



21

PATENTE DE INVENCION

=====

CASE 3322/1-3.

=====

223080

223080

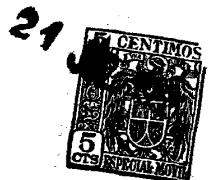
MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE ESTEROIDES".

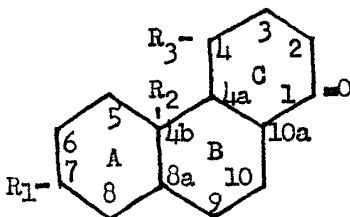
Solicitantes: CIBA SOCIÉTÉ ANONYME, entidad suiza,
residente en: BASILEA, Suiza.

- Se ha descubierto un nuevo procedimiento, según el cual es posible obtener, en forma estereoespecífica, esteroides con configuración natural en los átomos de carbono 13 y 14 por agregación de un
5. anillo de 5 miembros en 4β -oxi-polihidrofenantreno-1-one. Los esteroides 16-oxo, obtenidos, según este procedimiento, tienen un puente, que, desde el átomo de carbono 13, conduce al grupo 11- β -hidroxílico, y que se compone de 2 átomos de carbono.
10. El procedimiento consiste en que los com-



223080

puestos de la fórmula:



15.

donde R_1 representa un grupo oxi o un grupo oxo libre o funcionalmente transformado, R_3 un grupo oxi libre o funcionalmente transformado y R_2 un átomo de hidrógeno o un grupo metílico o los correspondientes compuestos insaturados en el núcleo, se disubstituyen en la posición 2 con un compuesto de la fórmula:

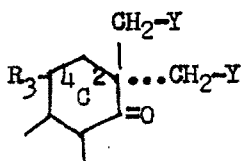
20.



25.

donde X significa un grupo oxi esterificado capaz de reaccionar e Y un grupo carboxílico o acético libre o funcionalmente transformado o resto transformable en tal, en los compuestos obtenidos, con la siguiente fórmula parcial del anillo C:

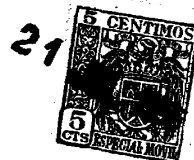
30.



35.

se transforman, en un orden arbitrario, en restos de ácido acético o acetonílicos los sustituyentes en la posición 2, que en caso dado representan restos alílicos, metálicos o propargílicos, se pone en reacción el sustituyente β -constante en la posición 2 con el grupo oxi en la posición 4 libre o funcionalmente transformado, se condensa el sustituyente α -constante en la posición 2,

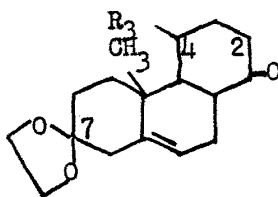
40.



en caso necesario después de su transformación en un resto acetónico, con el grupo cetónico en la posición 1 formando un 5º anillo, y en caso dado saturando la doble unión en la posición 14,15 con hidrógeno.

45. Materias iniciales especialmente adecuadas son los compuestos accesibles por vía totalmente sintética de la fórmula:

50.



55. donde R_3 significa un grupo oxo β -constante libre o esterificado. Para la doble sustitución en la posición 2 se utilizan, de acuerdo con la invención, compuestos de la fórmula $X - CH_2 - Y$, donde X es un grupo oxo esterificado capaz de reaccionar y adecuado para la sustitución, por lo tanto, especialmente un átomo de halógeno, como bromo o yodo, o bien un grupo oxo esterificado con ácidos sulfónicos alipáticos o aromáticos, por ejemplo, ácido metano-sulfónico o ácido toluol-sulfónico. El grupo Y es un grupo carboxílico o acetílico libre o funcionalmente transformado, especialmente un resto transformable en tal, como existe en un resto alílico, metálico o propargílico.

60.

65.

70.

La sustitución en la posición 2 puede efectuarse también en etapas, por ejemplo, transformando el material inicial arriba mencionado, primeramente en el correspondiente éster del ácido β -cetónico, introduciendo

223080

21



en éste el resto de ácido acético o acetonílico o especialmente el resto alílico, metálico o propargílico, y a continuación, y después de la hidrólisis y descaboxilación, introduciendo en la cetona mono-sustituída,

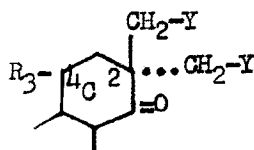
- 75. así obtenida, el segundo sustituyente en la posición 2. Otra posibilidad de la sustitución en etapas consiste en transformar la cetona inicial en la correspondiente enamina y a continuación sustituir ésta, con o sin ayuda de agentes condensadores. El producto de monosustitución
- 80. así obtenido se puede seguir substituyendo como arriba indicado.

La sustitución en la posición 2 se efectúa bajo las condiciones corrientes para la sustitución de cetonas o compuestos β -dicarbonílicos, es decir, en presencia de agentes de condensación alcalinos, tales como alcoholatos alcalimetálicos, amidas alcalimetálicas o hidridos alcalimetálicos o también en presencia de bases de amonio cuaternarias, como triton B.

- 85.

En los compuestos obtenidos, con la siguiente fórmula parcial del anillo C:

- 90.



- 95. se transforman a continuación en restos acéticos o acetonílicos los sustituyentes $-CH_2Y$ en la posición 2, que en caso dado, están representados por un resto alílico, metálico o propargílico. En el resto alílico y metálico éste se efectúa por la separación oxidativa
- 100. de la doble unión, por ejemplo, por hidroxilación directa



105. con tetraóxido de osmio o por epoxilación con per-ácidos e hidrólisis y ulterior separación de glicol con tetra-acetato de plomo o per-ácido de yodo, por ozonización y separación de las ozonidas y en caso dado oxidando en ácido un aldehído obtenido, o por oxidación con permanganato de potasio. De esta manera se consiguen compuestos en los que Y es un grupo carboxílico, formílico o acetílico. Un resto propargílico, en la posición 2, se puede transformar por hidrogenación en un resto acetónílico, especialmente en presencia de ácido fórmico o por almacenamiento de ácido bajohalogénico y deshalogenización.

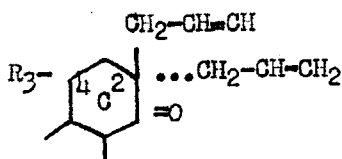
115. La etapa del procedimiento que se efectúa a continuación consiste en la reacción del sustituyente β -constante en la posición 2 con el grupo hidroxílico libre o funcionalmente transformado en la posición 4. De los compuestos con un resto ácido acético libre o esterificado β -constante se obtienen δ -lactonas lactonizando o reesterificando con el sustituyente R_3 . Por otra parte la función carbonílica de un resto acetónílico o acetaldehído β -constante en la posición 2 reacciona con R_3 formando un hemicetal o hemiacetal, del cual se separa el agua con ayuda de un ácido, si esto no ha sucedido ya espontáneamente. La lactonización, reesterificación, hemicetalización y hemiacetilación
120. se efectúan bajo las condiciones usuales para esta clase de reacción, muy amenudo ya espontáneamente por calentamiento o por ligera catalisis de ácido.

125. Sorprendentemente se puede deshacer oxidativamente en los compuestos, con la siguiente fórmula parcial
- 130.



23080

del anillo C:



135.

el grupo alílico β -constante en forma selectiva, es decir, sin atacar el grupo α -constante. Para ello son adecuados diferentes agentes de oxidación, por ejemplo, permanganato de potasio, compuestos del cromo de 6 va-

140.

lencias, como trióxido de cromo, pero en especial el ozón. Después de la separación reductiva del ozonuro se obtiene un aldehído, que forma un hemiacetal con el grupo oxi libre en la posición 4. Por oxidación, por ejemplo, con bicromato se obtiene directamente la corres-

145.

pondiente lactona. Si para la separación del grupo alílico β -constante se utilizan agentes de oxidación que ataquen también a los grupos oxi libres, entonces hay que proteger pasajeramente un grupo oxi libre en la posición 4 por esterificación. La transformación del

150.

resto alílico α -constante, en la lactona que lo contenga, en el resto acetonílico, se efectúa por métodos en sí conocidos, por ejemplo, por almacenamiento de ácido bajo halogenado, oxidación a α -halogenocetona y separación reductiva del átomo de halógeno. En caso dado, se puede

155.

intercambiar un átomo de halógeno de menor capacidad de reacción, por ejemplo, cloro o también bromo, antes de la reducción por yodo.

