

PATENTE DE INVENCION

Giba. Case 2087/E

159488

MALE RESOLUCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL



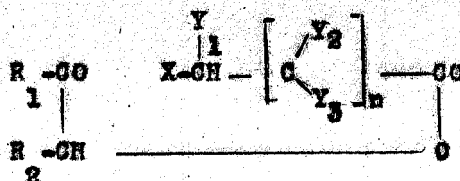
MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

" Procedimiento para la obtención de lactonas "

Solicitantes: SOCIEDAD PARA LA INDUSTRIA QUIMICA EN BASILEA;
(GESELLSCHAFT FÜR CHEMISCHE INDUSTRIE IN BASEL),
domiciliada en Basilea, Suiza.

Se ha descubierto que se pueden obtener lactonas,
si compuestos saturados o no saturados de la fórmula general



en la que R_1 y R_2 representan átomos de hidrógeno y/o cualesquiera radicales orgánicos, por ejemplo alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, que pueden también estar unidos entre sí por medio de un puente, representando X un átomo de halógeno, Y_1 e Y_2 átomos de hidrógeno y/o radicales alquílicos y donde n puede adoptar uno de los valores 0 y 1, son tratados con metales en presencia de un disolvente inerte,



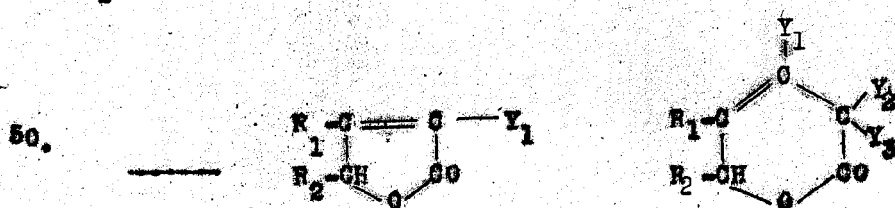
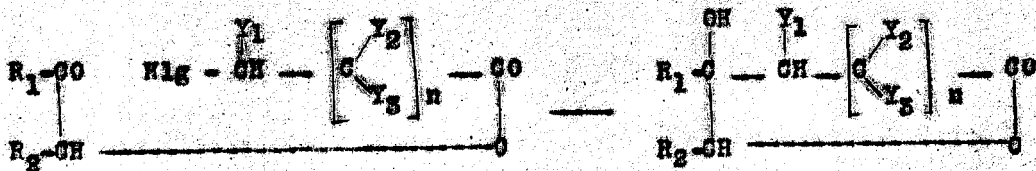
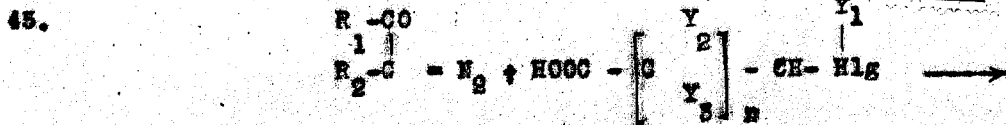
semitiendo eventualmente el producto de condensación así obtenido a un desdoblamiento de agua y/o a una hidrólisis.

15. Por tanto, las materias primas son cetoles, respectivamente oxialdehidos, esterificados con ácidos grasos α o β -halogenados, como por ejemplo ácidos cloro, bromo o yodo-acéticos, ácidos propiónicos, butíricos, valeriánicos. Pueden obtenerse fácilmente en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante reacción de diazoacetos con los ácidos grasos citados, o bien mediante esterificación de los cetoles, respectivamente oxialdehidos, con los ácidos grasos halogenados. Diazoacetos adecuadas son por ejemplo: diazo-acetona, 3-diazobutanon-(2), diazo-aceto-benzol o ciclohexan,
20. p-oxi-diazo-aceto-benzol o ciclohexan, 3'-diazo-aceto-4-oxi- α , β -dietil-estilbeno, 4'-diazo-aceto-4-oxi- α , β -distil-estilbeno, 4'-diazo-aceto-4-oxi- α , β -distilo-dihidroestilbeno, diazo-canfeno, diazo-spi-canfeno, $\Delta^{5,6}$ -3-oxi-21-diazo-pregneno-20-on, diazo-progesterón, $\Delta^{5,6}$ -3-oxi-23-diazo-nor-colestano-22-on, $\Delta^{5,6}$ -3-oxi-25-diazo-26,27-bisnor-colestano-24-on, 21-diazo-allo-pregneno-3-ol-20-on, 21-diazo-pregneno-3-ol-20-on, $\Delta^{5,6}$ -3-oxi-21-metilo-21-diazo-pregneno-20-on, asimismo los ésteres o éteres correspondientes y además por ejemplo, derivados hidroxilados, por ejemplo sustituidos
30. en las posiciones 7, 12 o 14 del armazón de esterina. Como demuestran los compuestos indicados, las materias primas pueden contener la agrupación cetólica esterificada por ejemplo en forma de sustituyentes directamente en un ciclo de carbono, o bien en una cadena lateral existente en
40. un ciclo de carbono.

