

400525



400525

Int. Cl.: C07C//A61K

PATENTE DE INVENCIÓN

por 20 años

por "Un procedimiento de separación de diastereoisómeros de zearalanol mezclados" - - - - -

a favor de: COMMERCIAL SOLVENTS CORPORATION, de nacionalidad norteamericana, domiciliada en 245 Park Avenue, NEW YORK, N.Y. Estados Unidos.

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a un procedimiento para descomponer una mezcla de zearalanol en sus componentes. El término zearalanol conforme con la nomenclatura de un artículo de Johnston y al.
5 "Synthesis of Dideoxyczearalanone and Hydroxyl Derivatives", Journal of Medicinal Chemistry, Volumen 13, nº 5, (1970), página 941.

Los compuestos cuyas moléculas contienen el mismo número y género de átomos dispuestos en la molécula de una manera idéntica excepto para sus relativas posiciones son denominadas estereoisómeros.
10 Dos estereoisómeros son llamados enantiomorfos o enantiómeros cuando ellos están en imagen de espejo, sin tener plano de simetría y esencialmente difieren solamente con respecto a la dirección en que giran el plano de luz polarizada, el ángulo de las caras de cristal, y algunas propiedades afines. Los enantiomorfos tienen

POOR QUALITY

400525

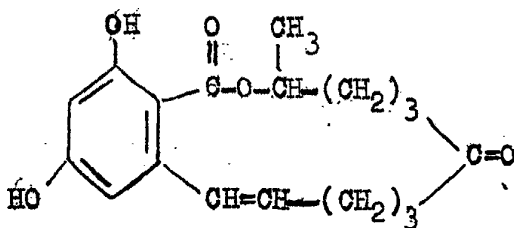


- 2 -

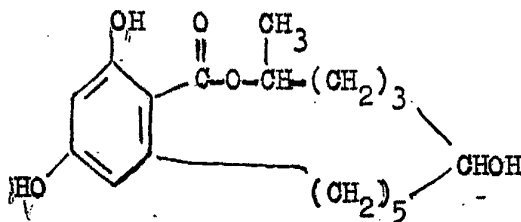
idénticas propiedades físicas y casi todas las propiedades químicas son también idénticas (siendo la excepción principal las reacciones de los sistemas biológicos catalizados por enzimas). Los enantiómeros son también denominados isómeros ópticos. La separación de los enantiomorfos es generalmente referida a como resolución y puede a veces ser realizada biológicamente o por clasificación manual de cristales.

Los estereoisómeros que no son enantiomorfos (es decir no son imagen de espejo) son denominados diastereoisómeros, que frecuentemente se abrevia a diámeros. Los diastereoisómeros generalmente difieren en la rotación óptica y en las propiedades físicas y químicas. Una mezcla de dos diastereoisómeros puede tener un punto de fusión distinto al de cualquier otro de los diámeros. Las mezclas de diastereoisómeros han, en ocasiones, sido separadas por cristalización fraccionada o destilación fraccionada.

Quando la zearalenona, que tiene la fórmula,



es convertida a zearalanol, que tiene la fórmula;





por reducción catalítica del enlace olefínico y el grupo cetona en presencia de hidrógeno se forma una mezcla de diastereoisómeros de zearalanol de los cuales uno tiene un más elevado punto de fusión que el otro.

5 Ambos diámetros de zearalanol son buenas sustancias estrógenas y anabólicas para suministrar a los animales por vía oral y parenteral. Dependiendo del futuro uso del compuesto, no obstante, se puede preferir el empleo de uno o de otro diámetro en una mayor cantidad, o bien exclusivamente. No obstante una porción del diastereoisómeros de más elevado punto de fusión puede
10 ser separada de la mezcla por un procedimiento que tiene el inconveniente de no completar la separación en totalidad, quedando todavía zearalanol conteniendo una cantidad sustancial de cada uno de los diastereoisómeros.

Esta invención tiene como fin un procedimiento para separar
15 diastereoisómeros mezclados de zearalanol, el cual procedimiento comprende:

(1)-disolver los diastereoisómeros en ácido acético.

(2)- mantener la solución resultante a una temperatura suficiente para efectuar la esterificación del grupo hidróxilo alifático del zearalanol, produciendo de este modo ésteres de 6'-
20 acetato de los diastereoisómeros de zearalanol.

