

PATENTE DE INVENCION.

CIBA. Case 2442.
=====

183222



183222

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para aislar ésteres octahidrofenantreno-
"carboxílicos".

=====

Solicitantes: C I B A, Sociéte Anonyme, domiciliada en
Basilea, Suiza.

=====

Forma objeto de la presente invención un proce-
dimiento para aislar mezclas diastereoisomeras de ésteres
1-ceto-2-alquilo-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-
carboxílicos que contienen en posición "7" un sustituyente
5. susceptible de ser transformado, mediante hidrolisis, en el
grupo hidroxilo.

Tales compuestos pueden servir, por ejemplo, como
materias primas para la síntesis de oestrón y de sus homólogos.
Pero, durante su preparación se forman mezclas diastereoisomeras
10. Así, por ejemplo, Bachmann y sus colaboradores [Journal of
the Am. Chemical Soc., tomo 64, pág^s 974-981 (1942)] han
obtenido en forma de aceite, el éster 1-ceto-2-metilo-7-
metoxi-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílico.

183222



- 2 -

- Robinson y Walker (J.Chem.Soc. de Londres, 1936, págs. 747-752, y 1938, págs 183-188) describen el correspondiente éster etílico, igualmente en forma de un aceite. Para la ulterior utilización de tales compuestos en la síntesis del oestrón, resulta por lo visto muy ventajoso si se logra aislar las mezclas diastereoisómeras; pero, no pudo preverse que esto se conseguiría con relativa facilidad.
- Ahora bien, hemos descubierto que se consigue el aislamiento de mezclas diastereoisómeras de ésteres 1-ceto-2-alkilo-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílicos, que contienen en posición "7" un sustituyente susceptible de ser transformado, por hidrólisis, en el grupo hidroxilo, si se someten dichas mezclas a un tratamiento fraccionado. Las materias primas pueden contener en posición "7" por ejemplo un grupo hidroxilo, eterizado o esterificado, tal como un grupo alcoxi, por ejemplo, metoxi o etoxi, aralcoxi, como por ejemplo un grupo benciloxi, o bien un grupo aciloxi, como por ejemplo acetoxi; y en posición "2" un grupo alkilo, como por ejemplo etilo, propilo y especialmente un grupo metilo. Se ha observado que los diferentes diastereoisómeros muestran inesperadamente una diferencia a veces muy notable, en el grado de su solubilidad, pudiendo obtenerse en forma cristalina. De acuerdo con el presente procedimiento se llega a los cuatro racematos teóricamente posibles, que sirven por ejemplo de materias primas, para la obtención de ácidos doisinólicos u oestrones, uniformes.

El tratamiento fraccionado se realiza adecuadamente mediante disolventes. Así, por ejemplo se recomienda especialmente la cristalización fraccionada partiendo de

183222



- 3 -

- un disolvente orgánico, tal como por ejemplo acetona,
45. metanol, etanol o análogos. Asimismo pueden utilizarse: la cromatografía por medio de un absorbente adecuado, como óxido de aluminio, óxido cálcico y similares, y elución con diferentes disolventes, o bien la extracción con mezclas de disolventes, tales como por ejemplo con
50. una mezcla de acetona-agua-cloroformo. Pero, la separación puede también realizarse mediante sublimación y métodos análogos. El aislamiento según el procedimiento de la presente invención podrá efectuarse mediante uno de estos métodos aisladamente, o bien mediante una combinación
55. de los mismos. Así, por ejemplo, se disuelven las mezclas diastereoisómeros en un disolvente, como acetona, dejando cristalizar a diferentes temperaturas. A veces resulta indicado de cambiar el disolvente, por ejemplo emplear metanol o etanol en lugar de acetona. Las fracciones
60. obtenidas en estas cristalizaciones pueden luego purificarse ulteriormente mediante cromatografía, por ejemplo, con óxido de aluminio y/o por medio de sublimación.

- Las mezclas diastereoisómeras que han de aislarse, pueden obtenerse según métodos conocidos. A este fin se
65. emplean adecuadamente ésteres γ -tetralilo-(1)butíricos que muestran en posición "2" un grupo carboxílico esterificado y en posición "7" un sustituyente susceptible de ser transformado, mediante hidrólisis, en el grupo hidroxilo. Por medio de condensación según Dieckmann se obtienen así
70. los correspondientes ésteres del ácido β -cetónico, luego alquilados, en operación subsiguiente, para obtener los ésteres deseados del ácido 1-ceto-2-alkilo-1,2,3,4,9,10,11, 12-octahidrofenantreno-2-carboxílicos. Se llega a los mismos compuestos, si se transforman 1-ceto-1,2,3,4,9,10,11,
75. 12-octahidrofenantrenos, que contienen en posición "7" un

183222



-4 -

sustituyente capaz de ser transformado, mediante hidrolisis, en el grupo hidroxilo, en 2-oxalatos, alquilando éstos, después de desdoblar monóxido de carbono, para obtener los deseados ésteres del ácido β -cetónico.

