

142.521



CLARKE, MODET Y C<sup>o</sup>

MEMORIA DESCRIPTIVA

para

solicitar un 3º CERTIFICADO de ADICION a la patente Nº 142.521, por "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL", a favor de la Sociedad suiza SOCIEDAD PARA LA INDUSTRIA QUIMICA EN BASILEA, residente en Basilea (Suiza).

====ooOoo====

En la patente Nº 142.521 se describe un nuevo procedimiento para la obtención de nuevas oxiquetonas de

x

la serie androstánica saturada o no saturada, consistente en saponificar parcialmente el di-éster de dioles del tipo de los androstandioles saturados o no saturados, en oxidar el grupo carbinólico libre obtenido en la 3-posición - eventualmente con protección pasajera de los compuestos dobles presentes - para convertirlo en grupo quetónico, y en saponificar eventualmente el éster quetónico obtenido. Ahora se ha comprobado que en éste procedimiento puede partirse con particular ventaja de di-ésteres mixtos de dioles del tipo de los androstandioles saturados o no saturados, especialmente de aquellos ésteres, en los cuales el grupo hidroxílico en la 3-posición es esterificado con un resto ácido saponificable con relativa facilidad, pero en la 17-posición con un resto ácido saponificable con relativa dificultad.

Se emplean convenientemente, por ejemplo, ésteres mixtos tales que en la 3-posición contienen un resto inferior de ácido graso, tal como el resto de ácido acético o el resto de ácido fórmico, pero en la 17-posición contiene el resto de un ácido graso superior, tal como el ácido valerianico, un ácido carbamínico, o ácido benzoico, los ácidos toluílicos, el ácido hexahidrobenczoico, o también los ácidos de hidrógeno halogenado.

Los citados di-ésteres mixtos se obtienen haciendo obrar sobre el 3-monoéster de dioles del tipo de los androstandioles saturados o no saturados, medios de acilado que contienen otro resto ácido que el resto ya presente en la molécula.

La saponificación parcial puede efectuarse, por ejemplo, en alcohol metílico o etílico, o también en alco-



20

25

30

CLARKE, MODET Y CA

holes superiores, en dioxan, acetona y similares. Al emplearse alcoholes, se produce generalmente una reesterificación al lado de la saponificación propiamente dicha, de modo que con frecuencia se necesita una cantidad de lejía considerablemente más pequeña que la calculada. Por lo tanto, no es necesario atenerse a la cantidad de lejía calculada, sino que ésta puede emplearse en mayor o menor cantidad. Debido a ello, así como a la concentración de la lejía y la temperatura, el tiempo de reacción puede ser influido favorablemente.

Así por ejemplo, por la benzoilización del  $\triangle^{5,6}$ -androstén-3,17-diol-3-acetato se obtiene el  $\triangle^{5,6}$ -androstén-3,17-diol-3-acetato-17-benzoato, y de éste último, según el presente procedimiento, el  $\triangle^{4,5}$ -androstén-3-on-17-ol-benzoato, y de éste último, eventualmente por saponificación, el  $\triangle^{4,5}$ -androstén-3-on-17-ol.

E J E M P L O 1.

\*\*\*\*\*

2,31 g. de  $\triangle^{5,6}$ -trans-17-trans-androstendiol-3-acetato-17-benzoato de F. 178 - 180° se mezclan con 500 ccm. de alcohol metílico. Todo ello se remueve durante algún tiempo (unas 50 horas) a la temperatura ordinaria, introduciéndose paulatinamente gota a gota una solución metilalcohólica de 0,3 g. de hidróxido de potasa. Después de la neutralización se destila fuertemente en vacío y el producto bruto se precipita en agua, se recoge en éter, y éste último luego se vaporiza. El residuo se recristaliza a partir del hexano, obteniéndose de éste modo el  $\triangle^{5,6}$ -3-trans-17-trans-androstendiol-17-benzoato en forma de es-



CLARKE, MOORE & CO

60 pléndidas laminillas de F. 222 - 223<sup>a</sup>.