El siguiente esquema de fórmulas ilustra, según el actual conocimiento, el desarrollo de la reacción del procedimiento, así como un método de preparación de las materias



primas:



donde R_1, R_2, Y_1 hasta Y_3 y n tienen la significación arriba indicada.

55. Por tanto como productos del procedimiento se obtienen compuestos con ciclo lactónico de 5 o 6 eslabones, saturado o hidroxilado, o con ciclo lactónico no saturado. De los compuestos con el ciclo lactónico hidroxilado de 6 eslabones, al efectuarse el desdoblamiento de agua pueden obtenerse, aparte de compuestos con el ciclo lactónico β, γ -no saturado, también compuestos con un doble enlace en posición γ, δ o α, β .

56. Se realiza la condensación, en forma de por sí conocida, por medio de metales, como zinc o magnesio, en un adecuado disolvente inerte, como por ejemplo bencol, toluol, dioxan o éter. Ya durante la reacción de condensación tiene lugar, en general, un desdoblamiento parcial de agua. Así se obtienen mezclas que pueden someterse, separadas o como tales, a una ulterior elaboración.

150488

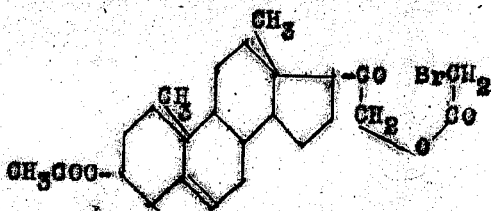


- 4 -

70. Después se somete el producto de condensación a uno de los métodos conocidos de desdoblamiento de agua, resultando particularmente adecuado el tratamiento con anhídridos de ácidos grasos, así como la destilación, respectivamente sublimación bajo presión reducida y eventualmente después de mezclarlo con agentes activadores de superficie, tales como óxido de aluminio, Silicagel, carbon activo, tierra Fuller, o también con sales anhidras, tales como sulfato de cobre. El producto de reacción así obtenido es sometido a los procedimientos usuales de separación con objeto de aislar los compuestos puros; por ejemplo, realizando la cristalización fraccionada o el análisis de absorción cromatográfica.
75. El producto de reacción así obtenido es sometido a los procedimientos usuales de separación con objeto de aislar los compuestos puros; por ejemplo, realizando la cristalización fraccionada o el análisis de absorción cromatográfica.
80. El producto de reacción así obtenido es sometido a los procedimientos usuales de separación con objeto de aislar los compuestos puros; por ejemplo, realizando la cristalización fraccionada o el análisis de absorción cromatográfica.

EJEMPLO 1.

85. 2'0 grs. de $\Delta^{5,6}$ -3-acetoxi-21-bromacetoxi-pregneno-20-en que funde a 157-158° C. y muestra un giro específico de $[\alpha]_D^{25} = +22'5''$ (en cloroformo) teniendo la fórmula



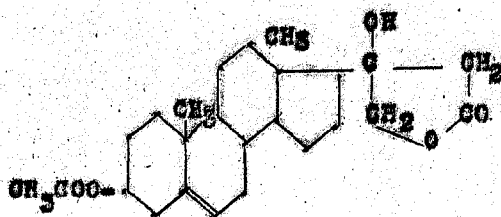
- (obtenido por ejemplo partiendo de $\Delta^{5,6}$ -3-acetoxi-21-diacetoxi-pregneno-20-en mediante reacción con ácido bromoacético), se disuelven en 20 cm.cúb. de benzol absoluto, hirviendo la solución a contracorriente con 1'56 grs. de escamas de cinc, hasta que quede casi disuelto el cinc. Con objeto de acelerar la iniciación de la reacción resulta algunas veces ventajoso agregar algunas gotas de éster bromoacético. Se concentra con cuidado la solución benzólica, se agrega

