



14-57

EB/. =

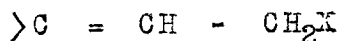
MEMORIA DESCRIPTIVA

para una patente de invencion, por veinte /20/ años, por: " PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE CETOLES DE LA SERIE DEL CICLOPENTANO-POLIHIDROFENANTRENO " a favor de la firma Schering - Kahlbaum A.G. residente en Berlin = Alemania = Müllerstrasse, 170/172.-

"="="="="="="="="="="="="="="="="="="

Las combinaciones de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno con una cadena lateral cetolica con fisiologicamente de gran importancia. Especialmente por los trabajos de Reichstein y sus colaboradores se ha demostrado que tambien los tejidos de la corteza de la glandula suprarrenal son derivados de la esterina que poseen una cadena lateral cetolica en el atomo de carbono 17.

Ahora bien, se ha descubierto que puede de modo sencillo llegarse a estas combinaciones cuando combinaciones al modo de al - quenilinas de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno con cadena lateral no saturada y que presenta la agrupacion,

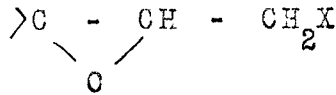


en la que X indica un grupo hidroxilo u otro que puede convertirse, por ejemplo mediante hidrolisis en un grupo hidroxilo, por ejemplo

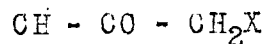


1940

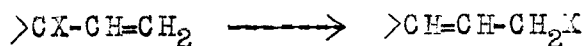
un O-arilo, O-alquilo, O-aril-halogeno y similares, se transforman en oxidos de la formula



5 y estos se convierten por los metodos conocidos en las oxocombinaciones de la formula general



Las combinaciones que se han de utilizar como material de partida, pueden obtenerse por ejemplo, haciendo actuar segun los metodos de las patentes española numero 143.350 y alemana Sch. 113 965 IVc/12 o) combinaciones acetilenicas sobre combinaciones de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno con un grupo cetonico y sometiendo a una hidrogenacion parcial las combinaciones obtenidas triplemente no saturadas. Las combinaciones que se obtienen de esta manera, se tratan luego con medios que realizan el llamado cambio de lugar alilico



El cambio de lugar alílico se describe en los " Naturwissenschaften ", tomo 26, p. 840, 1938 por Serini y Logemann y en Helw. Chim. Acta. 1939, p. 416 por Ruzicka.

Son estos medios conocidos al especializado en estos trabajos, por ejemplo el acido acetico y sus derivados, como anhídrido del acido acetico, acido acetico halogenado, como el acido cloro y tricloroacetico, acidos inorganicos y combinaciones acidas, como acido halogenhidrico, halogenuros de fosforo y similares.

Las combinaciones de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno que se han de emplear como materiales de partida pueden ser saturadas o no saturadas y en el sistema anular pueden tambien estar substituidas como se quiera, por ejemplo, por grupos hidroxilo, carbonilo, substituidos o no substituidos átomos de halógeno

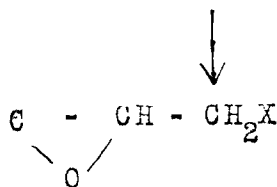
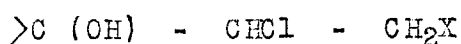
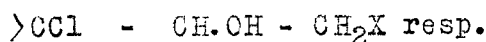


o similares.

Estas sustancias adecuadas son por ejemplo el 3-monoacetato del 3.21-dioxi-etenil-iso-androstan, el 3-acetato del 3.21-dioxi-17-etenil-androsteno o el 3.21-diacetato de estas combinaciones. Pueden emplearse otros esterres distintos de los acetatos, como el ester del acido 21-propionico o del acido 21-benzoico del 17-etenilandrostenol-21-ona-3 o similares. De igual modo pueden emplearse eteres, como por ejemplo el eter 21-clorometilico de la 17-etenilandrostenolona y otras combinaciones. Ademas se utilizan tambien eteres enolicos, como por ejemplo el eter 3-enol-bencilico, acetales como los 3-etilenocetales de las combinaciones alquinilicas saturadas o no saturadas de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno. Se prestan igualmente como material de partida las combinaciones 3- o 21-bromadas del 17-etenilandrostenol-21 o la combinacion 21-bromada de la 17-etenilandrostenona-3 y otras analogas. Se necesita proteger el enlace doble del nucleo especialmente cuando se encuentra un hidroxilo en el átomo 3 de carbono y no hace falta esta proteccion cuando como material de partida se emplea una acetona α, β - no saturada.

La incorporacion del oxigeno al enlace doble semiciclico se efectua del modo conocido. Por ejemplo como se describe en Houben Weyl " Metodos de la Quimica Organica ", tomo 3, tercera edicion, pag. 214 ss, habiendose comprobado ser muy practico el empleo de perácidos orgánicos, como el ácido perbenzoico, el monoperftalico, etc. Los enlaces dobles existentes en el sistema anular se protegen aqui pasajeramente, por ejemplo mediante fijacion de halogeno, caso de que no sea conveniente, que en estos puntos se fije oxigeno.

