



298128

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS TETRACICLICOS",
a favor del Dr. HERCHEL SMITH, de nacionalidad inglesa, do-
miciliado en 500 Chestnut Lane, Wayne, Delaware County,
Pennsylvania, U.S.A.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a procedimientos para preparar
compuestos tetracíclicos que tienen un anillo heterocíclico.

- Según el invento, un procedimiento para preparar una
6-oxagona- o D-homo-6-oxagona- -1,3,5(10),8,14-pentaen-17-
5. o -17a- ona se caracteriza por ciclodeshidratarse un 4-etili-
dencromano substituido en la posición beta del grupo etilidénico
por un grupo 1-alquil-2,5-dioxociclopent-1-ilo, o 1-alquil-
-2,6-dioxociclohex-1-ilo.

En particular, según el invento puede prepararse un



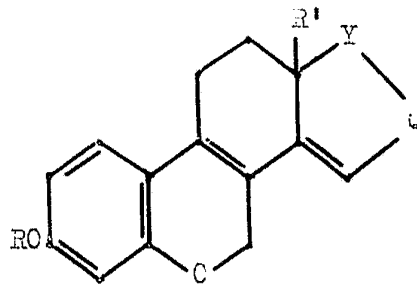
33428

compuesto tetracíclico de la estructura (I)

5.

(I)

10.



15.

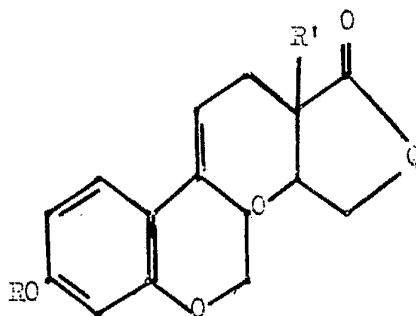
donde R es hidrógeno o un grupo alquilo o acilo,
 R^1 es un grupo alquilo, Y es un grupo carbonilo y
Q es un grupo metileno o etileno,

20.

ciclodeshidratando un compuesto tricíclico correspondiente de
la estructura (II)

25.

(II)



El grupo R es de preferencia un grupo alquílico con

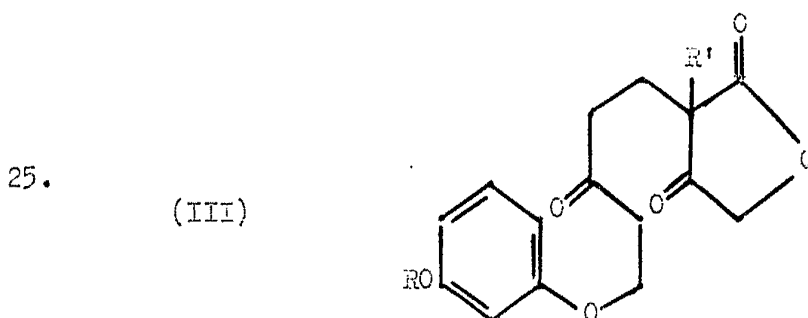


1918

- 6 átomos de carbono a lo sumo, por ejemplo un grupo etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y en especial un grupo metilo. Grupos acílicos apropiados son los grupos acetilo, propionilo y benzoilo y otros grupos acílicos con 6 átomos de carbono a lo sumo. El grupo R^1 es de preferencia un grupo n-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en especial un grupo metilo o etilo; otros grupos alquílicos son los grupos n-propilo, isopropilo, n-butilo y cetilo. De preferencia, Q es un grupo metilénico.
- 5.
10. La ciclodeshidratación puede efectuarse empleando un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido polifosfórico o un ácido sulfónico orgánico como el ácido p-toluensulfónico. La ciclodeshidratación se desarrolla poniendo el compuesto tricíclico, de preferencia en un disolvente como el etanol,
15. en presencia del catalizador de ácido y calentando si es preciso.

