

CASE 2095/1-2/E.-
PATENTE ESPAÑOLA

MEMORIA

descriptiva sobre : " Procedimiento para la obtención de compuestos
de la serie ciclopentanopolihidrofenantrenica que contienen
en el ciclo C, oxígeno o grupos que lo contengan.-"

POR

Dr. TADEUS REICHSTEIN.-

DE

B A S E L,

Suiza.-

PATENTE DE INVENCION

Case 2095/1 + 2/E.

159242

159242

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de compuestos de la serie ciclopentanopolihidrofenantrénica que contienen "en el ciclo C, oxígeno o grupos que lo contengan".



=====

Solicitante: Dr. TADEUS REICCHSTEIN domiciliado en
Basel, Suiza.

=====

- Se ha descubierto que se puede llegar a compuestos de la serie ciclopentanopolihidrofenantrénica que contienen en el ciclo C, oxígeno o grupos que lo contengan, si se tratan compuestos de dicha serie que tienen un doble enlace de núcleo saliendo del átomo de carbono 11, con agentes capaces de dar, bajo anulación de dicho doble enlace, compuestos adicionales en que por lo menos una de las valencias, antes asociadas al doble enlace, queda ocupada por oxígeno, y haciendo eventualmente reaccionar sobre los productos así obtenidos, agentes oxidantes y/o reductores, respectivamente tales agentes que provocan una isomerización de una agrupación de óxido en la forma cetónica. Los
- 5.
 - 10.



15. productos obtenidos de esta forma se tratan a to seguido eventualmente con agentes saponificadores, esterificadores, oxidantes, reductores, halogenadores o agentes que desdoblan halogenohídrico, individualmente o en combinación y en sucesión cualquiera.

Entre otros, se obtienen los compuestos citados, no saturados en el ciclo C, partiendo de compuestos correspondientes que llevan en posición 11, o especialmente en posición 12, un grupo hidroxílico libre o sustituido, mediante desdoblamiento de dicho sustituyente, o bien partiendo de compuestos de correspondiente doble enlace en el ciclo C, pero cadena lateral más larga, mediante descomposición de cadenas laterales. Los demás ciclos del núcleo son saturados o no saturados. Asimismo las materias primas pueden estar sustituidas de cualquier manera, por ejemplo en posición 3, 7 y/o 17. Así por ejemplo se emplea ácido $\triangle_{11,12}$ -3-oxi-colénico, ácido $\triangle_{11,12}$ -3-ceto-colénico, ácido $\triangle_{11,12}$ -3,7-dioxi-colénico, ácido $\triangle_{5,6;11,12}$ -3-oxi-eoladiénico, ácido $\triangle_{5,6;11,12}$ -3-ceto-eoladiénico, $\triangle_{11,12}$ -pregneno-3,20-dión, $\triangle_{4,5;11,12}$ -pregnadieno-3,20-dión, $\triangle_{11,12}$ -sticoleno-3,17-dión, $\triangle_{4,5;11,12}$ -etiocladíénico-3,17-dión, los homólogos más reducidos de los ácidos citados, como por ejemplo: ácido $\triangle_{11,12}$ -3-oxi, respectivamente ácido $\triangle_{11,12}$ -3-ceto-sticolénico, nor-colénico o bisnor-colénico. Asimismo pueden emplearse también los derivados esterificados en los grupos hidroxílicos y/o ácidos correspondientes y compuestos análogos, no saturados en posición 9,11.

Segun experiencia, se tratan las materias primas, que tienen en el ciclo C un doble enlace, con agentes capaces de suministrar, anulando dicho doble



45. enlace, compuestos adicionales en que por lo menos una de las valencias, antes asociadas al doble enlace, quede ocupado por oxígeno. Por tanto se emplean preferentemente agentes oxidantes que son capaces de fijar sobre el doble enlace, oxígeno o grupos que lo contengan, por ejemplo peróxidos, como agua oxigenada, perácidos, óxidos metálicos, como tetróxidos de osmio o ácidos vanadínicos,
50. eventualmente en presencia de cloratos; además permanganatos, tetraacilatos de plomo, ariloxydoscilatos o un complejo de benzoato de halogenuro de plata. Pero, en lugar de los agentes oxidantes citados pueden también emplearse,
55. particularmente partiendo de compuestos 1,1,2-no saturados, ácidos hipohalogenicos, sus sales, éteres o ésteres, o bien aquellas materias que desdoblan ácido hipohalogenico en presencia de agua, como por ejemplo bromacetamida o toluolsulfocloramina.
60. Halogenohidrinas obtenidas, permiten su transformación subsiguiente en óxidos, por reacción de agentes que desdoblan halogenohídrico, así como de agentes básicos, especialmente de óxido de aluminio. En este caso se obtienen en general óxidos que son estereoisó-
65. meros hacia aquellos que pueden prepararse directamente mediante reacción de peróxido sobre las materias primas no saturadas.
70. Luego se desdoblan las agrupaciones de óxido recién introducidas, mediante agentes reductores, por ejemplo, con amalgamas, alcoholatos, como alcoholato de aluminio o magnesio, en presencia de alcoholes secundarios, con metales alcalinos y alcoholes, con hidrógeno activado en forma catalítica, por ejemplo mediante metales, y también de un modo electrolítico o bioquímico. También

159242

- 4 -



75. pueden eliminarse mediante adecuados agentes reductores, átomos de halogeno eventualmente introducidos, tales como se presentan por ejemplo en halogenohidrinas. En este caso se puede proceder, si se desea, a una transformación previa de existentes grupos hidroxílicos libres, en grupos
80. cetónicos. A este objeto se utilizan los agentes de por sí conocidos oxidantes, respectivamente los equivalentes deshidrogenadores.
- Eventualmente podrán transformarse también los grupos de óxido directamente en grupos cetónicos, efectuando
85. la transformación mediante agentes de por sí conocidos que provocan una isomerización de un óxido en la forma cetónica, por ejemplo, con ácidos diluidos acuosos o alcohólicos, respectivamente álcalis, cloruro de cinc o ácidos concentrados como ácido fosfórico al 80%.
90. Ahora bien, de esta manera se han obtenido compuestos que, en lugar del primitivo doble enlace en el ciclo C, llevan un grupo cetónico o bien uno o dos grupos hidroxílicos, libres o esterificados. Pueden someterse estos compuestos aun más a una transformación subsiguiente y
95. de un modo por sí conocido mediante esterificación, saponificación, oxidación, respectivamente deshidrogenación, reducción, halogenación, desdoblamiento de ácido o mediante combinación de estas reacciones en sucesión cualquiera. De este modo pueden transformarse directamente en cetonas,
100. por ejemplo, glicoles parcialmente esterificados, por ejemplo glicol-monoacilatos o halogenohidrinas, procediendo de un modo por sí conocido mediante tratamiento con agentes que desdoblan ácidos, como metales finamente repartidos (particularmente cinc), en diluyentes inertes,
105. respectivamente con agentes que desdoblan halogenohídricos.



Probablemente se debe la formación de dichas cetonas a la capacidad citada de isomerización de los óxidos cíclicos obtenidos en primer término.

A continuación se citarán algunos ejemplos no limitativos de la reacción antes mencionada:

EJEMPLO 1:

- 2 grs. de éster metílico ^{11,12}-colénico
 (que se puede obtener en hojuelas que funden a 56-58° C., respectivamente en agujas que funden a 61° C., por ejemplo partiendo de éster metílico del ácido 12-oxi-colénico del punto de fusión a 119-121° C., mediante benzoylación y subsiguiente desdoblamiento de ácido benzóico a 260-340° C.), se disuelven en 90 cm.cúb. de alcohol butílico terciario, agregando a la solución 40 cm.cúb. de agua. Después se adicionan 1'484 grs. (2 mol.) de bromacetamida dejando reposar la solución a oscuras. La solución adquiere al cabo de algunas horas color amarillo y tiene al día siguiente color pardo oscuro. Se descolora mediante adición de 4'36 cm.cúb. de solución de n/10-tiosulfato, evaporando la mayor cantidad del alcohol butílico en el vacío reducido, a 40° C. de temperatura de baño. Se extrae la suspensión por tres veces con éter, se lavan las soluciones etéricas con solución muy diluida de tiosulfato, solución de sosa y agua, se seca y se evapora.
110. Se disuelve el residuo así obtenido en 24 cm.cúb. de ácido acético glacial y se agregan 24 cm.cúb. de solución al 2% de ácido crómico (=480 mgrs. de CrO₃). Después de dejar reposar durante la noche se diluye la solución de color pardo-verdoso con 500 cm.cúb. de agua y se extrae por tres veces con mucho éter. Se lavan las soluciones etéricas en forma neutra, se seca y se evapora. Se disuelve el residuo en 20 cm.cúb. de ácido acético glacial y se
- 115.
- 120.
- 125.
- 130.
- 135.