Los oxidos pueden sin embargo obtenerse de las correspondientes halogenhidrinas por separacion de acido halogenhidrico, segun el esquema

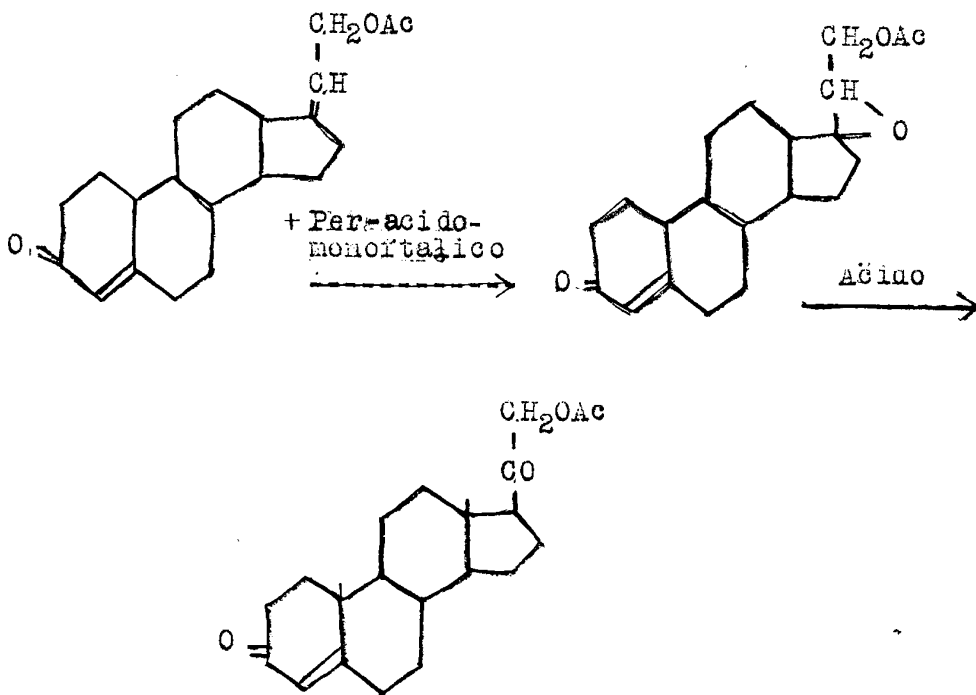
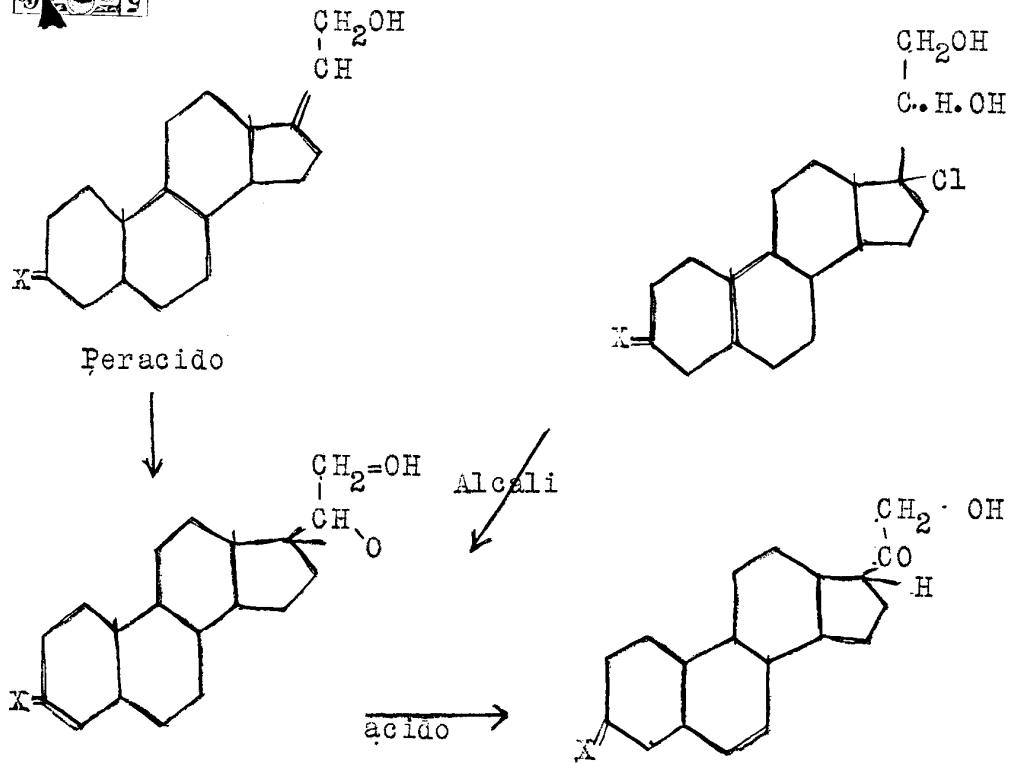


5 Estas reacciones se describen por ejemplo en Houben-Weyl
" Metodos de la Quimica Organica ", tomo 3^a, tercera edicion, 1930,
pags. 215 y 1.212.