Los compuestos de la estructura (I) que se ha definido antes pueden prepararse también por ciclodeshidratación doble, con un catalizador de ácido (por ejemplo, el ácido p-toluensulfónico o el polifosfórico), de las correspondientes tricetonas de estructura (III)

20.



que a su vez pueden obtenerse por la vía siguiente: se condensa



20078

- con bromoacetato de etilo un fenol con un substituyente m-oxi apropiado, a fin de formar el fenoxiacetato de etilo m-substituido, y luego se reduce este éster con hidruro de litio-aluminio al fenoxietanol, el cual se hace reaccionar con tribromuro fosfórico para formar el bromuro de fenoxietilo. Este bromuro se condensa con acetiluro sódico en amoníaco líquido, para obtener la fenoxi-1-butina, que luego se convierte, por medio de una reacción de Mannich con formaldehído y dietilamina, en la 1-dietilamino-5-m-substituida-fenoxipentan-3-ona. Por último, se somete este compuesto a una condensación de Michael con la 2-alkilcicloalcan-1,3-diona requerida, en presencia de hidróxido potásico metanólico, para formar el material de partida tricetónico requerido.
- Las 6-oxagona- o D-homo-6-oxagona-1,3,5(10),8,14-
-pentaen-17- o -17a- onas anteriores pueden convertirse consecutivamente en los correspondientes 17-derivados en que, por ejemplo, Y es un grupo carbonílico cetalizado, hidroximetilénico o aciloximetilénico. El grupo carbonílico cetalizado o el grupo aciloximetilénico puede ser, por ejemplo, un grupo alquilendioximetilénico, como un grupo etilendioximetilénico o un grupo acetoximetilénico o propionoximetilénico. Estos grupos pueden introducirse por cetalización (por ejemplo, con etilenglicol y un catalizador de ácido), reducción (por ejemplo, con hidruro de litio-aluminio o un borohidruro de metal alcalino) o reducción y subsiguiente esterificación con un agente acilante (por ejemplo, cloruro de acetoilo en presencia de piridina). Los compuestos en los que R es un grupo acídico pueden prepararse por esterificación con un agente acilante del compuesto correspondiente en que R es un átomo de hidrógeno.