159488



- 5 -

100. el residuo alcohol etílico absoluto y separa la solución del barro de cine mediante filtración. Se vierte la solución alcohólica en ácido clorhídrico diluido helado y se absorbe el producto precipitado de la reacción en éter. La capa de éter que contiene alcohol se lava con mucha agua;
105. así se precipita la mayor parte del producto de reacción en forma de polvo blanco quedando separado mediante filtración. Este producto, que se disuelve con relativa dificultad, puede purificarse mediante cristalización en ácido acético glacial o bien en alcohol absoluto. Funde entonces a 259°
110. G y representa la lactona Δ^5 -3-acetoxi-20,21-dioxi-norcoclánica de la fórmula



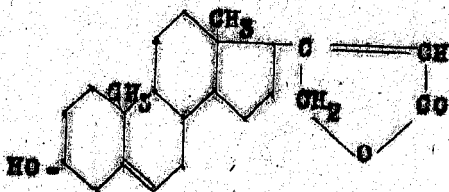
115. El desdoblamiento de agua para llegar a la correspondiente lactona no saturada se consigue fácilmente mediante calentamiento a 240° C. en el vacío. También al hervir durante bastante tiempo con anhídrido acético se forma la lactona no saturada, es decir la lactona $\Delta^{5,6;20,22}$ -3-acetoxi-21-oxi-norcocladiénica, que funde a 173-174° C. Mediante saponificación ácida se obtiene la lactona $\Delta^{5,6;20,22}$ -3,21-dioxi-nor-cocladiénica, que funde a 238-260° C. Le corresponde la siguiente fórmula:
- 120.

159488

- 6 -



125.



De un modo parecido se desarrolla también la reacción al emplear ésteres cetónicos de otros ácidos grasos halogenados, por ejemplo, de los ácidos α o β -bromopropiónicos.

130.

EJEMPLO 2.

4 grs. de Δ^5 -3-acetoxi-21-bromacetoxi-pregnano-

20-en y 6 grs. de escamas de cinc se secan en el alto vacío.

Después se agregan 40 cm.cúb. de dioxano. La mezcla de reacción se temple con cuidado y durante breve tiempo se

135.

calienta a contracorriente. Ahora se añaden 2 cm.cúb. de alcohol absoluto, hirviendo aún durante 1 hora en el

baño maría. Luego se separan por medio de destilación 30 cm.cúb. de la solución, se disuelven el contenido

140.

de la retorta en 80 cm.cúb. de alcohol absoluto quitando el residuo de cinc mediante filtración. Se concentra el

producto claro de la filtración en el vacío a unos 40 cm. cúb. agregando, dentro de un embudo de separación, éter y

ácido clorhídrico diluido. Después de mover brevemente se precipita de la solución etérea un producto amarillento

145.

en forma de granos bastante gruesos. Se separa por

filtración, se lava con éter hasta desaparecer el color

amarillo, luego con ácido clorhídrico diluido y agua y se seca finalmente en el vacío. Este producto de reacción

se calienta ahora con anhídrido acético en piridina

150.

durante 2 horas a 60° C. Después se evapora la solución

y se cromatografía el residuo, empleando una columna,

preparada con bencol, de 60 grs. de óxido de aluminio.

159488



- 7 -

Al eluir con éter se obtiene la lactona $\Delta^{5,6,20,22}$ -3-aceto-

xi-21-oxi-nor-coleadiénica. En operación subsiguiente puede

155.

eluirse con acetona la lactona $\Delta^{5,6}$ -3-acetoxi-20,21-dioxi-
nor coleónica que fué descrita en el ejemplo 1.

EJEMPLO 3.-

$\Delta^{5,6}$ -3-acetoxi-25-diazo-26,27-bisnor-colesteno-

24-on (obtenido por ejemplo segun *Chemisches Zentralblatt*

160.

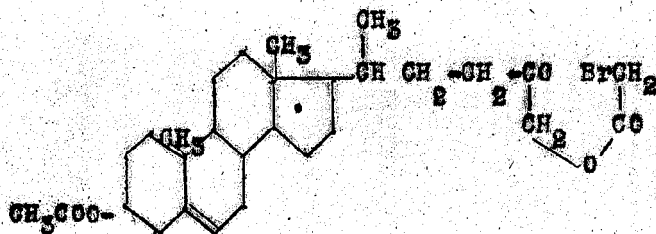
1939, I, 1182,1572) se transforma mediante reacción con

ácido bromacético en $\Delta^{5,6}$ -3-acetoxi-25-bromacetoxi-26,27-

bisnor-colesteno-24-on que funde a 128-130°, $[\alpha]_D^{25} = -55.5^\circ$

(CHCl₃), con la fórmula

165.