(3)-separar los ésteres de 6'-acetato del zearalanol diámetros por cristalización fraccionada y

(4)-deseesterificación de los grupos acetatos de los ésteres separados, obteniendo de este modo diastereoisómeros de
25 zearalanol.

400525



- 4 -

Una mezcla de diastereoisómeros de zearalanol puede ser preparada preparando primero y purificando zearalanona y luego reduciendo la zearalanona a zearalanol como sigue:

5 - Un gramo de zearalanona fué reducido en 150 cc. de etanol a temperatura ambiente y 3,408 atmósferas de hidrógeno durante 4 horas en presencia de una pequeña cantidad de níquel Raney (aproximadamente 1cc. de una densa suspensión en agua). El producto fué concentrado, tratado con 5 mililitros a alcohol isopropilo, enfriado y filtrado. El filtrado fué mezclado con 10 5 mililitros de agua, dejado quieto durante la noche, enfriado y filtrado para suministrar 0,65 gramos de producto (1) teniendo un punto de fusión de 147^o-157^oC. Este producto fué recristalizado de mezclas de agua-alcohol isopropilo en dos tiempos para suministrar 0,15 gramos de un producto (2) teniendo 15 un punto de fusión de 178^o-180^oC. Un producto (3), teniendo un punto de fusión de 146^o-148^oC y pesando 0.22 gramos, fué también recuperado del primer filtrado después de la primera recristalización del producto pesando 0,65 gramos. La reducción del grupo cetona introduce un átomo de carbono asimétrico 20 y hace posible los diastereoisómeros. Las actividades ópticas de los dos productos fueron para el producto (2) con un punto de fusión de 178^o-180^oC, $[\alpha]_D^{25} =$ aproximadamente +46^o eq. y para el producto (3) con punto de fusión de 146^o-148^oC, $[\alpha]_D^{25} =$ aproximadamente + 39^o eq, donde $[\alpha] = \frac{100}{c \cdot l}$ c=1% de metanol y 25 y l = 2 dm.

El producto (2) es puro diastereoisómero de elevado punto de fusión de zearalanol. El producto (3), que tiene un punto



de fusión de 146 \pm 148 \pm , es una mezcla de los dos diastereoisómeros de zeaxalanol en la cual los diastereoisómeros no están presentes en cantidades equimoleculares. Los productos (1) y (3) son convenientes para el tratamiento según el procedimiento de la presente invención. La mezcla diámera sometida al procedimiento de la presente invención preferiblemente contiene a lo menos aproximadamente 1 \pm por cien en peso, es decir, aproximadamente 40 a 60 por cien en peso, de cada diámero.

El ácido acético en el cual la mezcla diámera es disuelta en el procedimiento de la presente invención tiene una concentración CH₃COOH, basada en el peso del ácido de a lo menos aproximadamente 90 por cien, preferiblemente a lo menos aproximadamente 95 por cien. Más preferiblemente, el ácido es ácido acético glacial. La cantidad de ácido acético empleado es preferiblemente suficiente para disolver sustancialmente todo el zeaxalanol, y más preferiblemente la proporción de ácido acético a zeaxalanol en la solución es a lo menos aproximadamente 2 mililitros por gramo, es decir, aproximadamente 2 a 10, más ventajosamente aproximadamente 3 a 7, mililitros de ácido por gramo de gramo de zeaxalanol.

Puede ser usado ácido sulfúrico concentrado para catalizar la reacción de esterificación si se desea. Las cantidades convenientes de este generalmente son aproximadamente 0.1 a 5 partes en peso de ácido sulfúrico concentrado por cada 100 partes en peso de CH₃COOH. La temperatura más preferida para la reacción de esterificación incatalizada es aproximadamente 75 a 120 \pm C. El uso de cantidades catalíticas de ácido sulfúrico con-

400525



- 6 -

centrado permite el uso generalmente de temperaturas de reacción inferiores, hasta, decimas, aproximadamente 15°C, es decir, aproximadamente 15 a 40°C, de preferencia aproximadamente 25 a 30°C. La esterificación es generalmente continuada por a lo menos 18 horas, es decir, por aproximadamente 18 a 36 horas, de preferencia por aproximadamente 18 a 24 horas.

La recuperación del zearalanol, 6'-acetato puede ser efectuada por cualquier medio conveniente, por ejemplo por enfriamiento de la solución de reacción a aproximadamente 25 a 30°C, y sujeción del mismo a una agitación de modo de efectuar la precipitación del acetato. El acetato puede ser separado por filtración, lavado con agua o ácido acético y luego secado, preferiblemente a una temperatura máxima de aproximadamente 80°C. El filtrado puede ser evitado si se desea, para producir más acetato.

