

245078

14



PATENTE DE INVENCION

Case IC-2541/I 37/HA.

345978

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de resolución de una mezcla de isómeros geométricos de derivados del ácido casénico".

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en:
Basilea, SUIZA.

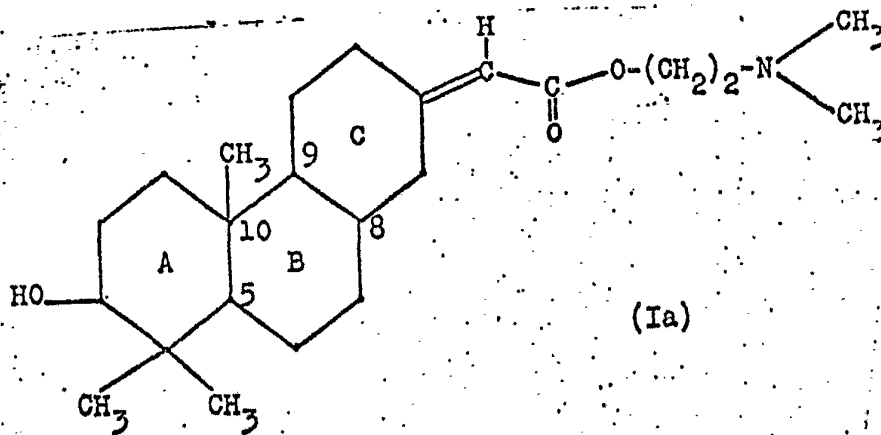
La presente invención se relaciona con un procedimiento de resolución de una mezcla de isómeros geométricos de derivados del ácido casénico, en los isómeros *seqcis* y *seqtrans*, utilizados como intermediarios en la

5. obtención del compuesto de fórmula Ia.

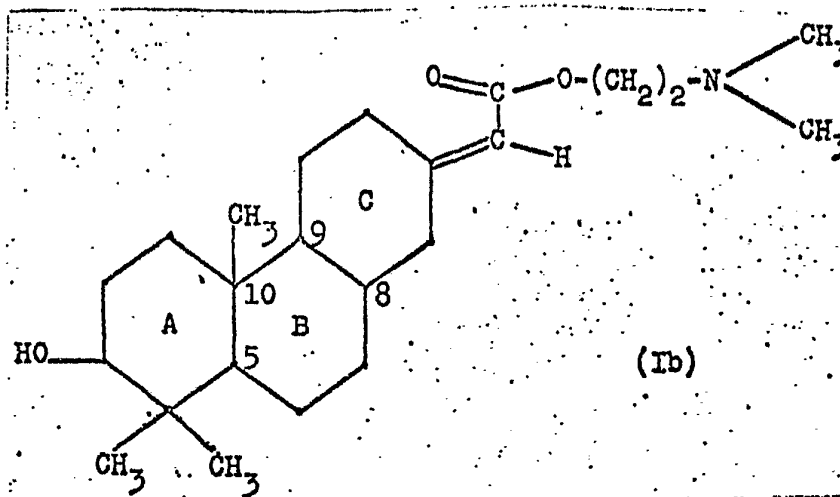
345978



D.V. 1968



y del compuesto correspondiente de fórmula Ib,



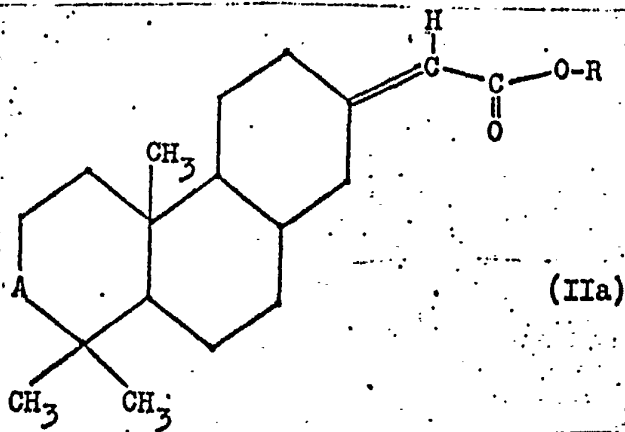
y sus sales de adición de ácido.

En las fórmulas Ia, Ib y en las fórmulas siguientes los anillos A, B y C están unidos entre sí por un enlace trans, es decir el radical metilo en la posición 10 está en una posición trans con relación al átomo de hidrógeno en la posición 5, los dos átomos de hidrógeno en la posiciones 8 y 9 están en una posición trans el uno con relación al otro; el átomo de hidrógeno en la posición 9 también está en una posición trans con relación al radical metilo en la posición 10. Además, el radical hidroxilo u otro radical monovalente en la posición 3 está en la posición ecuatorial.

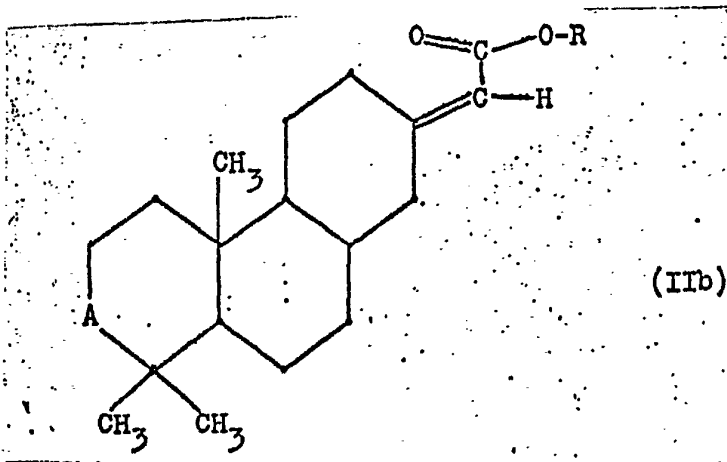


345978

En el trabajo sintético en el campo de los derivados del ácido casénico, hemos producido a menudo una mezcla de un compuesto de fórmula IIa,



y el compuesto correspondiente de fórmula IIb,



5 en las que A significa un radical $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}$ u $\text{O}=\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$, y