5.9 grs. de esta bromacetoxi-acetona y 9.5 grs.

de escamas de cinc activado se secan ampliamente. Luego se

170.

agregan 80 cm.cúb. de benzol seco y, para secar los

aparatos, se destila aproximadamente 1/3 del disolvente.

Despues se calienta a contracorriente, eventualmente con

adición de unas gotas de éter bromacético hasta que

se produzca la reacción. Cuando esta cede, se hierve aun a

175.

contracorriente, luego se diluye con 150 cm.cúb. de alcohol

absoluto, separando por filtración el cinc no gastado. Para

completar la lactonización se agregan al producto de

filtración 40 cm.cúb. de ácido clorhídrico concentrado,

calentando brevemente sobre el baño maría. Después de

180.

enfriar se diluye con agua y se disuelve el producto

15948



- 8 -

de reacción en éter. Al concentrar la solución estérica a un reducido volumen cristaliza la mayor parte de la mezcla de reacción. Separando por succión se obtiene un producto que se porta de una manera negativa en la prueba legal.

188. Consiste esencialmente en γ -lactona β - \square \triangle 5,6 -5-oxi-nor-colenil-(23) γ - β , γ -dioxi-n-butírica, respectivamente su β -monooacetato.

Este producto bruto se hierva con 150 cm.cúb. de anhídrido acético durante varias horas a contracorriente.

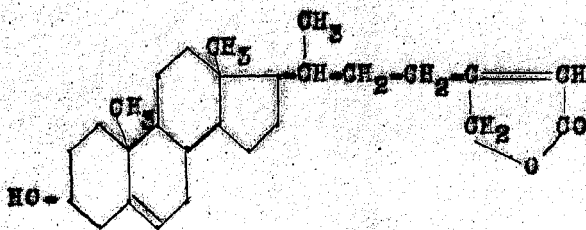
190. Se evapora la solución de reacción en el vacío, se hierva el residuo con poco metanol, evaporando nuevamente. Ahora se disuelve el producto de reacción en bencol, purificando por vía cromatográfica. Como producto principal se obtiene el butenoluro $\triangle^{\alpha, \beta}$ β - \square \triangle 5,6 -5-acetoxi-nor-colenil-

195. (23) γ que funde, después de recristalizar en alcohol, a 204-205° C, mostrando un giro específico de $[\alpha]_D^{25} = -40.5^\circ$ (cloroformo).

Mediante saponificación ácida se obtiene del con un rendimiento prácticamente cuantitativo, el

200. butenoluro $\triangle^{\alpha, \beta}$ β - \square \triangle 5,6 -5-oxi-nor-colenil-(23) γ que funde a 229-230° C y muestra el giro específico de $[\alpha]_D^{25} = -42.5^\circ$ (cloroformo), teniendo la fórmula

205.





El producto dá una prueba legal positiva y posee un máximo de absorción a unos 220 m μ ($\log = 4.1$).

Si se utiliza para la preparación de la materia

210. prima un éster α -bromopropiónico en lugar del éster bromacético, se obtiene el correspondiente butenoluro metilado en posición " α ", que funde a 217-218° C ;

$[\alpha]_D^{20} = -41.8^{\circ}$. También con los derivados α -halogenados de ácidos grasos de elevado peso molecular se obtienen los

215. correspondientes butenoluros α -alquilados. Por el contrario, utilizando derivados de ácidos grasos β -halogenados, se obtienen los pentenoluros.

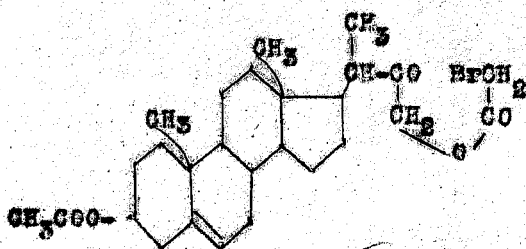
Partiendo del $\Delta^{5,6}$ -3-acetoxi-25-bromacetoxi-

27-nor-colenano-24-en (obtenido mediante reacción del

220. cloruro $\Delta^{5,6}$ -3-acetoxi-colónico con diazocetano y subsiguiente ebullición con ácido bromacético) se obtienen productos análogos que llevan un grupo metílico en posición " γ ".