- calienta con 3 grs. de polvo de cinc durante media hora en el baño maria, agitando frecuentemente. Luego se evapora en vacío hasta secar, se extrae el residuo repetidas veces con éter y se lavan las soluciones etéricas con agua, solución de sosa y agua; se seca y se evapora.
140. El producto bruto residual se disuelve en esencia de petróleo y se cromatografía a través de 90 grs. de óxido de aluminio (standardizado según Brockmann).
- 145.

- Para la elución se emplea por lo pronto esencia de petróleo y después benzol-esencia de petróleo, recuperándose primero la materia inicial no transformada y obteniendo como ulteriores fracciones cristalizadas toscos prismas que funden a 88-89° C. En esta substancia se trata de éster metílico 11-octocolénico. El giro específico asciende a $[\alpha]_D^{19} = 46'0'' \pm 1''$ (c = 2'024 en acetona). De las últimas fracciones, lavadas ulteriormente con benzol-esencia de petróleo, se puede todavía aislar éster metílico $\Delta^{9,11}$ -12-octo-colénico, el que, recristalizado en metanol funde a 88-90° C.
- 150.
- 155.

- También puede emplearse, en lugar de alcohol butílico terciario, por ejemplo, acetona como disolvente. Adiciones, como ácido acético glacial, aceleran la reacción que por lo demás puede realizarse también en fase heterogénea, por ejemplo, en éter-agua.
- 160.

EJEMPLO 2.

- 100 mgrs. de éster metílico $\Delta^{11,12}$ -colénico se hierven durante 15 minutos con 1'55 cm.cúb. de lejía de potasa cáustica al 2%, metilalcohólica, agregando 0'1 cm.cúb. de agua. Después se elimina el metanol en el vacío, se acidula la solución y se extrae por tres veces con éter. Se lavan las soluciones etéricas con agua,
- 165.

- 7 - 159242



- se seca y se evapora; se disuelve el residuo en 7 cm.cúb. de alcohol butílico terciario, adicionando a la solución 0.13 cm³ de lejía de 2n-sosa cáustica y, a gotas, lejía de n/10-sosa cáustica hasta teñirse débilmente rojo contra fenolftaleína. Después de eliminar el exceso de álcali mediante introducción de dióxido de carbono, se agrega a 0° C. una solución recién
175. filtrada, preparada a 0° C. de 0'08 cm.cúb. de bromo aproximadamente 1 cm.cúb. de agua y el sobrante de carbonato de plata, de ácido hipobromico, ácido que contiene; como se pudo comprobar en un ensayo previo, aproximadamente 3 mol. de ácido hipobromico, dejando reposar la mezcla durante 20 minutos en el
180. armario de refrigeración. No se presenta precipitación de bromo. Después de agregar algo de solución de bisulfito sódico, se acidula débilmente con ácido clorhídrico, se diluye con mucha agua y se extrae por tres veces con éter. Se lavan las soluciones etéricas con ácido clorhídrico
185. y agua, se seca, se concentra y se adiciona un exceso de solución de diazometano. Al cabo de 5 minutos se elabora del modo usual, se añaden al producto bruto 1'5 cm.cúb. de ácido acético glacial y 1'5 cm.cúb. de solución al 2% de ácido crómico y se deja reposar durante
190. 46 horas. Luego se elimina el bromo del producto de oxidación mediante 500 mgrs. de polvo de cinc en 5 cm.cúb. de ácido acético glacial, calentando durante 15 minutos en el baño maría. Se disuelve el producto bruto así obtenido en esencia de petróleo y se cromatografía
195. a través de 3 grs. de óxido de aluminio (standardizado según Brockmann), pudiendo aislar, tal como se describe en el ejemplo 1, el éster metílico 11, ceto-colénico que funde a 88-89° C.

EJEMPLO 3.

200. Se disuelven 100 mgrs. de éster metílico

159242



- 8 -

- △ 11,12-colénico en 4'5 cm.cúb. de alcohol butílico terciario y 0'5 cm.cúb. de ácido acético glacial, se adiciona una solución de 151'5 mgrs. de la sal sódica de p-toluolsulfocloramina en 2 cm.cúb. de agua y se deja reposar durante
205. 24 horas. Ahora se diluye la solución de la reacción con mucha agua, se extrae por tres veces con éter, se lava la solución etérica en forma neutra, se seca y se evapora. Se deja reposar durante la noche el residuo en 1'5 cm.cúb. de ácido acético glacial con 1'5 cm.cúb.
210. de solución al 2% de ácido crómico y se elimina el cloro del producto de oxidación elaborado mediante calentamiento durante 3/4 de hora con 500 mgrs. de polvo de cinc en 5 cm.cúb. de ácido acético glacial. El producto bruto así obtenido suministra en la cromatografía, en
215. forma análoga descrita en el ejemplo 1, el éster metílico 11-ceto-colénico que funde a 88-89° C.

- Se hidrogenan 100 mgrs. de éster metílico 11-ceto-colénico en 4 cm.cúb. de ácido acético glacial con 55'4 mgrs. de óxido de platino. Después de
220. terminar la hidrogenación se separa el platino mediante filtración, se evapora el producto de filtración en el vacío, se extrae el residuo por medio de éter y se lava de un modo neutro. La solución etérica, se seca y se evapora. El producto bruto así obtenido se recristaliza
225. primero en esencia de petróleo y después en metanol agregando un poco de agua. En este caso se obtienen agujas unidas en haces que se lavan en metanol-agua, en proporción 3 : 1, mostrando después de secar un punto de fusión a 87-88° C. El punto de fusión de la mezcla con el éster
230. cetónico se encuentra a 60-77° C. y el giro específico

159242



es: de $[\alpha]_D^{18} = + 49'8'' \pm 2''$ (c = 1'505 en acetona).

Representa un éster metílico 11-oxicolénico.

En lugar de óxido de platino y ácido acético glacial se puede también efectuar la reacción con níquel "Raney" en metanol.

235.

EJEMPLO 4.

200 mgrs. de éster metílico \triangle 11,12 -3-ceto-

colénico que funde a 122-124° C (puede obtenerse por ejemplo según solicitud de patente española nº 155.998) se

240.

disuelven en 12 cm.cúb. de butanol terciario (o en 16 cm.cúb. de acetona), mezclándolo con la solución de 140 mgrs. de N-bromacetamida en 4 cm.cúb. de agua y dejándolo reposar durante 16 horas a la temperatura del ambiente. (De la titración resulta un gasto de 1'6 mol.) Después de

245.

diluir en agua se concentra en el vacío, se extrae la suspensión con éter, se lava la solución etérica con solución de sosa y agua, se seca a través de sulfato sódico y se evapora. Luego se disuelve el residuo bruto en

4 cm.cúb. de ^{ácido} acético glacial, se agrega la solución de

250.

48 mgrs. de trióxido de cromo en 2'4 cm.cúb. de ácido acético glacial y se deja reposar durante 16 horas a 20° C. Después se evapora en el vacío a una temperatura del baño de 25-30° C. se añade agua al residuo y se extrae con éter. Se lava la solución etérica con

255.

ácido sulfúrico diluido, solución de sosa y agua, se seca a través de sulfato sódico y se evapora. Se disuelve el residuo en 4 cm.cúb. de ácido acético glacial, se agregan 150 mgrs. de polvo de cinc y se calienta durante 15 minutos, agitando, sobre el baño maria

260.

hirviendo. Luego se evapora nuevamente en el vacío, se

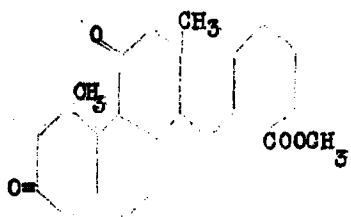
59242



agrega agua al residuo y se extrae con éter. La solución etérica, lavada con ácido clorhídrico, solución de sosa y agua y secada a través de sulfato sódico, deja al evaporarla un residuo que se disuelve en 1 cm.cúb.

