



144091

PATENTE DE INVENCION

por 20 años

para "Un procedimiento para preparar ácidos ciclopentano-dimetil-polihidro-fenantren-carboxílicos-17, o sus derivados" - - - - -

a favor de la Compañía limitada: N. V. ORGANON, de nacionalidad y residencia holandesas.

MEMORIA DESCRIPTIVA

Hasta ahora eran desconocidos los ácidos no saturados ciclopentano-dimetil-polihidro-fenantren-carboxílicos-17 y sus derivados.

5 Pero se había descubierto que estas combinaciones son importantes productos intermedios para la síntesis de hormonas.

10 Hasta ahora se conocía tan solo la preparación del ácido etiocolánico a partir del ácido colánico (Wieland, Jacobi, Schlichting: Z. physiol. Chem. 161, 80, 1926), así como del ácido oxi-etio-alo-colánico a partir del ácido oxi-alo-colánico (Dalmer, V. Werder, Honigmann, Heyns: Ber. 68, 1814, 1935).

Pero las correspondientes combinaciones no satu-



radas no se habían obtenido en el desdoblamiento por oxida-
15 ción del ácido oxi-3-bisnor-colánico (Fernholz: Ber.
67, 2027, 1934; Butenant y otros: Ber.67, 1611, 2085,
1934), que da origen a la pregnen-ol-3-ona-20. Por oxida-
ción del ácido colálico (Shimizu, Kazuno ; Z. physiol.
Chem. 244, 167, 1936), la cadena lateral quedaba todavía
20 poco desdoblada y tan solo se obtenía el ácido bis-nor-
-colálico. Por último, el ácido litocólico era desdobia-
do hasta ácido oxi-bis-nor-colánico (Reindel, Niederlaen-
der : Ber. 68, 1969, 1935).

Se ha descubierto ahora que por oxidación de áci-
25 dos no saturados α -(ciclopentano-dimetil-polihidro-fenan-
tren)-propiónicos, o de sus derivados, pueden obtenerse
ácidos no saturados ciclopentano-dimetil-polihidro-fenan-
tren-carboxílicos, o sus derivados, con lo cual queda
abierto un nuevo camino para la síntesis de hormonas.

30 El método empleado es una nueva ampliación del an-
tes mencionado método de desdoblamiento de Wieland, Jaco-
bi y Schlichting. Pero, según la presente invención, se
eligen como material de partida otros ácidos, a saber áci-
dos no saturados, y en ciertos casos ácidos sustituidos.
35 Por esta razón se ha visto que es necesario proteger contra
ataques indeseados por los oxidantes utilizados para el
desdoblamiento todas las partes de la molécula que entran
en consideración, lo que convenientemente se hace mediante
la adición de halógeno o de hidrógeno halogenado al doble
40 enlace, y, en ciertos casos, mediante acilación del grupo
(grupos) hidroxílicos.



Este procedimiento no está limitado a la preparación del ácido ciclopentano-dimetil-polihidro-fenantren-carboxílico-17, sino que también puede emplearse con éxito para la preparación de los derivados de este ácido. Como derivados hay que considerar también, además de los productos de sustitución tales como las combinaciones halogenadas, hidroxiladas y carbonílicas y aquéllas que tienen un átomo de oxígeno combinado en forma etérica, por ejemplo las combinaciones esterificadas en el grupo carboxilo, así como verbigracia las combinaciones esterificadas en los substituyentes.

Las materias de partida se grignardizan después de haber practicado, si se desea, la esterificación previa por los métodos conocidos, y en ciertos casos después de la separación de agua se acidilan de nuevo para adicionar luego al doble enlace halógeno o hidrógeno halogenado, y oxidarla con los oxidantes conocidos tales como el trióxido de cromo y el permanganato potásico, etc., con exclusión del ozono. A continuación se elimina el halógeno o el hidrógeno halogenado, y de la mezcla reaccionante puede aislarse el éster, por ejemplo del ácido ciclopentano-dimetil-dodecahidro-polihidroxi-fenantren-carboxílico.

También puede someterse la materia obtenida a una hidrólisis, con lo cual el ácido antes mencionado se obtiene con grupos hidroxílicos libres.