La condensación del resto acetonílico α -constante en la posición 2 con el grupo 1-cetónico, bajo

160.

formación de un 5º anillo, se efectúa en presencia de



223080

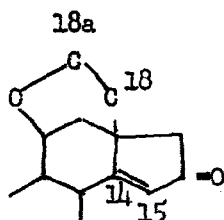
- catalizadores o agentes de condensación en un disolvente adecuado, por ejemplo, en presencia de un agente de condensación fuertemente alcalino, por ejemplo, hidróxidos, alcoholatos, amidas o hidruros de alcalimetales, como
165. hidróxido de potasio, etilato de sodio, o butilato terciario de potasio, o en presencia de catalizadores como acetato de piperidina o benzoato de piperidina en un agente disolvente inerte, como por ejemplo, dioxano o benzol. La transformación de un resto ácido acético
170. α -constante en la posición 2 en un resto acetonílico, que hubiera de efectuarse eventualmente antes de la condensación, se puede hacer en la forma ya conocida. Así, pues, se consigue esta transformación por conversión del correspondiente ácido cloruro con un compuesto
175. metal-metalico, como, por ejemplo, yoduro metilo-magnésico o cadmio dimetílico, o con diazometano a través de la diazocetona, además, también con éster malónico y ulterior hidrólisis y descarboxilación. También es posible transformar un resto acetaldehído α -constante
180. en la posición 2 en un resto acetonílico, especialmente reaccionando con un compuesto metal-metalico y ulterior oxidación del carbinol obtenido o por oxidación a resto de ácido acético y ulterior síntesis como arriba descrito. De las reacciones de transformación se protege
185. un grupo oxo libre existente en el anillo A. Esto se efectúa ventajosamente por transformación en cetales o éster enólico, por ejemplo, con ayuda de glicol etilénico o éster o ácido fórmico en presencia de catalizadores ácidos.
190. Durante la condensación del resto acetonílico

223080



α -constante en la posición 2 con el grupo cetónico en la posición 1 se obtienen mayormente, en forma directa, los productos de separación de agua de la siguiente fórmula parcial:

195.



200.

Pero también es posible, que durante la condensación, bajo condiciones más suaves, se forme el correspondiente compuesto 14-oxi. La separación de este grupo oxi se efectúa por separación de agua o con ayuda de agentes de halogenización a través de los correspondientes

205.

halogenuros y separación reductiva del átomo de halógeno. La hidrogenación de la unión doble en el anillo D se puede efectuar por vía química o bioquímica. Para la reducción química se pueden utilizar, tanto hidrógeno catalíticamente estimulado o naciente. Así, pues, se

210.

puede hidrogenizar la unión doble en una solución alcohólica ligeramente catalítica, por ejemplo, con un catalizador de paladio, ventajosamente en solución alcalina. La reducción se puede efectuar también con ayuda de

215.

metales alcalinos, especialmente litio en amoniaco líquido. Sorprendentemente transcurre la hidrogenación catalítica del Δ^{14-16} -cetona, estéricamente, casi totalmente en forma unitaria y suministra los compuestos que corresponden a los esteroides naturales con átomo de hidrógeno α -constante en el átomo de carbono 14.

220.

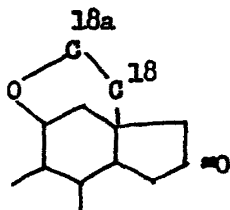
Los esteroides 16-oxo obtenidos en la posición



223080

14,15, saturados o sin saturar presentan, de acuerdo con este procedimiento, entre el átomo de carbono 13 y el grupo 11 β -oxi un puente de dos átomos de carbono, según la siguiente fórmula parcial:

225.



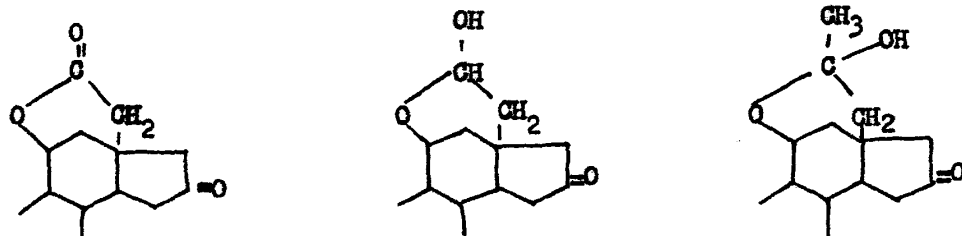
230.

El resto que forma el mencionado puente puede tener en la posición 18a un grupo oxo o hidroxílico y/o metílico libre o funcionalmente transformado y/o presentar en la posición 18,18a una unión doble. Los nuevos esteroides 16-oxo obtenidos tienen, por ejemplo, estructuras

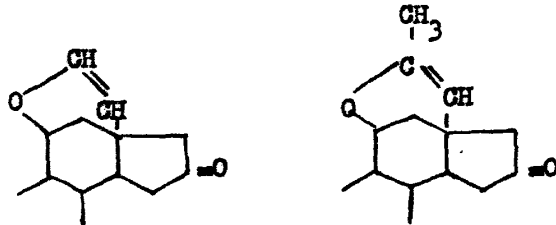
235.

como se representan en las siguientes fórmulas parciales y donde en la posición 14,15 puede existir también una unión doble.

240.



245.



Los productos de este procedimiento son productos intermedios excelentemente adecuados para la obtención de esteroides 11,18-dioxigenados, especialmente 3,11,18, 20 tetraoxigenados, es decir, por ejemplo, de la aldós-

250.



223000

terona, el hormon altamente eficaz de la corteza supra-
renal (18-oxo-corticosterona, Δ^4 -3,18,20-Trioxo-11 β ,
21-dihidroxipregnano) y compuestos análogos. En los
nuevos esteroires 16-oxo saturados o sin saturar en la
255. posición 14,15, de la presente invención, se puede in-
troducir, por una parte, un resto oxiacetílico y por
otra parte, los productos del procedimiento se pueden
rebajar con un puente desde el átomo de carbono 13 al
grupo 11 β -hidróxílico para formar compuestos 18-oxo-
260. 11 β -oxi libres o funcionalmente transformados.

La introducción del resto oxiacetílico en
la posición 17 se puede efectuar a través de un compuesto
17-carboxi, es decir, un ácido etiánico o compuesto 17-
acetilo, es decir, un 20-oxo-pregnano. Los derivados del

265. ácido etiánico se obtienen por condensación de la 16-
cetona con ésteres ácidos carbónicos, tales como carbo-
nato dietílico o dimetílico, o con ésteres oxales y ul-
terior descarbonilización. Los 20-oxo-pregnanos se for-
man durante la reacción de la 16-cetona con los deriva-
dos del ácido acético. Para transformar los ácidos eti-
270. ánicos y 20-oxo-pregnano en compuestos con un resto oxia-
cetílico, en la posición 17, se utilizan los métodos
conocidos, por ejemplo, la síntesis de diazo-cetona en
ácidos etiánicos y el método de tetraacetato de plomo en

275. 20-oxo-pregnanos. Estos últimos se pueden transformar
además, evitando condiciones de reacción ácidas, en los
derivados 21-oxi, condensándolos con éster oxálico,
reaccionando una sal alcalina del producto de condensa-
ción con yodo y a continuación efectuando una separación

280. del ácido con alcoholato o hidróxido de metal alcalino



285. e intercambiando el átomo de halógeno contra un resto aciloxílico o un grupo hidroxílico. Otro procedimiento consiste en transformar los 20-oxo-pregnanos a través de sus derivados 20, 21-enólicos por tratamiento con succinimida de bromo o yodo e intercambiando el átomo 21-halógeno como arriba descrito.

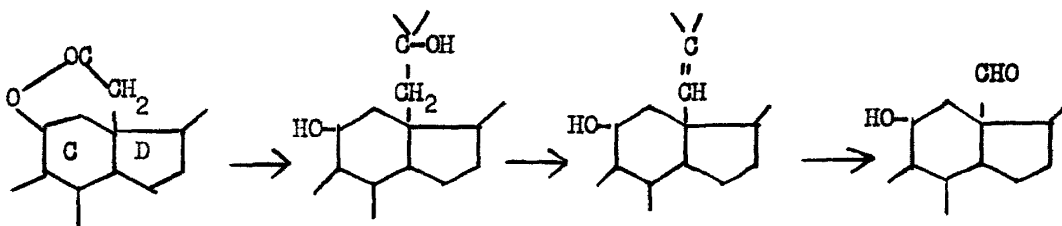
290. La eliminación del grupo 16-oxo se puede efectuar en cualquier etapa del proceso. Ventajosamente se elimina este grupo oxo, directamente después de la introducción del sustituyente en la posición 17, pudiéndose utilizar diferentes métodos conocidos, tales como reducción según Wolff-Kishner y sus variantes, la reducción Clemmensen, ante todo la vía a través del éster-enol-acidosulfónico, por ejemplo, enol-éster metano-ácido sulfónico y enol-p-éster-toluol ácido sulfónico. 295. La separación reductiva del éster enol-ácido sulfónico se consigue fácilmente en presencia de un catalizador Raney-Nicken o paladio.