- 265. de benzol absoluto, adicionando 19 cm.cúb. de esencia de petróleo y cromatografiándolo a través de 6 grs. de óxido de aluminio según el método de pasada. Los componentes susceptibles de ser eluidos con benzol-esencia de petróleo, así como los primeros componentes que pueden ser
- 270. eluidos con benzol, suministran materia prima no transformada que funde a 122° C. Los siguientes componentes que pueden eluirse con benzol suministran después de la recristalización en éter-esencia de petróleo éster metílico 3,11-dicetocolénico de la fórmula

275.



- 280. en forma de hojuelas incoloras que funden a 82-84° C. El giro específico asciende a $[\alpha]_D^{17} = + 61.7 \pm 2^\circ$ (c = 1.239 en acetona). El análisis confirma $C_{25}H_{38}O_4$. La sustancia no da con tetranitrometano ninguna coloración amarilla.

Los últimos componentes susceptibles de ser

- 285. eluidos con benzol, así como los componentes eluibles con benzol-éter, suministran desde éter-esencia de petróleo; éster metílico $\Delta^{9,11}$ - 3,12-dicetocolénico, en forma de agujas incoloras aplastadas que funden a 131.132° C.

159242



- 11 -

El análisis confirma $C_{25}H_{36}O_4$. El giro específico asciende a $[\alpha]_D^{15} = +72^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1.22$ en acetona). El espectro de absorción ultravioleta en alcohol muestra un máximo a 238 m/ μ ($\log \epsilon = 3.92$).

EJEMPLO 5.

- 1 gr. de éster metílico ^{11,12} 3-acetoxi-colé-
 295. nico que funde a 117-118° (puede obtenerse por ejemplo según solicitud de patente española nº 155.998) se disuelve en 100 cm.cúb. de acetona, se agrega la solución de 720 mgrs. de N-bromacetamida en 20 cm.cúb. de agua y se deja reposar durante 16 horas a 20° C. Luego se
 300. adiciona algo más de agua, se elimina la acetona en el vacío, se extrae el residuo mediante éter, se lava la solución etérea con solución de sosa y agua, se seca a través del sulfato sódico y se evapora. El residuo cristalino se disuelve en 5 cm.cúb. de
 305. cloroformo y 5 cm. cúb. de ácido acético glacial, se agregan 20 cm.cúb. de una solución al 2% de trióxido de cromo en ácido acético glacial y se deja reposar durante 16 horas a 20° C. Después de eliminar el ácido acético glacial en el vacío a una temperatura del baño de 30° C., se adiciona agua al residuo, se
 310. le extrae con éter, se lava la solución etérea con ácido sulfúrico diluido, solución de sosa y agua, se seca a través de sulfato sódico y se evapora. Se disuelve el residuo en 8 cm.cúb. de ácido acético glacial, se agregan
 315. 0.7 grs. de polvo de cinc y 0.5 grs. de acetato sódico y se calientan, agitando, sobre el baño maría hirviendo. Ahora se filtra, se lava ulteriormente con éter, se evapora el producto de filtración en el vacío, se adiciona agua al residuo, se extrae con éter, se lava

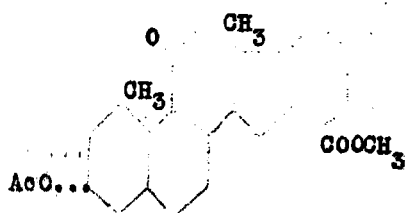
108242



320. la solución etérica con ácido clorhídrico diluido, solución de sosa y agua, se seca a través de sulfato sódico y se evapora. El residuo cristalino así obtenido funde en bruto a 90-130° C. Para la separación se cromatografía sobre 30 grs. de óxido de aluminio según el método de

325. pasada. Los componentes que pueden eluirse con esencia de petróleo, así como con benzol-esencia de petróleo (1 : 2), suministran materia prima sin transformar que funde a 117-118° C.

Los componentes que pueden eluirse con benzol-esencia de petróleo (1 : 1) así como los primeros componentes susceptibles de ser eluidos con benzol absoluto, suministran éster metílico 3-acetoxi-11-cetocolénico, de la fórmula



335.

en forma de hojuelas incoloras que funden a 132-133° (desde éster-esencia de petróleo). El giro específico asciende a $[\alpha]_D^{17} = + 67'1 \pm 2''$ ($c = 1'557$ en acetona).

Los demás componentes que pueden eluirse con benzol absoluto así como con benzol-éster, suministran, después de recristalizar en acetona éster metílico $\Delta^{9,11}$ -3-acetoxi-12-cetocolénico en forma de hojuelas incoloras que funden a 149-150° C. El giro específico asciende a

335. $[\alpha]_D^{17} = + 102'5'' \pm 2''$ ($c = 1'979$ en acetona). En el espectro ultravioleta de absorción, en solución alcohólica se encontró un máximo a 241 m μ ($\log \epsilon = 3'91$).

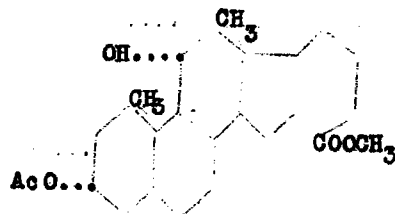


De una manera análoga pueden obtenerse del éster metílico $\triangle_{11,12}$ -3-acetoxi-colénico estereoisómero, que funde a 146-149° C (véase solicitud de patente española nº 155.998): el éster metílico 3-acetoxi-11-cetocolénico que funde a 176-178° , con el giro específico $[\alpha]_D^{17} = + 56'4'' \pm 2''$ ($c = 1'0633$ en acetona), aparte del éster metílico $\triangle_{9,11}$ -3-acetoxi-12-cetocolénico que funde a 195-196° C.

102 mgrs. de éster metílico 3-acetoxi-cetocolénico, del punto de fusión a 132-133° C., se disuelven en ácido acético glacial, hidrogenando con 74 mgrs. de óxido de platino. El acopio de gas está prácticamente terminado al cabo de 6 horas. Para mayor seguridad se agita todavía durante 24 horas.

360. Después de filtrar se evapora en el vacío, se disuelve el residuo en éter, se lava la solución etérica con solución de sosa y agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a un pequeño volumen. Al reposar cristaliza el éster metílico 3-acetoxi-11-oxi-colénico, de la fórmula

365.



370. en largas agujas que funden a 146-148° C. El giro específico asciende a $[\alpha]_D^{17} = + 70'7'' \pm 2''$ ($c = 1'018$ en acetona).

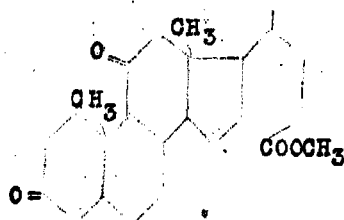
70 mgrs. de éster metílico 3-acetoxi-11-cetocolénico, del punto de fusión a 132-133° C., se hierven a contracorriente durante 1/2 hora con la solución de

375. 70 mgrs. de potasa cáustica en 4 cm.cúb. de metanol. Luego se diluye con agua, se elimina el metanol en el vacío, se



- agrega ácido clorhídrico hasta obtener reacción ácida Congo, y se extrae el ácido precipitado con éter. Se evapora la solución etérica lavada con agua y secada sobre sulfato sódico. El ácido 3-oxi-11-cetocolénico así obtenido funde en bruto a 218-223° C. 55 mgrs. del éster metílico preparado de esta forma con diazometano, se oxidan durante 16 horas con la solución de 14 mgrs. de trióxido de cromo en 1'5 cm.cúb. de ácido acético glacial. La elaboración usual
385. suministró, después de recristalización en éter, esencia de petróleo, el éster metílico 3,11-dicetocolénico que funde a 82-84° C y tiene la fórmula

390.