80. Los productos obtenidos segun el presente procedimiento encuentran aplicación como materias primas para la preparación de medicinas.

En el siguiente ejemplo se ilustra la invención más detalladamente, sin limitar su alcance, rigiendo entre

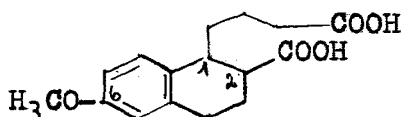
85. parte en peso y parte volumétrica la misma relación existente entre gramo y centímetro cúbico. Las temperaturas se indican en centígrados.

E J E M P L O

90. Se prepara la materia prima, por ejemplo, segun el siguiente método:

A una suspensión de 40 partes en peso de ácido γ -(6-metoxi-2-carboxi-tetralilo-1)-butírico, que funde a 151-156^o C. y que tiene la fórmula

95.



100. en 300 partes vol. de acetona, se introduce a unos -5^o C., agitando, solución etérica de diazometano hasta que el ácido quede completamente disuelto. El éster dimetílico en bruto, obtenido mediante evaporación de los disolventes, representa un aceite de color amarillo claro y se disuelve, sin más purificación, en 400 partes vol. de benzol. A la solución benzólica se agrega metilato sódico (obtenido mediante disolución de 5'86 partes en peso de sodio en metanol y

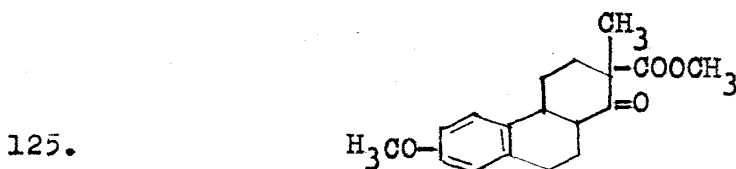
105. evaporación de la solución hasta secar y se hierve dicha

183222



- 5 -

- mezcla durante 8 horas, agitando, en atmósfera de nitrógeno. En esta operación se precipita la sal sódica del éster metílico del ácido 1-ceto-7-metoxi-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílico en forma de una masa
110. cristalina ligeramente teñida. A la mezcla refrigerada de reacción se adicionan después 130 partes vol. de metanol y 130 partes vol. de yoduro metílico. Dejando reposar durante la noche a la temperatura del ambiente, se hierve todavía durante una hora al reflujo. A la mezcla de reacción,
115. refrigerada con hielo, se dá con ácido acético diluido caracter debilmente ácido, y después de agregar éter, se extrae con solución diluida de sosa y agua. Mediante evaporación de la solución benzol-etérica seca, se obtiene la mezcla diastereoisomera del éster metílico del ácido
120. 1-ceto-2-metilo-7-metoxi-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílico, de la fórmula



- en forma de un aceite de color pardo claro. Para realizar su separación en los diferentes diastereoisomeros, se disuelve el producto bruto de reacción en unas 200 partes vol. de acetona caliente, obteniendo las siguientes fracciones:
130. Fracción A:
- Enfriando a la temperatura del ambiente, cristalizan 14'3 partes en peso de un producto que, después de sublimación en el alto vacío, funde a 129-131° C y que, después de disolverlo nuevamente en acetona, representa prismas
135. claros con un punto de fusión a 132-134° C. (cetoéster diastereoisomero A).

183222

- 6 -



Fracción B:

- Se coloca la lejía madre de la fracción A en sitio frío, precipitándose en este periodo otra fracción cristalina más que forma una masa cristalina de aspecto desigual, de 5 partes en peso, con un punto de fusión a 93-103° C.
140. Disolviendolo en acetona, se deja cristalizar lentamente a la temperatura del ambiente. El producto que cristaliza primero, funde a 120-125° C. Mediante repetida disolución en acetona y lenta cristalización se obtienen placas romboédricas, transparentes como el agua, que funden a 127-128° C. (cetoéster diastereoisomero B).
- 145.

- A la lejía madre del producto arriba citado (punto de fusión a 120-125° C.) se agrega metanol, se concentra y se deja cristalizar, sublimando el producto así obtenido y disolviendolo repetidamente en acetona. De esta manera queda aislada otra fracción más, en forma de prismas que funden a 132-134° C. (cetoéster diastereoisomero A). Los dos cetoésteres diastereoisomeros A y B muestran, mezclados entre sí, una fuerte reducción del punto de fusión.
- 150.
- 155.