10 Las halogenhidrinas pueden obtenerse por fijacion de aci -
do hipohalogenico a las correspondientes combinaciones no saturadas
del ciclopentanopolihidrofenantreno. Estos metodos se describen
por ejemplo en Houben - Weyl, Tomo 3, tercera edicion, pag. 986 y
ss.

15 La conversi3n de los 3xidos en las correspondientes oxo -
combinaciones se efectua por los metodos conocidos, por ejemplo,
calentando, dado el caso en un disolvente adecuado y una atmofe -
ra indiferente con o sin catalizadores, por ejemplo en presencia
de 3xidos tales como el clorhidrico o de sustancias de reaccion
acida, sales metalicas, tales como el cloruro cincico, el plumbico,
catalizadores superficiales como el tonsil, los cuales dado el ca -
20 so se cargan con sales metalicas, y otros similares. Estos metodos
se describen por ejemplo en Houben - Weyl, " Los metodos de la qui -
mica organica" , 1930, t.III. p, 221 ss.

El procedimiento se ilustrara valiendose de las siguien -
tes formulas





siendo $X\text{<H}$ o un grupo que se puede convertir en él, = O
OH

EJEMPLO 1º.

0,72 g de 3,17 dioxi-17-etenil-isoandrostan se calientan durante una hora a 100º con 10 cm³ de anhídrido del ácido acético. Después de enfriar se calientan durante 10 minutos a 40º con 3, 4 g de ácido tricloroacético en 6, 8 cm³ de ácido acético cristaliza - ble. Luego se separa con éter y el éter se lava con carbonato sodi - co y agua y el residuo obtenido después de evaporar el éter se ca -
5
10
15

lienta a ebullición durante una hora con lejía metilalcohólica de potasa caústica. Se recoge después nuevamente con éter y el residuo etéreo se recristaliza en éter. El 3, 21-dioxi-17-etenil-isoandros - tan obtenido funde a 205º. 360 mg. de 3,21-dioxi-17-etenil-isoan - drostan se disuelven en cloroformo y después de agregar 600 mg. de ácido monoperftálico en 10 cm³ de cloroformo se deja reposar en

frio durante 24 horas. Después se recoge en éter y el éter se lava con lejía de sosa caústica 2n y agua. El residuo obtenido después de evaporar el éter se recris - taliza en metanol diluido. El óxido así obtenido se calienta en acetona con ácido clorhídrico en corriente de nitrógeno.

Luego se recoge nuevamente en éter y el residuo etéreo se acetila con anhídrido del ácido acético en piridina y en frío. La mezcla de acetato se disuelve en bencol y se trata con pentano has - ta iniciarse enturbamiento.

Esta disolución se cromatografía según Brockmann median - te óxido de aluminio. Se eluye con mezclas de pentano y bencol e inmediatamente con bencol. Del eluato de bencol se separan crista - les, que se recristalizan en metanol. Contienen el diacetato de alo-pregnadiol (3,21) ona 20.



A una disolución de 310 mg de tribromuro de fósforo en 6 cm³ de cloroformo se incorporan en frío 1 g de pregnadienol (17)-ona(3) en 8 cm³ de cloroformo y algunas gotas de piridina. Después de 12 horas se diluye con cloroformo y la disolución cloroformica se lava con ácido clorhídrico diluido, disolución de bicarbonato y agua. El cloroformo se evapora a una presión de 5 mm. y el residuo se recristaliza en acetona. Punto de fusión del bromuro 124°.

5

300 mg. del bromuro obtenido se hierven durante 6 horas con 1,2 g. de acetato potásico anhidro en 30 cm³ de acetona. Luego se filtra y concentra por evaporación. El residuo se recristaliza en pentano. P. de F. del acetato obtenido de pregnadienol (21)-ona(3); 104°.

10

200 mg. de esta sustancia se disuelven en algunos cm³ de éter, y se dejan reposar durante algunos días con una disolución etérea de monooperacido ftálico, luego el éter se lava con lejía de sosa caústica y agua. El residuo etéreo se recristaliza en etanol. Punto de fusión de la combinación del óxido, 123°.

15

La combinación del óxido se convierte en la correspondiente combinación cetónica como se ha indicado en el ejemplo 1°.

20

N C T A
=====

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

1. - Un procedimiento para la obtención de cetoles de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno, caracterizado porque combinaciones al modo de alquilílicas de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno con cadena lateral no saturadas que presentan la agrupación

25





- 9. -

Consta esta descripción de nueve hojas foliadas y escritas
a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 28 de Noviembre de 1939.
Año de la Victoria.

Cerrada