



PATENTE DE INVENCION

que por veinte años, para España y sus posesiones, se solicita a favor de la firma KNOLL A.G. CHEMISCHE FABRIKEN, entidad alemana, residente en LUDWIGSHAFEN AM RHEIN (Alemania), por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE β - ESCILARENINA."

Memoria Descriptiva

Reacciones de disociación en bufadienolidos que como aglucona contienen escilarenina, conducen en dependencia de las condiciones de reacción elegidas a diferentes productos de desintegración.

De los dos isómeros de la escilarenina han obtenido A. Stoll y sus colaboradores mediante disociación enzimática de proscillaridina la forma - β [Helv. Chim. Acta 34.2301]. Propias investigaciones no publicadas aún, daban por resultado el que la disociación ácida según las divulgaciones anteriores conduce preferentemente a la α - escilarenina no descrita anteriormente.

10 Sin embargo no es posible obtener de modo sencillo una β - escilarenina pura de proscillaridina. La β - escilarenina es de interés especial como material base para medicamentos cardioactivos. La disociación enzimática de la proscillaridina en β - escilarenina descrita en la literatura es costosa en mayores preparaciones y realizable técnicamente solo de un



15 modo difícil debido a la sensibilidad de los sistemas de enzima aplicados.

Ahora se ha encontrado que se consigue la preparación de β - escilarenina de α - escilarenina, respectivamente de manera sencilla de la mezcla obtenida en la hidrólisis ácida de proscillaridina, preferentemente de α - escilarenina, cuando se transforma por oxidación la mezcla con
20 butilcromato terciario en escilarenina, reduciendo la última estereoespecíficamente con hidruro de litiumtri - terciario - butoxi - aluminio en β - escilarenina.

La oxidación de la escilarenina en escilarenon debe realizarse a condiciones de reacción que se han de llevar con precaución, ya que tanto
25 el doble enlace en el anillo A del estroma de esteroide como el anillo de lacton no saturado son sensibles a los oxidantes. Así pues describían A. Stoll et.al. Helv. Chim. Acta 34, 2307 la oxidación de β - escilarenina en escilarenon mediante aluminio terciario - butilato y acetona según Oppen-
hauer y la oxidación mediante ácido crómico en ácido acético glacial.

30 Ambos métodos sirven para la oxidación con precaución de grupos hidroxílicos alil-constante, pero supeditan los volúmenes de producción de escilarenon a la oxidación de una mezcla que tiene preferentemente α - escilarenina a menos del 50%.

En la literatura es descrita además la oxidación de hidroxiestero-
35 roides en quetoesteroides con dióxido manganico activo [O. Mancera et al J. chem. Soc. London, 2186 (1953)]. También este método suministra en la oxidación de una mezcla que contiene preferentemente α - escilarenina el escilarenon en volumen de producción deficiente.

A. Katz (Helv. Chim. Acta 40, 487) describe el empleo de butilcromato terciario para la oxidación hidroxiesteroideas. Seg. A. Katz pueden oxidarse
40 grupos de hidroxil en 3-posición de esteroides solo a mayores temperaturas en buenos volúmenes de producción, mientras que grupos de hidroxil reaccionan en 19-posición más fácilmente durante la oxidación.

Sorprendentemente se demuestra en cambio el que con el empleo de
45 butilcromato terciario como oxidante la mezcla que contiene preferentemente



- escilarenina es oxidada cuantitativamente en escilarenon.

A una temperatura de reacción de 20°C la transformación se ha terminado después de 8 horas. El curso de la reacción puede ser controlado por cromatografía de capa fina o UV - espectrometría.

50 Se efectúa la oxidación a temperaturas ambiente y utiliza como disolvente hidrocarburo halogenado, como tetracloruro de carbono, cloroformo o cloruro de metileno o, respectivamente, sus mezclas.

El escilarenon es empleado directamente (como tal) para la reducción consiguiente.

55 La reducción estereo-específica de escilarenon con sopropilato de aluminio es isopropanol según Meerwein-Ponndorf pues es conocida [A. Stoll et.al. Helv.Chim. Acta.35,1934] obteniéndose β - escilarenina seg. la literatura, pero solamente con un volumen de producción del 20%.

60 La reducción de escilarenon con hidruro de litio-aluminio no es posible, ya que en ella es atacado el anillo de lacton no saturado. Igualmente conduce la reducción mediante hidruro de borato sodico en bufadienolidos a reacciones secundarias, como demuestran unas investigaciones de Ch.Tamm [Helv. Chim. Acta.43, 338].

