrico para separar la cinconidina. La capa clorofórmica se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. Por último, el disolvente se expulsa por destilación a presión reducida para obtener el ácido d-4-benzoilindan-1-carboxílico en forma de un aceite incoloro, $[\alpha]_D^{22}$ 66,4º (c=1, MeOH).

Ejemplo 17-(2)

A 100 ml de acetona se añaden 3,1 g de ácido 4-(p-clorobenzoil)indan-1-carboxílico y 1,5 g de cinconina, y la mezcla se calienta suavemente para efectuar la

23 OCT. 1974

disolución. A continuación, con la adición de una pequeña cantidad de carbono activado, se filtra la solución. El filtrado se deja en reposo a la temperatura ambiente durante la noche, y, después, a 0-5ºC durante otra noche. Los cristales formados se recuperan por filtración y se recristalizan en acetonitrilo. El procedimiento descrito da la sal de cinconina del ácido l-4-(p-clorobenzoil)indan-1-carboxílico en forma de cristales incoloros, de punto de fusión 193 a 196ºC, $[\alpha]_D^{23}$ 33,6º (c=1, $CHCl_3$).

El producto arriba indicado se disuelve en cloroformo y la solución se agita dos veces con porciones de ácido clorhídrico diluido para eliminar la cinconina. La capa clorofórmica se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. El disolvente se expulsa por destilación a presión reducida, y se añade ciclohexano al residuo. Los cristales resultantes se recogen por filtración y se recristalizan en una mezcla 1:4 de benceno y ciclohexano. El procedimiento da el ácido l-4-(p-clorobenzoil)indan-1-carboxílico en forma de cristales incoloros que funden a 121-122ºC, $[\alpha]_D^{24}$ -66,9º (c=1, MeOH).

Ejemplo 17-(3)

En 100 ml de acetona se disuelven 3,1 g de ácido 4-(p-clorobenzoil)indan-1-carboxílico y 1,5 g de cin

conina con calentamiento y, con adición de una pequeña cantidad de carbono activado, se filtra la solución. El filtrado se deja en reposo a la temperatura ambiente durante la noche y, después, a 0-5ºC durante otra noche. Los cristales resultantes se separan por filtración. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se disuelve en 50 ml de acetonitrilo. La solución se deja en reposo durante una semana y los cristales formados se separan por filtración. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se disuelve en 150 ml de cloroformo. La solución se lava dos veces con ácido clorhídrico diluido y una vez con agua, y se seca por adición de sulfato de magnesio. El disolvente se expulsa por destilación a presión reducida, y el residuo se disuelve en 80 ml de acetonitrilo, seguido por la adición de 0,6 g de l-α-fenetilamina. La mezcla se deja en reposo durante la noche y los cristales resultantes se recogen por filtración y se recristalizan cinco veces en acetonitrilo.

El procedimiento descrito da la sal de l-α-fenetilamina del ácido d-4-(p-clorobenzoil)indan-1-carboxílico en forma de cristales incoloros que funden a 148-150ºC, $[\alpha]_D^{24}$ 62,2º (c=1, $CHCl_3$).

Este producto se disuelve en 150 ml de cloroformo, y la solución se lava dos veces con ácido clorhídrico

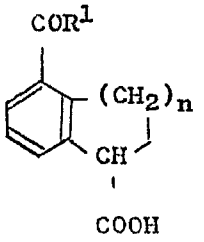
diluido y una vez con agua y se seca por adición de sulfato de magnesio. El disolvente se expulsa por destilación a presión reducida, y se añade ciclohexano al residuo. Los cristales resultantes se recogen por filtración y se recristalizan dos veces en una mezcla 1:4 de benceno y ciclohexano. El procedimiento da el ácido d-4-(p-clorobenzoil)indan-carboxílico en forma de cristales incoloros que funden a 121-122ºC, $[\alpha]_D^{24}$ 65,0º (c=1, MeOH).

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Japón, el 11 de Agosto de 1973, bajo el Nº 90274/1973, el 1 de Septiembre de 1.973, bajo el Nº 98371/1973, el 13 de Septiembre de 1.973, bajo los Nos. 103602/1973, 103604/1973, 103605/1973 y 103606/1973, el 31 de Octubre de 1973, bajo el Nº 122490/1973, el 7 de Mayo de 1974, bajo el Nº 51034/1974, el 24 de Mayo de 1974, bajo el Nº 59017/1974 y el 31 de Mayo de 1974 bajo el Nº 62300/1974, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

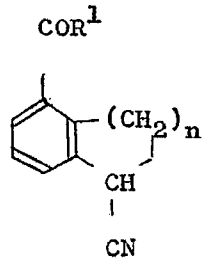
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1a.- Un método para producir derivados de ácidos carboxílicos benzalicíclicos de la fórmula general:



en la que R^1 es un grupo arilo que puede estar sustituido y n es 1 ó 2, ó un derivado en la función carboxilo de los mismos, que comprende someter un compuesto de la fórmula general:



en la que R^1 y n tienen los mismos significados dados arriba, a solvolisis.

2ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que R^1 es un grupo arilo que puede estar sustituido con un grupo alcohilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo mono- o di-alcohilamino que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo acilamino que tiene de 2 a 3 átomos de carbono o un grupo aciloxi que tiene de 2 a 3 átomos de carbono.

3ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que R^1 es un grupo fenilo que puede estar sustituido.

4ª.- Un método para producir derivados de ácidos carboxílicos benzalicíclicos.

Tal y como se ha descrito en la Memo-

ria que antecede, y para los fines que se han especi ficado.

Esta Memoria consta de ciento veintitrés hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 01. JUL. 1976

P.A.

Fernando de Elzaburu
Por Poder.

29.6.76

JMM/.