298128

- De los compuestos anteriores, por reducción selectiva de la ligadura 14,15-etilénica, puede prepararse subsiguientemente un 6-oxagona- o D-homo-6-oxagona-1,3,5(10),8-tetraeno. Así pues, este tetraeno puede prepararse por hidrogenación catalítica empleando una combinación de catalizador y disolvente que manifieste selectividad apropiada y deteniendo la hidrogenación cuando se haya absorbido la cantidad teórica de hidrógeno suficiente para saturar una ligadura etilénica. Son aptos los catalizadores tales como el paladio sobre un soporte apropiado, por ejemplo carbonato cálcico, sulfato de bario o carbón, o un catalizador de níquel Raney moderadamente activo. Los disolventes que contribuyen a la selectividad son los disolventes no protónicos o sea los disolventes que no dan facilidades de hidrógeno, por ejemplo los hidrocarburos y los éteres aromáticos y alifáticos. El benceno, el tolueno y el dioxano constituyen ejemplos de disolventes no protónicos apropiados. Por otra parte, los disolventes protónicos, tales como el ácido acético y el etanol, parecen dar en general selectividad insuficiente. La hidrogenación catalítica se desarrolla con la introducción de hidrógeno en la posición 14 por lo menos predominantemente trans respecto al grupo 13-alquilo.
5. catalítica empleando una combinación de catalizador y disolvente que manifieste selectividad apropiada y deteniendo la hidrogenación cuando se haya absorbido la cantidad teórica de hidrógeno suficiente para saturar una ligadura etilénica. Son aptos los catalizadores tales como el paladio sobre un soporte apropiado, por ejemplo carbonato cálcico, sulfato de bario o carbón, o un catalizador de níquel Raney moderadamente activo. Los disolventes que contribuyen a la selectividad son los disolventes no protónicos o sea los disolventes que no dan facilidades de hidrógeno, por ejemplo los hidrocarburos y los éteres aromáticos y alifáticos. El benceno, el tolueno y el dioxano constituyen ejemplos de disolventes no protónicos apropiados. Por otra parte, los disolventes protónicos, tales como el ácido acético y el etanol, parecen dar en general selectividad insuficiente. La hidrogenación catalítica se desarrolla con la introducción de hidrógeno en la posición 14 por lo menos predominantemente trans respecto al grupo 13-alquilo.
10. catalítica empleando una combinación de catalizador y disolvente que manifieste selectividad apropiada y deteniendo la hidrogenación cuando se haya absorbido la cantidad teórica de hidrógeno suficiente para saturar una ligadura etilénica. Son aptos los catalizadores tales como el paladio sobre un soporte apropiado, por ejemplo carbonato cálcico, sulfato de bario o carbón, o un catalizador de níquel Raney moderadamente activo. Los disolventes que contribuyen a la selectividad son los disolventes no protónicos o sea los disolventes que no dan facilidades de hidrógeno, por ejemplo los hidrocarburos y los éteres aromáticos y alifáticos. El benceno, el tolueno y el dioxano constituyen ejemplos de disolventes no protónicos apropiados. Por otra parte, los disolventes protónicos, tales como el ácido acético y el etanol, parecen dar en general selectividad insuficiente. La hidrogenación catalítica se desarrolla con la introducción de hidrógeno en la posición 14 por lo menos predominantemente trans respecto al grupo 13-alquilo.
15. catalítica empleando una combinación de catalizador y disolvente que manifieste selectividad apropiada y deteniendo la hidrogenación cuando se haya absorbido la cantidad teórica de hidrógeno suficiente para saturar una ligadura etilénica. Son aptos los catalizadores tales como el paladio sobre un soporte apropiado, por ejemplo carbonato cálcico, sulfato de bario o carbón, o un catalizador de níquel Raney moderadamente activo. Los disolventes que contribuyen a la selectividad son los disolventes no protónicos o sea los disolventes que no dan facilidades de hidrógeno, por ejemplo los hidrocarburos y los éteres aromáticos y alifáticos. El benceno, el tolueno y el dioxano constituyen ejemplos de disolventes no protónicos apropiados. Por otra parte, los disolventes protónicos, tales como el ácido acético y el etanol, parecen dar en general selectividad insuficiente. La hidrogenación catalítica se desarrolla con la introducción de hidrógeno en la posición 14 por lo menos predominantemente trans respecto al grupo 13-alquilo.
20. catalítica empleando una combinación de catalizador y disolvente que manifieste selectividad apropiada y deteniendo la hidrogenación cuando se haya absorbido la cantidad teórica de hidrógeno suficiente para saturar una ligadura etilénica. Son aptos los catalizadores tales como el paladio sobre un soporte apropiado, por ejemplo carbonato cálcico, sulfato de bario o carbón, o un catalizador de níquel Raney moderadamente activo. Los disolventes que contribuyen a la selectividad son los disolventes no protónicos o sea los disolventes que no dan facilidades de hidrógeno, por ejemplo los hidrocarburos y los éteres aromáticos y alifáticos. El benceno, el tolueno y el dioxano constituyen ejemplos de disolventes no protónicos apropiados. Por otra parte, los disolventes protónicos, tales como el ácido acético y el etanol, parecen dar en general selectividad insuficiente. La hidrogenación catalítica se desarrolla con la introducción de hidrógeno en la posición 14 por lo menos predominantemente trans respecto al grupo 13-alquilo.

- Los tetraenos anteriores pueden obtenerse también a partir de otros compuestos de la misma clase, por modificación del grupo Y o R, incluyendo reducción de un grupo carbonílico, oxidación de un grupo hidroximetilénico y esterificación de un grupo hidroximetilénico o hidroxilo en condiciones suficientemente suaves para evitar la reordenación de la ligadura 9,9-etilénica a la posición 9,11, por ejemplo mediante acilación a temperaturas bajas y en presencia de una base no acilable.
25. oxidación de un grupo hidroximetilénico y esterificación de un grupo hidroximetilénico o hidroxilo en condiciones suficientemente suaves para evitar la reordenación de la ligadura 9,9-etilénica a la posición 9,11, por ejemplo mediante acilación a temperaturas bajas y en presencia de una base no acilable.