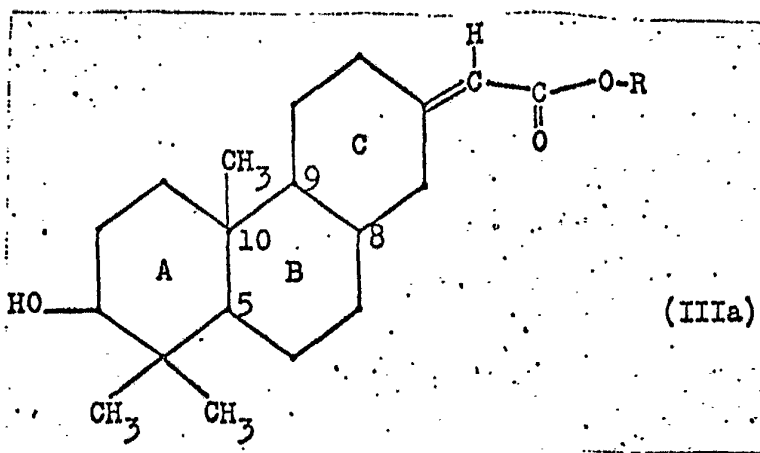
R significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o un radical fenilo o ciclohexilo.

Hemos encontrado ahora que es posible separar de una mezcla semejante el isómero seqcis (fórmula IIa) y el isómero seqtrans
10 (fórmula IIb). Hemos encontrado además que esta separación abre el rumbo hacia nuevos compuestos de actividad farmacológica que tienen un radical hidroxilo o radical hidroxilo sustituido en la posición 3,

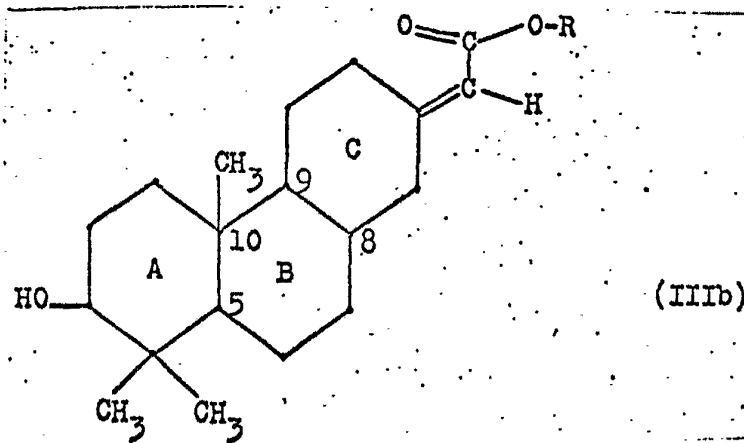


345978

especialmente el compuesto de fórmula Ia o el compuesto de fórmula Ib, facultativamente a través de los compuestos de fórmula IIIa,



o los compuestos correspondientes de fórmula IIIb,



en las que R tiene el significado arriba indicado, respectivamente.

5 No hemos podido efectuar la separación de los isómeros *seqcis* y *seqtrans* en una etapa posterior, por ejemplo hemos encontrado que no es posible separar un compuesto de fórmula IIIa de un compuesto correspondiente de fórmula IIIb, de una mezcla de los mismos, o de separar el compuesto de fórmula Ia del compuesto de fórmula Ib en una
10 mezcla de los mismos.



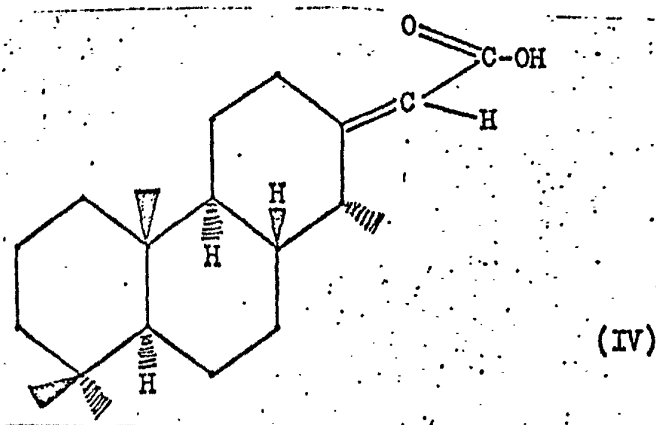
NOV. 1968

2541/I

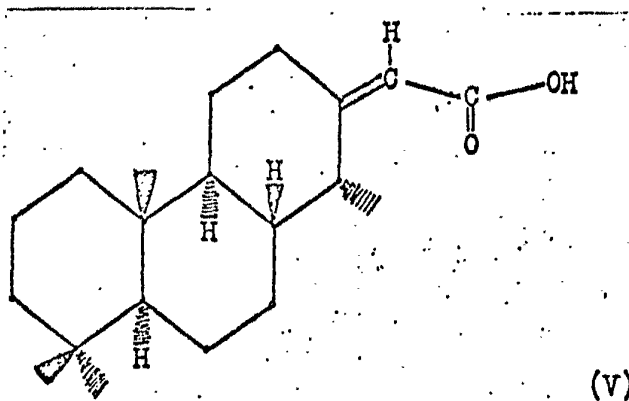
345978

Deberá tomarse nota de lo siguiente con respecto a los nombres de los compuestos de las fórmulas Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa y IIIb:

Como el ácido casénico conocido que ocurre en la naturaleza tiene la estructura descrita en la fórmula IV,



5 su isómero geométrico deberá llamarse ácido isocasénico y tiene la fórmula V,



Basándonos en este hecho los compuestos seqtrans se derivan del ácido casénico y los compuestos seqcis del ácido isocasénico.