300. Asimismo, en cualquier etapa del procedimiento, se puede transformar el sustituyente en la posición 13 β en un grupo formílico. Para ello se pueden utilizar varios procedimientos. Las lactonas, que se han obtenido de acuerdo con los datos más arriba mencionados por la lactonización del éster 13 β -ácido acético con el grupo hidroxílico en la posición 11, se pueden separar, 305. por ejemplo, por los efectos de compuestos metal-orgánicos, por ejemplo, compuestos Grinard, especialmente, halogenuros de arilmagnesio, durante lo cual se transforma el resto de ácido acético en un resto oxietílico sustituido. De éste, se puede eliminar el grupo hidroxílico 310.

223080



315. formando una doble unión, de acuerdo con los métodos usuales para esta clase de reacción. Con especial facilidad se efectúa la separación del agua cuando el sustituyente en la posición 13 β es un resto diarilo-oxi-etílico. La doble unión, así formada, se sigue separando oxidativamente siguiendo los métodos más arriba descritos para la oxidación de la doble unión de los restos alílicos y metalílicos y se obtienen compuestos 13 β -formílicos. Este proceso de transformación está representado en el siguiente esquema de fórmulas:



330. Con los correspondientes hemiacetales o hemicetales se procede de manera, que primero se deshidrata y a continuación se separa oxidativamente, como arriba descrito, la unión doble que se ha formado. Los hemiacetales se pueden además oxidar a lactonas y que a continuación se transforman como más arriba se ha descrito.

335. Si se ha de transformar un grupo oxo en el anillo A, entonces, por ejemplo, se puede transformar un grupo oxi esterificado, por saponización con ayuda de bicarbonatos, carbonatos o hidróxidos de alcalimetal y ulterior oxidación, o un grupo oxo cetalizado por separación con ácidos acuosos, en un grupo oxo libre. En 340. caso deseado se puede introducir una unión doble por

223080



halogenización y separación del halógeno-hidrógeno en forma ya conocida.

345. Los grupos oxi u oxo protegidos se liberan al final, sino lo han sido ya durante el transcurso de las otras reacciones. Así, pues, se pueden separar, por ejemplo, los cetales y acetales, tanto los de cadena abierta como los cíclicos, por ejemplo, cetales etilénicos, por tratamiento con ácidos minerales o ácidos sulfónicos a temperatura de ambiente, ventajosamente, en presencia
350. de una cetona, como acetona o ácido piro-racémico o también por ligero calentamiento con ácido acético diluido. Bajo las mismas condiciones ácidas se separan también el éter enólico o el éter tetrahidropiránflico. Los éter bencílicos se separan además fácilmente con
355. hidrógeno en presencia de un catalizador, por ejemplo, paladio sobre sustancias portadoras, tales como carbón animal o carbonatos alcali-terrosos.

360. Con respecto a la síntesis acabada de describir, la presente patente se refiere a la obtención de Δ^{14-16} -oxo-esteroides por ciclización de los 2α -acetoni-4 β -oxi-polihidrofenantrenos-1-onen, que partiendo del átomo de carbono 2 presentan un puente de dos átomos de carbono hacia el grupo 4 β -oxi.

365. De acuerdo con el presente procedimiento se obtienen racematos o compuestos ópticos activos. Los racematos se pueden separar en los antípodos en cualquier etapa del procedimiento por métodos en sí ya conocidos.

370. El invento se describe con más detalle en los siguientes ejemplos. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.



223080

EJEMPLO 1 -

375. A 12 g. de $4b\beta$ -metilo-7-etileno-dioxi-1,2,3,4,4 α ,4b,5,6,7,8,10,10 $\alpha\beta$ -dodecahidrofenantreno-1-on-4 β -ol, suspendidos en 150 cm³ de dioxano absoluto se añaden, agitando y bajo exclusión de humedad, a una solución de 2,06 g. de potasio en 45 cm³ de butanol terciario y a continuación se dejan fluir 22,5 cm³ de yoduro alílico, recientemente destilado. Después de poco tiempo se origina un fuerte calentamiento y la separación
380. de yoduro de potasio. Después de una hora se vuelve a añadir una solución de 2,06 g. de potasio en 45 cm³ de butanol terciario y se dejan fluir nuevamente 22,5 cm³ de yoduro alílico, recientemente destilado. A continuación se deja reposar la mezcla de reacción durante 18
385. horas, a temperatura de ambiente, se diluye con 500 cm³ de benzol y se absorbe a través del Supercel. El filtrado claro, de color amarillo claro se vaporiza hasta secar en vacío. Se obtienen entonces 15,5 g. de 2,2-dialilo-4 $b\beta$ -metilo-7-etileno-dioxi-1,2,3,4,4 α ,4b,5,6,7,8,10,10 $\alpha\beta$ -dodecahidrofenantreno-1-on-4 β -ol bruto, que después
390. de añadir éter petroléter, cristaliza totalmente. El compuesto puro funde, recristalizado de éter-petroléter a 98,5 - 99,5°-
395. 5,0 g. de este compuesto se calienta en una mezcla de 25 cm³ de hidrido de acetano en 25 cm³ de piridina absoluta, bajo exclusión de humedad, durante 12 horas a 80°, entonces se diluye con 200 cm³ de benzol, se enfría y el exceso de hidrido de acetano se descompone añadiendo 50 cm³ de metanol.
400. Una hora después de haber añadido el metanol



- se lava la solución con agua, solución de bicarbonato de sosa y agua, se seca y se vaporiza en vacío. Se obtienen 5,7 g. de un ácido de color amarillo claro, del cual, por cristalización de petroléter o hexano, se obtienen 5,0 g. del 2,2-dialilo-4b β -metilo-4 β -acetoxi-7-etilenodioxo-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1-ona. El compuesto puro funde a 87-89,5°.
405. 9.60 g. de 2,2-dialilo-4b β -metilo-7-etilenodioxo-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1-ona-4 β -ol bruto se disuelven en 500 cm³ de acetona, se mezclan con 25 cm³ de ácido clorhídrico concentrado y se hierve al reflujo durante 20 minutos a una temperatura del baño de 80°. A continuación se añaden 25 g. de acetato de sodio y 250 cm³ de agua y se destila la acetona en vacío con una temperatura del baño de 60°.
410. Se separa un aceite amarillo, parcialmente cristalizado. Se disuelve la sustancia separada añadiendo 1000 cm³ de cloruro metilénico y la solución orgánica se lava con agua, sosa cáustica 2-n y agua, se seca con sulfato de sosa y se vaporiza. Se obtienen 8,42 g. de 2,2-dialilo-4b β -metilo-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,9,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,7-diona-4 β -ol cristalizado, que, después de recristalizar de metanol o cloruro metilénico-éter, funde a 152-153°.
415. La separación del cetal se puede efectuar asimismo de la siguiente manera:
420. 5,8 g. de 2,2-dialilo-4b β -metilo-7-etilenodioxo-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1-ona-4 β -ol bruto se disuelven calentando en 50 cm³ de ácido acético glacial, se mezcla con 50 cm³ de agua y la mezcla
425. 430.



se calienta durante una hora a 90-95°, se vaporiza en vacío hasta secar, durante lo cual se empieza a separar, en forma cristalina, el producto de reacción, ya durante la vaporización. El residuo se recrystaliza de metanol y suministra 5,3 g. de 2,2-dialilo-4b β -metilo-1,2,3,4,4a α , 4b,5,6,7,9,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,7-dion-4 β -ol del punto de fusión 152-153°.

440. Por acetilación de 3,0 g. de este compuesto con 25 cm³ de anhídrido de ácido acético en 25 cm³ de piridina, a 80° durante 12 horas, se obtiene el 2,2-dialilo-4 β -acetoxi-4b β -metilo-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,9,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,7-dion en forma de un aceite ligeramente amarillo que se disuelve fácilmente en éter y metanol y que cristaliza totalmente después de unos días. El compuesto puro recrystalizado de éter-hexano funde a 97-99°, tiene en el espectro ultravioleta un fuerte máximo en 238 m μ (ϵ = 15450) y muestra en el espectro infrarrojo las siguientes bandas características: en 5,76 μ (acetato), 5,87 μ (1-cetona), 5,97 μ (7-cetona), 6,10 μ (uniones dobles alílicas), 6,16 μ (8,8a-unión doble).

455. En lugar del 4 β -ols libre, utilizado como material inicial, se puede reaccionar el 4 β -acetoxi-4b β -metilo-7-etileno-dioxi-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1-on del punto de fusión 105-107°, que se obtiene por la acetilación del primer compuesto con piridina y anhídrido de acetano, a temperatura de ambiente, durante 48 horas, en rendimiento cuantitativo, como antes se ha descrito, con yoduro alílico. Después de la separación del cetal se obtiene directamente el

460.



arriba citado 2,2-dialilo-4 -acetoxi-4b -metilo-1,2,3,
4,4a ,4b,5,6,7,9,10,10a -dodecahidrofenantreno-1,7-dion.