298128

- En otro procedimiento, puede prepararse un 6-oxagona- o D-homo-6-oxagona-1,3,5(10),9(11)-tetraeno mediante isomerización de un 6-oxagona- o D-homo-6-oxagona-1,3,5(10),8-tetraeno. Esta isomerización puede efectuarse por medio de ácido, y el
5. átomo de hidrógeno que aparece en la posición 8 como resultado de la isomerización adopta una posición anti respecto al átomo de hidrógeno en la posición 14. En la práctica, la isomerización se lleva a cabo manteniendo simplemente el compuesto en solución en condiciones ácidas, por ejemplo en
10. ácido clorhídrico metanólico, y acelerando el proceso mediante calentamiento, si se desea. Tal proceso de isomerización puede desembocar en la alteración del grupo Y cuando este es un grupo carbonílico cetalizado o un grupo aciloximetilénico, o de R, cuando este es un grupo acílico, y el grupo original Y
15. o R puede ser rehecho consecutivamente si es preciso. Estos tetraenos que tienen insaturación etilénica en la posición 9,11 pueden prepararse también a partir de otros compuestos de la misma clase, por modificación del grupo Y o R.

- Se ha descubierto que los productos de los procesos an-
20. teriores manifiestan valiosas propiedades hormonales; por ejemplo, la 13-metil-6-oxagona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona muestra actividad metrotrópica y estrógena, y la 13-metil-6-oxagona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona muestra actividad metrotrópica. Los productos son también valiosos como intermediarios químicos
25. en la producción de otros 6-oxa-esteroides de actividad terapéutica.

Los ejemplos que siguen ilustran el invento.



298128

EJEMPLO 1.

Se disolvió 7-metoxi-4-beta(1-metil-2,5-dioxoclopentil)-etilidencromano (12,0 g) en etanol caliente (80 cc) y se añadió a gotas ácido clorhídrico concentrado, hasta que la
5. mezcla se volvió turbia. Se sacudió la mezcla y se la calentó hasta que cristalizó el cabo de 15 minutos y entonces se la enfrió y se la filtró. La recristalización a partir de metanol
dió 3-metoxi-13-metil-6-oxagona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona
(8,0 g), de punto de fusión 148-152°; máximos de absorción
10. ultravioleta: 245 y 331 milimicras (ϵ 13,800 y 21,700).

EJEMPLO 2.

Se sacudió 3-metoxi-13-metil-6-oxagona-1,3,5(10,8,14-
-pentaen-17-ona (0,5 g) en benceno (15 cc) con un catalizador,
15. previamente reducido, de 2% de paladio sobre carbonato de calcio (0,17 g) en atmósfera de hidrógeno, hasta que se hubo absorbido un equivalente de hidrógeno (42 cc). La filtración del catalizador y la evaporación del disolvente dieron un
residuo que fue recristalizado a partir de una mezcla de
20. tetrahidrofurano y metanol acuosa, para obtener (+)-3-metoxi-
-13beta-metil-6-oxagona-1,3,5(10),8-tetraen-17-ona (0,3 g),
de punto de fusión 140-150°; máximos de absorción ultravioleta:
286 y 307 milimicras (ϵ 9,000 y 10,500).

25. EJEMPLO 3.

Se calentó en reflujo, hasta disolución completa,
(+)-3-metoxi-13beta-metil-6-oxagona-1,3,5(10),8-tetraen-17-
-ona (1,6 g) en metanol (10 cc) y tetrahidrofurano (7 cc),



298128

- se añadió ácido clorhídrico concentrado (1 cc) y se sometió la mezcla a reflujo durante 30 minutos. Luego se enfrió la mezcla y se separaron por filtración los cristales depositados, que fueron recristalizados a partir de una mezcla de metanol
5. y tetrahidrofurano para obtener (\pm)-3-metoxi-13beta-metil-6-oxagona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona (1,5 g), de punto de fusión 185-188°; máximos de absorción ultravioleta: 220, 260, 269, 305 y 314 milimicras (ϵ 18,800; 15,200; 13,800; 7,700 y 7000); (Hallado: C, 76,0; H, 6,9. $C_{18}H_{20}O_3$ requiere
10. C, 76,0; H, 7,1%).

EJEMPLO 4.