- También puede obtenerse el éster metílico 3,11-dicetocolénico (punto de fusión a 82-84° C.) si en lugar de los ésteres metílicos $\Delta^{11,12}$ -3-acetoxi-colénicos (punto de fusión a 117-118° C., respectivamente 146-149° C) se utilizan los correspondientes compuestos no acetilados, del punto de fusión a 100-101° C., respectivamente, 109-110° C. En tal caso y a causa del efecto oxidante de la bromacetamida,
400. en cuyo lugar pueden emplearse por lo demás también otros derivados de hipohalogenuros, se obtiene directamente el compuesto 3,11-dicetónico.

- 0'5 grs. de éster metílico 3,11-dicetocolénico se hidrogenan en 8 cm.cúb. de ácido acético glacial
405. purísimo con adición de 24 mgrs. de óxido de platino. Al cabo de 25 minutos quedan absorbidos 39'2 cm.cúb. de hidrógeno (teóricamente por cada mol. 32'3 cm.cúb.) , y



la absorción sigue solamente a paso muy lento. Se interrumpe la hidrogenación y después se filtra, se lava ulteriormente con éter y se evapora. Se disuelve el residuo en cloroformo-éter, se lava la solución con solución de sosa y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en el vacío. Separando la mezcla de reacción así obtenida, mediante digitonina, se obtiene esencialmente un éster metílico 3-oxi-11-cetocolénico que funde a 152-153° C., aparte del correspondiente compuesto estereoisómero en posición 3. El éster (punto de fusión 152-153° C.) da un 3-acetato que funde a 176-178° C., que resulta ser idéntico con el anteriormente descrito.

415. 495 mgrs. de este éster metílico 3-acetoxi-11-cetocolénico (punto de fusión a 176-178° C) se hidrogenan en 8 cm.cúb. de ácido acético glacial purísimo con 98 mgrs. de óxido de platino. Al cabo de 8 horas, la absorción de hidrogeno queda casi terminada, activándose después agitando brevemente con aire se sigue hidrogenando y se repite este tratamiento. En total se agita durante 24 horas en atmósfera de hidrógeno. Después se filtra, se lava ulteriormente con éter y se evapora el producto de filtración en el vacío. Se disuelve el residuo en mucho éter, se lava la solución con ácido clorhídrico, solución de éter y agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a un volumen reducido, separándose en esta operación cristales que se recristalizan en mucho éter. De esta manera se obtiene un éster metílico 3-acetoxi-11-colénico que funde a 139-140° C. y muestra el giro específico

425. $[\alpha]_D^{20} = + 50.02 \pm 2^{\circ}$ (c = 0.992 en acetona) que resulta estereoisómero con el compuesto antes descrito.

EJEMPLO 6.

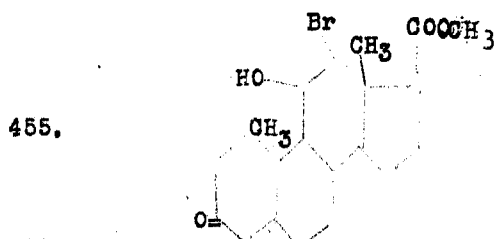
a) 200 mgrs. de éster metílico \triangle 11,12 -3-ceto-

159249



- 16 -

- etiocolénico (punto de fusión a 137-139° C.) obtenido por
440. ejemplo segun solicitud de patente española nº 155.998, o bien mediante energética oxidación con ácido crómico de un éster 11,12-dibromo-3-aciloxicolénico, eliminación de bromo, saponificación, aislamiento del etio-ácido, en forma de por sí conocida, como éster metílico y oxidación, respectivamente des-
445. hidrogenación en posición 3, se disuelven en 16 cm.cúb. de acetona, se agrega la solución de 160 mgrs. de N-bromacetamida en 4 cm.cúb. de agua y se deja reposar durante 16 horas a la temperatura del ambiente. Después de añadir algo de agua, se elimina la acetona en el vacío, se extrae el residuo con éter,
450. se lava la solución etérea con solución de sosa y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo dá, recristalizado en éter-esencia de petróleo, la halogenohidrina (punto de fusión a 190-192° C.) de la fórmula:



- b) 55 mgrs. de los cristales, de punto de fusión a 190-192° C., se disuelven en 2 cm.cúb. de ácido acético glacial, agregando la solución de 13 mgrs. de trióxido de cromo en 0'65 cm.cúb. de ácido acético glacial;
460. se deja reposar durante 16 horas a la temperatura del ambiente. Después se evapora en el vacío a 30° , se adiciona agua al residuo, se extrae con éter, se lava la solución etérea con ácido sulfúrico diluido, solución de
465. sosa y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo suministra, desde éter-esencia de petróleo ,

159249

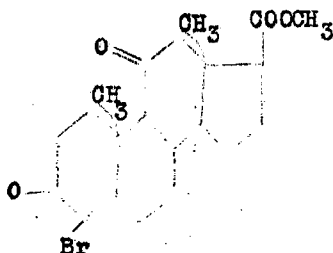
- 18 -



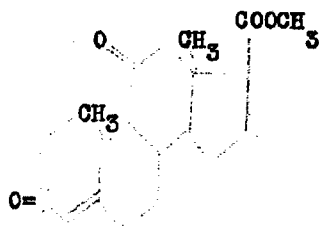
El giro específico de este último compuesto asciende a
 $[\alpha]_D^{14} = +91'1'' \pm 2''$ ($c = 1'031$ en acetona). La solución
 495. alcohólica muestra en el espectro de absorción ultravioleta
 una fuerte absorción selectiva con un máximo a $239'5 \text{ m}\mu$
 ($\log \epsilon = 4'0$).

d) 30 mgrs. del éster metílico 3,11-diceto-eti-
 colénico (punto de fusión a $186-190^\circ \text{ C.}$) se disuelven en
 500. ácido acético glacial, agregando paulatinamente $0'2$
 cm.cúb. de una solución de bromo-ácido acético glacial
 preparada mediante mezcla de $0'1$ cm.cúb. de bromo con
 $3'84$ cm.cúb. de ácido acético glacial. Después de haber
 quedado descolorido, se evapora en el vacío y los
 505. cristales que se forman son lavados con algo de éter.
 El producto así obtenido (punto de fusión a $185-193^\circ \text{ C.}$) tiene
 la fórmula:

510.



e) Este producto se hierve con piridina a contra-
 corriente. Después se evapora en el vacío, se disuelve el
 515. residuo en éter, se lava la solución con ácido clorhídrico
 diluido, solución de sosa y agua, se seca sobre sulfato
 sódico y se evapora. Se cromatografía el residuo según el
 método de pasada, suministrando los componentes, que pueden
 eluirse con benzol-éter, en la recristalización desde
 520. éter, el éster de la fórmula:

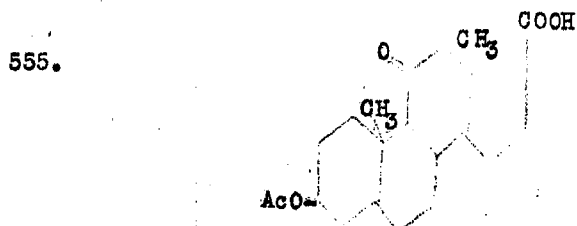


525. que funde a 174-177° C. La prueba de mezcla con el éster ácido, obtenido de corticoesterón, mediante oxidación con ácido crómico y subsiguiente metilación, ester que funde a 177-181° C., no facilita ninguna reducción del punto de fusión.
530. f) 1'1 grs. de éster metílico 3,11-diceto-etio-
colónico (punto de fusión a 186-190° C.) se hidrogenan en
16 cm.cúb. de ácido acético purísimo con 30 mgrs. de
óxido de platino. Al principio la absorción de gas es muy
rápida, cesando casi por completo después de 30 minutos,
535. interrumpiéndose la hidrogenación. Se filtra, se procede a
un lavado ulterior con éter, se evapora el producto de
filtración en el vacío, se disuelve el residuo en éter, se
lava la solución con ácido clorhídrico diluido, solución de
sosa y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a un
540. volumen reducido. Al hervir se forman cristales de un éster
metílico 3-oxi-11-ceto-etio-colónico, en forma de hojuelas
alargadas que funden a 170-174° C. Separando las lejías
madres se obtiene otra cantidad más de dicho éster que
funde a 170-174° C., aparte del correspondiente compuesto
545. estereoisómero en posición 3, que funde a 157-159° C.