EJEMPLO 2 -

465. 5,9 g. de 2,2.dialilo-4b β -metilo-1,2,3,4,
4a α -4b,5,6,7,9,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,7-dion-
4 β -ol se disuelven en 550 cm³ de éster acético y se
refrigera a -30°. Entonces se deja fluir una corriente
de oxígeno seco ozonífero a través de la solución, hasta
que se haya consumido aproximadamente 2,2 mol. de ozon.
470. Se mezcla entonces la solución, en frío, con 30 cm³ de
ácido acético glacial y agitando se añaden, en porciones,
50 g. de polvo de cinc. Se aspira la solución fría, des-
pués de una hora, a través del Supercel y se lava con
solución de hidrógeno-carbonato de sodio saturada y agua.
475. La solución de éster acético se seca entonces con sulfato
de magnesia y se vaporiza. El dialdehído bruto obtenido
se disuelve en una mezcla de 80 cm³ de benzol y 30 cm³
de ácido acético glacial. A una temperatura de 0 - 5°,
se añade, gota a gota y agitando, en el espacio de 30
minutos, una solución de 4,0 g. de dicromato de sodio
en 50 cm³ de ácido acético glacial y se sigue agitando
durante otros 30 minutos a temperatura de ambiente.
Entonces se diluye con 220 cm³ de benzol y 100 cm³ de
agua y se agita. La solución benzólica separada se vuelve
a lavar con 100 cm³ de agua y entonces se extrae con sosa
cáustica 1-n. De la solución benzólica se obtiene, des-
pués de secado y vaporizado, un producto neutral aceitoso,
que parcialmente se compone de compuesto dialílico inva-
riado. Los extractos alcalinos se ponen, enfriando, ácidos
al congo con ácido sulfúrico 5-n y se extrae con cloroformo.
- 480.
- 485.
- 490.

223080



Los extractos clorofórmicos se reúnen, se secan y se vaporizan en vacío. Del aceite obtenido se destila el ácido acético, en alto vacío, a una temperatura del baño de 80°. El residuo, que se compone de la monolactona bruta del 2,2-di-carboxi-metilo-4b β -metilo-1,2,3,4,4a α , 4b,5,6,7,9,10,10a β -1,7-dion-4 β -ols se limpia en cromatografía de silicato de magnesio. Recristalizando de metanol-cloroformo, el compuesto funde a los 286°.

495.

EJEMPLO 3 -

500.

3,2 g. de la monolactona del 2,2-di-carboxi-metilo-4b β -metilo-1,2,3,4,4a α , 4b,5,6,7,9,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,7-dion-4 β -ols se disuelven en 150 cm³ de dicloruro etilénico, se mezcla con 4,0 cm³ de glicol etilénico y 60 mg. de p-toluol-ácido sulfónico y durante

505.

8 horas se calienta tan fuertemente, que, despacio, se destilen aproximadamente unos 200 cm³ de disolvente, manteniéndose constante el volumen de la solución de reacción añadiendo despacio y constantemente dicloruro etilénico seco. Entonces se deja enfriar, se lava con

510.

una solución de 200 mg. de acetato de sodio en 30 cm³ de agua, después dos veces con agua, se seca y la solución de dicloruro etilénico se vaporiza en vacío. Del residuo se obtiene la lactona del 2,2-di-carboxi-metilo-4b β -metilo-7-etileno-dioxi-1,2,3,4,4a α -4b,5,6,7,8,10,

515.

10a β -dodecahidrofenantreno-1-on-4 β -ols.

1,6 g. de la monolactona arriba mencionada se disuelven en 30 cm³ de bencol absoluto, se mezcla con 0,4 cm³ de cloruro oxalílico y se deja reposar durante 45 minutos a 25°. Entonces se vaporiza en vacío a 30°

520.

de temperatura del baño y el residuo se libera de las

223080



fracciones volátiles, recibiéndole varias veces en benzol y vaporizando en vacío. El cloruro ácido bruto obtenido se disuelve en 25 cm³ de benzol absoluto. Al mismo tiempo se prepara una solución de cadmio dimetilico, como sigue:

525. 0,65 g. de virutas de magnesio se cubren con 50 cm³ de éter absoluto y se reacciona con 4,5 g. de yoduro metálico. Después de terminada la reacción se enfría la mezcla en hielo y se añaden 2,5 g. de cloruro de cadmio exento de agua y se agita durante una hora bajo exclu-

530. sión de humedad a 15-20°. Entonces se diluye con 25,0 cm³ de benzol absoluto y en el plazo de 10 minutos se añade, gota a gota, y agitando, la solución del cloruro ácido bruto. Después de 1 hora se calienta a aproximadamente 40° y a esta temperatura se sigue agitando durante

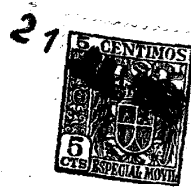
535. otras 3 horas. Entonces se añaden 50 cm³ de solución de cloruro amónico 0,5-n, fría como el hielo, y se agita bien esta mezcla. Se filtra de las sales no disueltas, se lava con una mezcla de éter-benzol 1:1 y la capa orgánica se vuelve a lavar otra vez con agua. se seca

540. con sulfato de magnesio y se vaporiza hasta secar. El residuo se compone de la lactona bruta del 2 α -acetoni-2 β -carboximetilo-4 β -metilo-7-etileno-dioxi-1,2,3,4,4 α ,4 β ,5,6,7,8,10,10 α β -dodecahidrofemantreno-1-on-4 β -ols.

Para su limpieza se cromatografía el producto bruto en óxido de aluminio. (Actividad III). De las fracciones eluadas se obtiene, por cristalización de una mezcla de acetona-éter, el compuesto puro del punto de fusión de 228-232°.

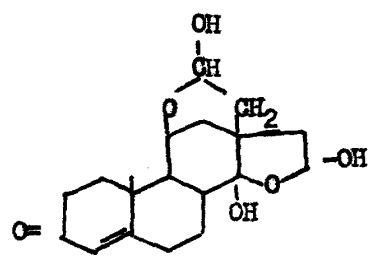
EJEMPLO 4 -

550. 10 g. de 2,2-dialilo-4 β -metilo-1,2,3,4,4 α ,



223080

- 4b,5,6,7,9,10,10a^β-dodecahidrofenantreno-1,7-dion-4^β-ol se disuelven en 400 cm³ de éster acético y 150 cm³ de metanol y agitando fuertemente a -65° hasta -75° se trata durante 90 minutos con una corriente de oxígeno, que, por minuto, introduzca aproximadamente 0,8 millimol. de ozon. Después se sopla durante algunos minutos nitrógeno y a continuación se añade una mezcla de 200 cm³ de metanol y 100 cm³ de agua, seguida inmediatamente de aproximadamente 100 g. de polvo de cinc activado con ácido acético diluido y amasado en alcohol. Se retira el enfriamiento exterior y 10 minutos más tarde se añaden otros 40 cm³ de ácido acético glacial. Tan pronto como la temperatura haya ascendido a -10° se decantiza del cinc sin consumir, se lava en éster acético y se diluye la solución orgánica con 500 cm³ de benzol. Agitando varias veces, cada una con 200 cm³ de solución de sosa saturada se retiran también las partes ácidas. Después de destilar los agentes de solución se obtiene un aceite casi inoloro, viscoso, del cual, al mezclar con éter, se obtiene el dialdehido de la fórmula
- 555.
- 560.
- 565.
- 570.



575.

presente en forma de di-hemiacetal, en cristales incoloros, que después de disolver y precipitar de unamezcla de cloroformo-metanol funden a 178° produciendo gas y que en el espectro infrarrojo, además de bandas hidroxílicas muy

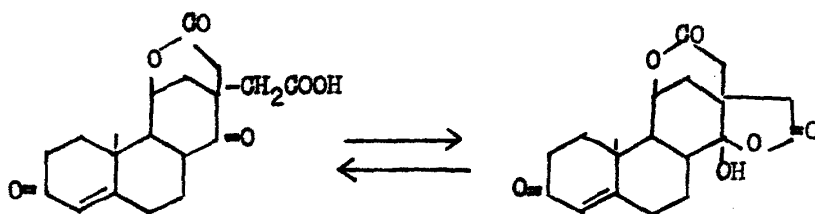
580.

223080



fuerteras a 2,82/2,92 μ solamente presentan una banda cetónica en 5,96 μ .