EJEMPLO 4.-

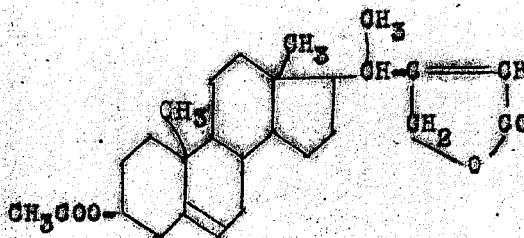
225. 2.0 gra. de $\Delta^{5,6}$ -3-acetoxi-25-bromacetoxi-
nor-colen-22-en de la fórmula



(obtenido por ejemplo partiendo de $\Delta^{5,6}$ -3-acetoxi-25-diano-
235. nor-colen-22-en que funde a 260-265° C., mediante reacción con ácido bromacético) se disuelven en 30 cm.cúb. de bencol absoluto y se tratan con 4.0 gra. de cinc-cobre. Pronto se produce una reacción espontánea y después de ceder la misma



- se calienta aun brevemente a contracorriente. Después se diluye la mezcla de reacción con metanol. Ahora se separa por filtración el cinc no transformado, evaporando ámpliamente y descomponiendo con ácido clorhídrico acuoso. La solución así obtenida se hierve brevemente, disolviéndose en éter el producto de reacción, después de enfriarlo. Después de evaporar la solución etérica se hierve el residuo durante algunas horas con anhídrido acético. Se evapora el exceso de anhídrido en el vacío, obteniéndose el butenoluro
245. $\Delta^{\alpha\beta}-\beta - \Delta^{5,6} - 3\text{-acetoxi-pregnenilo-(20)}$ bruto que tiene la fórmula



Este producto se purifica después por vía cromatográfica, transformándolo por medio de saponificación, por ejemplo, con dioxano ácido clorhídrico en butenoluro $\Delta^{\alpha\beta}-\beta - \Delta^{5,6} - 3\text{-oxi-pregnenilo-(20)}$.

255. EJEMPLO 5.

- 1 gr. de 3-oxi-21-bromacetoxi-pregneno-20-on (obtenido de 21-diazo-pregneno-3-cl-20-on, que funde a 174-178° C., mediante tratamiento con ácido bromacético) se cesa fuertemente, poniéndolo en reacción con 1 gr. de virutas de cinc en solución de benzol. Para elaborarlo se diluye con alcohol, se separa por filtración el cinc no transformado y se vierte el producto de filtración en ácido 2-n-clorhídrico. Se destilan los disolventes con vapor de agua y disuelve el residuo en éster acético. Después de evaporar el disolvente se acetila el producto de reacción con piridina-anhídrido
- 260.



265. acético, calentando moderadamente. El producto de la acetilación se elabora en la manera usual separándolo por vía cromatográfica.

Los eluatos en benzol-éter contienen la lactona $\Delta^{20,22}$, 22- β -acetoxi-21-oxi-nor-colénica que, después de recristalizar en alcohol, tiene un punto de fusión a 166-167° C., dando una prueba legal fuertemente positiva, mostrando un máximo de absorción ultravioleta a 220 m μ característica, para lactonas α , β -no saturadas. Mediante saponificación ácida se obtiene de ella la 14-desoxi-digitoxigenina (lactona $\Delta^{20,22}$ -5,21-dioxi-nor-colénica) que funde a 225-227° C.

275. Los eluatos en éter-acetona contienen la

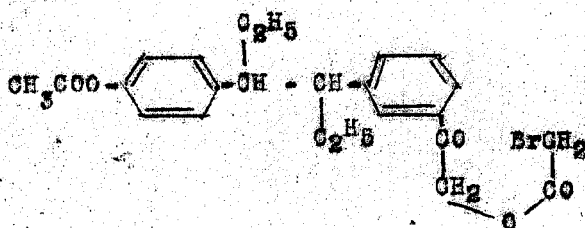
lactona 3-acetoxi-20,21-dioxi-nor-colénica que funde a 204-207° C., hirviéndose para el desdoblamiento de agua con anhídrido acético. El acetato así obtenido de la lactona $\Delta^{20,22}$ -3,21-dioxi-nor-colénica (acetato de la 14-desoxi-digitoxigenina), que funde a 166-167° C., permite la saponificación ácida como antes se describe.