10 Por consiguiente el invento proporciona un método para la obtención de un compuesto de fórmula IIa o IIb, caracterizado porque se somete una mezcla de un compuesto de fórmula IIa y su isómero geométrico correspondiente de fórmula IIb a la cristalización fraccionada y/o

345⁶78



2541/I

a la cromatografía. El compuesto resultante de fórmula IIa o IIb se obtiene como racemato.

Pueden usarse para la cromatografía mezclas de disolventes no polares, por ejemplo éter/éter de petróleo, benceno/éter de petróleo o benceno/éter, y la separación se efectúa preferentemente sobre gel de sílice.

Pueden usarse para la cristalización fraccionada disolventes o mezclas de disolventes no polares, por ejemplo éter de petróleo, éter, éter/éter de petróleo, benceno/éter de petróleo o benceno/éter.

Hemos encontrado que los compuestos de fórmula IIa c IIb, en las que A significa un radical $O=C$ y R significa un radical etilo o butilo terc., pueden obtenerse particularmente bien.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado. Los puntos de fusión son sin corregir.

Los espectros UV se tomaron en etanol, los espectros IR en cloruro metilénico, y los espectros RMN con $CDCl_3$ como disolvente. La posición de las señales de RMN está indicada en δ (ppm), usándose tetrametilsilano ($\delta_{TMS} = 0$) como material de referencia. Los números de átomos de hidrógeno indicados en los datos de RMN se establecieron mediante integración electrónica.

La cromatografía de capa delgada se efectuó sobre una capa de gel de sílice G. Como agente de elución se usó cloruro metilénico/metanol. Las manchas se hicieron visibles vaporizando con yodo y/o rociando con solución de $KMnO_4$.

345978



NOV. 1988

.2541/I

EJEMPLO 1: Separación de la mezcla de éster etílico del ácido 3-oxo-14-desmetil-casénico racémico con éster etílico del ácido 3-oxo-14-desmetil-isocasénico racémico.

Se cromatografían sobre 2 kg de gel de sílice 69,0 g de la
5 mezcla de los isómeros geométricos de éster etílico del ácido 3-oxo-14-
desmetil-casénico y el correspondiente compuesto iso. La elución con
16 litros de éter de petróleo o 16 litros de una mezcla de éter de
petróleo/éter (95:5) proporciona pequeñas cantidades de impurezas las
que se desechan. La ulterior elución con una mezcla de éter de petróleo/
10 éter (9:1) proporciona un producto cristalino en las primeras ocho
fracciones (fracciones a - h) de 2 litros cada una, el que es uniforme
de acuerdo con la cromatografía de capa delgada. Al cristalizar de éter/
éter de petróleo estas fracciones combinadas (a - h) proporcionan
cristales incoloros con un P.F. de 93-97°.

15 Pueden aislarse cantidades adicionales de material, con un
P.F. de 93-97°, mediante cromatografía repetida de los licores madres y
fracciones mixtas.

Después de recoger en una pequeña cantidad de éter y de
precipitar con éter de petróleo se obtienen prismas incoloros con un
20 P.F. de 96-98°. Este isómero geométrico, es decir el éster etílico del
ácido 3-oxo-14-desmetil-isocasénico racémico, se caracteriza además
por las siguientes constantes físicas:

Espectro UV: máximo a 222,5 nm (log e = 4,22)

hombro a 300 nm (log e = 1,38)

25 Espectro IR: inter alia bandas a 1708, 1702 y 1648 cm⁻¹



345978

Espectro RMN: inter alia señales a

- 0,98, 1,05, 1,08 ppm singlets para C-CH₃ (3 H cada uno)
- 1,27 ppm triplete)
- 4,17 ppm cuadruplete) para -COOCH₂CH₃
- 5 3,8 ppm multiplete para C₁₄-H (1 H)
- 5,62 ppm singlet ancho para C=C-H (1 H)

Al seguir la elución con una mezcla de éter de petróleo/
 éter (9:1) las 12 fracciones siguientes (h-t) de 2 litros cada una
 contienen mezclas de compuestos, mientras que las fracciones siguientes
 10 (u y siguientes) proporcionan nuevamente el compuesto uniforme con el
 mismo disolvente. Las fracciones combinadas (u y siguientes) cristalizan
 de éter/éter de petróleo y proporcionan cristales incoloros con un
 P.F. de 80-82°.

Puede aislarse una cantidad adicional de compuesto con
 15 un P.F. de 80-82° mediante cromatografía repetida de los licores madres
 y fracciones mixtas.

Después de recrystalizar de éter/éter de petróleo los
 prismas incoloros resultantes tienen un P.F. de 81-82°. Este isómero
 geométrico, es decir el éster etílico del ácido 3-oxo-14-desmetil-
 20 casénico racémico, se caracteriza además por las siguientes constantes
 físicas:

Espectro UV: máximo a 222 nm (log e = 4,22)
 hombro a 300 nm (log e = 1,37)

Espectro IR: inter alia bandas a 1705, 1700 y 1648 cm⁻¹

345978



NOV. 1969

2541/I

Espectro RMN: inter alia señales a

0,98, 1,05, 1,08 ppm singlets para C-CH₃ (3 H cada uno)

1,27 ppm triplete)
4,17 ppm cuadruplete) para -COOCH₂CH₃

5 3,9 ppm multiplete para C₁₂-H (1 H)

5,62 ppm singlet ancho para C=C-H (1 H)

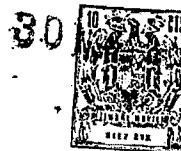
La mezcla de éster etílico del ácido 3-oxo-14-desmetil-casénico racémico y éster etílico del ácido 3-oxo-14-desmetil-isocasénico racémico usada como material inicial puede producirse como