- Se calentó en reflujo 7-metoxi-4-beta(1-etil-2,5-dioxá-ciclopentil)-etilidencromano (0,2 g) en etanol (10 cc) y se
15. añadió ácido clorhídrico concentrado (0,2 cc). Se prosiguió el reflujo durante 5 minutos y luego se dejó enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente. El precipitado que se depositó fue filtrado y secado, con lo que se obtuvo (\pm)-13beta-etil-3-metoxi-6-oxagona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona en forma de
20. cristales (0,1 g); máxima de absorción infrarroja: 5,75 micras; máximos de absorción ultravioleta: 230, 246, 308 y 333 milimicras (12,350; 12,700; 11,000 y 16,100).

= . =



298128

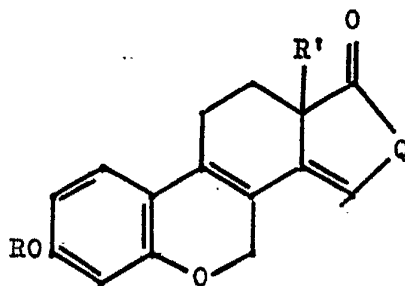
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense Nº 337.864 del 15 de enero de 1964.

5. 1. Un procedimiento para preparar compuestos tetracíclicos, más concretamente un procedimiento para preparar una 6-oxagona- o D-homo-6-oxagona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17- o -17a-ona, caracterizado por ciclodeshidratarse un 4-etilidenocromano sustituido en la posición beta del grupo etilidénico por un grupo 1-alkil-2,5-dioxociclopent-1-ilo o 1-alkil-2,6-dioxociclohex-1-ilo.

10. 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por prepararse un compuesto de la estructura

15.



20.

donde

R es hidrógeno o un grupo alquilo o acilo, R¹ es un grupo alquilo y Q es un grupo metilénico o etilénico,

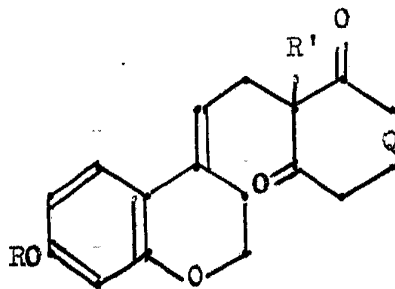
25.



258128

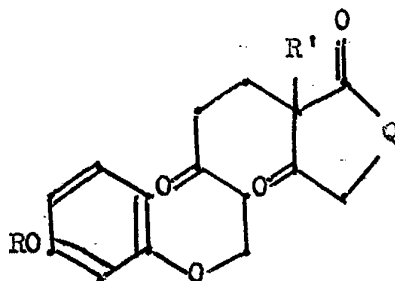
mediante la ciclodeshidratación de un compuesto tricíclico correspondiente, de la estructura

5.



10. 3. Un procedimiento para preparar un compuesto gona-pentaénico como se define en la reivindicación 2, caracterizado por ciclodeshidratarse una tricetona correspondiente, de la estructura

15.



20. 4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, o la reivindicación 3, caracterizado por ser R hidrógeno o un grupo alquilo.

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado por ser R un grupo metilo.



298128

6. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, caracterizado por ser R¹ un grupo n-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en especial un grupo metilo o etilo.
5. 7. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, caracterizado por ser Q un grupo metilénico.
8. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por efectuarse la ciclodeshidratación con un catalizador ácido.
10. 9. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por convertirse sucesivamente la gonapentaenona en un derivado 17 o 17a correspondiente, en especial mediante cetalización para formar un grupo carbonilo cetalizado, reducción para formar un grupo hidroximetilénico, o bien reducción y esterificación para formar un grupo aciloximetilénico.
15. 10. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por convertirse consecutivamente el producto gonapentaénico en un compuesto 1,3,5(10),8-tetraénico correspondiente mediante reducción selectiva de la ligadura 14,15-etilénica.
20. 11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado por efectuarse la reducción selectiva mediante hidrogenación catalítica.
- 25.



298128

12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10 o la reivindicación 11, caracterizado por isomerizarse consecutivamente el 1,3,5(10),8-tetraeno convirtiéndolo en el correspondiente 1,3,5(10),9(11)-tetraeno.

13. Un procedimiento para preparar compuestos tetracíclicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

10.

Barña. para Madrid, a 18 de marzo de 1964

Dr. Herchel SMITH

p. a.

JAIME ISERN

p. p.