

P - 8.668.-

"Trans-Enol" 2.215.-



196028

-4ENE.1951

196028

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de LØVENS KEMISKE FABRIK VED A. KONGSTED, entidad danesa, establecida en Brønshøjvej 19, Copenhague, Dinamarca, por:

" UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE CETONAS DE LA SERIE DEL CICLOPENTANOPOLIHIDROFENANTRENO O SUS ENOLDERIVADOS ".-

-----

Por la Memoria de la Patente alemana número 717.438 se sabe que por hidrogenación de cetoesteroides  $\Delta$  4,5-no saturados en forma de sus enolderivados, se obtienen en ciertas circunstancias los correspondientes derivados de 3-alcoholes.-

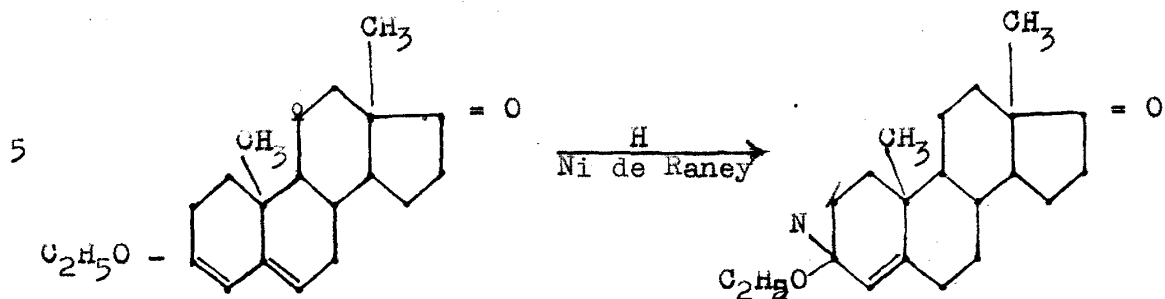
5

Con androstendiona-3-enolétiléter se obtiene, por



196028

ejemplo, la siguiente reacción:



10 En condiciones determinadas, sin embargo, la hidrogenación catalítica de  $\beta$ -cetoesteroides  $\Delta$  4,5-no saturados en forma de un enolderivado puede tener un curso tal que el doble enlace  $\Delta$  5,6 resulte saturado, al paso que el grupo enólico se conserva inalterado. Este resultado se consigue según el presente invento por el hecho de que la hidrogenación se realiza en presencia de una base.-

15

El invento se refiere, por consiguiente, a un procedimiento para la obtención de  $\beta$ -cetonas partiendo de combinaciones de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno saturadas en el átomo de carbono de la posición 5, o de los derivados enólicos de estas cetonas, por el hecho de que los

20  $\beta$ -cetoesteroides  $\Delta$  4,5-no saturados en forma de un enolderivado se someten a una hidrogenación catalítica en presencia de una base, después de lo cual el enolderivado formado se saponifica eventualmente a la cetona correspondiente. Aunque

25 en otras ocasiones la hidrogenación de enlaces dobles 5,6 es difícil, según enseña la experiencia, el proceso en este caso tiene lugar fácilmente.-



- 4 E

1 96 028

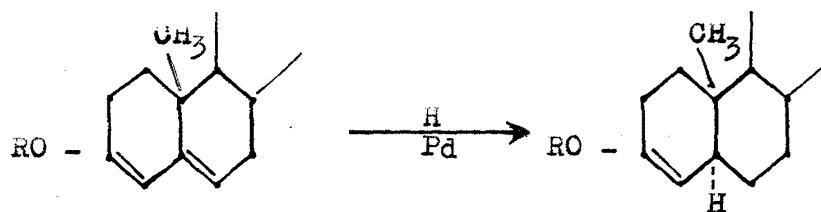
La base puede ser más o menos soluble en el disolvente empleado en el procedimiento, por ejemplo, hidróxido sódico o hidróxido potásico, o bases orgánicas, por ejemplo, una amina terciaria. Pero se ha comprobado que la base puede también estar presente en forma de un portador insoluble del catalizador, que puede ser un catalizador de metal precioso. Así, el portador puede consistir en un carbonato insoluble en agua, por ejemplo, carbonato de calcio, pudiendo ser paladio el catalizador, adecuadamente.-

Los 3-cetoesteroides  $\Delta$  4,5-no saturados tratados de acuerdo con el procedimiento del invento pueden ser, no solo los de la serie de las esterinas, sino también de la serie de los ácidos biliares o de la serie de las saponinas.-

Lo más adecuado es emplear como enolderivado un éter enólico, por ejemplo, enolétiléter.-