10 sigue:

a) 2,7-dioxo-1,1,4a-trimetil-perhidrofenantreno (trans-anti-trans)

Se añaden en porciones 14,8 g (2,13 moléculas-gramo) de litio a 4 litros de amoníaco líquido mientras se agita y se pasa una corriente de nitrógeno en ausencia de humedad. Se enfría la solución de color azul oscuro hasta -50° y luego se deja fluir inmediatamente dentro de la solución una solución de 70 g (0,267 moléculas-gramo) de 4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-decahidro-7β-hidroxi-4b,8,8-trimetil-2(3H)-fenantrona en 1,6 litros de tetrahidrofurano absoluto. Después de agitar a -50° durante 3 horas se añaden 120 g de cloruro de amonio y se separa el amoníaco de la mezcla de reacción incolora durante la noche mediante destilación. Se concentra el residuo resultante en un vacío y se extrae con cloruro metilénico. La fase orgánica se purifica lavando con una solución de bicarbonato sódico 2 normal y agua, se seca y se concentra en un vacío.

345978



El aceite viscoso pardo oscuro resultante se disuelve en 550 cc de ácido acético glaciacal, se añaden 265 cc de una solución al 10 % de trióxido de cromo en ácido acético al 90 % mientras se enfría con hielo, y se deja reposar la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Después de la adición de una pequeña cantidad de etanol se concentra en un vacío, se recoge el residuo en éter, se lava la solución de éter con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se seca y se concentra. La cristalización del residuo de acetona proporciona el 2,7-dioxo-1,1,4a-trimetil-perhidro-fenantreno en forma de prismas incoloros con un P.F. de 130-132°.

Puede obtenerse una cantidad adicional de 2,7-dioxo-1,1,4a-trimetil-perhidro-fenantreno del licor madre mediante cromatografía sobre gel de sílice y elución con una mezcla de éter de petróleo/éter (7:3).

- 15 Espectro UV: máximo a 286 nm (log e = 1,64)
- Espectro IR: inter alia bandas a 1710 cm⁻¹
- Espectro RMN: inter alia señales a 1,03, 1,07, 1,11 ppm
singlets para C-CH₃ (9 H)

La 1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahidro-7β-hidroxi-4b,8,8-trimetil-2(3H)-fenantrona (trans-anti-trans) obtenida como intermediario puede cromatografiarse sobre gel de sílice con fines de purificación, con lo cual se eluye un aceite incoloro con una mezcla de éter/éter de petróleo (1:1); este aceite cristaliza de acetona/éter en la forma de agujas drusas incoloras con un P.F. de 117-120°.



345978

Espectro RMN: inter alia señales a

0,83, 0,87, 1,02 ppm singlets para C-CH₃ (3 H cada uno)

aprox. 3,1 - 3,6 ppm multipletes para CH-OH (1 H)

5 b) Mezcla de éster etílico del ácido 3-oxo-14-desmetil-casénico racémico con éster etílico del ácido 3-oxo-14-desmetil-isocasénico racémico.

α] Con etoxi-acetileno.

Se añaden 2,13 g (15 milimoléculas-gramo) de eterato etílico de trifluoruro de boro recién destilado y a continuación 10 1,05 g (15 milimoléculas-gramo) de etoxi-acetileno en 10 cc de éter absoluto a una solución de 3,93 g (15 milimoléculas-gramo) de 2,7-dioxo-1,1,4a-trimetil-perhidro-fenantreno (trans-anti-trans) en 15 100 cc de éter absoluto mientras se enfría con hielo y en ausencia de humedad. Después de haberse finalizado la adición se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego al reflujo durante 1 hora y 15 media, se enfría nuevamente a 0°, se añade agua helada y se extrae con cloruro metilénico. La fase orgánica se lava con una solución de acetato sódico al 20 % y agua, se seca y se concentra. La subsiguiente cromatografía del producto bruto sobre gel de sílice proporciona una mezcla de 20 los 2 compuestos indicados en el título después de la elución con éter de petróleo/éter (9:1).

β] Con éster trietílico del ácido fosfonoacético.

Se añade por gotas una solución de 67,3 g (0,3 moléculas-gramo) de éster trietílico del ácido fosfonoacético en 400 cc de 25 dimetilformamida absoluta a una suspensión de 6,9 g (0,29 moléculas-gramo)



345978

de hidruro sódico en 250 cc de dimetilformamida absoluta en ausencia de
 humedad y mientras se pasa una corriente de nitrógeno, de tal modo que
 la temperatura de reacción no sobrepase los 20°. Una vez finalizada la
 adición, se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y a con-
 5 tinuación se añade por gotas a la mezcla de reacción de color amarillo
 claro, a temperatura ambiente y en el transcurso de 45 minutos, una
 solución de 52,5 g (0,2 moléculas-gramo) de 2,7-dioxo-1,1,4a-trimetil-
 perhidro-fenantreno (trans-anti-trans) en 400 cc de dimetilformamida
 absoluta. Después de agitar durante 2 horas y media a temperatura
 10 ambiente, se añaden 100 cc de agua helada al producto de reacción y se
 extrae perfectamente con una mezcla de éter/éter de petróleo (1:1). Se
 lava la fase orgánica sucesivamente con ácido clorhídrico 2 normal,
 agua, solución saturada de bicarbonato de sodio y nuevamente agua, se
 seca y se concentra. Se obtiene como residuo un aceite de color pardo
 15 amarillento que contiene los 2 compuestos indicados en el título.

c) Mezcla de éster etílico del ácido 3-oxo-14-desmetil-casénico
 racémico con éster etílico del ácido 3-oxo-14-desmetil-
 isocasénico racémico.