585. Una solución de 7,5 g. del dialdehído bruto, arriba descrito, (sin cristalizar) en 60 cm³ de ácido acético glacial y 165 cm³ de bencol exento de tiofeno, se oxidan con 100 cm³ de solución de dicromato de sodio al 8% en ácido acético durante 14 horas a temperatura de ambiente. A continuación se destruye el exceso de cromato con metanol y se recibe la mezcla de oxidación en bencol-éster acético. Después de extraer las sales de cromo con solución diluída de sal común, se extraen los ácidos nuevamente formados agitando con solución sódica medio saturada, se acidifican las soluciones de sosa reunidas con ácido sulfúrico 5-n y la solución sulfúrica se extrae mediante cloroformo. Después de secar y vaporizar los extractos cloroformicos se obtiene, recristalizando el residuo de una mezcla de metanol-cloroformo, un ácido lactona-carbónico en forma de cristales incoloros, que de acuerdo con el análisis y el espectro infrarrojo pueden tener la fórmula:
- 590.
- 595.
- 600.



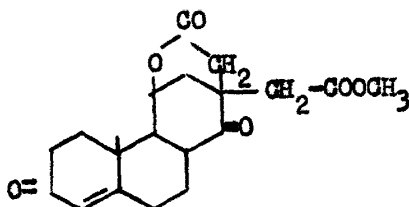
605. y que funden a 286^o bajo descomposición. En el espectro ultravioleta presenta en 237 m μ un fuerte máximo de absorción (ϵ = 15900). Este ácido lactónico es idéntico al compuesto descrito en el Ejemplo 2.

610. Agitando el ácido en una mezcla de metanol-éter



y añadiendo solución de diazometano se obtiene el éster metílico de la fórmula:

615.



620.

que del metanol se separa en forma de cristales metanólicos que funden a 132°.

EJEMPLO 5 -

625.

De una solución de 8,82 g. del éster metílico de la monolactona del 2,2-di-carboximetilo-4bβ-metilo-1,2,3,4,4aα,4b,5,6,7,9,10,10aβ-dodecahidrofenantreno-1,7-dion-4β-ols en 250 cm³ de bencol y 190 cm³ de dioxolano metilo-etílico se destilan a través de una columna, 70 cm³ de disolvente. Se deja enfriar algo, se mezcla con 500 mg. de ácido toluol-sulfónico y 20 cm³ de bencol y se vuelve a calentar hasta hervir. Dentro de 4 horas y media

630.

se destilan 285 cm³ de disolvente después de lo cual se enfría el contenido de la retorta, se diluye con bencol y se vierte sobre 100 cm³ de solución de bicarbonato de sodio saturada. Después de volver a extraer la fase acuosa con bencol se lavan las soluciones orgánicas en

635.

agua, se secan y se vaporizan en vacío. El cetal bruto se limpia por cromatografía en 200 g. de óxido de aluminio (Actividad III) obteniéndose así, de las fracciones de bencol, el éster metílico puro de la monolactona del

640.

2,2-di-carboxi-metilo-4bβ-metilo-7-etileno-dioxi-1,2,3,4,4aα,4b,5,6,7,8,10,10aβ-dodecahidrofenantreno-1-on-4β

223080



ols del punto de fusión 220,5 -223°.

645. A 500 mg. del cetal obtenido y 10 cm³ de metanol se añade una solución de 1,4 g. de carbonato de potasio en 10 cm³ de agua y se cuece durante 3 horas, en corriente de nitrógeno, al reflujo. A continuación se vaporiza la mayor parte del metanol en vacío y el residuo se mezcla con una solución 4-m de fosfato-dihidrógeno de sosa. Después de saturar con sal común se extrae seis veces con 65 cm³ de una mezcla de cloroformo y alcohol,
650. en proporción volumétrica de 3:1, y a continuación se vaporizan los extractos reunidos y secados con sulfato de sodio. El residuo lavado con éter furfe, bajo descomposición, a aproximadamente 180° y es idéntico a la lactona del 2,2-di-carboxi-metilo-4b β -metilo-7-etileno-
655. dioxi-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidroferantreno-1-on-4 β -ols descrita en el ejemplo 3.

EJEMPLO 6 -

- 10 g. de 2,2-dialilo-4b β -metilo-1,2,3,4,4a α , 4b,5,6,7,9, 10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,7-dion-4 β -ol se disuelven en 400 cm³ de éster acético y 150 cm³ de metanol y agitando fuertemente se trata durante 30 minutos, a -65° hasta -75°, con una corriente de oxígeno, que por minuto introduzca aproximadamente 0,7 millimol. A continuación se sopla durante 3 - 5 minutos nitrógeno y a continuación se añade una solución de 200 cm³ de metanol y 100 cm³ de agua seguido inmediatamente de unos 50 g. de polvo de cims, activado en ácido acético diluído y amasados en alcohol y 40 cm³ de ácido acético glacial. Se retira el enfriamiento externo y, después de pasar 10
660. minutos desde la primera adición de ácido acético glacial,
- 665.
- 670.



223080

- se añaden otros 40 cm³ de ácido acético glacial. Después de transcurridos unos 15-20 minutos desde la adición del cinc la temperatura deberá ser de solamente -10°. Se decantiza del cinc sin consumir, se lava con éster acético y se libra la solución orgánica de las partes ácidas,
675. después de diluir con 500 cm³ de benzol, agitando varias veces, cada una con 200 cm³ de solución sódica saturada. Después de secar con sulfato de sodio y destilar el disolvente se obtiene un aceite incoloro, viscoso del cual,
680. agitando varias veces con éter, se obtiene el material inicial invariado.
- 15 g. del producto de ozonificación neutral, que ha quedado después de separar el material inicial, se disuelven en 100 cm³ de ácido acético glacial. La
685. solución se diluye con 250 cm³ de benzol, libre de tiofeno, y a 5-10° se mezcla con 150 g. de una solución al 8% de dicromato de sodio en ácido acético glacial. Después de agitar durante 12 horas a temperatura de ambiente se destruye el exceso de cromato añadiendo 100 cm³ de metanol.
690. Para la síntesis se agrega la mezcla de oxidación a 2 litros de benzol, se lava dos veces, cada una con 600 cm³ de solución de sal común al 5% y a continuación con solución de sosa saturada hasta que se retiran las partes ácidas, durante lo cual, los extractos acuosos se agitan
695. aún dos veces con una mezcla de benzol y éster acético. Después de secar las soluciones orgánicas reunidas, con sulfato de sodio, se obtiene, destilando los disolventes, un producto mental aceitoso, del cual, añadiendo metanol, se obtiene la 2 α -alilo-4 β -metilo-2 β -carboxi-metilo-1,2,3,4,4 α ,4 β ,5,6,7,9,10,10 α β -dodecahidrofenantreno-1,7-dion-
- 700.

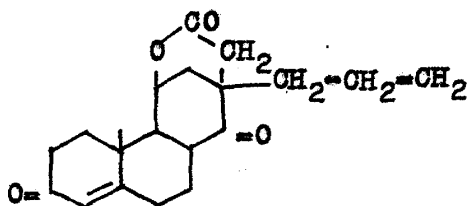
223 080

21



4 β -ol-lactona de la fórmula:

705.



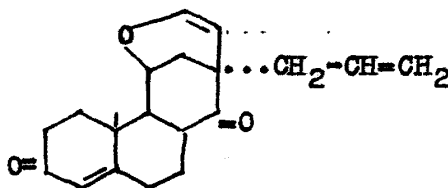
en forma de cristales incoloros, que, después de disolver y precipitar de metanol, funden a 208° y en el espectro infrarrojo muestra las bandas δ -lactona en 5,75 μ y bandas cetónicas en 5,82 μ y 5,96 μ .

710.

3,0 g. de la lejía madre, obtenida después de separar la lactona arriba descrita, se vaporizan hasta secar y disuelta en una mezcla de partes en volumen iguales de benzol y hexano se cromatografía en 90 g. de óxido de aluminio (Actividad II). De las fracciones eluadas con benzol-éter 1:1 (650 mg.) se obtiene por cristalización de éter o metanol el compuesto de la fórmula:

715.

720.



725.

que funde a 140 - 141,5° y tiene un máximo de absorción en 237 m μ (ϵ = 18500). En el espectro infrarrojo falta la banda característica para el grupo OH en 2,76 μ , pero, por el contrario, aparecen las siguientes bandas: 5,83 μ (6 anillo-cetona), 5,95 y 6,15 μ (cetona α,β -insaturada, así como otra banda en 6,08 μ .

730.

De las fracciones eluadas con benzol y con

223080

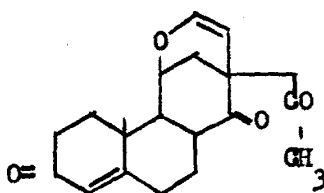


mezcla benzol-éter 1:1 se obtienen más cantidades de la lactona alílica, arriba descrita, del punto de fusión = 208°.

735.

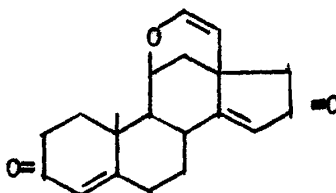
El compuesto arriba mencionado, del punto de fusión 140 - 141,5°, se transforma, según los datos en el ejemplo 11, a través de hidrino de yodo y cetona de yodo, en la cetona metílica de la fórmula:

740.