La separación de los 6'-acetatos resultantes de los diámeros de zearalanol se efectúa por cristalización fraccionada de una solución de los ésteres mezclados en un alkanol monohídrico de 1 a 5 átomos de carbono. El disolvente preferido es metanol del cual el 6'-acetato del diámetro de más elevado punto de fusión puede ser selectivamente cristalizado por enfriamiento de la solución por bajo de una temperatura de aproximadamente 30°C o menos, por ejemplo de 0 a 25°C, más preferiblemente aproximadamente de 5 a 20°C. Cuando se usa metanol como disolvente de cristalización, la solución preferiblemente contiene aproximadamente de 10 a 20, por ejemplo aproximadamente de 12 a 15, mililitros de metanol por gramo de zearalanol, 6'-acetato antes de la cristalización del 6'-acetato del diámetro

400525



- 7 -

de zearalanol de más elevado punto de fusión. Si se emplea etanol como disolvente de cristalización, aproximadamente un tercio menos es necesario de aquella cantidad requerida cuando se usa metanol.

5 La disolución de los 6'-acetatos en el disolvente de cristalización se efectúa mejor calentando el disolvente a ebullición bajo presión atmosférica. El enfriamiento y la cristalización son acompañadas ventajosamente con una sustancialmente continuada agitación de la solución. La recuperación del
10 ester cristalizado del diámetro de punto de fusión más elevado puede ser efectuada por filtración, decantación, o centrifugación.

La recuperación del 6'-acetato del diámetro de zearalanol de más bajo punto de fusión puede ser efectuado por cualquier
15 método conveniente. Cuando, por ejemplo, la separación de los ésteres es por cristalización fraccionada y filtración del éster del diámetro de mas elevado punto de fusión a fuerza de metanol, entonces el filtrado metanólico puede ser concentrado para cristalizar a parte el ester del diámetro de más bajo punto
20 de fusión.

La purificación de los ésteres de los dos diámetros de zearalanol puede ser realizada por recristalización con un disolvente apropiado tal como metanol, etanol o acetato de etilo.

El 6'-acetato del diámetro de zearalanol de más elevado
25 punto de fusión es un material normalmente sólido que tiene un punto de fusión (después de pre-fusión y resolidificación) de aproximadamente 133-134°C. El 6'-acetato del diámetro de más bajo punto de fusión es también un sólido, pero tiene, paradoji-

400525



- 8 -

camente un más elevado punto de fusión (aproximadamente 163-164°C que el ester correspondiente del diámetro de más elevado punto de fusión.

La desesterificación de los grupos acetatos de los esteres
5 6'-acetato de los diámetros de zeaxaralanol puede ser efectuado por cualquier medio conveniente, por ejemplo por transesterificación, o por hidrólisis ácida, o por saponificación con una base. Más preferiblemente, sin embargo, es efectuar la transesterificación con un alcohol colante que, como el disolvente de
10 cristalización, es un alkanol monohídrico de 1 a 5 átomos de carbono.

La transesterificación catalizada ácida, por ejemplo usando ácido clorhídrico o ácido sulfúrico como catalizador, es más preferida. Las temperaturas convenientes para esta reacción son
15 generalmente del orden de aproximadamente 50°C sobre la presión atmosférica al punto de ebullición del alcohol colante, por ejemplo aproximadamente 65°C en el caso de metanol. La cantidad de alcohol colante empleado es preferiblemente suficiente para disolver sustancialmente todo el ester 6'-acetato. Cuando se
20 usa metanol, por ejemplo, es preferible usar 2½ a 10 mililitros del alcohol por gramo del ester. La razón molar de ácido catalítico al zeaxaralanol 6'-acetato usado, es preferiblemente aproximadamente 0,01 a 0,1. El catalizador más usado, aquel en el que la reacción es más corta en tiempo, y este último debe
25 generalmente alcanzar de 2 a aproximadamente 6 horas.