20 α] Mezcla: Ester etílico del ácido 3β-hidroxi-14-desmetil-casénico
 racémico con éster etílico del ácido 3β-hidroxi-14-desmetil-
 isocasénico racémico.

Se añade por gotas a 0° en el transcurso de 30 minutos
 una mezcla de 16,8 g (75 milimoléculas-gramo) de éster trietílico del
 ácido fosfonoacético y 200 cc de dimetilformamida absoluta a una
 25 suspensión de 1,8 g (75 milimoléculas-gramo) de hidruro de sodio en

345978



541 / I

150 cc de dimetilformamida absoluta en ausencia de humedad y mientras se pasa una corriente de nitrógeno. Una vez finalizada la adición se agita a temperatura ambiente durante otros 30 minutos y seguidamente se añade por gotas a la mezcla de reacción clara amarillenta en el

5 transcurso de 30 minutos una solución de 13,2 g (50 milimoléculas-gramo) de 1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahidro-4b,8,8-trimetil-7β-hidroxi-2(3H)-fenantrona (trans-anti-trans) en 200 cc de dimetilformamida absoluta. Para completar la reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, seguidamente se añade agua helada y se extrae

10 con éter/éter de petróleo (1:1). Se lava la fase orgánica sucesivamente con ácido clorhídrico 2 normal, agua, solución saturada de bicarbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico, se seca y se concentra, con lo cual se obtiene como residuo un aceite amarillento. Después de

15 cristalizar de éter de petróleo este aceite proporciona cristales con un P.F. de 86-95°.

Para mayor purificación se cromatografía el licor madre sobre una cantidad 50 veces mayor de gel de sílice y después de la elución con éter de petróleo/éter (75:25) y subsiguiente cristalización de éter de petróleo, se obtiene una cantidad adicional de producto

20 cristalino con un P.F. de 86-95°. Después de recrystalizar de éter/éter de petróleo se obtiene una mezcla de éster etílico del ácido 3β-hidroxi-14-desmetil-casénico racémico y éster etílico del ácido 3β-hidroxi-14-desmetil-isocasénico racémico en forma de cristales incoloros con un P.F. de 92-103°.

25 Espectro UV: máximo a 223 nm (log e = 4,22)

Espectro IR: inter alia bandas a 3620 cm⁻¹ (OH)

1705 cm⁻¹ (éster α,β no saturado)

1648 cm⁻¹ (conjugación C=C)

- 14 -
345978



2541/I

Espectro RMN: inter alia señales a

0,80 ppm singlet para C-CH₃ (6 H)

1,00 ppm singlet para C-CH₃ (3 H)

1,27 ppm triplete para -CH₂-CH₂

5 aprox. 3,1 - 3,5 ppm multiplete para CH-OH (1 H)

aprox. 3,6 - 4,1 ppm multiplete para C-H (1 H)

4,17 ppm cuádruplete para -CH₂-CH₃ (2 H)

5,60 ppm singlet para C=C-H (1 H)

10 β) Mezcla de éster etílico del ácido 3-oxo-14-desmetil-casénico
racémico con éster etílico del ácido 3-oxo-14-desmetil-
isocasénico racémico.

Se añade una solución al 10 % de trióxido de cromo en ácido acético glacial al 90 % en el transcurso de 10 minutos a una solución de 5 g (15 milimoléculas-gramo) de una mezcla de éster etílico del ácido 3β-hidroxi-14-desmetil-casénico racémico con éster etílico del ácido 3β-hidroxi-14-desmetil-isocasénico racémico en 50 cc de ácido acético glacial, y se deja reposar la solución roja a temperatura ambiente. Después de 1 hora y media se concentra la mezcla de reacción verde en un vacío, se recoge el residuo en cloruro metilénico, se lava sucesivamente con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico y una solución saturada de cloruro sódico, se seca y se concentra. Se obtiene como residuo un aceite amarillo, el que contiene una mezcla de éster etílico del ácido 3-oxo-14-desmetil-casénico racémico y éster etílico del ácido 3-oxo-14-desmetil-isocasénico racémico.

15

20

25



345978

EJEMPLO 2: Separación de una mezcla de éster etílico del ácido 3β-acetoxi-14-desmetil-casénico racémico con éster etílico del ácido 3β-acetoxi-14-desmetil-isocasénico racémico.

Se obtiene un producto cristalino uniforme mediante
5 cristalización fraccionada de la mezcla bruta de éster etílico del ácido 3β-acetoxi-14-desmetil-casénico racémico y éster etílico del ácido 3β-acetoxi-14-desmetil-isocasénico racémico con acetona/éter. Después de recrystalizar de acetona se obtiene el éster etílico del ácido 3β-acetoxi-14-desmetil-casénico racémico en forma de hojuelas
10 incoloras con un P.F. de 138-141°.

Espectro UV: máximo a 222,5 nm (log e = 4,45)

Espectro IR: inter alia bandas a 1722, 1708 y 1650 cm⁻¹

Espectro RMN: inter alia señales a

- 0,83, 0,87 ppm singlets para C-CH₃ (3 o 6 H)
- 1,27 ppm triplete)
4,17 ppm cuadruplete) para -COOCH₂CH₃
- 2,05 ppm singlet para -OCOCH₃ (3 H)
- 3,9 ppm multiplete para C₁₂-H (1 H)
- 4,3 - 4,7 ppm multiplete para CH-OAc (1 H)
- 20 5,57 ppm singlet ancho para C=C-H (1 H)

El licor madre que queda de la cristalización fraccionada se cromatografía sobre una cantidad 60 veces mayor de gel de sílice. La elución con benceno/éter de petróleo (7:3) proporciona un aceite incoloro, del cual se obtienen cristales incoloros con un P.F. de 143-145°
25 con éter/éter de petróleo. Después de recrystalizar una vez más de éter/éter de petróleo, el éster etílico del ácido 3β-acetoxi-14-desmetil-isocasénico racémico se obtiene en forma de hojuelas incoloras con un P.F. de 144-145°.