65 El empleo de hidruro de litiumtri-terciario-butoxialuminio como reductor fué descrito primeramente por H.C.Brown y sus colaboradores (J.Amer. chem. Soc., 78, 252).

Se demuestra que con el empleo de hidruro de litiumtri-terciario-butoxialuminio como reductor el escilarenon es reducido cuantitativamente y estereoespecíficamente a β - escilarenina pura.

70 La reducción del escilarenon con hidruro de litiumtri -terciario-butoxialuminio es realizada ventajosamente a temperatura ambiente.

Como disolvente para la reacción se utiliza eter, como por ejemplo dioxano, tetrahidrofurano o el eter de dimetil del dietilenoglicol. Como disolvente particularmente apropiado se ha demostrado tetrahidrofurano.

75 Ejemplo 1º

A. Transformación de una mezcla de α , β - escilarenina en escilarenon por oxidación.



A una solución de 11,75 gr. de mezcla de α , β - escilarenina
obtenida por hidrólisis ácida de proscillaridina según la patente anterior
80 en 1000 ccm de cloroformo y 100 ccm de butanol terciario se añaden a 20°C
800 ccm de una solución de cromato butílico terciario al 1% (referido a trióxido
de cromo) en tetracloruro de carbono (g/vol.).

A la mezcla de reacción se añaden después de una duración de la
reacción de 8 horas 2000 ccm de metanol, dejando en reposo durante 40 horas
85 a 20°C hasta la completa destrucción del oxidante excedente. A continuación
se filtra la mezcla de reacción. Después de la adición de 1500 ccm de agua
son separadas las fases y extraída la fase acuosa 3 veces, cada vez con 1000
ccm de cloroformo. Los extractos de cloroformo reunidos son lavados en agua
y secados sobre sulfato sódico. Se obtiene después de la separación del disol-
vente por destilación 11,4 gr de escilarenon (97, 5% en teoría). Valor R_f 0,50
90 (cloroformo : acetona 4 : 1). El producto en bruto obtenido puede ser empleado
para la reducción sin otra purificación.

B) Reducción de escilarenon a β - escilarenina.

A una solución de 10 gr de escilarenon en 500 ccm de tetrahidro-
95 furano se añaden a 20°C 500 ccm de una solución de aproximadamente 10% de hi-
druro litiumtri-terciario-butoxialuminio en tetrahidrofurano, dejando la mez-
cla de la reacción en reposo durante 3 horas a 20°C. A continuación la prepa-
ración es introducida con precaución en 1000 ccm de ácido acético acuoso al
10% y extraída en proporción con total 3000 ccm de cloroformo. Los extractos
100 de cloroformo reunidos son lavados consecutivamente con agua, solución de car-
bonato potásico acuoso al 5% y nuevamente con agua. Después de la separación
del disolvente por destilación se obtiene 9,93 gr. de producto en bruto.

Para la purificación el residuo es disuelto en estado caliente en
250 ccm de cloroformo, concentrado a 30 hasta 50 ccm, reaccionado con 10 ccm
105 de acetona y aspirado después de una refrigeración hasta 0°C (de la lejía
madre obteniéndose 5,42 gr de β - escilarenina Valor R_f 0,40 (en cloroformo
: acetona 4 : 1).

La lejía madre es cromatografiada sobre gel de sílice (Merck 0,05
- 0,20 mm) con una mezcla de cloroformo y acetona (4:1) como eluyente, obtenien-

a OCT



110 dose otros 3,22 gr de *A* - escilarenina pura, 86% en teoría (referido al
escilarenon empleado)

REIVINDICACIONES

Se reivindica como de la propia y nueva invención la propiedad y explotación
exclusivas de:

115 1^a.- Procedimiento para la obtención de *A* - escilarenina de *B* - escila-
renina o respectivamente de la mezcla de *A*, *B* - escilarenina obtenida
en la hidrólisis ácida de proscilaridina, caracterizado porque se oxida la
mezcla de *C*, *D* - escilarenina con butilromato terciario a escilarenon,
reduciendo el último estereoespecíficamente con hidruro de litiumtri-tercia-
rio-butoxialuminio a *E* - escilarenina.

120

2^a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE *F* - ESCILARENINA."

Consta la presente memoria descriptiva de cinco hojas numeradas
y mecanografiadas por una sola cara,

MADRID, 9 DE OCTUBRE DE 1.968.-

RODOLFO DE LA TORRE
P. P.