Por medio de acetilación se obtienen los
correspondientes ésteres metílicos estereoisómeros 3-acetoxi-
11-ceto-etio-colónicos (punto de fusión a 129-131, respecti-



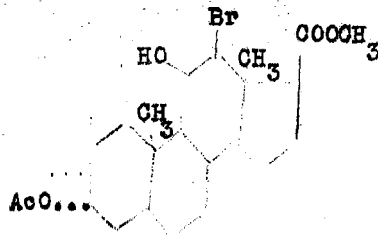
vamente 148-151° C; véase ejemplo 7). El compuesto que
 550. funde a 129-131° C. puede saponificarse para obtener ácido
 3-oxi-11-ceto-etioicolénico libre (punto de fusión a 204-207° C)
 que suministra mediante acetilación un ácido 3-acetoxi-11-
 ceto-etioicolénico, del punto de fusión a 110-112° C y de
 la fórmula:



EJEMPLO 7.

- a) 215 mgrs. del éster metílico \triangle ^{11,12} -3-ace-
 560. toxi-etioicolénico que funde a 99-100° C (obtenido por ejemplo,
 mediante oxidación enérgica con ácido crómico de un éster
 11,12-dibromo-3-acetoxi-colénico, eliminación del bromo
 y aislamiento de etioácido, en forma de por sí conocida,
 formando éster metílico) se disuelven en 15 cm.cúb. de
 565. acetona, agregando la solución de 150 mgrs. de bromacetamida
 en 4 cm.cúb. de agua, dejándolo reposar durante 16 horas
 a la temperatura del ambiente. Después se diluye con agua,
 se evapora la acetona en el vacío y se extrae el residuo
 con éter. La solución etérea lavada con solución de sosa y
 570. agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El
 producto bruto residual se recristaliza en éter. Se forma
 la halogenohidrina de la fórmula :

575.

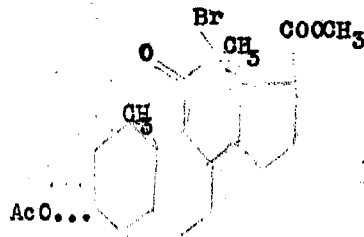


que funde a 218-222° C.

580

b) 110 mgrs. de este oxibromuro cristalizado se disuelven en poco cloroformo, se agrega la solución de 40 mgrs. de trióxido de cromo en 2 cm.cúb. de ácido acético glacial y se deja reposar a la temperatura del ambiente durante 16 horas. La elaboración usual suministra el ceto-bromuro cristalizado (punto de fusión a 184-189° C.) que tiene la fórmula

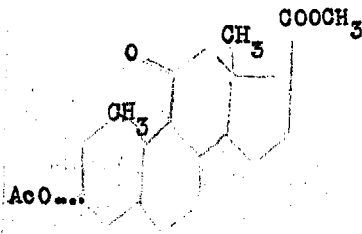
585.



590.

c) 90 mgrs. de este cetobromuro se agitan con 250 mgrs. de polvo de cinc y 50 mgrs. de acetato sódico durante 15 minutos en ácido acético glacial sobre el baño maría hirviendo. La elaboración suministra el éster metílico 3-acetoxi-11-ceto-etiocolénico, de la fórmula

595.



159249



que funde a 148-151° C. Giro específico $[\alpha]_D^{17} = + 98.1 \pm 2^\circ$ (c = 1.386 en acetona). Mediante saponificación con ácido clorhídrico metilalcohólico al 1% se obtiene el correspondiente éster metílico 3-oxi-11-ceto-etioicolénico libre

600. que se deja transformar mediante oxidación con trióxido crómico en el éster metílico 3,11-diceto-etioicolénico (punto de fusión a 186-190° C.) descrito en el ejemplo 6 bajo el apartado c).

De las lejías madres de a) puede obtenerse, después de oxidación y eliminación del bromo, el éster metílico $\triangle_{9,11}$ -3-acetoxi-12-ceto-etioicolénico que funde a 157-160° C.

EJEMPLO 8.-

610. 668 mgrs. de éster metílico $\triangle_{11,12}$ -colénico, que funde a 59-61° C., (obtenido por ejemplo partiendo de éster metílico 12-oxi-colénico, del punto de fusión a 120-121° C., mediante saponificación, subsiguiente descomposición térmica en el vacío a 240-300° C y ulterior metilación), se mezclan con la solución de 745 mgrs. de ácido perbenzóico en 40

615. cm.cúb. de cloroformo, dejando reposar durante 12 horas a la temperatura del ambiente. Luego se evapora el cloroformo en el vacío, se disuelve el residuo en éter, se lava la solución con solución de sosa y agua, se seca sobre sulfato sódico, se concentra fuertemente y se agrega pentano,

620. presentándose abundante cristalización. Después de separar por succión, lavar con pentano y secar se obtiene el éster metílico 11,12-oxidocolénico que funde a 96-97° C. Recristalizado en metanol funde en forma pura a 97-98° C. Mediante saponificación con solución metanólica

625. de carbonato potásico se llega al ácido 11,12-oxidocolénico que funde a 155-157° C.

159242



De un modo análogo, con el éster metílico $\triangle_{11,12}$ -3-acetoxi-colénico (punto de fusión a 117-118° C) se obtiene el éster metílico 11,12-óxido-3-acetoxi-colénico. Partiendo de un ácido $\triangle_{9,11}$ -3-oxicolénico esterificado, como éster metílico $\triangle_{9,11}$ -3-acetoxi-colénico (por ejemplo obtenido mediante reducción de éster metílico $\triangle_{9,11}$ -3-oxi-12-cetocolénico (punto de fusión a 75-77° C., respectivamente 85-88° C.) con hidrazina y etilato sódico) se pueden obtener los correspondientes 9,11-óxido compuestos. Los mencionados óxido-compuestos permiten un desdoblamiento reductivo, en forma de por sí conocida, pudiendo proceder a la subsiguiente oxidación a cetonas, o bien isomerizarlos directamente obteniendo cetonas.

EJEMPLO 9.

640. 240'7 mgrs. de ácido $\triangle_{11,12}$ -3-ceto-colénico (que puede obtenerse partiendo del éster metílico $\triangle_{11,12}$ -3-ceto-colénico, del punto de fusión a 122-124° C., mediante saponificación con lejía de sosa cáustica al 2% metilalcohólica), se disuelven en 6 cm.cúb. de piridina resistente a permanganato, agregando 6'50 cm.cúb. de lejía de n/10-sosa cáustica, así que la solución llegue a ser justamente de reacción débilmente alcalina contra fenolftaleína. Después se agrega dentro de 2 horas la solución de 102'2 mgrs. de permanganato potásico (= 1 mol. en 15 cm.cúb,

645. de agua en 8 porciones, dejando finalmente reposar la mezcla de reacción durante 2 horas y media. Luego se separa el precipitado mediante filtración y se lava con piridina-agua: se acidula el producto claro de filtración, enfriando con hielo, mediante ácido clorhídrico, separando

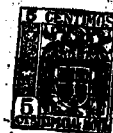
655. el precipitado por succión y lavando concienzudamente con agua. Luego se disuelve este precipitado en éter, se lava la solución etérea nuevamente con agua, se seca, se



- concentra fuertemente y se agrega solución de diazometano en exceso. Al cabo de 5 minutos se elabora en la forma usual
660. y se obtiene un producto bruto que se disuelve en esencia de petróleo y se cromatografía sobre 6'3 grs. de óxido de aluminio (standardizado según Brockmann). De esta manera se obtienen, aparte de materia prima no transformada, fracciones que, recristalizadas en éter-esencia de petróleo y luego en
665. metanol-agua, suministran hujuelas que funden a 105-107'5^o U. (después de fuerte contracción). Resulta el $\frac{[M]_D^{15}}{c} = + 63'42 \pm 2^{\circ}$ (c = 1'372 en metanol). Esta sustancia resulta ser un éster metílico 3-ceto-11,12-dioxi-colénico.

EJEMPLO 10.