- 16 -
345978



2541/I

Espectro UV: máximo a 223,5 nm (log e = 4,23)

Espectro IR: inter alia bandas a 1720, 1705 y 1645 cm⁻¹

Espectro RMN: inter alia señales a

0,82, 0,87 ppm singlets para C-CH₃ (3 o 6 H)

1,28 ppm triplete)

) para -COOCH₂CH₃

4,17 ppm cuadruplete)

2,05 ppm singlet para -OCOCH₃ (3 H)

3,8 ppm multiplete para C₁₄-H (1 H)

4,2 - 4,7 ppm multiplete para CH-OAc (1 H)

5,60 ppm singlet ancho para C=C-H

La mezcla usada como material inicial puede producirse

como sigue:

a) Mezcla de éster etílico del ácido 3β-acetoxi-14-desmetil-casénico racémico con éster etílico del ácido 3β-acetoxi-14-desmetil-isocasénico racémico.

Se añade en porciones en el transcurso de 10 minutos una solución de 1,05 g (15 milimoléculas-gramo) de etoxi-acetileno en 15 cc de éter absoluto a una solución de 3,06 g (10 milimoléculas-gramo) de 1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahidro-7β-acetoxi-4b,8,8-trimetil-2(3H)-fenantrona y 1,7 g (12 milimoléculas-gramo) de eterato etílico de trifluoruro de boro recién destilado en 50 cc de éter absoluto, mientras se enfría con hielo y en ausencia de humedad, de tal modo que la temperatura de reacción no sobrepase los 10°. Una vez finalizada la adición, se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos y luego al punto de ebullición durante 90 minutos, seguidamente se enfría a 0°, se añade agua helada y se extrae con cloruro metilénico en forma usual. La fase orgánica se lava sucesivamente con solución de acetato sódico al 20 % y agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Se cristaliza



345978

el residuo de éter/éter de petróleo, con lo cual se obtiene una mezcla de los isómeros geométricos del éster etílico del ácido 3β-acetoxi-14-desmetil-casénico racémico con el éster etílico del ácido 3β-acetoxi-14-desmetil-isocasénico racémico, con un P.F. de 116-135°. Se obtienen cantidades adicionales del compuesto del licor madre mediante cromatografía sobre gel de sílice y elución con benceno/éter de petróleo (7:3).

Espectro UV: máximo a 223,5 nm (log e = 4,23)

Espectro IR: inter alia bandas a 1720, 1243 cm⁻¹ (acetilo)

1705 cm⁻¹ (éster α,β no saturado)

10 1645 cm⁻¹ (conjugación C=C)

Espectro RMN: 0,82 ppm singlet para C-CH₃ (3 H)

0,87 ppm singlet para C-CH₃ (6 H)

1,28 ppm triplete)
4,17 ppm cuadruplete) para CH₂CH₃

15 2,05 ppm singlet para -OCOCH₃ (3 H)

aprox. 3,6 - 4,1 ppm multiplete para C-H (1 H)

aprox. 4,2 - 4,7 ppm multiplete para CH-OAc (1 H)

5,60 ppm singlet para C=C-H (1 H)

20 b) Mezcla de éster etílico del ácido 3β-acetoxi-14-desmetil-casénico racémico con éster etílico del ácido 3β-acetoxi-14-desmetil-isocasénico racémico.

Se añade por gotas a temperatura ambiente en el transcurso de 1 hora una solución de 3,5 g (15,5 milimoléculas-gramo) de éster trietílico del ácido fosfonoacético en 50 cc de dimetilformamida absoluta a una suspensión de 375 mg (15,5 milimoléculas-gramo) de hidruro sódico en 50 cc de dimetilformamida absoluta en ausencia de humedad y mientras se pasa una corriente de nitrógeno. Después de agitar durante otros 30 minutos se añade por gotas a la solución clara, de color amarillo



NOV. 1968

2541/I

345978

pálido, a temperatura ambiente en el transcurso de 90 minutos, una
 solución de 3,83 g (12,5 milimoléculas-gramo) de
 1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahidro-4b,8,8-trimetil-7β-acetoxi-
 2(3H)-fenantrona (trans-anti-trans) en 75 cc de dimetilformamida
 5 absoluta. Después de agitar durante 5 horas se añade agua a la mezcla
 de reacción y se extrae perfectamente con éter. Se lava la solución de
 éter 5 veces con agua, se seca y se concentra.

Se reacetila el producto bruto resultante en la forma
 usual con anhídrido acético/piridina, se descompone con 20 cc de agua
 10 helada, se concentra en un vacío y se extrae el residuo con éter. La
 solución de éter se lava con agua, 2 veces con ácido clorhídrico dos
 normal helado, nuevamente con agua, con una solución saturada de
 bicarbonato sódico y nuevamente con agua. La solución de éter se seca,
 se concentra mediante evaporación y el residuo se recrystaliza de
 15 éter/éter de petróleo. La mezcla resultante de éster etílico del ácido
 3β-acetoxi-14-desmetil-casénico racémico con éster etílico del ácido
 3β-acetoxi-14-desmetil-isocasénico racémico tiene un P.F. de 120-140°
 y es idéntica en todo sentido con el compuesto obtenido de acuerdo con
 el Ejemplo 6a).