Por otra parte también puede esterificarse en el grupo carboxílico el ácido obtenido. Las combinaciones no saturadas obtenidas por este procedimiento pueden reducir-



70 se con auxilio de los medios conocidos.

Se ha comprobado que en el presente procedimiento no es necesario aislar el carbinol obtenido por la grignardización, sino que puede hacerse el ulterior tratamiento con la mezcla producida en la reacción. Por este motivo el rendimiento queda esencialmente mejorado.

EJEMPLO 1.

A una solución de Grignard, preparada con 8 gramos de virutas de magnesio y 15 gramos de bromobenceno disueltos en éter absoluto, se añaden 10 gramos de ácido acetoxi-3-bis-nor-colénico-5 (punto de fusión 235° C.). Después que el éter ha sido reemplazado por tolueno se calienta todavía durante 2-7 horas en baño maría hirviente. Luego se añade ácido diluido y enfriado con hielo a la combinación de magnesio, y el líquido se trata con vapor de agua. El producto remanente de la reacción se disuelve en éter. Después de eliminar el disolvente, el residuo forma un jarabe amarillo y límpido, el cual se disuelve en 40 centímetros cúbicos de piridina seca. Esta solución se deja en reposo durante un día con 10 gramos de anhídrido acético, a 20° C. Vertiéndola en agua y lavándola luego con agua se eliminan la piridina y el anhídrido acético en exceso.

El aceite que queda puede hacerse cristalizar removiéndolo con éter de petróleo. El diol acetilado se hace recristalizar varias veces en una pequeña cantidad de etanol. El rendimiento es de 7 gramos. Esta combinación cristaliza en hojuelas o en agujas y se funde primeramente a 176° C.,



al seguir calentándola se solidifica de nuevo y vuelve a fundirse a 186-188, 5° C. (correg.). A una solución en éter de estos 7 gramos de diol acilado se añaden 2,12 100 gramos de bromo. Después de eliminar el éter se disuelve el residuo en 500 centímetros cúbicos de ácido acético glacial. A esta solución, que habrá sido calentada a 45-55° C., se añade, removiendo cuidadosamente y gota a gota, 105 una solución de 15 gramos de trióxido de cromo en 15 centímetros cúbicos de agua y 100 centímetros cúbicos de ácido acético glacial; a continuación se calienta todavía durante 2-3 horas a la misma temperatura. Después del enfriamiento se disuelve el producto de la reacción en éter 110 y se añaden 5 gramos de polvo de cinc y 50 centímetros cúbicos de ácido acético glacial. Después de evaporar el éter se agita cuidadosamente la mezcla durante algún tiempo en el baño maría hirviente. Después del enfriamiento se separan por filtración el cinc y el bromuro de cinc, y se disuelve en éter el producto de la reacción. Después de re- 115 petidos lavados con agua se agita la solución etérea del ácido acetoxi-3-etioicolénico-5 con solución al 10 % de hidróxido sódico, con lo cual se precipita la sal sódica. Esta última se separa por centrifugación, se acidula y se disuelve en éter. Después de secada sobre sulfato sódico anhídrico se evapora el éter, y el residuo se hace cristali- 120 zar en ácido acético glacial.

El ácido acetoxi-3-etioicolénico-5 cristaliza en agujas o en hojuelas; punto de fusión 243-245° C. (correg.). El 125 rendimiento es de 0,5-1 gramo. El éster metílico, cristali-



zado en éter de petróleo, funde a 153-154° C. (correg.).

El producto acetilado se saponifica hirviéndolo con lejía alcohólica. El ácido libre óxi-5-etiocolénico-5 se separa y se hace cristalizar en ácido acético glacial.

130 El rendimiento es cuantitativo. Punto de fusión 230-238° C. (correg.), con descomposición.

El éster metílico del ácido óxi-5-etiocolénico-5 cristalizado en metanol funde a 181-182° C. (correg.).

