



148442

PATENTE DE INVENCION

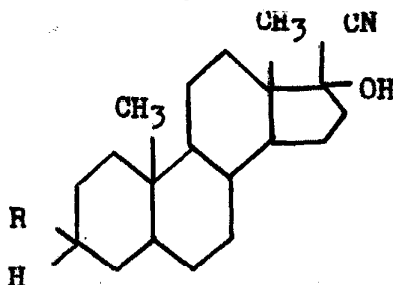
per 20 años

a favor de SCHERING, A.G. sociedad alemana residente en Berlin
N. 65, Muellerstrasse 170/172.-----

per " UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDOS CARBOXILICOS DE LA
SERIE DEL CICLOPENTANOPOLIHIDROFENANTRENO".-----

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se conoce un procedimiento para preparar cianhidrinas de combinaciones de la serie del etioceleano per el que se hace reaccionar etioceleanonas, saturadas o no, con ácido cianhídrico o con sustancias que ceden este ácido. De esta manera, partiendo
5 por ejemplo de la dehidroandrosterona, o de sus derivados, en los que el grupo hidroxilo se ha transformado en un grupo que puede transformarse nuevamente en grupo hidroxilo, se obtiene una combinación de fórmula:



148442



-2-

en la que R es un radical hidroxilo, o un grupo que puede trans-
10 formarse en el grupo hidroxilo, y que además contiene, en posi-
ción 17, junto al radical cianógeno, otro grupo hidroxilo.

Las combinaciones obtenidas de esta manera, que contienen
en posición 17 el grupo cianógeno, ceden fácilmente ácido cianhí-
drico al transformarse después el mencionado grupo y en consecuen-
15 cia, no se consigue obtener el correspondiente ácido carboxílico,
por saponificación del grupo cianógeno.

Se ha descubierto ahora, que queda impedido el desprendi-
miento de ácido cianhídrico, si antes de saponificar las cianhi-
drinas, para transformarlas en ácidos carboxílicos, se deshidra-
20 tan. La deshidratación se efectúa haciendo actuar sustancias
que absorben el agua y especialmente calentando con una diso-
lución de oxiclورو de fósforo en piridina. Los nitrilos no
saturados en posición Δ 16,17, que se forman de esta manera,
o que pueden obtenerse de otra manera distinta, pueden sapo-
25 nificarse en forma ya conocida con objeto de transformarlos
en los correspondientes ácidos carboxílicos no saturados (véa-
se Houben - Weyl : "Die Methoden der organische Chemie, 1923,
tomo 3, página 655 y siguientes) . Por hidrogenación, estos
ácidos pueden transformarse en las correspondientes combina-
30 ciones saturadas en el anillo del ciclopentano.

Se obtienen combinaciones especialmente valiosas,
cuando, como sustancia inicial se emplea la cianhidrina de
la dehidroandrosterona , o de sus combinaciones aciladas en
posición 3. Se llega así a los ácidos carboxílicos no sa-
35 turados que tienen dos dobles enlaces, los cuales , por
hidrogenación parcial , del doble enlace en el anillo del
ciclopentano , se transforman en los correspondientes ácidos



448442

-3-

carboxílicos no saturados que tienen un solo enlace doble.

En ciertos casos, antes de la hidrogenación, cuando el doble
40 enlace que se forma al efectuar la deshidrogenación ha de hidrogenarse de nuevo, es recomendable, proteger los dobles enlaces existentes en el sistema cíclico, procediendo al efecto en la forma ya conocida, verbigracia, alojando aquellos grupos que pueden desalojarse de nuevo al restablecerse el doble enlace. Naturalmente que para este
45 fin, entran solamente en consideración aquellos grupos que por efecto de la hidrogenación no se alteran, de forma tal, que hagan imposible el ulterior restablecimiento del doble enlace.

EJEMPLO 1

1 gramo de 17-ciano- Δ_5 , Δ_6 -acetoxi-androstadieno se disuelve
50 en 35 centímetros cúbicos de alcohol y a la disolución obtenida se añade una solución de 5 gramos de lejía de sosa en 15 centímetros cúbicos de agua. La mezcla se calienta por espacio de 3 horas a 180° en el tubo de la bomba. Para proteger el vidrio contra el ataque del álcali se pone la solución en un tubo de cobre y este tubo se funde
55 en el tubo de la bomba. Terminada la reacción se vierte la masa en agua, se acidula con ácido sulfúrico y el precipitado formado se separa por filtración y se lava con agua. Por cristalización sucesiva del producto en acetona y éter acético se obtiene el ácido Δ_5 , Δ_6 -oxi-androstadien-17-carboxílico en forma de pequeñas agujas que
60 se funden a 256° con descomposición.