Este compuesto suministra, al calentar en solución benzólica con butilato terciario de potasio en benzol absoluto, según los datos en el ejemplo 14, el $\Delta^{4,14,18}$ -3,16-dioxo-11 β ,18 α -óxido-18-homo-androstatrios de la fórmula:

750.



EJEMPLO 7 -

755.

Una solución de 580 mg. de 2 α -alilo-4 β -metilo-2 β -carboxi-metilo-1,2,3,4,4 α ,4 β ,5,6,7,9,10,10 α , β -dodecahidrofenantreno-1,7-dion-4 β -ol-lactona y 35 mg. de ácido p-toluolsulfónico en 30 cm³ de benzol y 0,6 cm³ de glicol etilénico se cuece, durante 6 horas, utilizando un separador de agua. A continuación se vierte sobre solución de

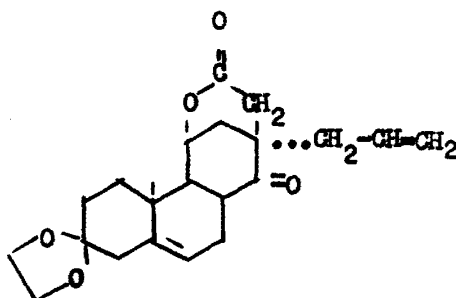
760.



bicarbonato de sosa diluido y se extrae tres veces con éter. Las soluciones orgánicas se lavan con agua, se secan y vaporizan. Del residuo se obtiene, por cromatografía en 18 g. de óxido de aluminio (Actividad II) con

765. una mezcla de partes iguales de benzol y petrol-éter, la 2 α -alilo-4 β -metilo-2 β -carboxi-metilo-7-etileno-dioxi-1,2,3,4,4 α ,4 β ,5,6,7,8,10,10 α β -dodecahidrofenantreno-1-on-4 β -ol-lactona de la fórmula

770.



775.

que después de disolver y precipitar de una mezcla de benzol y petroléter. funde a 202-203,5 $^{\circ}$.

En las ulteriores fracciones de benzol y éter se encuentra aún material inicial sin transformar.

780.

EJEMPLO 8 -

3,592 g. de 2 α -alilo-4 β -metilo-2 β -carboxi-metilo-1,2,3,4,4 α ,4 β ,5,6,7,9,10,10 α β -dodecahidrofenantreno-1,7-dion-4 β -ol-lactona se añaden a una mezcla de 80 cm 3 de butanol terciario, 1,8 g. de acetato de sodio cristali-

785.

zado y 40 cm 3 de una solución preparada de 2,5 g. de N-bromoacetamida, 25 cm 3 de agua y 25 cm 3 de butanol terciario, se agita y se mezcla con 9,0 cm 3 de ácido acético glacial. Después de 10 minutos se forma una solución clara,

790.

de la cual, después de otros diez minutos empieza a separarse el producto de reacción. Se agitan en total durante

223080



795.

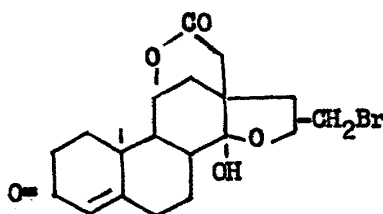
3 horas a 20-25°, se vierte entonces en 30 cm³ de agua y se extrae con 600 cm³ de cloruro metilénico en tres porciones. Los extractos se lavan individualmente dos veces con solución saturada de sal común, se secan y se vaporizan. Se obtienen así 4,44 g. de un residuo sólido

800.

blanco, que se compone de bromohidrina prácticamente pura, que después de recristalizada de metanol funde, descomponiéndose, a 161-163°. En solución alcohólica muestra un máximo de absorción fuerte en 238 mμ (ε = 17150). En el espectro infrarrojo se observan, en la solución metileno-cloruro, además de la banda hidroxílica en 2,78μ en la región carbonílica, solamente la banda de la δ-lactona en 5,76μ y aquella de la lactona α,β-insaturada en 5,96μ. A este compuesto se le puede

805.

suponer, en solución cloruro metilénica, la siguiente estructura:



810.

La bromohidrina se puede aislar también ventajosamente, vertiendo la solución de reacción en 4 veces la cantidad de agua, aspirando el producto de reacción blanco, polvoriento, precipitado y lavando bien con agua.

815.

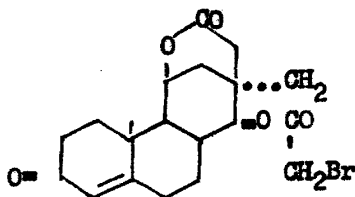
4,44 g. de la bromohidrina descrita se mezclan con 150 cm³ de ácido acético glacial. A la suspensión obtenida se añade una solución de 3,50 g. de trióxido de cromo en 3 cm³ de agua y 150 cm³ de ácido acético

820.



825. glacial y se agita a 20 - 25° hasta que se forme una solución clara. Se deja reposar durante 18 horas y se destruye el exceso de agente de oxidación añadiendo 15 cm³ de metanol. Después de una hora se vaporiza en vacío a 60° de temperatura de baño hasta aproximadamente 50 cm³, se diluye con agua y se extrae varias veces con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se lavan con agua, solución de bicarbonato de sosa hasta la reacción ligeramente alcalina, y después nuevamente con agua, se seca y se vaporiza en vacío. Se obtienen así 3,716 g. de un producto neutral sólido, amarillento, cristalizado. Cristalizando de una mezcla de cloruro metilénico y metanol se obtiene la bromocetona pura de la fórmula:

835.



840.

en forma de cristales bien desarrollados del punto de fusión 197-198° (en vacío, bajo descomposición). La composición muestra en el espectro ultravioleta en 238 m μ un fuerte máximo de absorción ($\epsilon = 15300$). En el espectro infrarrojo se observa la banda de la δ -lactona en 5,74 μ , aquella de las dos cetonas inconjugadas en 5,83 μ y las bandas a subordinar a la agrupación cetónica α,β -insaturada en 5,96 y 6,16 μ .

845.

2,20 g. de bromocetona bruta se disuelven en 300 cm³ de acetona y se cuecen al reflujo con 3,0 g. de yoduro de sodio durante 2 horas a una temperatura de baño de 80° y bajo cierre de cloruro de calcio. Se

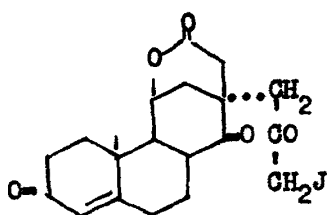
850.

223080



vaporiza en vacío a 40 - 50° de temperatura de baño hasta secar, se disuelve el residuo en cloruro metilénico y la solución se lava con agua, solución de tiosulfato de sodio y agua. De la solución de cloruro metilénico se obtiene, al vaporizar, 2,24 g. de yodocetona bruta cristalizada, del punto de fusión 134 - 136° (en vacío, bajo descomposición) de la fórmula:

855.



865.

que después de recrystalizar de una mezcla de cloruro metilénico y metanol funde a 146-158°, bajo descomposición.

2,0 g. de la yodocetona bruta se disuelven en 150 cm³ de ácido acético glacial caliente y se agita con aproximadamente 10 g. de polvo de cinc activado, bajo exclusión de humedad, durante 20 minutos a 70 - 80°.

870.

El polvo de cinc se activó por un tratamiento de 5 minutos de duración con ácido sulfúrico 2-n frío como el hielo, se lavó con agua y acetona y se guardó bajo acetona. La solución de reacción caliente se dilute con 100 cm³ de benzol y se absorbe. El residuo de cinc se lava bien

875.

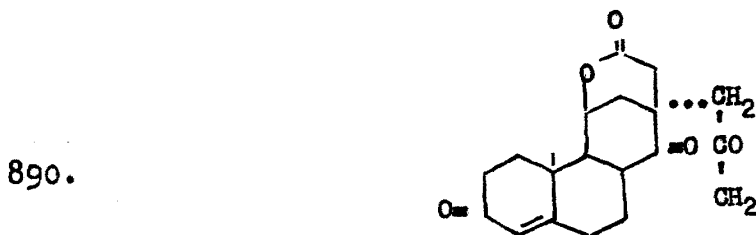
con 100 cm³ de benzol y el filtrado se vaporiza en vacío hasta aproximadamente 10 cm³ y se diluye con 150 cm³ de cloruro metilénico. La solución se lava entonces con agua, solución de bicarbonato de sosa 0,5-n y agua y se extrae con cloruro metilénico. Las soluciones cloruro

880.

metilénicas reunidas se secan y se vaporizan. Se obtienen



1,47 g. de un producto neutral aceitoso, del cual por recristalización se acetona y benzol se pueden aislar en total 1,06 g. de cetona metilica bruta cristalizada (lactona del 2α -acetoni- 2β -carboxi-metilo- 4β -metilo-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,9,10,10a β ,dodecahidrofenantreno-1,7-dion- 4β -ols) de la fórmula



895. Recristalizando de acetona o metanol se obtiene el compuesto puro que cristaliza en agujas finas del punto de fusión 220-223°. En el especto ultravioleta presenta un máximo de absorción en 237 m μ ($\epsilon = 15750$) mientras que en infrarrojo, además de la banda δ -lactona en 5,75 μ , se pueden apreciar las de las cetonas inconjugadas en 5,82 μ y aquellas de la agrupación cetónica α, β -sin saturar en 5,95 μ y 6,16 μ .

