

422607

A1 422607 770416 C07J 1/00
25 ENE. 1974

P.- 56.478

07211-67/1769 IT/GM

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. C07c

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

A nombre de RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR R.T.

entidad húngara

establecida en 19-21 Gyömrői ut, Budapest X, Hungría

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 13 β -ETIL-3-
-METOXI-8,14-SECC-GONA-1,3,5(10),8-TETRAENC-17 β -OL-
-14-GNA RACEMICA"

(Clase Internacional C07c)

14-1-74

- 1 -

P-56.478

07211-67/1769
PT/GM

5

Este invento se refiere a un nuevo compuesto la
13 β -etil-3-metoxi-8,14-seco-gona-1,3,5(10),8-tetrae-
no-17 β -ol-14-ona racémica, así como a un procedimien-
10 to para la preparación del mismo. Este compuesto pue-
de utilizarse con grandes ventajas en la síntesis to-
tal de ciertos derivados del gonano.

Es sabido que uno de los grupos oxo de la 13-
-etil-3-metoxi-8,14-seco-gona-1,3,5(10), 9-tetraeno-
15 14,17-diona puede ser reducido selectivamente con bo-
rohidruro de sodio para formar un grupo de alcohol
secundario (véase la memoria descriptiva de la paten-
te de los EE.UU. Nº 3.549.673). De acuerdo con la
misma referencia (véase las líneas 39 a 45 de la colum-
20 na 3 y las líneas 1 a 23 de la columna 4), en esta
reacción se forma exclusivamente 13 β -etil-3-metoxi-
-8,14-seco-gona-1,3,5(10),9-tetraeno-17 α -ol-14-ona
racémica.

Este invento está basado en el descubrimiento de
25 que cuando se reduce la 13-etil-3-metoxi-8,14-seco-

-gona-1,3,5(10),9-tetraeno-14,17-diona con borohidru-
ro sódico en una cantidad necesaria para la reducción
de uno de los grupos oxo, en presencia de un hidróxi-
do y/o un alcoholato de metal alcalino, se forma como
5 producto principal una mezcla diastereoisómera que con-
tiene la 13β -etil-3-metoxi-8,14-seco-gona-1,3,5(10),
9-tetraeno- 17β -ol-14-ona racémica, y si esta mezcla
diastereoisómera cruda se trata con un ácido orgánico
que contiene 5 a 15% de agua, entonces el subproducto
10 13β -etil-3-metoxi-8,14-seco-gona-1,3,5(10),9-tetraeno-
- 17α -ol-14-ona racémico se convierte cuantitativamen-
te en la 13β -etil-3-metoxi-8,14-seco- $9\frac{E}{Z}$, 14α -óxido-
-gona-1,3,5(10)-trieno-17-ona racémico conocido, mien-
tras que el producto principal, es decir, el compuesto
15 de 17β -hidroxi-14-ona se convierte en la nueva 13β -
-etil-3-metoxi-8,14-seco-gona-1,3,5(10),8-tetraeno-
- 17β -ol-14-ona racémica. Los compuestos obtenidos
de este modo difieren grandemente uno de otro con res-
pecto a sus polaridades y por consiguiente pueden ser
20 separados fácilmente uno del otro. Tal tipo de isome-
rización 9 \rightarrow 8(9) de un doble enlace ha sido desco-
nocido hasta ahora en la serie de los seco-esteroides.

Se ha encontrado además que cuando se acetila la
 13β -etil-3-metoxi-8,14-seco-gona-1,3,5(10),8-tetrae-
25 no- 17β -ol-14-ona racémica y se trata la mezcla de

reacción con un ácido, puede obtenerse con excelente rendimiento la 13 β -etil-3-metoxi-gona-1,3,5(10)8,14--pentaeno-17 β -ol-acetato racémico conocido. Este último compuesto es una sustancia de partida importante

5

para la preparación de derivados de 13 β -etil-gonano. Es ya conocido que cuando se reduce la 13-etil-3-metoxi-8,14-seco-gona-1,3,5(10),9-tetraeno-14,17--diona con hidruro de litio-tri-terbutoxi-aluminio, además del producto principal, es decir la 13 β -etil-3-metoxi-8,14-seco-gona-1,3,5(10),9-tetraeno-17 α -ol-14-ona racémica, también se forma un subproducto diastereoisómero, es decir la 13 β -etil-3-metoxi-8,14-seco-gona-1,3,5(10),9-tetraeno-17 β -ol-14-ona racémica (J. Med. Chem. 15, 360 /1972/). De acuerdo con la práctica, sin embargo, ni esta mezcla, ni la mezcla diastereoisómera del 13 β -etil-3-metoxi-gona-1,3,5(10),8-14-pentaeno-17 α -ol-acetato racémico y el compuesto 17 β correspondiente, preparada acetilando la mezcla anterior y sometiendo los productos de la acetilación a un cierre de anillo pueden emplearse para llevar a cabo reacciones adicionales estereoespecíficas, y los diastereoisómeros del esqueleto del esteroide pueden separarse uno del otro solamente con grandes dificultades (J. Med. Chem. 15, 360 /1972/).