670. 1'3 grs. de éster metílico $\triangle_{11,12}$ -colénico (punto de fusión a 59-61^o C.) se disuelven en 50 cm.cúb. de éter absoluto, se agrega la solución de 1 gr. de tetróxido de osmio en 50 cm.cúb. de éter absoluto y se deja reposar durante 3 días a la temperatura del ambiente. Luego se
675. evapora la solución oscura, primero en el baño maría y después en el vacío. Ahora se disuelve el residuo en 10 cm.cúb. de bencol y 50 cm.cúb. de alcohol, se agrega a la solución caliente así obtenida una solución caliente de 2 grs. de hidróxido potásico y 2 grs. de sulfito sódico
680. cristalizado en 12 cm.cúb. de agua, hirviendo la mezcla a contracorriente durante 3 horas. Después se agrega, con objeto de separar mejor los copos, todavía la mezcla filtrada de 2 cm.cúb. de solución saturada, acuosa, de sal común con 8 cm.cúb. de alcohol y se sigue hirviendo durante
685. otra hora más, dejando destilar el bencol reemplazándolo por alcohol saturado de sal común. Luego se filtra en caliente y se lava, hasta agotar, con alcohol caliente saturado de sal común.



Los productos alcalinos de filtración, que

- 690. todo lo más deben tener color amarillento, se adicionan, después de agregar agua para evitar espuma, con ácido acético hasta obtener una reacción débilmente ácida de papel tornasol, librándolos después en el vacío por completo del alcohol. Luego se adiciona ácido clorhídrico hasta obtener reacción
- 695. ácida Congo y se extrae con éter. Las soluciones etéricas lavadas con algo de agua, se secan sobre sulfato sódico, agregando solución etérica de diazometano hasta obtener una coloración amarilla permanente. Después de 10 minutos se lava con ácido clorhídrico acuoso, solución de sosa y agua,
- 700. se seca sobre sulfato sódico y se evapora. queda un residuo pardo claro que se solidifica al cabo de algunas horas en forma cristalina.

Para su purificación se disuelve en benzol, se agrega el cuádruple volumen de esencia de petróleo, filtrando

- 705. a través de una columna, preparada con esencia de petróleo, de 30 grs. de óxido de aluminio. Los productos de filtración obtenidos con benzol-esencia de petróleo (1 : 1), así como particularmente los obtenidos con benzol absoluto, suministran al evaporarlos residuos que cristalizan, en poco éter
- 740. absoluto con esencia de petróleo, en agujas incoloras del punto de fusión a 83-85°C, respectivamente en agujas toscas puntiagudas, unidas en haces, que funden a 103-104° C. se trata de un éster metílico 11,12-dióxi-colénico que forma isómeros en cristales. El giro específico de un
- 745. preparado que funde a 83-85° C asciende a: $[\alpha]_D^{16} = + 11,30 \pm 1^{\circ}$ (c = 1'86 en metanol). un preparado que funde a 103-104° C. muestra un giro específico de $[\alpha]_D^{15} = + 12'2 \pm 1^{\circ}$ (c = 1'973 en metanol).

Ambos preparados resultan ser no idénticos

- 750. con un éster metílico 11,12-dioxi-colénico probablemente



estereoisómero, que fué obtenido partiendo de ácido $\Delta^{11,12}$ -colénico mediante tratamiento con permanganato potásico y subsecuente metilación, en forma análoga como se describió en el ejemplo 9.

755. 30 mgrs. de éster metílico 11,12-dioxi-colénico (punto de fusión a 83-85° C., respectivamente a 103-104° C.) se hierven con la solución de 8 mgrs. de hidróxido potásico en 0'5 cm.cúb. de metanol durante 15 minutos. Después se agrega algo de agua, se elimina el metanol en el vacío y,

760. después de adicionar ácido clorhídrico, se extrae con éter, La solución etérica es lavada con agua, se seca sobre sulfato sódico, se concentra fuertemente y se agrega pentano. El ácido 11,12-dioxi-colénico libre así obtenido cristaliza en pequeñas agujas, unidas en drusas compactas, fundiendo a 211-214° C.

770. 100 mgrs. del éster metílico 11,12-dioxi-colénico (punto de fusión a 83-85° C., respectivamente a 103-104° C.) se hierven durante 8 horas a contracorriente con 0'6 cm.cúb. de anhídrido acético y 1 cm.cúb. de piridina. Después se evapora en el vacío, se disuelve el residuo en éter, se lava la solución etérica con ácido clorhídrico, solución de sosa y agua, se seca con sulfato sódico y se evapora. El residuo suministra, recristalizado en metanol, éster metílico 11,12-diacetoxi-colénico- en forma de bastoncillos incoloros que funden a 108-110° C. $[\alpha]_D^{15} = + 1'5 \pm 1^2$ (c = 1'94 en acetona.

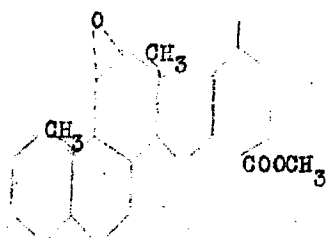
EJEMPLO 11.

780. 300 mgrs. de éster metílico $\Delta^{11,12}$ -colénico se disuelven en 60 cm.cúb. de acetona, se agrega la solución de 222 mgrs. de bromacetamida (= 2 mol.) y se deja reposar durante 16 horas a la temperatura del ambiente. Se elimina la acetona en el vacío, se adiciona agua al residuo y se



785. extrae con éter. La solución etérica se lava con solución de sosa y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se trata el residuo con óxido de aluminio en una columna utilizada para cromatografía. Primero queda eluido con esencia de petróleo un dibromuro que funde a 101'5-103'5^o C. Los demás componentes separados por medio de esencia de petróleo y esencia de petróleo-benzol (3 : 7) suministran al 790. recristalizarlos en metanol-agua, el α -óxido, que funde a 64'5-65'5^o C. y tienen la fórmula

795.



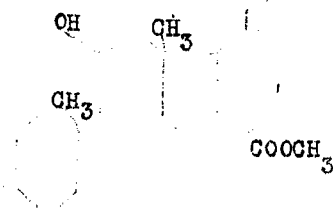
- Los demás productos de elución contienen probablemente el éster metílico 9,11-dibromo-12-oxicolénico, puesto que la eliminación de bromo en este producto, mediante polvo de cinc, y la subsiguiente oxidación con ácido crómico 800. suministran el éster metílico $\Delta^{9,11}$ -12-cetocolénico.

- Puede también obtenerse el mismo α -óxido tratando el producto bruto de la reacción de la bromacetamida con polvo de cinc o bien con agentes que desdoblan halogenohídrico. 805.

- 86 mgrs. del α -óxido descrito (punto de fusión a 64'5-65'5^o C.) se disuelven en 3 cm.cúb. de metanol, se agrega la cantidad de catalizador Raney obtenida de 300 mgrs. de aleación y se hidrogena en un autoclave giratorio, a 120 atmósferas y a 100^o C., durante 2 horas y media. Después de filtrar se evapora la solución de 810. reacción, se disuelve el residuo en éter y se lava la solución etérica con solución de sosa y agua, se seca



- sobre sulfato sódico y se evapora. Se cromatografía el residuo en óxido de aluminio. Los componentes susceptibles de elución cristalizan en metanol y suministran así una pequeña cantidad de éster metílico colénico. Ahora se procede a eluir, con mezclas de benzol-esencia de petróleo, de la concentración (1 : 9) - (3 : 7), el éster metílico
815. 11-oxicolénico que ya se describió en el ejemplo 3 y que funde a 87-88° C. Tiene la fórmula



825. Durante la oxidación con ácido crómico en ácido acético glacial se obtiene, con un rendimiento casi cuantitativo, el éster metílico 11-cetocolénico que funde a 88° C.

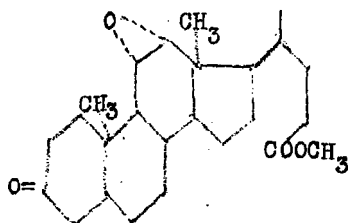
EJEMPLO 12.