Este monoéster se recoge en 50 ccm. de ácido acético glacial, agregándose bajo refrigeración, gota a gota, la cantidad calculada de una solución de ácido bromacético glacial. Finalmente se agregan en frío 0,5 g. de cromtró-  
65 xido, disueltos en 15 ccm. de ácido acético al 90 %, dejándose todo ello reposar durante una noche a la temperatura ordinaria, separándose por cristalización parcialmente el producto de oxidación. Luego se vierte en agua, el producto precipitado se separa por aspiración y se lava con abundante  
70 cantidad de agua. La quetona bromada de éste modo obtenida se trata para el desbromado en ácido acético glacial con polvo de zinc, agitando enérgicamente sobre el baño-maría hirviendo.

Luego se separa por aspiración, se vuelve a lavar  
75 y la solución se precipita con agua. Se extrae con éter, la solución etérea se agita con una solución de sosa diluída y agua y se vaporiza. Sin embargo, el desbromado puede efectuarse también, por ejemplo, calentando una solución benzólica seca de la quetona bromada con una solución alcohólica del yoduro de sodio. En éste caso la solución se la-  
80 va después con una solución de sulfito de sodio acuoso y agua y se vaporiza.



Del producto bruto obtenido según uno de éstos métodos puede obtenerse, por ejemplo, por recristalización  
85 a partir de hexano y/o sublimación en vacío elevado, o también pasando por la semicarbazona difícilmente soluble, el  $\Delta^{4,5}$ -androstén-trans-ol-(17)-on-(3)-benzoato de F. 198 - 200<sup>a</sup>. Por saponificación con lejía alcohólica puede

convertirse en oxiquetona libre, el  $\triangle^{4,5}$ -androstén-trans-  
90 ol-(17)-on-(3) de F. 155<sup>a</sup>.

De un modo similar se obtiene por saponificación  
parcial de  $\triangle^{5,6}$ -3-trans-17-cis-androstendiol-3-acetato-  
17-benzoato de F. 133 - 134<sup>a</sup>, oxidación del  $\triangle^{5,6}$ -3- o  
bien trans-17-cis-androstendiol-17-benzoato de F. 150 - 151<sup>a</sup>  
95 obtenido, y después de la saponificación del  $\triangle^{4,5}$ -andros-  
tendiol-cis-ol-(17)-on-(3)-benzoato de F. 135 - 136<sup>a</sup> el  
 $\triangle^{4,5}$ -androstén-cis-ol-(17)-on-(3).

Para la oxidación de los androstendiol-17-benzoa-  
tos puede emplearse en lugar del ácido crómico, por ejemplo,  
100 también el óxido cúprico.

E J E M P L O 2.

\*\*\*\*\*

En un litro de alcohol etílico previamente calen-  
tado a 30<sup>a</sup> se introducen 5,0 g. de  $\triangle^{5,6}$ -androstén-3,17-  
diol-3-acetato-17-benzoato de F. 178 - 180<sup>a</sup>, luego 1 mol.  
105 de lejía de potasa cáustica etilalcohólica (que contiene  
0,64 g. de hidróxido de potasa), removiéndose todo ello  
intensamente durante 4 horas a la misma temperatura. La so-  
lución se neutraliza (cantidad de álcalis desgastada apro-  
ximadamente un 10 %) y se destila fuertemente en vacío, el  
producto bruto se lava con agua y éter, y la solución eté-  
rea se separa y vaporiza. El residuo se recristaliza del  
iso-propiléter, obteniéndose el  $\triangle^{5,6}$ -androstén-3,17-  
diol-17-benzoato en forma de magníficas laminillas de F.  
222 - 223<sup>a</sup>.