20 El material inicial 1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-
dodecahidro-7β-acetoxi-4b,8,8-trimetil-2(3H)-fenantrona (trans-anti-trans)
 usado como material inicial en el Ejemplo 6a) y 6b) puede obtenerse como
 sigue: Se añaden en porciones 5,5 g (800 milimoléculas-gramo) de litio a
 2 litros de amoníaco líquido en ausencia de humedad, mientras se pasa una
 25 corriente de nitrógeno y se enfría a -50°. Luego se añade inmediatamente
 a la solución azul oscuro de una vez una solución de 24,3 g (80 mili-
 moléculas-gramo) de 4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-decahidro-7β-acetoxi-4b,8,8-
 trimetil-2(3H)-fenantrona (trans-anti-trans) en 500 cc de tetrahidrofuranc

345978



2541/I

1900

- absoluto. Después de agitar a -50° durante 1 hora se añaden 50 g de cloruro amónico y se separa el amoniaco de la solución de reacción incolora durante la noche mediante destilación a temperatura ambiente. El residuo se concentra en un vacío y se extrae con cloruro metilénico.
- 5 La fase orgánica se lava con solución de bicarbonato sódico 2 normal y agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra, con lo cual se obtiene un producto bruto oscuro, el que se reacetila en la forma usual con anhídrido acético y piridina. La purificación se efectúa mediante cromatografía sobre una cantidad 60 veces mayor de gel de sílice y
- 10 elución con benceno/éter de petróleo (9:1) y benceno. La cristalización de éter /éter de petróleo proporciona agujas incoloras de 1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahidro-7 β -acetoxi-4b,8,8-trimetil-2(3H)-fenantrona con un P.F. de $122-123^{\circ}$.
- Espectro UV: máximo a 283 nm ($\log e = 1.32$)
- 15 Espectro IR: inter alia bandas a 1725, 1715, 1242 cm^{-1}
- Espectro RMN: 0,87 ppm singlet para C-CH_3 (3 H)
0,89 ppm singlet para C-CH_3 (6 H)
2,06 ppm singlet para $-\text{OCOCH}_3$ (3 H)
aprox. 4,4 - 4,8 ppm multiplete para CH-OAc (1 H)
- 20 c) Mezcla de éster etílico del ácido 3 β -acetoxi-14-desmetil-casénico racémico con éster etílico del ácido 3 β -acetoxi-14-desmetil-isocasénico racémico.
- La mezcla de éster etílico del ácido 3 β -hidroxi-14-desmetil-casénico racémico con éster etílico del ácido 3 β -hidroxi-14-
- 25 desmetil-isocasénico racémico, producida en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, producción de los materiales iniciales c), puede ser acetilada con anhídrido acético/piridina, con lo cual se obtiene una mezcla de éster etílico del ácido 3 β -acetoxi-14-desmetil-casénico racémico con éster etílico del ácido 3 β -acetoxi-14-desmetil-
- 30 isocasénico racémico, mezcla que es idéntica al compuesto descrito en b).

345978



2541/I

EJEMPLO 3: Separación de la mezcla de éster butílico terc. del ácido 3-oxo-14-desmetil-casénico racémico con éster butílico terc. del ácido 3-oxo-14-desmetil-isocasénico racémico.

33,0 g de la mezcla bruta de los 2 isómeros geométricos del éster butílico terc. del ácido 3-oxo-14-desmetil-casénico / ácido isocasénico racémico se cromatografían sobre una cantidad 25 veces mayor de gel de sílice con fines de purificación. La elución con 15 litros de éter de petróleo proporciona pequeñas cantidades de un producto lateral el que se desecha. La mezcla de isómeros se obtiene mediante elución
 5
 10
 15
 ulterior con aprox. 15 litros de una mezcla de éter de petróleo/éter (9:1). El compuesto aceitoso se disuelve en éter de petróleo, la solución se concentra hasta un volumen de 140 cc y se hace cristalizar dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de separar por filtración y de lavar con éter de petróleo frío se obtienen cristales
 20
 25
 incoloros con un P.F. de 128-130°.

Este isómero geométrico, es decir el éster butílico terc. del ácido 3-oxo-14-desmetil-casénico, que es un derivado del ácido casénico, se caracteriza además por los datos físicos siguientes:

- Espectro UV: máximo a 221,5 nm (log e = 4,28)
 20 hombro a 270 nm (log e = 2,40)
- Espectro IR: inter alia bandas a 1700 y 1648 cm⁻¹.
- Espectro RMN: inter alia señales a
 0,98, 1,05, 1,08 ppm singlets para C-CH₃ (3 H cada uno)
 1,47 ppm singlet para C(CH₃)₃ (9 H)
 25 3,9 ppm multiplete para C₁₂-H (1 H)
 5,55 ppm señal ancha para C=C-H (1 H)

El licor madre que queda después de la separación del compuesto arriba indicado se concentra hasta 100 cc y se deja primero

345978

- 21 -



30 NOV. 1968

2541/I

reposar a temperatura ambiente y luego en frío. Después de separar por filtración y de lavar con éter de petróleo frío se obtienen cristales incoloros con un P.F. de 104-106°. Después de recrystalizar de éter/éter de petróleo las agujas incoloras tienen un P.F. de 105-107°.

5 Este isómero geométrico, el éster butílico terc. del ácido 3-oxo-14-desmetil-isocasénico racémico, que es un derivado del ácido isocasénico, se caracteriza además por los datos físicos siguientes:

Espectro UV: máximo a 222 nm ($\log e = 4,27$)
10 hombro a 260 nm ($\log e = 2,67$)
Espectro IR: inter alia bandas a 1700 y 1649 cm^{-1}
Espectro RMN: inter alia señales a
0,98, 1,05, 1,08 ppm singlets para $\text{C}=\text{CH}_3$ (3 H cada uno)
1,48 ppm singlet para $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (9 H)
15 3,8 ppm multiplete para $\text{C}_{14}\text{-H}$ (1 H)
5,56 ppm señal ancha para $\text{C}=\text{C-H}$ (1 H)

Pueden aislarse cantidades adicionales del compuesto puro mediante cromatografía de los licores madres restantes sobre una cantidad 50 veces mayor de gel de sílice. Se separan pequeñas cantidades de impurezas mediante elución con éter de petróleo y una mezcla de éter de petróleo/éter (95:5), mientras que el isómero puro con un P.F. de 105-107° se obtiene primero mediante elución con una mezcla de éter de petróleo/éter (9:1), y después de varias fracciones mixtas se obtiene una cantidad adicional del compuesto con un P.F. de 125-128° con la misma mezcla de productos de elución.
25

La mezcla de éster butílico terc. del ácido 3-oxo-14-desmetil-casénico / isocasénico racémico usada como material inicial puede producirse como sigue:

345978



2541 / I

a) 2,7-dioxo-1,1,4a-trimetil-perhidrofenantreno (trans-anti-trans)

Véase el Ejemplo la).

b) Mezcla de éster butílico terc. del ácido
3-oxo-14-desmetil-casénico / isocasénico racémico.