EJEMPLO 2

135 7,8 gramos de éter 1-(3-acetoxi- Δ 5,6-etiocolenil)-1-metil-2,2-difenílico (punto de fusión 222° C., correg., hojuelas por cristalización en ácido acético glacial) se disuelven en 20 centímetros cúbicos de cloroformo, y luego se añaden, lentamente y enfriando, 0,9 centí-
140 metros cúbicos de bromo disueltos en 15 centímetros cúbicos de cloroformo. A continuación se añaden 100 centímetros cúbicos de ácido acético glacial, y se elimina el cloroformo en el vacío. El dibromuro poco soluble cristaliza en cristales incoloros (punto de fusión 176-178° C.
145 correg., con descomposición). Se añaden todavía 160 centímetros cúbicos de ácido acético glacial, y se hace llegar lentamente, en el transcurso de una hora y removiendo, a 45° C., una solución de 9,1 gramos de trióxido de cromo en 5 centímetros cúbicos de agua y 125 centímetros cúbicos de ácido acético glacial. Luego se agita de nuevo a la
150 misma temperatura, con lo cual los cristales se redisuelven lentamente. La mezcla reaccionante se deja todavía en



- 7 -

reposo durante algún tiempo, unas 15 horas, a 45° C.

A continuación se elimina el ácido acético glacial, en el vacío y en un baño cuya temperatura sea
155 como máximo de 35° C. Al residuo, enfriado, se añaden
agua y ácido sulfúrico diluido hasta reacción ácida al
rojo Congo, y luego se disuelve en éter. La solución
etérica se lava con ácido sulfúrico y agua, y después
160 de añadir 10 gramos de polvo de cinc y un poco de ácido
acético glacial se destila. Al residuo se añade to-
davía un poco de polvo de cinc, y la mezcla se calien-
ta en baño maría durante 15 minutos. A continuación se
reparte la mezcla reaccionante en ácido sulfúrico diluí-
165 do y en éter; la solución etérea se lava de nuevo con
ácido sulfúrico diluido y agua, y luego se extraen los
ácidos con una solución concentrada de sosa.

La ulterior purificación se hace como en el ejem-
plo 1. Se obtiene así un rendimiento de 0,6 gramos de
170 cristales con un punto de fusión de 242-244° C., correg.

N O T A

Por la patente de invención a que se refiere la
presente memoria descriptiva se REIVINDICA:

1.-La propiedad y la explotación exclusiva de un
procedimiento para preparar ácidos ciclopentano-dimetil-
175 -polihidro-fenantren-carboxílicos-17, o sus derivados,
caracterizado por el hecho de que se grignardizan ácidos
no saturados α -(ciclo-pentano-dimetil-polihidro-fenantren)
propiónicos, los cuales en ciertos casos pueden estar
substituidos por otros grupos en el sistema cíclico, o



180 bien sus derivados, si se desea se separa agua, en ciertos
se acilan o se les añade halógeno o hidrógeno halogenado,
se oxidan mediante los oxidantes en sí mismos conocidos,
preferentemente con trióxido de cromo pero con exclusión
del ozono, se eliminan de los derivados de los ácidos ci-
185 clopentano-dimetil-polihidro-fenantren-carboxílicos origi-
nados el halógeno o el hidrógeno halogenado, y si se desea
se saponifican, después de lo cual se separan de la mezcla
reaccionante, por los procedimientos en sí mismos conoci-
dos, los ácidos libres, no saturados, ciclopentano-dimetil-
190 -polihidro-fenantren-carboxílicos, o sus derivados.

2.- La propiedad y la explotación exclusiva de un
procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por
el hecho de que los ácidos no saturados ciclopentano-dime-
til-polihidro-fenantren-carboxílicos, o sus derivados, obte-
195 nidos como se ha especificado se esterifican en la forma en
sí misma conocida.

3.- La propiedad y la explotación exclusiva de un
procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracteriza-
do por el hecho de que los ácidos no saturados ciclopentano-
200 -dimetil-polihidro-fenantren-carboxílicos, o sus derivados,
obtenidos como se ha especificado se reducen empleando cata-
lizadores o también sin emplear éstos.

4.- La propiedad y la explotación exclusiva del ob-
jeto de la patente, sean cuales fueren las circunstancias
205 que concurren con su esencialidad definida en las anteriores
reivindicaciones, cual objeto es

Un procedimiento para preparar ácidos ciclopentano-



- 9 -

-dimetil-polihidro-fenantren-carboxílicos-17, o sus derivados".

Consta la presente memoria de nueve páginas foliadas escritas por una sola cara.

Barcelona, 16 de Marzo de 1958.

P.p. de la Compañía limitada: N. V. ORGANON,

[Handwritten signature]