- 500 mgrs. de éster metílico \triangle 11,12-3-cetocolénico (punto de fusión a 120-122° C.) se disuelven en 40 cm.cúb. de acetona, se agrega la solución de 350 mgrs. de bromacetamida (= 2 mol.) en 10 cm.cúb. de agua y se deja reposar durante 16 horas a la temperatura del ambiente. Después de la adición de agua, se elimina la acetona en el vacío y se extrae el residuo con éter.
830. Se lava la solución etérea con solución diluida de sosa y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se cromatografía el residuo en 20 grs. de óxido de aluminio. Los componentes susceptibles de ser eluidos con benzol, así como con benzol-éter (50 : 1), suministran el
835. 840.



éster metílico 3-ceto-11,12-dibromo colénico, en forma de agujas incoloras (en éter-esencia de petróleo) que funden a 136-138° C. De ello puede recuperarse la materia prima mediante eliminación de bromo. Otras fracciones eluidas con mezclas de benzol-éter, de proporciones crecientes de éter, así como eluidas con éter puro, suministran al recristalizar en esencia de petróleo el éster metílico 11,12- α -óxido-3-cetocolénico que funde a 122-124° C. y tiene la fórmula

850.



Los otros componentes, susceptibles de ser eluidos con éter-metanol (9 : 1), suministran en la oxidación con ácido crómico y eliminación del bromo con polvo de cinc, al éster metílico $\Delta^{9,11}$ -3,12-dicetocolénico.

Con el óxido descrito se obtiene en la hidrogenación un producto de reducción que, después de acetilación con anhídrido acético y piridina a la temperatura del ambiente, suministra aparte del éster metílico 3-acetoxi-11-oxicolénico (punto de fusión a 146-148° C.) todavía el éster estereoisómero en posición 3 que funde a 141-142° C. y tiene un $[\alpha]_D^{20} = + 50^\circ$ (acetona).

EJEMPLO 13.

a) 650 mgrs. de $\Delta^{11,12}$ -pregneno-3,20-dión, que funde a 131-133° C. (puede obtenerse por ejemplo partiendo de pregneno-12-ol-3,20-dion que funde a 182-184°, mediante benzilación y subsiguiente desdoblamiento de ácido benzóico), se disuelven en 100 cm.cúb. de acetona, se agregan 0'6 grs.

159242

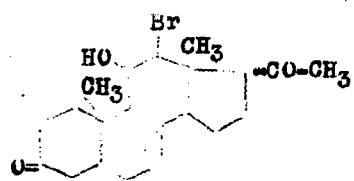


870. de N-bromacetamida y 40 cm.cúb. de agua, dejando reposar durante 15 horas a 20° C. La solución, sin coloración al principio, se pone al cabo de unas horas amarilla, pero vuelve a ser nuevamente descolorida al cabo de 15 horas. Después de agregar algo de agua se elimina la acetona en el vacío, pegándose la mayor cantidad del material orgánico

87b. en forma de masa resinosa en las paredes de la retorta. Se vierte el agua y se lava la resina otra vez con poca agua fresca. Las aguas de lavado vertidas son extraídas por dos veces con mucho éter, adicionando a la misma resina algo de éter absoluto, quedando amplias cantidades de

880. cristales sin disolver que se separan por succión, se los lava bien con éter y se seca en el vacío. Son en su mayoría plaquitas triangulares, incoloras, que funden a unos 235-245° C., descomponiéndose. Representan la halogenohidrina de la fórmula

88b.



b) 420 mgrs. de esta halogenohidrazina

890. cristalizada se diluyen en 25 cm.cúb. de cloroformo que esté en lo posible libre de alcohol, se agregan 10 cm.cúb. de ácido acético glacial purísimo y después 5 cm.cúb. de una solución al 2% de trióxido crómico-ácido acético glacial (= 100 mgrs. de CrO₃), dejándolo reposar durante 2 horas a

895. la temperatura del ambiente. Después se elimina en lo posible el cloroformo en el vacío a 20° C. de temperatura de baño, se agregan al residuo 10 cm.cúb. de ácido acético

159242



- 31 - al 2%

900. glacial y 2'5 cm.cúb. de una solución/de ácido crómico, dejando nuevamente reposar a 20° C. Si al cabo de 3 horas ya no se puede comprobar ningún ácido crómico libre, se adicionan otra vez 2'5 cm.cúb. de solución al 2%, repitiendo esta operación tantas veces hasta que, después de reposar durante 3 horas, se puede comprobar indudablemente la existencia 905. de ácido crómico. En total son necesarios unos 21 cm.cúb. de solución al 2% (= 420 mgrs. de CrO_3). Con la elaboración usual se obtiene el 12-bromo-pregneno-3,11,20-trión en forma de plaquitas incoloras que funden a 176-184° C.

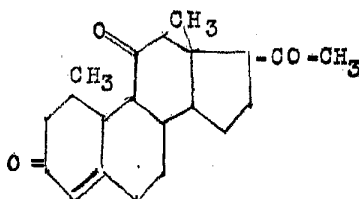
910. c) 240 mgrs. de este cetobromuro se disuelven en 10 cm.cúb. de ácido acético glacial, se agregan 400 mgrs. de polvo de cinc y se calientan, moviendo constantemente, durante 15 minutos a 80° C. Mediante filtración, concentración del producto filtrado en el vacío, adición de agua y extracción con éter, se obtienen el pregneno-3,11,20-trión 915. en forma de agujas unidas en drusas, fundiendo a 154-156° C.

Las lejías madres de la fase a) de la reacción se oxidan en forma análoga como en b) y se elimina el bromo del producto de oxidación y de las lejías madres de la fase b) de reacción. De este modo, aparte de otra cantidad más 920. de pregneno-3,11,20-trión, se obtiene entre otros algo de $\Delta^{9,11}$ -pregneno-3,12,20-trión, con un punto de fusión a 184-186° C.

925. d) 66 mgrs. de pregneno-3,11,20-trion se disuelven en 2 cm.cúb. de ácido acético glacial purísimo, agregando una pequeña gota de solución de bromhídrico-ácido acético glacial y, moviendo la solución de 31'4 mgrs. de bromo en 1 cm.cúb. de ácido acético glacial, casi instantáneamente absorbido. Después de haberse descolorido, se evapora en el vacío a 20° C. de temperatura de baño



930. hasta secar, se agrega al residuo un poco de éter y se vuelve a secar bien en el vacío. Después de nueva absorción en éter absoluto se separan pronto agujas reunidas en drusas que, después del lavado con éter, funden a 158-160° C. Representan el 4-bromo-pregnano-3,11,20-trión.
935. a) 127 mgrs. de dicho bromuro se hierven, a contracorriente durante 6 horas, con 2 cm.cúb. de piridina absoluta. Después de evaporar en el vacío, se disuelve el residuo en éter, se lava la solución con ácido clorhídrico diluido y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora.
940. Ahora se destila en la retorta molecular en el alto vacío, a 170° C. de temperatura de baño. El producto de destilación cristaliza en éter. Para una ulterior purificación se cromatografían los granitos así obtenidos sobre una pequeña columna de 1 gr. de óxido de aluminio. Los primeros
945. componentes susceptibles de ser eluidos con benzol-esencia de petróleo (1 : 4) dan todavía cristales impuros. Los demás componentes, que pueden ser eluidos con benzol-esencia de petróleo, así como con benzol absoluto, suministran, al recrystalizar en éter, bastoncillos incoloros que funden
950. a 173-175° C. $[\alpha]_D^{18} = +243.5^{\circ} \pm 6^{\circ}$; $[\alpha]_{5461}^{18} = +283^{\circ} \pm 6^{\circ}$ ($c = 0.382$ en acetona). El 11-ceto-progesterón, obtenido de corticosterón (Helv.Chim. Acta, tomo 23, pág.684, 1940 de la fórmula



955.

muestra en las mismas condiciones idéntico punto de fusión y el mismo giro específico. El ensayo de mezcla no produce ninguna depresión.

159242



EJEMPLO 14.