La recuperación de los diámetros de zeaxaralanol puede efectuarse por cualquier modo conveniente. Si, por ejemplo, el zeaxaralanol es producido por transesterificación en solución metanólica, la solución puede primero ser tratada con carbón vegetal.



y filtrada, enfriada aproximadamente a 55-60°C, diluida con agua, y luego lentamente enfriada de nuevo, es decir a aproximadamente 20°C, de modo que cristalice el zearalanol fuera la solución. El zearalanol cristalizado puede entonces ser separado de su líquido madre, lavado con un apropiado disolvente (por ejemplo agua para el diámetro de más bajo punto de fusión y a 50/50 (en peso) mezcla de metanol y agua para los diámetros de más elevado punto de fusión), y luego secado.

El procedimiento de esta invención es ejemplificado en el ejemplo siguiente, el cual tiene solamente propósito ilustrativo sin carácter alguno limitativo.

E J E M P L O

Preparación de 6'-Acetato del zearalanol.

Una solución de 100 g de diámetros de zearalanol mezclados (55% de más elevado punto de fusión y 45% de más bajo punto de fusión) en 500 ml. de ácido acético glacial fué calentada a reflujo durante 24 horas. La mezcla resultante fué luego transferida a otro vaso y agitada y envejecida en él, a 25-30°C hasta que la precipitación fué completa (18 a 24 horas). La mezcla precipitada de los ésteres 6'-acetato de los diámetros de zearalanol fué aislada, lavada con 50 ml. de ácido acético glacial enfriado, y secado. El producto fué 81 a 84% teóricamente.

Cristalización fraccionada

La mezcla de ésteres 6'-acetato de diámetros de zearalanol secada, fué disuelta en metanol en la proporción de 1 g. de mezcla por 15 ml. de metanol, a temperatura de reflujo. La solución fué filtrada y el filtrado fué envejecido con agitación a 25-30°C

400525



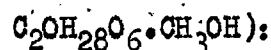
1972

- 10 -

durante 2 horas. La temperatura fué luego disminuida a 15-20°C y la solución mantenida hasta que la precipitación fué completa (una adición de 18 a 24 horas). El éster 6'-acetato precipitado del diámetro de mas elevado punto de fusión del zearalanol fué aislado, lavado con metanol enfriado y secado. Una porción del precipitado fué recristalizada del metanol y analizada, con los siguientes resultados.

Punto de fusión: 133-134°C (después prefusión y resolidificación).

Tanto por cien en peso elemental: Calculado (para



63.61%C y 8.14%H

Encontrado: 63.56%C y 7.83%H.

El filtrado metanólico fué concentrado bajo presión reducida y el éster 6'-acetato resultante del diámetro de más bajo punto de fusión de zearalanol fué recuperado por filtrado. El precipitado fué recristalizado del acetal acetato de etilo, en la proporción de 1 gramo de precipitado por 5 ml de acetato de etilo para producir un producto teniendo un punto de fusión de 163-164°C.

Desesterificación

Una mezcla de 19.8 g (0.05 mol) del 6'-acetato del diámetro de más elevado punto de fusión de zearalanol, 100 ml de metanol, y 5.0 ml de 37% ácido clorhídrico fué calentada a reflujo durante 3 a 4 horas. La mezcla de reacción fué filtrada y el filtrado, mientras estaba caliente, fué agitado y diluido con 25 ml de agua caliente (55-60°C). Después que la cristalización inicial

400525



- 11 -

fue casi completa se añadieron lentamente 25 ml. adicionales de agua. La agitación fue continuada y la mezcla fue llevada a término a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, seguida de un periodo adicional de fijación de 4 horas a 15-20°C (agua corriente). El diámetro de más elevado punto de fusión de zearalanol precipitado fue aislado por filtración y secado: peso 14,7 grms; produciendo 91.3%; m.p. 182.3°C.

Una mezcla de 18.2 g (0.05 mol) de 6'-acetato recristalizado del diámetro de más bajo punto de fusión de zearalanol, 100 ml. de metanol, y 5.0 ml de 37% de ácido clorhídrico fue calentada a reflujo durante 3 a 4 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y el filtrado, mientras estaba caliente, fue diluido con 100 ml de agua caliente (55-60°C). Después que la cristalización inicial fue casi completa se añadieron lentamente 100 ml de agua adicionales. La agitación fue continuada y la mezcla fue llevada a término a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, seguida de un periodo adicional de fijación de 4 horas a 15-20°C (agua corriente). El diámetro de más bajo punto de fusión de zearalanol precipitado fue aislado por filtración y secado: peso, 15.2 grms; produciendo, 95%; m.p. 155-156°C.