10

15

20

25

La 13 β -etil-3-metoxi-8,14-seco-gona-1,3,5(10),8-

-tetraeno-17 β -ol-14-ona racémica se prepara de acuerdo con el invento como sigue: uno de los grupos oxo de la 13-etil-3-metoxi-8,14-seco-gona-1,3,5(10),9-tetraeno-14,17-diona se reduce con borohidruro de sodio en presencia de un hidróxido y/o alcoholato de metal alcalino, la mezcla diastereoisómera obtenida que consiste principalmente en 13 β -etil-3-metoxi-8,14-seco-gona-1,3,5(10),9-tetraeno-17 β -ol-14-ona racémica se hace reaccionar con un ácido orgánico, preferiblemente con un ácido carboxílico alifático de C₁₋₆, y se separa de la mezcla de reacción la 13 β -etil-3-metoxi-8,14-seco-gona-1,3,5(10),8-tetraeno-17 β -ol-14-ona obtenida.

Las reacciones anteriores se efectúan preferiblemente reduciendo la 13-etil-3-metoxi-8,14-seco-gona-1,3,5(10),9-tetraeno-14,17-diona, disuelta en hidróxido de sodio metanólico 0,1N, con borohidruro de sodio, en donde se emplea el último reaccionante en una cantidad suficiente para reducir solamente uno de los grupos oxo. La reacción se efectúa preferiblemente a una temperatura comprendida entre +20° y +60°; dentro de este margen la temperatura ambiente es la más preferida. La mezcla diastereoisómera de los compuestos de 17 β -hidroxi-14-ona y 17 α -hidroxi-14-ona, obtenida después del tratamiento de la mezcla de reacción anterior, se trata a temperatura ambiente con ácido acéti

co que contiene 5 a 15% de agua, después de lo cual la mezcla de reacción se evapora hasta sequedad. El residuo se somete a una cromatografía en columna para dar la 13 β -etil-3-metoxi-8,14-seco-gona-1,3-5(10),
5 8-tetraeno-17 β -ol-14-ona racémica semejante a un jarahe.

Las principales ventajas del procedimiento de acuerdo con el invento son las siguientes:

10 a) Usando esta reducción con borohidruro sódico modificada de la 13-etil-3-metoxi-8,14-seco-gona-1,3,5(10),9-tetraeno-14,17-diona, se obtiene como producto principal la 13 β -etil-3-metoxi-8,14-seco-gona-1,3,5(10),9-tetraeno-17 β -ol-14-ona en lugar del compuesto 17 α .

15 b) Cuando se trata la mezcla diastereoisómera de los compuestos 17 β - y 17 α -hidroxi-14-ona con un ácido orgánico, ambos isómeros se convierten en los productos correspondientes diferentes que, debido a sus polaridades altamente diferentes, pueden ser separados
20 fácilmente uno del otro. En esta última reacción, el compuesto de 17 β -hidroxi-14-ona se convierte en un nuevo derivado, es decir en la 13 β -etil-3-metoxi-8,14-seco-gona-1,3,5(10),8-tetraeno-17 β -ol-14-ona racémica que es un producto intermedio valioso para la síntesis
25 total de derivados del 13 β -etil-gonano, puesto que

puede ser convertido, incluso en estado bruto, en 13 β -
-etil-3-metoxi-gona-1,3,5(10),8,14-pentaeno-17 β -ol-
-acetato racémico con excelentes rendimientos.

5 El invento se ilustra además con ayuda del siguiente
Ejemplo no limitativo.

Ejemplo

10 Etapa (a): Preparación de 13 β -etil-3-metoxi-8,14-
-seco-gona-1,3,5(10),8-tetraeno-17 β -ol-14-ona racémi-
ca.

15 En 2,5 litros de hidróxido de sodio metanólico
0,1N se disuelven 50 g de 13-etil-3-metoxi-8,14-seco-
-gona-1,3,5(10),9-tetraeno-14,17-diona (preparada de
20 acuerdo con el método descrito en J. Org. Chem. 33,
3126 /1968/), y se añaden a la solución a 20°C, 2,5 g
de borohidruro de sodio. Después de 0,5 horas de agi-
tación la mezcla se neutraliza con ácido acético gla-
25 cial y se evapora hasta sequedad. El residuo seco se
disuelve en una mezcla de agua y acetato de etilo y
luego la fase orgánica se separa y evapora hasta sequed-
dad. El residuo así obtenido (50 g), que consiste en
13 β -etil-3-metoxi-8,14-seco-gona-1,3,5(10),9-tetraeno-
17 β -ol-14-ona racémica y 13 β -etil-3-metoxi-8,14-seco-

-gona-1,3,5(10),9-tetraeno-17 α -ol-14-ona racémica se disuelve en 2,5 litros de una mezcla 9:1 de ácido acético y agua, y la solución obtenida se deja reposar a temperatura ambiente durante 72 horas. A continuación la mezcla de reacción se evapora hasta sequedad a 30°C, bajo presión reducida. El residuo aceitoso obtenido (49 g) se disuelve en benceno y se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice. La elución se comienza con benceno que contiene 2,5% de acetato de etilo. El efluente obtenido se evapora para proporcionar la 13 β -etil-3-metoxi-8,14-seco-9 ξ ,14 α -óxido-ona-1,3,5(10)-trieno-17-ona como subproducto racémico. La elución se continúa con benceno que contiene 5% de acetato de etilo, y se evapora el efluente. De este modo se obtienen 30 g de un residuo similar a un jarabe que consiste en la 13 β -etil-3-metoxi-8,14-seco-gona-1,3,5(10),8-tetraeno-17 β -ol-14-ona racémica cruda.