115 La oxidación de éste monoéster se efectúa en  
forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, después de



CLARKE, MOEY & CO.  
110

bromar en ácido acético glacial con ácido crómico. La queto-  
na bromada obtenida se recoge para el desbromado en benzol,  
ésta solución se seca cuidadosamente y después de adicionar  
120 una solución de yoduro de sodio se cuece en alcohol absolu-  
to durante 3 horas al reflujo. La mezcla de reacción se  
vierte en una solución de sulfito de sodio al 2 %, se sepa-  
ra en capas la solución benzólica se lava todavía con una  
solución de sulfito de sodio y solución de bicarbonato y  
125 se vaporiza. El desbromado puede efectuarse, sin embargo,  
también, por ejemplo, por medio de zinc en ácido acético  
glacial o en una mezcla de benzol-alcohol. En éstos casos  
se separa luego por aspiración, el filtrato se mezcla con  
agua y éter, y después de la separación de las capas la ca-  
130 pa superior se lava con una solución de sosa diluída y agua,  
y se vaporiza. El  $\triangle^{4,5}$ -androstén-3-on-17-ol-benzoato  
bruto de éste modo obtenido puede purificarse exactamente  
como en el ejemplo 1.

135 Empleando lejía de potasa etilalcohólica en lugar  
de la metilalcohólica, se abrevia considerablemente la du-  
ración de la reacción en el ejemplo anterior. También re-  
sultan ventajosos los alcoholes propílico, butílico o  
amílico.

EJEMPLO 3.

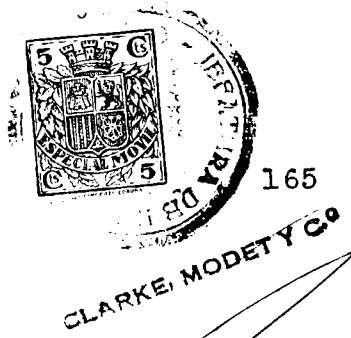
\*\*\*\*\*

140 2,75 g. de 3-cis-17-trans-androstandiol-3-aceta-  
to-17-benzoato  $\surd$ r. 198 - 199<sup>o</sup> (de alcohol), obtenido a  
partir de 3-cis-17-trans-androstandiol-3-acetato con clo-  
ruro benzoílico en solución de piridina 7 se suspenden en



GLARKE, MODET Y C<sup>o</sup>

350 ccm. de alcohol metílico y se calientan con una solución  
145 de 0,35 g. de hidróxido potásico en 17 ccm. de alcohol metí-  
lico durante 20 - 30 horas a unos 50°, produciéndose una so-  
lución casi completa. Después de la refrigeración a - 10°,  
se separa el material de salida no saponificado, el filtrato  
se mezcla con agua, separándose el precipitado producido.  
150 Este último se recoge en éter, la solución etérea se vapo-  
riza y el residuo se cuece con bencina (Cp. 70 - 80°). El  
3-cis-17-trans-Androstandiol-17-benzoato que se cristaliza  
en la refrigeración muestra, después de ser mezclado con el  
alcohol metílico, el F. 202 - 203° que permanece constante  
155 al proseguir la recristalización de bencina. 250 mg. de éste  
compuesto se disuelven en 10 ccm. de ácido acético glacial  
y se dejan reposar durante una noche con una solución de 63  
mg. de cromtrioxido en 6,3 ccm. de ácido acético glacial;  
luego la solución se diluye con agua, y el producto de reac-  
160 ción precipitado se separa por filtración y se recoge en  
éter. La solución etérea se lava con agua y se vaporiza,  
cristalizando el androstan-3-on-17-trans-ol-benzoato. Des-  
pués de la recristalización a partir de la bencina muestra  
el F. 203 - 204°. Por saponificación con lejía potásica  
alcohólica se obtiene el androstandiol 3-on-17-trans-ol  
165 de F. 182°.



E J E M P L O 4.