NOTA

20 Por la patente de invención a que se refiere la presente memoria descriptiva se REIVINDICA la propiedad y la explotación exclusiva de:

1.- Un procedimiento de separación de diastereoisómeros de zearalanol, caracterizado por el hecho que comprende las fases de:

(1) disolver los diastereoisómeros de zearalanol en ácido

400525



- 12 -

acético teniendo una concentración CH_3COOH , basada en el peso del ácido, de a lo menos 90 por cien.

(2) mantener la solución resultante a una temperatura suficiente para efectuar la esterificación del grupo hidroxilo alifático del zearalanol, produciendo así ésteres 6'-acetato mezclados de los diastereoisómeros de zearalanol;

(3) separar los ésteres 6'-acetato de los diastereoisómeros de zearalanol por cristalización fraccionada de una solución de los ésteres mezclados con un alkanol de 1 a 5 átomos de carbono; y

(4) desesterificar los grupos acetato de los esteres 6'-acetato de los diastereoisómeros de zearalanol.

2.- Un procedimiento tal como el especificado en 1, caracterizado por el hecho que el ácido acético empleado en la fase (1) es ácido acético glacial.

3.- Un procedimiento, tal como el especificado en 2, caracterizado por el hecho que la proporción de ácido acético a zearalanol en la solución preparada en la fase (1) es de 2 a 10 mililitros por gramo de zearalanol.

4.- Un procedimiento tal como el especificado en 1, caracterizado por el hecho que en la fase (2) la solución es mantenida de 15 a 120°C durante a lo menos 18 horas.

5.- Un procedimiento tal como el especificado en 1, caracterizado por el hecho que en la fase (3), los esteres mezclados son disueltos en metanol para su separación por cristalización fraccionada y la cristalización fraccionada se obtiene por enfriamiento de la so



lución metanólica por debajo de una temperatura de 30°C o inferior para que cristalice selectivamente fuera la solución el 6'-acetato del diastereoisómeros de más elevado punto de fusión, de zearalanol.

5 6.- Un procedimiento tal como el especificado en 5, caracterizado por el hecho que la solución metanólica contiene 10 a 20 mililitros de metanol por gramo de zearalanol 6'-acetato antes de la cristalización del 6'-acetato del diastereoisómero de zearalanol de más elevado punto de fusión de él.

10

7.- Un procedimiento tal como el especificado en 6, caracterizado por el hecho que la solución metanólica es sustancialmente agitada continuamente durante la cristalización de la misma del 6'-acetato del diastereoisómero de zearalanol de más elevado punto de fusión.

15 8.- Un procedimiento tal como el especificado en 1, caracterizado por el hecho que la desesterificación de los grupos acetato de los ésteres 6'-acetato separados de los diastereoisómeros de zearalanol se efectúa sometiendo los ésteres a transesterificación con un alkanol monohídrico de 1 a 5 átomos de carbono.

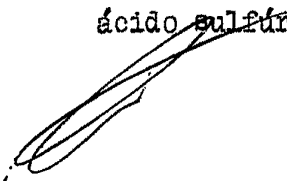
20

9.- Un procedimiento tal como el especificado en 8, caracterizado por el hecho que la transesterificación es como ácido catalizado.

10.- Un procedimiento tal como el especificado en 9, caracterizado por el hecho que el alcohol desplazante es metanol.

25

11.- Un procedimiento tal como el especificado en 10, caracterizado por el hecho que el ácido catalítico empleado es ácido sulfúrico o ácido clorhídrico.



400525



- 14 -

12.- Un procedimiento, tal como el especificado en 11, caracterizado por el hecho que la transesterificación se efectúa a 50-65°C.

5 13.- Un procedimiento tal como el especificado en 12, caracterizado por el hecho que la proporción de metanol a 6'-acetato zeaxalanol empleada en la reacción de transesterificación es 2.5 a 10 mililitros por gramo de 6'-acetato zeaxalanol.

10 14.- Un procedimiento tal como el especificado en 13, caracterizado por el hecho que la proporción molar de ácido catalítico a 6'-acetato zeaxalanol empleada en la reacción de transesterificación es 0.001 a 0.1.

15.- "Un procedimiento de separación de diastereoisómeros de zeaxalanol mezclados".

Consta la presente memoria descriptiva de catorce hojas foliadas, escritas por una sola cara.

Barcelona, 23 de Febrero de 1972.

