



El objeto del presente invento es un procedimiento para preparar cetonas no saturadas de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno partiendo de los correspondientes alcoholes secundarios no saturados. Aquí por ejemplo nos referimos a la preparación de cetonas esteréicas no saturadas, como colestenona o sitostenona partiendo de colestestina o sitosterina; y también a la preparación de cetonas no saturadas de la serie del pregnano, por ejemplo la pregnenodiona, partiendo de pregnenodiol o de la pregnenolona; y además a la preparación de cetonas no saturadas de la serie de la androsterona, como androstenodiona o testosterona partiendo de la dehidro-androsterona o del androstenodiol.

La oxidación de estos alcoholes secundarios no saturados de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno en las correspondientes cetonas no saturadas es ya conocida, como puede verse por ejemplo en

Diels y Abderhalden, Berichte 37, 3099,

Diels, Gädke, Körting, Annalen 459, 21,

Windaus, Berichte 39, 518

Butenandt y Westphal, Berichte 69, S. 443, 447.

Como oxidantes se emplean principalmente óxido cúprico y ácido crómico. Los rendimientos con estos métodos son moderados y se encuentran entre unos 25 y 60 %; empleando ácido crómico se recomienda proteger el enlace doble por fijación y nueva separación de halógeno o halogenhídrico; el procedimiento se torna por ello considerablemente más complicado, los rendimientos tampoco aumentan esencialmente, sino que oscilan entre unos 40 a 60 %.

En estas cetonas no saturadas se trata esencialmente de sustancias de propiedades fisiológicas muy valiosas y de valor especialmente terapéutico. De aquí que el mejorar sus métodos de preparación sea de una importancia técnica extraordinaria. El procedimiento según el invento permite la obtención de cetonas no saturadas de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno partiendo de los correspondientes alcoholes secundarios con rendimiento casi cuantitativo. Se funda en la permutación de los grados de oxidación entre los alcoholes secunda -

1 53526.



rios y un aldehído o cetona agregado para la oxidación en presencia de alcoholatos metálicos.

El principio de la permutación de los grados de oxidación es ya conocido; véase Meerwein y Schmidt, Anales 444, 221 y Ponnendorf, Rev. de Química Aplicada 39, 138.

Como advierten estos autores, para realizar completamente la permutación es necesario alejar durante la reacción uno de sus componentes y precisamente se separa siempre el producto de la oxidación, bien sea por métodos físicos (destilación) o por alteración química secundaria (condensación estereoa de un aldehído). Este último procedimiento no permite por consiguiente la obtención del producto de la oxidación por lo que a ésto se refiere advertiremos que Meerwein y Schmidt designan su procedimiento como método de reducción. La obtención del producto de oxidación de la mezcla de reacción se realiza fácilmente por el contrario mediante destilación, pues los puntos de ebullición de los aldehídos y cetonas son más bajos que los puntos de ebullición de los correspondientes alcoholes; solo es condición previa la suficiente volatilidad de los productos correspondientes. Sobre la posibilidad de aplicar el principio de la permutación de los grados de oxidación para obtener cetonas no volátiles o extraordinariamente poco volátiles, como las de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno, nada se ha expresado con lo dicho, sino que más bien se debía contar con la posibilidad de que las cetonas, cuando no se alejan de la reacción, habrían de experimentar una alteración química secundaria de modo análogo a los aldehídos.

Ahora bien, se ha descubierto que la preparación de cetonas no saturadas de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno partiendo de los correspondientes alcoholes secundarios, se logra con extraordinaria facilidad cuando los últimos se tratan como alcoholatos metálicos o en presencia de otros alcoholatos metálicos con un exceso de una cetona o aldehído. Cuanto mayor es el exceso en cetona o aldehído, tanto más completa es la oxidación.



Las cetonas de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno se obtienen, llevando bien la oxidación, en un grado tal de pureza que es posible purificarlas completamente por simple recristalización; da - do el caso sin embargo pueden emplearse también métodos químicos de purificación, haciendo reaccionar el producto con reactivos cetónicos, como semicarbácida y similares, o con reactivos hidrosílicos con objeto de eliminar el alcohol no oxidado. Este puede someterse a nuevo tratamiento, con lo cual se obtiene un rendimiento en cetona casi cuantitativo.

10 Para explicar el procedimiento y señalar su rendimiento sirvan los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1º / - 3,86 g de colesteroína se disolvieron en 100 g de ciclohexanona; esta disolución se trató con 3,4 g de isopropilato de aluminio, se calentó durante 4 horas a 100º y después se destiló con vapor de agua. El residuo se recogió con éter. Después de secar y evaporar el éter quedó con rendimiento cuantitativo la porción de esterina, la cual después de lavar con un poco metanol, presentó un punto de fusión de 78º. La transformación con semicarbácida dió la semicarbazona de la colestenoína con p. f. 234º y con 90 % de rendimiento.