960. La preparación de la materia prima utilizada en este ejemplo puede efectuarse según el procedimiento descrito en la solicitud de patente española 155.996, o bien igualmente de la siguiente manera: éster metílico ¹¹-3-oxi-etiocolénico se saponifica, se somete a acetilación, se transforma con
965. cloruro tionílico en cloruro ácido y se pone éste en reacción con solución etérica en exceso de diazometano. La diazocetona bruta acetilada se saponifica con lejía de sosa cáustica metilalcohólica a la temperatura del ambiente y se transforma la oxi-diazocetona así obtenida mediante
970. calentamiento con ácido acético glacial, en ¹¹-21-acetoxi-pregнено-3-ol-20-on. Este se transforma, mediante ebullición con benzol acetona y fenolato de aluminio, o bien mediante reposo con aproximadamente la cantidad calculada de ácido crómico en ácido acético glacial, obteniendo el
975. ¹¹-21-acetoxi-pregнено-3,20-dión, que puede purificarse mediante cromatografía, respectivamente recristalización en éter. Pero, para la siguiente reacción pueden emplearse también productos con puntos de fusión no tan exactamente determinados.
980. 1 parte de este ¹¹-21-acetoxi-pregнено-3,20-dión se disuelve en 25 partes de acetona, se agrega la solución de 0.75 partes de N-bromacetamida en 6 partes de agua y se deja reposar durante 16 horas a la temperatura del ambiente. Luego se añaden todavía unas 6 partes de
985. agua, se elimina la acetona en el vacío, extrayendo el residuo repetidas veces con éter. La solución etérica, lavada con agua y solución de sosa, es secada y evaporada. El residuo cristalino se disuelve en 18 partes de ácido acético glacial purísimo; se agregan 18 partes de solución al



990. 2% de trióxido crómico y se deja reposar durante 16 horas a 18 grados. Después se agregan nuevamente 2 partes de solución al 2% de trióxido crómico, repitiendo esta operación tantas veces hasta que, después de reposar durante 5 horas, resulta aun posible comprobar algo de ácido crómico en una prueba de la solución de reacción.
995. Después se concentra en el vacío, a 30° C de temperatura de baño, hasta obtener un pequeño volumen, se adiciona agua y se extrae con éter. Se agregan a la solución etérea 0'6 partes de polvo de cinc y 0'5 partes de acetato sódico anhidro, moviendo, se concentra fuertemente y se agregan después 3 partes de ácido acético glacial. Todo ello se calienta moviendo ^{durante} 15 minutos sobre el baño maria hirviendo. Después se filtra, se lava ulteriormente con éter, se evapora el producto de filtración en el vacío, se adiciona agua al residuo y se extrae con mucho éter. La solución etérea, lavada con ácido clorhídrico diluido, solución de sosa y agua, y secada sobre sulfato sódico, suministra 0'9 - 1 parte de un producto bruto que se purifica mediante cromatografía. Especialmente los componentes que pueden eluirse con benzol absoluto cristalizan en éter- esencia de petróleo en forma de agujas incoloras que funden a 152-154° C. El producto muestra el giro específico $[\alpha]_D^{22} = + 107'$ (acetona) y tiene la fórmula $C_{23}H_{32}O_5$, reduciendo rápidamente y fuerte una solución alcalina de diamina de plata, a la temperatura del ambiente. Se trata del
1015. 21-acetoxi-pregneno-3,11,20-trión.
- El mismo compuesto puede obtenerse de Δ^{11} -21-acetoxi-pregneno-3-ol-20-on (por su parte preparado de ácido Δ^{11} -3-acetoxi-etiocolénico a través del cloruro y la diazocetona), poniendo este directamente en reacción con 3 mol. de bromacetamida, oxidando y eliminando el bromo. Lo más fácil resulta en este caso partir de la mezcla de
- 1020.

REPRODUCCION
POR DERECHO DEL ORIGINAL

159242



- 35 -

los compuestos isómeros en posición 3, tal como se obtiene del producto que se forma en la reducción del éster 3-cetónico.

- Mezclando 10 partes de bromo con 394 partes de ácido acético glacial, se prepara una solución n-bromica; además se disuelven 9'6 partes del producto que funde a 152-154° C. en 50 partes de ácido acético glacial agregando por lo pronto 2 gotas de la solución de bromo antes citada. Al cabo de unos minutos se produce repentinamente descoloración y entonces se agrega, moviendo, todavía paulatinamente 48 partes de la solución de bromo que se descolora casi instantáneamente. Después de evaporar en el vacío a 25° C. de temperatura del baño, se produce cristalización. Los cristales incoloros, lavados con éter, funden a 180-185° C.
1035. Representan el acetato 4-bromo-pregneno-3,11,20-trión-21-ol.
- Este bromuro se hierve durante 5 horas, a contracorriente, con 100 partes de piridina absoluta. Después de evaporar en el vacío se disuelve el residuo en mucho éter; se lava la solución etérica con poco ácido clorhídrico diluido, solución de sosa y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se purifica el residuo mediante cromatografía a través de una columna de óxido de aluminio, resultando de los primeros componentes que pueden eluirse en benzol, cristales que funden a punto bajo y de contornos poco claros. Las demás fracciones, que pueden eluirse con benzol, así como con benzol-éter, dan después de dos recrystalizaciones en acetona-éter, agujas incoloras que funden a 175-178° C. y muestran un giro específico $[\alpha]_D^{22} = +211 \pm 3^\circ$ (c = 0'676 en acetona). Se trata del acetato 4 - pregneno-3,11,20-trión-21-ol (acetato dehidro-corticosterón). Una prueba purísima de este producto natural funde en las mismas condiciones a 177-179° C.,
- 1030.
- 1040.
- 1085.
- 1050.

159242

- 36 -



no dá depresión alguna del punto de fusión con el producto de síntesis y muestra el mismo giro específico.

1055.

Mediante saponificación con ácido clorhídrico metilalcohólico o con solución acuosa metilalcohólica de bicarbonato potásico, se obtiene el dehidro-corticosterón libre que funde a 174-180° C. Dicho producto permite la subsiguiente transformación en forma de por sí conocida, en

1060.

ésteres cualesquiera, por ejemplo el propionato, palmitato, succinato, los butiratos, fosfatos o ésteres de ácido carbónico.

N O T A

1065.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento; así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no altere su principio fundamental. También se hace constar que dicho invento corresponde a una patente presentada en Suiza con fecha 25 de abril de 1942 nº 72.081, acogéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención por veinte años en España: "Procedimiento para la

1070

1075.

obtención de compuestos de la serie ciclopentanopolihidrofenantrénica que contienen en el ciclo C, oxígeno o grupos que lo contengan": caracterizándose por lo siguiente:

1080.

1º . = Procedimiento para la obtención de compuestos de la serie ciclopentanopolihidrofenantrénica que contienen en el ciclo C, oxígeno o grupos que lo contengan, caracterizándose porque se tratan compuestos de dicha serie que tienen un doble enlace de núcleo saliendo del átomo de carbono 11, con agentes capaces de dar, bajo anulación de dicho doble enlace,



- compuestos adicionales en que por lo menos una de las
1085. valencias antes asociadas al doble enlace, queda ocupada por oxígeno, y haciendo eventualmente reaccionar sobre los productos así obtenidos, agentes oxidantes y/o reductores, respectivamente tales agentes que provocan una isomerización de una agrupación de óxido en la forma cetónica.
1090. 2º.- Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque se emplean como materias primas compuestos de la serie ciclopentanopolihidrofenantrénica que contienen en posición 11,12 un doble enlace.
1095. 3º.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se emplean como agentes capaces de dar, bajo anulación del doble enlace, compuestos adicionales en que por lo menos una de las valencias antes asociadas al doble enlace, queda ocupada por oxígeno, así como ácidos hipohalógenos, sus sales, éteres o ésteres, o bien aquellas
1100. sustancias que ceden en presencia de agua, ácidos hipohalógenos.
1105. 4º.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se tratan los productos obtenidos subsiguientemente con agentes saponificadores, esterificadores, oxidantes, reductores, halogenizadores o desdobladores de ácido sueltos o en combinación, y en sucesión cualquiera.
1110. "Procedimiento para la obtención de compuestos de la serie ciclopentanopolihidrofenantrénica que contienen en el ciclo C, oxígeno o grupos que lo contengan"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de treinta y siete hojas escritas por una sola cara.

Madrid 11 de noviembre de 1942

Dr. TADEUS REICHSTEIN
Por Poder de J. GÓMEZ ACEBO