8,88 g. de androstan-3-trans-17-trans-diol-3-ace-  
tat-17-hexahidrogenoato (F. 133 - 134°, obtenido por re-  
170 ducción catalítica del  $\triangle^{5,6}$  - androsten-3-trans-17-trans-

diol-3-acetat-17-benzoato en ácido acético glacial) se mezclan con 200 ccm. de alcohol metílico y 20 ccm. de lejía de potasa cáustica metilalcohólica normal y se remueve durante 5 horas. El material de salida en forma de laminillas se  
175 transforma en un polvo cristalino arenoso que se separa por aspiración y se lava con alcohol metílico. El androsten-3-trans-17-trans-diol-17-hexahidrobenzoato de éste modo obtenido funde a 167 - 168°. (Este mismo cuerpo puede obtenerse también sometiendo el  $\triangle^{5,6}$ -androsten-3-trans-17-trans-  
180 diol-17-benzoato a la reducción catalítica).

2,01 g. de androstan-3-trans-17-trans-diol-17-hexahidrobenzoato se disuelven en 30 ccm. de ácido acético glacial y se mezclan con una solución de 0,50 g. de ácido crómico en 7,5 ccm. de ácido acético al 90 %. Después de  
185 reposar durante una noche a la temperatura ordinaria se precipita con agua, se filtra, lava y seca. El androstan-3-on-17-trans-ol-hexahidrobenzoato de éste modo obtenido funde a 165 - 166°. Para la saponificación se cuecen durante 2 horas el reflujo 4 g. del mismo con 25 ccm. de alcohol metílico y 25 ccm. de lejía de potasa cáustica metilalcohólica. El androstan-3-on-17-trans-ol se precipita con agua y después de secar se recristaliza del éster acetacético.  
190 Funde a 181 - 182°.



CLARKE, MODET Y CIA

De igual modo puede obtenerse por reducción catalítica del  $\triangle^{5,6}$ -androsten-3-trans-17-cis-diol-3-acetat-  
195 17-benzoato el androstan-3-trans-17-cis-diol-3-acetat-17-hexahidrobenzoato como aceite, que por saponificación parcial se transforma en el androstan-3-trans-17-cis-diol-17-

hexahidrobenczoato de F. 206 - 208°. Este último rinde después de la oxidación en la forma antes descrita el androstan-3-on-17-cis-ol-hexahidrobenczoato de F. 136-137°. Por saponificación se obtiene de éste último el androstan-3-on-17-cis-ol de F. 179 - 181,5°.

N O T A

205 Se reivindica como objeto del presente tercer Certificado de Adición que se solicita:-

1).- Mejoras introducidas en el procedimiento de la patente principal para la obtención de oxiquetonas de la serie androstánica saturada o no saturada, respectivamente de sus ésteres por saponificación parcial de di-ésteres de dioles del tipo de los androstandioles saturados o no saturados y oxidación - eventualmente con protección pasajera de los compuestos dobles presentes - del grupo carbinólico libre obtenido en la 3-posición, convirtiéndolo en un grupo quetónico, y saponificando eventualmente el éster quetónico obtenido, c a r a c t e r i z a d a s porque se parte de diésteres mixtos de dioles del tipo de los androstandioles saturados o no saturados.

2).- Mejoras según la reivindicación 1, c a r a c t e r i z a d a s porque se parte de di-ésteres de dioles en los cuales el grupo hidroxílico en la 3-posición, en comparación con aquél en la 17-posición, está esterificado con un resto ácido fácilmente saponificable.

3).- Mejoras según las reivindicaciones 1 y 2, c a r a c t e r i z a d a s porque la saponificación parcial se lleva a cabo con medios alcalinos.



CLARKE, MOORE Y Co  
220

4).- Mejoras según las reivindicaciones 1 - 3,  
c a r a c t e r i z a d a s porque la saponificación par-  
cial se efectúa en alcoholes alifáticos, en particular en  
230 alcoholes metílico , etílico, propílico, butílico o amílico.

5).- Mejoras introducidas en el objeto de la pa-  
tente principal, con arreglo a la presente memoria descrip-  
tiva y reivindicaciones anteriores.



16 Junio 1938  
-----000000----- CLARKE, MODET Y C.<sup>o</sup>