Una ventaja especial del presente procedimiento es que el mismo puede ser empleado para la transformación de formas cis dentro de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno en las correspondientes formas trans, refiriéndose las denominaciones cis y trans al átomo de carbono número 5.-

El curso de la reacción queda aclarado por el siguiente esquema de la misma:

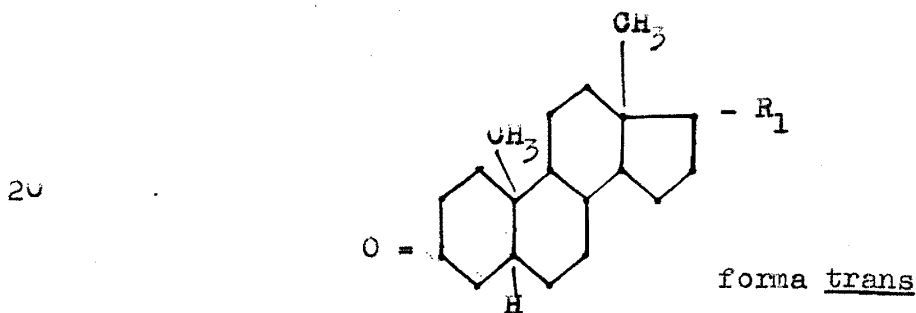
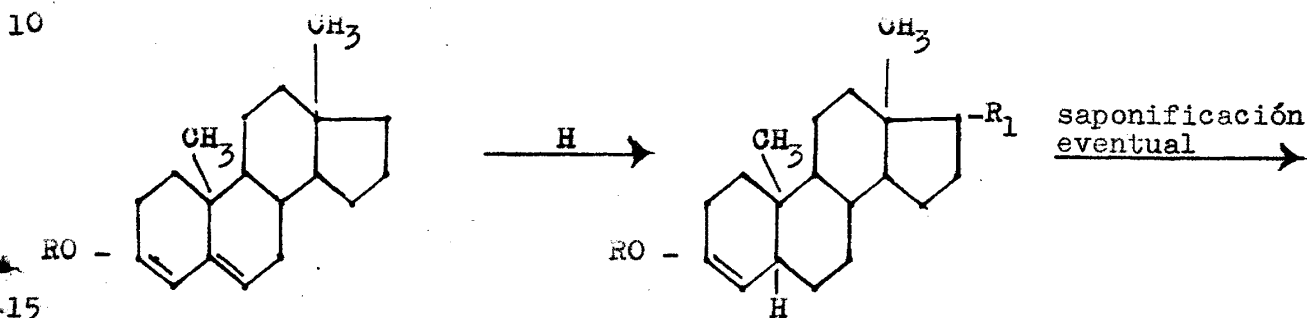
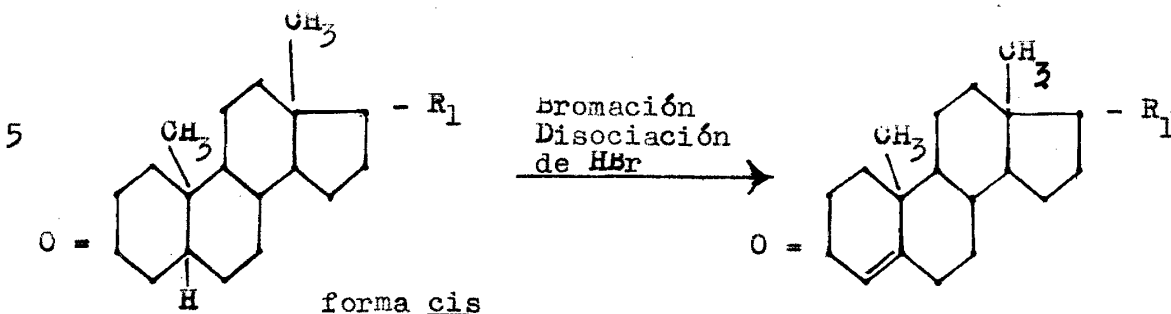


donde R representa alcoholo



196028

Una transformación de una forma cis en una forma trans podría tener lugar entonces por los procedimientos siguientes:



25

donde  $R_1$  designa cualquiera de los átomos (o grupos de átomos) que se encuentran ordinariamente en la posición 17 de las sustancias de la serie de los esteroides.-