280. permite la saponificación ácida como antes se describe.

EJEMPLO 6.

285. 5'-diazacetato-4-acetoxi- α , β -dietilo-dihidro-estilbeno, que puede prepararse en forma análoga al correspondiente compuesto estilbénico (Nature 1941, pág. 595), se transforma mediante reacción con ácido bromacético en el éster cetónico correspondiente que tiene la fórmula

290.



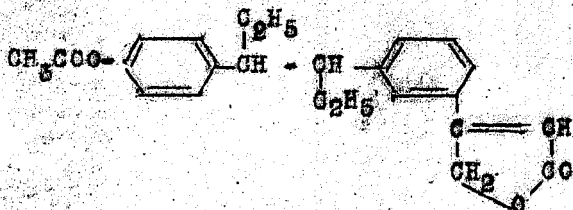
159488



- 12 -

- 1 gr. de esta bromaceto-cetona se disuelve en 10 cm.cúb. de bencol absoluto, agregando 780 mgrs. de cincocobre pulverizado. Se ayuda a la reacción mediante ebullición a contracorriente hasta que se disuelva la mayor parte del cincocobre. Ahora se evapora con cuidado el bencol en el vacío, se disuelve el residuo en alcohol absoluto, separándose el material no disuelto mediante filtración.
305. La solución alcoholica se calienta brevemente con 2 cm.cúb. de ácido clorhídrico concentrado, precipitando después el producto de reacción mediante adición de mucha agua. Después de separar por succión y lavar con agua, se procede a un tratamiento ulterior del producto de reacción, directamente con anhídrido acético y piridina. Después de evaporar en el vacío el exceso de reactivo, se obtiene por vía cromatográfica del residuo, esencialmente el 3'- $\Delta^{\alpha\beta}$ -butenoluro del 4-acetoxi- α, β -diétilo-dihidroestilbena que tiene la fórmula

310.



315.

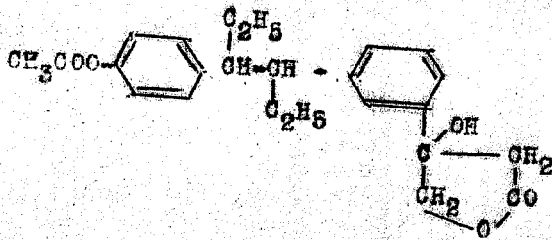
Así mismo se forma también la γ -lactona 3'- β, γ -dioxibutírica del 4-acetoxi- α, β -diétilo-dihidroestilbena que tiene la fórmula:

159488

+ 13 -



320.



Mediante saponificación ácida se pueden obtener de estos dos productos los correspondientes 4-oxi-compuestos.

325.

N O T A

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

330.

se hace constar que dicho invento corresponde a una patente presentada en Suiza con fecha 16 de marzo de 1942, nº 71055 accogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que

335.

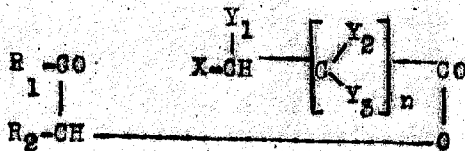
constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención, por veinte años en España; "Procedimiento para la obtención de lactonas"; caracterizándose por la siguiente:

REIVINDICACION

340.

Procedimiento para la obtención de lactonas, caracterizado porque compuestos saturados o no saturados de la fórmula general

345.



en la que R_1 y R_2 representan átomos de hidrógeno y/o cuales-

159488



- 14 -

350. quiera radicales orgánicos, por ejemplo alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, que pueden también estar unidos entre sí por medio de un puente, representando X un átomo de halógeno, Y_1 e Y_2 átomos de hidrógeno y/o radicales alquílicos y donde n puede adoptar uno de los valores 0 y 1, son tratados con metales en presencia de un disolvente inerte, sometiendo eventualmente el producto de condensación así obtenido a un desdoblamiento de agua y/o a una hidrólisis.

355. "Procedimiento para la obtención de lactonas"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de catorce hojas escritas por una sola cara.

Madrid 30 de Noviembre de 1942.

SOCIEDAD PARA LA INDUSTRIA QUIMICA EN BASEL LEA.

(GESELLSCHAFT FÜR CHEMISCHE INDUSTRIE IN BASEL).

Por Poder de J. GÓMEZ ACEBO