La absorción de los rayos ultravioletados comienza a los 254 μ y aumenta mucho conforme disminuye la longitud de onda. El rendimiento es del 50 %.

EJEMPLO 2

65 Una disolución de 100 miligramos del ácido dos veces no saturado Δ_5 , Δ_{16-3} -oxi-androstadien-17-carboxílico en 50 centímetros cúbicos



148442-4-

cas de éter se añade a una mezcla de 200 centímetros cúbicos de agua y 6 centímetros cúbicos de lejía de sosa N/1, y el todo se agita enérgicamente. Se extrae por destilación el éter de la mezcla y los últimos vestigios de éter se eliminan en el vacío. Después, la solución acuosa límpida se agita con catalizador de níquel según Raney en una atmósfera de hidrógeno, hasta que quede saturada de este gas, se separa por filtración el catalizador y la solución se concentra en el vacío hasta que su volumen quede reducido a unos 30 centímetros cúbicos. A continuación se acidula con ácido clorhídrico concentrado y se separa por filtración el precipitado formado. Después de haberlo disuelto en acetona se obtiene por cristalización 95 miligramos de un ácido que forma pequeñas hojuelas que se funden, descomponiéndose a 276°. Mediante la prueba de mezcla este producto queda identificado como ácido Δ_5 -3-oxi-eticolénico.

40 miligramos del ácido hidrogenado se disuelven en 2 centímetros cúbicos de piridina y luego de añadir 2 centímetros cúbicos de anhídrido acético se deja la mezcla a la temperatura ordinaria durante toda la noche. Después se añade agua a la mezcla y se neutraliza la piridina con ácido clorhídrico. El precipitado que se forma al añadir el ácido a la mezcla se separa por filtración y se hace cristalizar en acetona. Se obtienen así pequeñas hojuelas que se funden a 240/41°, con un rendimiento de 30 miligramos. El producto obtenido no acusa ninguna depresión al hacer la prueba de mezcla con ácido Δ_5 -acetoxi-eticolénico de punto de fusión 242°.

En lugar de lejía de sosa también puede emplearse en las mismas condiciones lejía de potasa. Esta última es más ventajosa que la lejía de sosa porque la sal potásica del ácido no saturado con dos enlaces dobles, es más soluble en el agua que la correspondiente sal sódica.



La presente patente de invención deberá recaer sobre las reivindicaciones siguientes:

1.- Un procedimiento para preparar ácidos carboxílicos de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno, caracterizado por el hecho de que se deshidratan combinaciones de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno que contienen, en posición 17, un grupo cianógeno y por que los nitrilos no saturados (17) obtenidos, se transforman procediendo al efecto de manera por si conocida, en los correspondientes ácidos carboxílicos, los cuales por hidrogenación se transforman a su vez en las correspondientes combinaciones saturadas en el anillo del ciclopentano.

2.- Un procedimiento para preparar ácidos carboxílicos de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno, según reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la cianhidrina de la dehidroandrosterona, o de sus combinaciones aciladas en posición 3, se tratan con sustancias que absorben el agua y el nitrilo no saturado con dos dobles enlaces, así obtenido, se transforma a su vez en el correspondiente ácido carboxílico en posición 17; y por que en ciertos casos por hidrogenación se transforma en las correspondientes combinaciones saturadas en el anillo del ciclopentano.

3.- Un procedimiento para preparar ácidos carboxílicos de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno, según reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que los nitrilos no saturados $\Delta_{16, 17}$ en posición 17 de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno se transforman, por saponificación, en los correspondientes ácidos carboxílicos y en ciertos casos por hidrogenación se transforman en las correspondientes combinaciones saturadas en el anillo del ciclopentano.



148442

-6-

125 del ciclopentanopolihidrofenantreno, según reivindicaciones 1,2 y 3,
caracterizado por que antes de efectuar la hidrogenación indicada
en las dos primeras reivindicaciones, los dobles enlaces existen-
tes en el sistema cíclico se protegen alojando aquellos grupos que
pueden desalojarse de nuevo, al restablecerse dichos enlaces do-
bles.
130

5.- UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDOS CARBOXILICOS DE LA SERIE
DEL CICLOPENTANOPOLIHIDROFENANTRENO.

Consta la presente Memoria Descriptiva de seis hojas, meca-
nografiadas, foliadas y escritas por una sola cara.

Barcelona, 30 de Junio de 1939. Año de la Victoria.

SCHERING, A.G.

P.A.

Humberto Rafael
31