El invento se explicará todavía en lo que sigue median



- 4 E

196028

te algunos ejemplos.-

E J E M P L O S 1º.-

5 En 200 c.c. de éter-metanol (1:1) se produce, en  
forma conocida, un catalizador de paladio-carbonato de calcio  
(4,5 grs. de  $\text{CaCO}_3$  con 3% de Pd). A continuación se añaden  
8,85 grs. de colestenoæenol-étiléter y se hidrogena con hi-  
drógeno a presión atmosférica. Después de transcurridos 45  
minutos se han absorbido 20 c.c. de hidrógeno, lo cual corres-  
ponde a la cantidad teórica. Después de separar el cataliza-  
10 dor por filtración, el éter se expulsa por evaporación en el  
vacío a la temperatura ambiente. De este modo se separa  
alocolestanona-enol-etiléter como agujas de brillo sedoso.  
Punto de fusión 25-26º C.-

E J E M P L O 2º.-

15 0,2 grs. del alocolestanoæenol-etiléter formado se-  
gún el Ejemplo 1º, se disuelven en 4 c.c. de etanol hirviente,  
y se añaden 1 c.c. de agua y 0,2 c.c. de ácido clorhídrico  
concentrado. La solución debe hervir 20 minutos con refrigera-  
dor de reflujo. Ya en el líquido caliente comienza la separa-  
20 ción por cristalización de alo-colestanona. Después de en-  
friamiento, filtración y secado, el punto de fusión es de 122-  
124º C. Después de nueva cristalización desde etanol:127-128º  
C. Rendimiento, 80,90%.-



1 96028

E J E M P L O 3º.

5 Un gr. de enoletiléter de 3-ceto-12- $\alpha$ -acetoxicolen-  
-(4)-ácidometiléter se hidrogena en 40 c.c. de éter-metanol  
(1:1) en presencia de 1 gr. de catalizador de paladio y carbo-  
nato de calcio (3% de Pd) con hidrógeno de presión atmosférica.  
Después de filtración y evaporación se obtiene el enoletiléter  
de 3-ceto-12- $\alpha$ -acetoxi-alo-ácido colánicometilester. Punto  
de fusión 140-141º C.-

E J E M P L O 4º.

10 1 gr. del enoletiléter de 3-ceto-12- $\alpha$ -acetoxi-alo-  
ácido colánicometilester obtenido según el Ejemplo 1º, se di-  
suelve en 20 c.c. de metanol y se hierve con 2 c.c. de ácido  
sulfúrico 15% durante 5 minutos. La mezcla de reacción se  
vierte en agua y se extracta con éter. La capa etérea se lava  
15 con agua para libertarla de ácido y se evapora.

Rendimiento: 0,7 grs. de 3-ceto-12- $\alpha$ -acetoxi-alo-  
ácido colánicometilester con punto de fusión 139-140º C.-

Después de recristalización desde metanol, el punto  
de fusión es de 143,5º C.-

20 La presente solicitud que corresponde a la presen-  
tada en Dinamarca con fecha 5 de Enero de 1.950, bajo el nú-  
mero 35/50, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vi-  
gente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.-

o o o o o o o o o

- 4 E



196028

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se representan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

5 19.- Un procedimiento para la obtención de 3-cetonas partiendo de combinaciones saturadas en el átomo de carbono en la posición 5, de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno o de los derivados enólicos de estas cetonas, caracterizado porque 3-cetoesteroides  $\Delta$  4,5 -no saturados en forma de un enol-derivado se someten a una hidrogenación catalítica en presencia de una base, después de lo cual el enol-derivado formado se saponifica eventualmente a la cetona correspondiente.-

10 20.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 19, caracterizado porque la hidrogenación se lleva en presencia de un catalizador de metal precioso sobre un portador básico.-

15 30.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 20, caracterizado porque el portador es un carbonato insoluble en agua.-

20 40.- Un procedimiento según se reivindica en los puntos 20 o 30, caracterizado porque el catalizador es paladio.-

50.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 19, caracterizado porque el derivado enólico es un enoléter.

60.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de los puntos 19 a 50, caracterizado porque para la



196028

hidrogenación se emplea un 3-cetoesteroide  $\Delta 4,5$  -no saturado de la serie de las esterinas.-

5 7º.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de los puntos 1º a 5º, caracterizado porque para la hidrogenación se emplea un 3-cetoesteroide  $\Delta 4,5$  -no saturado de la serie de los ácidos biliares.-

10 8º.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de los puntos 1º a 5º, caracterizado porque para la hidrogenación se emplea un 3-cetoesteroide  $\Delta 4,5$  -no saturado de la serie de las saponinas.-

9º.- Un procedimiento para la obtención de cetonas de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno o sus enolderivados.-

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.-

Esta Memoria consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.-

Madrid, - 4 ENE. 1951

P. A.

Alberto de Elzaburu

San Pedro  
*Arle*