900. Este mismo compuesto se puede obtener también por desbromización directa de la bromocetona, arriba descrita, del punto de fusión 197-198° con cinc activado en ácido acético glacial en la forma arriba descrita.

905. De esa manera se obtienen de 100 mg. de bromocetona, 61 mg. de producto bruto cristalizado, del cual, recristalizando de acetona o metanol, se aísla la cetona metilica pura.

EJEMPLO 9 -

910. 8,5 g. de la 2α -alilo- 4β -metilo- 2β -carboxi-



915.

metilo-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,9,10,10a β -dodecahidrofe-
nantreno-1,7-dion-4 β -ol-lactona, descrita en el ejemplo
6, se disuelven en 170 cm³ de ácido acético glacial y
se mezcla con 1,7 cm³ de agua y 4,65 g. de acetato de
plata. A continuación se añaden, agitando fuertemente
en el plazo de una hora, 6,7 g. de yodo pulverizado,
en porciones, y a continuación se deja agitando durante
2 horas a temperatura de ambiente, Se absorbe de la
precipitación que se compone de yoduro de plata y el

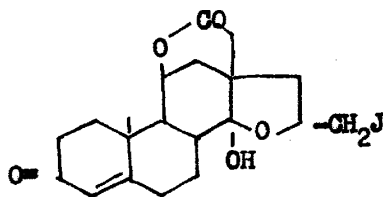
920.

producto de reacción de difícil solubilidad, y se lava
con 34 cm³ de agua. El residuo húmedo se extrae con
600 cm³ de una mezcla de partes iguales de cloroformo
y alcohol agitando durante 45 minutos a 60°. Se filtra
y se repite la extracción en forma idéntica con 300 cm³

925.

de mezcla de cloroformo-éter. Los extractos reunidos
se vaporizan en vacío, hasta casi secar, separándose,
ya durante la vaporización, muchos cristales. Se mezcla
el residuo con 100 cm³ de éter y se aspira. La yodohidrina
obtenida (9,35 g.) de la fórmula:

930.



935.

funde a 157 - 161° con fuerte descomposición. Se puede
recristalizar de una mezcla de cloroformo y metanol. En
solución alcohólica presenta en 238 m μ un fuerte máximo
de absorción ($\epsilon = 17250$). En el espectro infrarrojo del
compuesto en Nujol se observa, como en la correspondien-

940.

te promohidrina descrita en el Ejemplo 8, las siguientes



bandas en 2,88 μ (hidroxil), 5,76 μ (δ -lactona), 6,04 y 6,18 μ (α , β -cetona sin saturar).

El filtrado de ácido acético glacial se vaporiza asimismo en vacío hasta secar y el residuo se extrae en mezcla de alcohol-cloroformo. Se obtienen así otros 0,74 g. de la yodohidrina arriba descrita.

945.

EJEMPLO 10 -

A una solución de 2,9 g. de la 2 α -alilo-4b β -metilo-2 β -carboxi-metilo-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,9,10,10a β -

950.

dodecahidrofenantreno-1,7-dion-4 β -ol-lactona, descrita en el ejemplo 6, en 20 cm³ de formamida dimetífica se añaden 2,06 g. de succinimida de yodo y agitando se añaden 1,0 cm³ de ácido acético glacial y 1,0 cm³ de agua. Después de 5 minutos se forma una solución clara

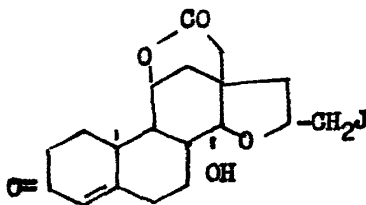
955.

y al seguir agitando se forma, después de aproximadamente 20 minutos, el producto de reacción en forma de precipitación blanca. Después de un plazo de reacción de 4 horas se vierte la mezcla en 200 cm³ de agua, se absorbe de la precipitación y se lava bien con agua.

960.

El residuo secado sobre pentóxido de fósforo da, después de recristalizar de una mezcla de alcohol y cloroformo, 2,61 g. de la hidrina de yodo descrita en el Ejemplo anterior de la fórmula:

965.



970.

que funde a 157-161 $^{\circ}$ bajo descomposición.

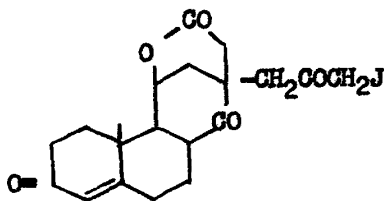
223080



EJEMPLO 11 -

- 33,3 g. de la hidrina de yodo descrita en los Ejemplos 9 y 10 se disuelven en 2 litros de agua, 15 cm³ de ácido sulfúrico 2-n y 10 litros de ácido acético puro a 40 - 50°. Se enfría ahora a 20° y se añade una solución de 31 g. de anhídrido de ácido crómico en 100 cm³ de agua y 100 cm³ de ácido acético. El transcurso de la oxidación es seguido en forma fotométrica. Esta estará terminada, a una temperatura de ambiente, después de 2½ a 3 días, lo que se puede apreciar porque la absorción lumínica de la solución ha quedado casi constante durante las últimas 12 horas. Para reducir el exceso de ácido crómico se mezcla con 2 l de metanol y se calienta, después de 1 día y medio de reposo, aún durante 2 horas a 40°. Después de estrecha la solución de reacción cuidadosamente en vacío hasta secar, de donde cristaliza, hacia final de la destilación, la yodocetona de la fórmula:

990.



- Recibiendo el residuo en cloroforno y agua, separando, lavando la solución clorofórmica con hidrógeno-carbonato de sodio se obtiene después de secar la solución clorofórmica con sulfato de sodio y estrechando en vacío la yodocetona en forma suficientemente pura para su ulterior elaboración con un rendimiento de 30-32 g. Disuelta y precipitada en acetona se obtiene en forma de cristales

1000.

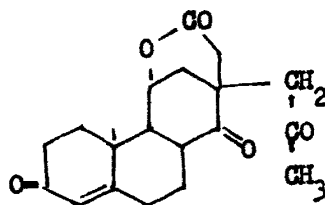
21
- 223080



del punto de descomposición 164°. Este compuesto es idéntico a la yodocetona descrita en el Ejemplo 8, que en forma impura funde a 134-136°.

1005. 23 g. de la yodocetona bruta cristalizada se agitan en forma de suspensión en 1,3 litros de ácido acético y 1,3 l de agua a 30° y, en una atmósfera de dióxido de carbono, se añade una solución alcohólica de cloruro de cromo (preparada por reducción de 330 g. de cloruro de cromo cristalizado (III) mediante polvo de cinc amalgamado). Se agita durante 14 horas a 50-55° y se aspira entonces de la poca cantidad de producto no disuelto. Entonces se estrecha totalmente en vacío y el residuo se recibe en cloroformo y agua. De la solución clorofórmica se obtiene, después de lavar con solución de tiosulfato y secado, la lactona del 2 α -acetonil-2 β -carboximetilo-4 β -metilo-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,9,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,7-dion-4 β -ols de la fórmula:
- 1010.
- 1015.

1020.



1025. que de acetona se obtiene en hojuelas incoloras del punto de fusión 228° en un rendimiento de 11 - 13 g. y que es idéntica a la cetona metílica del punto de fusión 220 - 223° descrita en el Ejemplo 8.

EJEMPLO 12 -

- 1030 Una solución de 280 mg. de la lactona del 2 α -acetonilo-2 β -carboximetilo-4 β -metilo-1,2,3,4,4a α ,

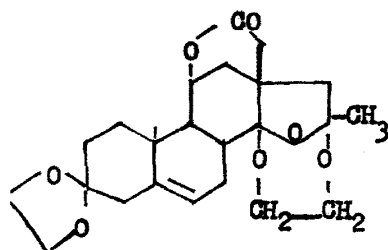
223080



4b,5,6,7,9,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,7-dion-4 β -ol y 25 mg. de ácido p-toluolsulfónico en 25 cm³ de benzol y 0,5 cm³ de glicol etilénico se cuecen durante 5½ horas, utilizando un separador de agua cuyo adaptador está lleno

1035. con cloruro de calcio. A continuación se vierte sobre solución de bicarbonato de sosa diluida y se agita varias veces con éter. Después de lavar las soluciones etéricas con agua, secar y vaporizar se cromatografía la solución del residuo en 2 cm³ de benzol en 10 g. de

1040. óxido de aluminio (actividad II). En las primeras fracciones de benzol se encuentra un compuesto del punto de fusión 178-182° de la probable fórmula:



1045.