15 Ejemplo 2º / - Una disolución de 3,86 g de colesteroína y 1 g de isopropilato de aluminio en 60 g de xilol se calentó poco a poco a ebullición; destilaron 0,56 g. de alcohol isopropílico junto con unos 25 g de xilol. La disolución remanente del colesteroilato de aluminio se trató después con 100 g de ciclohexanona y se calentó durante 4 horas a 100º. Después de destilar por vapor de agua y extraer con éter se obtuvo con rendimiento cuantitativo una colestenoína casi pura, que pudo privarse de pequeñas cantidades de colesteroína inalterada por tratamiento con anhídrido del ácido ftálico en piridina.

20 Ejemplo 3º / - 3,86 g de colesteroína se trataron de modo análogo al ejemplo 1 y después se elaboraron, con 3 g de cloruro de magnesio y 100 g de ciclohexanona. El rendimiento fué el mismo que en el ejemplo 1º.

1 53,526



5 Ejemplo 4^a - 1,6 g de pregnenol-3-ona₂₀ se disolvieron a 120° en 50 cm³ de ciclohexanona y después de agregar 1,7 g de isopropilato de aluminio se abandonaron durante 10 minutos a esta temperatura. Después de enfriar se destiló con vapor de agua y el residuo se recogió con éter. Después de secar y evaporar el éter quedó el producto de oxidación en rendimiento cuantitativo. Presentó un p.f. de 125-127° y la actividad fisiológica de la hormona del corpus luteum (en el ensayo Clauberg 1 unidad de conejo en 0,7 mg).

10 Ejemplo 5^a - 1,5 g de dehidro-androsterona se calentaron durante media hora a 100° con 1,5 g de isopropilato de aluminio en 50 cm³ de ciclohexanona. La mezcla de reacción se destiló con vapor de agua; el residuo de esta destilación se trató después de enfriar, con ácido sulfúrico diluido para disolver el sedimento lodoso de hidróxido de aluminio. La androstenodiona separada en forma sólida se obtuvo
15 por filtración con rendimiento cuantitativo y se purificó por cristalización en acetona diluida.

20 Ejemplo 6^a - A una disolución calentada a 100° de 1 g de mono benzoato-17 de androstenodiol en 25 g de ciclohexanona se agregaron 0,85 g de isopropilato de aluminio, se agitó brevemente hasta obtener la disolución clara y se calentó otros 30 minutos a 100°. Después de
25 hacer enfriar rápidamente se destiló con vapor de agua hasta que no pasó nada más, se recogió el residuo de la destilación en éter, se seccó la disolución etérea y se evaporó el éter. El residuo sólido se molió con éter de petróleo y se separó por aspiración. Se obtuvieron 0,95 g de benzoato impuro de testosterona, que en etanol presentó una rotación a $\frac{D}{\alpha} 20 = + 140^\circ$.

30 Para eliminar pequeñas porciones del material de partida se calentó la sustancia durante 4 horas a 80-90° con 1 g de anhídrido del ácido ftálico en 10 cm³ de piridina. Después de enfriar se vertió en agua, se recogió en éter, la disolución etérea, se lavó sucesivamente con ácido sulfúrico diluido y lejía diluida de sosa caústica, se seccó

1 53526 6. -



y se evaporó en éter. El residuo se recrystalizó en metanol, con lo que se obtuvieron 0,8 g de benzoato puro de testosterona con p.f. 190° y la rotación $[\alpha]_{20}^D = + 160$.

.....

1 53526¹ -



N O T A

La presente patente de Invencion, consta de las siguientes reivindicaciones:

5 1. - Un procedimiento para la obtencion de cetonas no saturadas de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno partiendo de los correspondientes alcoholes secundarios, caracterizado porque los alcoholes en forma de alcoholatos metalicos se tratan con un exceso de una cetona o de un aldehido.

10 2. - Una forma de ejecucion del procedimiento reivindicado en el punto 1, caracterizada porque la separacion de los productos de reaccion solo se verifica despues de terminada la oxidacion.

15 3. - Una forma de ejecucion del procedimiento reivindicado en los puntos 1 y 2, caracterizada porque los alcoholatos metalicos de los alcoholes que se han de oxidar se producen por reaccion de estos alcoholes con alcoholatos metalicos de otros alcoholes en la fase de oxidacion.

4. - Una forma de ejecucion del procedimiento reivindicado en los puntos 1 a 3, caracterizada porque los alcoholes se emplean para la reaccion en forma de alcoholatos de aluminio.

20 5. - Una forma de ejecucion del procedimiento reivindicado en los puntos 1 a 4, caracterizada porque como material de partida se emplean pregnenolonas.

6. - Una forma de ejecucion del procedimiento reivindicado en los puntos 1 a 4, caracterizada porque como material de partida se emplean los 17-monoesteres del androsteno-diol-3,17.

25 7. - " Procedimiento para la obtencion de cetonas no saturadas de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno " segun se describe y reivindica en esta memoria descriptiva. Consta esta descripcion de hojas foliadas y escritas a maquina por una sola de sus caras.

153526

Madrid, 27 de Junio de 1941. -