5 Se añade por gotas en ausencia de humedad y mientras se
pasa una corriente de nitrógeno una solución de 27,5 g (125 mili-
moléculas-gramo) de éster butílico terc. del ácido 0,0-dietil-fosfono-
acético en 180 cc de dimetilformamida absoluta a una suspensión de
10 3,0 g (125 milimoléculas-gramo) de hidruro sódico en 180cc de dimetil-
formamida absoluta, de tal modo que la temperatura de reacción no sobre-
pase los 20°. Una vez finalizada la adición, se agita a temperatura
ambiente durante 30 minutos y a continuación se añade por gotas a la
mezcla de reacción clara amarilla, a temperatura ambiente, en el trans-
curso de 45 minutos, una solución de 21,82 g (83,6 milimoléculas-gramo)
15 de 2,7-dioxo-1,1,4a-trimetil-perhidro-fenantreno (trans-anti-trans) en
300 cc de dimetilformamida absoluta. Después de agitar a temperatura
ambiente durante 4 horas, se añaden 100 cc de agua helada al producto
de reacción y se extrae perfectamente con éter. La fase orgánica se
20 lava sucesivamente con ácido clorhídrico 2 normal, agua, una solución
saturada de bicarbonato sódico y nuevamente agua, se seca y se con-
centra. Se obtiene como residuo un aceite amarillo, el que contiene los
2 isómeros geométricos, el éster butílico terc. del ácido 3-oxo-14-
desmetil-casénico racémico y el éster butílico terc. del ácido
3-oxo-14-desmetil-isocasénico racémico.

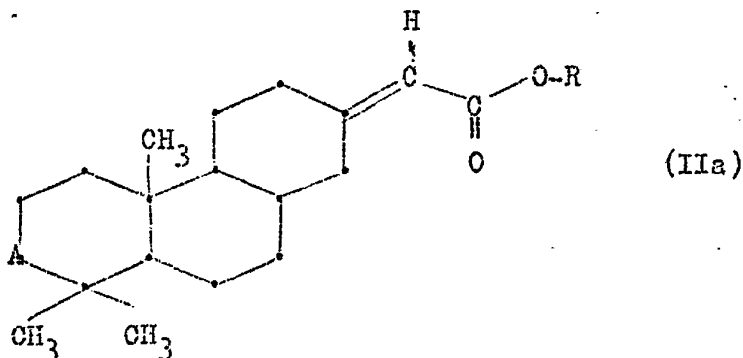
343979
345978

14 FEB. 1968



5. 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 unas solicitudes de Patente presentadas en Suiza con los números 14791/66 de 13 de Octubre de 1966 y 11437/67 de 15 de Agosto de 1967, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO DE RESOLUCION DE UNA MEZCLA DE ISOMEROS GEOMETRICOS DE DERIVADOS DEL ACIDO CASENICO"; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.

20. 1ª.- Procedimiento de resolución de una mezcla de isómeros geométricos de derivados del ácido caseínico, en los isómeros *seqcis* y *seqtrans*, de fórmulas generales:



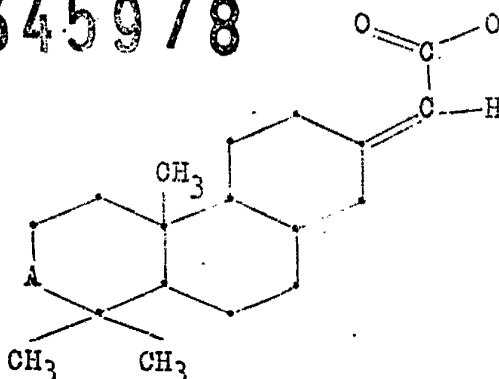
345978



345978

14 FEB. 1950

5.



(IIb)

10.

en las que A significa un radical $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}$ ú $\text{O}=\text{C}$,
 y R significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4
 átomos de carbono ó un radical fenilo o ciclohexilo, ca
 racterizado porque se somete una mezcla de un compuesto
 de fórmula IIa y su isómero geométrico correspondiente

15.

de fórmula IIb a cristalización fraccionada y/o a cro-
 matografía.

20.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª
 caracterizado porque la cromatografía se efectúa sobre
 del de sílice usando éter/éter de petróleo, benceno/éter
 de petróleo ó benceno/éter, como disolvente.

25.

3ª.- Procedimiento según cualquiera de las
 reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado porque la cris-
 talización fraccionada se efectúa usando éter de petró-
 leo/éter, éter/éter de petróleo, benceno/éter de petró-
 leo ó benceno/éter.

30.

4ª.- Procedimiento de resolución de una mez-
 cla de isómeros geométricos de derivados del ácido ca-
 sénico, tal y como queda sustancialmente descrito en la
 presente Memoria.

Esta Memoria consta de veinticuatro hojas, es
 critas a máquina por una sola cara.

Madrid,

SANDOZ, A.G.

COMEZ ACEBO Y CA
 S. r. Firmado: F. Hernández Ruiz