- La separación de la fracción B en los dos cetoésteres A (punto de fusión 132-134° C.) y B (punto de fusión a 127-128° C.) puede también realizarse, disolviendo en una mezcla de benzol-esencia de petróleo, efectuando una adsorción sobre óxido de aluminio y eluyendo con esencia de petróleo.
- 160.

Fracción C:

- La lejía madre, obtenida después de la separación de la fracción B, se concentra a la mitad de su volumen y se deja cristalizar en la nevera. Aspirando, se obtienen 7 partes en peso de un producto pegajoso que funde, con poca exactitud, a 50-60° C. Se redisuelve nuevamente en metanol, subiendo el punto de fusión a 87-89° C. La fracción así
- 165.

183222

- 7 -



170. purificada forma gruesos rombos (cetoéster diastereoisomero C).

Fracción D:

175. El aceite de color pardo, obtenido después de evaporar la lejía madre de la fracción C, no cristaliza en frío, aun al cabo de largo reposo. Con objeto de una ulterior purificación, se destila en el alto vacío obteniendo a 170-180° C. y a una presión de 0'05 mm. 6'5 partes en peso de un aceite incoloro. Este aceite se remueve con igual volumen de metanol, dejando reposar durante bastante tiempo en la nevera. Después de haber cristalizado aproxi-

180. madamente la mitad, se aspira y se lava el producto pegajoso con poco metanol. Después de redissolver por cuatro veces con una mezcla de acetona-metanol, se obtiene así el cetoéster diastereoisomero D en forma de plaquitas brillantes que funden a 101-102° C.

185. Se consigue también la separación de las distintas fracciones si se disuelve la mezcla bruta de diastereoisomeros, en una mezcla de benzol con esencia de petróleo en proporción de 1 : 3, adsorbiendo sobre óxido de aluminio, eluyendo con esencia de petróleo y recristalizando las

190. fracciones así obtenidas.

N O T A

195. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una patente presentada en Suiza con fecha 11 de abril de 1947, nº 21874, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios

200. Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la

183222



- 8 -

esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención, por 20 años en España: "Procedimiento para aislar ésteres octahidrofenantreno-carboxílicos"; caracterizándose por lo siguiente:

205. 1ª.- Procedimiento para aislar ésteres octahidrofenantreno-carboxílicos, caracterizándose porque se someten las mezclas de diastereoisómeros de ésteres 1-ceto-2-^{alquilo}1,2,3,-4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílicos, que contienen en posición "7" un sustituyente capaz de ser transformado, mediante hidrólisis en el grupo hidroxilo, a un tratamiento fraccionado.
210. 2ª.- Procedimiento según reivindicación 1ª, caracterizándose porque se someten las mezclas diastereoisómeras a un tratamiento fraccionado por medio de disolventes.
215. 3ª.- Procedimiento según reivindicación 2, caracterizándose porque se someten las mezclas diastereoisómeras a una cristalización fraccionada.
220. 4ª.- Procedimiento según reivindicación 2ª, caracterizado porque se someten las mezclas diastereoisómeras a una cromatografía fraccionada.
225. 5ª.- Procedimiento según reivindicación 1ª, caracterizado porque el tratamiento fraccionado consiste en una combinación de diferentes tratamientos fraccionados.
225. 6ª.- Procedimiento según reivindicación 1ª, caracterizándose porque se someten las mezclas diastereoisómeras a una cristalización y después las diferentes fracciones a una cromatografía.
230. 7ª.- Procedimiento según reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizado porque se realiza la separación con ésteres diastereoisómeros del ácido 1-ceto-2-alquilo-1,2,3,4,9,10,11,

183222



- 9 -

12-octahidrofenantreno-2-carboxílico que contienen en posición "7" un grupo hidroxilo esterificado o eterizado.

235. 8º.= Procedimiento según reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizado porque se realiza la separación con ésteres diastereoisómeros del ácido 1-ceto-2-metilo-7-alcoxi-1,2,3,-4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílico.

240. 9º.= Procedimiento según reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizándose porque se realiza la separación con ésteres diastereoisómeros del ácido 1-ceto-2-metilo-7-aciloxi-1,2,3,-4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílico.

245. 10º.= Procedimiento según reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizándose porque se realiza la separación con ésteres diastereoisómeros del ácido 1-ceto-2-metilo-7-metoxi-1,2,3,4,9,10,11,12-octahidrofenantreno-2-carboxílico.

11º.=Procedimiento para aislar ésteres octahidrofenantreno-carboxílicos; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de nueve hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 9 de abril de 1948.

CIBA, Société Anonyme.

Por Poder de J. GÓMEZ ACEBO