Una pequeña porción de este producto se purifica por cromatografía para fines analíticos. Como absorbente, se emplea una mezcla 1:1 de gel de sílice HF₂₅₄₋₃₆₆ (Merck) y gel de sílice G (Merck), y el revelado se lleva a cabo con una mezcla a 98:1:1 de cloroforno, acetona y metanol. La mancha que aparece a un R_f = 0,31 se eluye, y el eluato se evapora. Se obtie-

ne la 13 β -etil-3-metoxi-8,14-seco-gona-1,3,5(10),8-tetraeno-17 β -ol-14-ona uniforme, pura y similar a un jarabe.

5 λ ^{etanol}
máx. = 270 nm ($\epsilon = 10.500$)

IR (película): $\nu = 3440$ (OH), 1720 (C=O), 1602, 1565, 1496 cm^{-1}

(aromático C=C).

10 RMN: $\delta = 0,90$ (t, CH₃/CH₂/); 3,77 (s, CH₃O); 4,24 (t, C-17 H, J = 5,5 Hz); 5,74 (t, C-8 H, J = 4 Hz); 6,6 a 6,8 (m, C-4 H y C-2 H, J_{meta} = 2,5 Hz, J_{orto} = 9,5 Hz); 7,15 (d, C-1 H, J = 9,5 Hz) ppm.

15

Etapa (b): Preparación de 13 β -etil-3-metoxi-gona-1,3,5(10),8,14-pentaeno-17 β -ol-acetato racémico
30 g de 13 β -etil-3-metoxi-8,14-seco-gona-1,3,5(10),8-tetraeno-17 β -ol-14-ona racémica bruta (preparada tal como se ha descrito en la etapa /a/) se llevan a ebullición durante 12 horas en una mezcla de 270 ml de benceno absoluto, 35 ml de piridina y 30 ml de anhídrido acético. La mezcla de reacción se extrae con 3 x 100 ml de ácido clorhídrico acuoso al 2,5%, y luego
20 con 2 x 100 ml de solución acuosa al 5% de bicarbonato
25

sódico, y finalmente con 100 ml de agua. La solución bencénica se seca separándose por destilación 80 ml de benceno, tras lo cual se añaden al residuo 1,4 g de ácido para-toluensulfónico, y la mezcla se hierve durante 5 horas en un separador de agua. La mezcla de reacción se enfría, se lava hasta neutralidad con 190 ml de solución acuosa de bicarbonato sódico al 5% y luego con 100 ml de agua, se seca sobre sulfato sódico, y se evapora a sequedad. El residuo aceitoso (29,5 g) se trata con metanol para formar 22,0 g de un producto cristalino y uniforme. El 13 β -etil-3-metoxi-gona-1,3,5(10),8,14-pentaeno-17 β -ol-acetato racémico obtenido funde a 87-89°C.

λ metanol
máx = 314 nm ($\xi = 28,950$)

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Hungría, el día 31 de Enero de 1973, bajo el Nº GC-1230, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Un procedimiento para la preparación de 13 β -etil-3-metoxi-8,14-seco-gona-1,3,5(10),8-tetraeno-17 β -ol-14-ona racémica, en el cual uno de los grupos oxo de la 13-etil-3-metoxi-8,14-seco-gona-1,3,5(10),9-tetraeno-14,17-diona se reduce con borohidruro sódico en presencia de un hidróxido y/o un alcoholato de metal alcalino, la mezcla diastereoisómera obtenida, que contiene
15 la 13 β -etil-3 metoxi-8,14-seco-gona-1,3,5(10),9-tetraeno-17 β -ol-14-ona racémica como componente principal, se hace reaccionar con un ácido orgánico, y se separa de la mezcla de reacción la 13 β -etil-3-metoxi-8,14-seco-gona-1,3,5(10),8-tetraeno-17 β -ol-14-ona.
20

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el ácido orgánico es un ácido carboxílico alifático de C₁₋₆.

25 3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª, en el que el ácido carboxílico alifático es ácido acé-

tico.

4a.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
13 β -ETIL-3-METOXI-8,14-SECO-GONA-1,3,5(10),8-TETRAENO-,
-17 β -OL-14-ONA RACEMICA.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que
antecede, y para los fines que se han especificado.

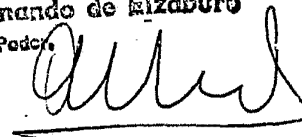
Esta Memoria consta de doce hojas escritas a
máquina por una sola cara.

Madrid, 01.DIC.1976

10

P.A.

Fernando de Elizaburo
Por Poder.



15

20

25

29-11-76
MRS