El espectro infrarrojo muestra solamente la banda δ -lactona a 5,78 μ .

1050.

De las ulteriores fracciones de benzol y éter se obtiene el material inicial invariado.

EJEMPLO 13 -

1055.

De una solución de 500 mg. de la lactona del 2 α -acetono-2 β -carboximetilo-4 β -metilo-1,2,3,4,4a α , 4b,5,6,7,9,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,7-dion-4 β -ol en 35 cm³ de benzol y 18 cm³ de dioxolano metilo-etílico se destilan en 6 cm³ de disolvente, a continuación se enfría, se añaden 50 mg. de ácido p-toluolsulfónico y en

1060.

el plazo de 3½ horas se destilan 70 cm³ de líquido a

223080



- través de una columna, manteniéndose constante el volumen de la mezcla de reacción por adición de benzol. La solución de reacción enfriada y diluída con benzol se lava consecutivamente con solución de bicarbonato de sosa diluída y agua, se seca y se vaporiza en vacío. Al cromatografiar el residuo en 16 g. de óxido de aluminio (Actividad II) se obtienen, de las primeras fracciones de benzol, pequeñas cantidades de un compuesto del punto de fusión 202-204° y más tarde la deseada lactona del
1065. 2 α -acetono-2 β -carboximetilo-4 β -metilo-7-etilenodioxi-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1-on-4 β -ol, que funde a 228-232° y que es idéntica al compuesto descrito en el ejemplo 3. El espectro infrarrojo ya no muestra la banda característica para las cetonas α β -insaturadas en aproximadamente 5,95 μ sino solamente una banda en 5,82 μ (δ -lactona + cetona metálica).
1070. 2 α -acetono-2 β -carboximetilo-4 β -metilo-7-etilenodioxi-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1-on-4 β -ol, que funde a 228-232° y que es idéntica al compuesto descrito en el ejemplo 3. El espectro infrarrojo ya no muestra la banda característica para las cetonas α β -insaturadas en aproximadamente 5,95 μ sino solamente una banda en 5,82 μ (δ -lactona + cetona metálica).
1075. α β -insaturadas en aproximadamente 5,95 μ sino solamente una banda en 5,82 μ (δ -lactona + cetona metálica).

EJEMPLO 14 -

- 670 mg. de la lactona del 2 α -acetono-2 β -carboximetilo-4 β -metilo-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,9,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,7-dion-4 β -ol del punto de fusión 220-223° se disuelven en 100 cm³ de benzol y, destilando en 5 cm³ de benzol, se libera de las huellas de humedad. Se añaden 50 cm³ de una solución benzólica, exenta de agua, de butilato terciario de potasio preparada de la siguiente manera: Se disuelven 325 mg. de potasio en 15 cm³ de alcohol butílico terciario y se vaporiza en vacío hasta secar. Se mezcla entonces con aproximadamente 30 cm³ de benzol, se vuelve a vaporizar totalmente y el residuo se recibe en 100 cm³ de benzol absoluto. Destilando algunos centímetros cúbicos de benzol se eliminan
1080. 670 mg. de la lactona del 2 α -acetono-2 β -carboximetilo-4 β -metilo-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,9,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,7-dion-4 β -ol del punto de fusión 220-223° se disuelven en 100 cm³ de benzol y, destilando en 5 cm³ de benzol, se libera de las huellas de humedad. Se añaden 50 cm³ de una solución benzólica, exenta de agua, de butilato terciario de potasio preparada de la siguiente manera: Se disuelven 325 mg. de potasio en 15 cm³ de alcohol butílico terciario y se vaporiza en vacío hasta secar. Se mezcla entonces con aproximadamente 30 cm³ de benzol, se vuelve a vaporizar totalmente y el residuo se recibe en 100 cm³ de benzol absoluto. Destilando algunos centímetros cúbicos de benzol se eliminan
1085. Se disuelven 325 mg. de potasio en 15 cm³ de alcohol butílico terciario y se vaporiza en vacío hasta secar. Se mezcla entonces con aproximadamente 30 cm³ de benzol, se vuelve a vaporizar totalmente y el residuo se recibe en 100 cm³ de benzol absoluto. Destilando algunos centímetros cúbicos de benzol se eliminan
1090. Destilando algunos centímetros cúbicos de benzol se eliminan

223080

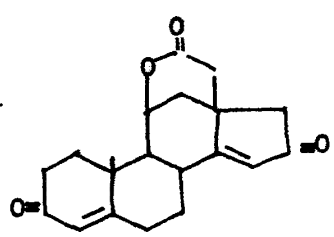


los restos de humedad. La solución de reacción se cuece durante 5 horas al refluje, con cierre de cloruro de calcio, a una temperatura del baño de 110°, se acidifica con 1,0 cm³ de ácido acético glacial, durante lo cual

1095. pasa el color de violeta oscuro a amarillo claro y finalmente se sigue cocinando durante 2 horas. Después de enfriar se diluye con 15 cm³ de cloroformo y la solución se lava con agua, solución de bicarbonato de sosa y agua. Las soluciones acuosas se extraen dos veces con cloroformo.

1100. De los compuestos orgánicos reunidos se obtiene, después de secar y vaporizar en vacío, 650 mg. de un producto aceitoso que cristaliza al añadir acetona. Recristalizando de la mezcla de acetona-éter se obtienen 415 mg. de la lactona del dl- $\Delta^{4,14}$ -3,16-dioxo-11-hidroxi-18-carboxi-

1105. androestadio de la fórmula:



1110.

Después de recristalizar de metanol-éter, el compuesto, que cristaliza en forma de hojas, funde a 235-237°. En el espectro ultravioleta presenta la substancia, en solución etanólica, un máximo en 235 m μ ($\epsilon = 31600$).

1115. En el espectro infrarrojo la Δ^{14} -16-cetona origina un fuerte ensanchamiento de la banda de la -lactona en 5,76 . En 5,95 se observa la banda de la 3-cetona y en 6,16 la banda originada por ambas uniones dobles,

1120. considerablemente reforzada en comparación con el material



223080

inicial.

EJEMPLO 15 -

1125. 0,9 g. de la lactona del 2 α -acetoni-2 β -carboximetilo-4 β -metilo-7-etilenodioxo-1,2,3,4 α ,4 β ,5,6,7,8,10,10 $\alpha\beta$ -dodecahidrofenantreno-1-on-4 β -ol se disuelven en 30 cm³ de dioxano, se mezclan con una solución de 2,0 g. de hidróxido de potasa en 60 cm³ de agua y se calienta durante 3 horas a 85°. Entonces se deja enfriar y se ajusta añadiendo ácido sulfúrico 2-n a un valor pH de aproximadamente 8, se vaporiza en vacío a aproximadamente 20 cm³, se acidifica con ácido sulfúrico a un valor pH de 4 y se extrae varias veces con clorofomo. Los extractos clorofómicos, lavados con agua se reúnen, se secan y se vaporizan en vacío. Por cromatografía en óxido de aluminio se obtiene la lactona pura del $\Delta^{5,14}$ -3-etilenodioxo-11 β -hidroxi-15-oxo-carboxi-androestadio, que en ultravioleta tiene un fuerte máximo de absorción en 229 m μ y después de recrystalizar de metanol funde a 247 - 249°.

1140. EJEMPLO 16 -

1145. 425 mg. de la lactona del 2 α -acetoni-2 β -carboxi-metilo-4 β -metilo-7-etilenodioxo-1,2,3,4,4 α ,4 β ,5,6,7,8,10,10 $\alpha\beta$ -dodecahidrofenantreno-1-on-4 β -ol del punto de fusión 228-232° se disuelven en 50 cm³ de benzol absoluto y se mezcla con una solución caliente de butirato terciario de potasio, preparada de 100 mg. de potasio y liberada del alcohol butílico terciario, en 10 cm³ de benzol y se cuece durante 4 horas al reflujo bajo nitrógeno. Después se añaden 0,15 cm³ de ácido acético glacial y se sigue cocinando bajo nitrógeno durante otras

1150.

223080

21



dos horas. La solución enfriada se diluye con éster acético y se lava con agua, solución de bicarbonato de sosa y agua, se seca y se vaporiza en vacío. Se obtienen 394 mg. de un residuo de color marrón claro, que humedeciendo con acetona cristaliza totalmente y en el espectro ultravioleta tiene en $230m\mu$ una extinción $E_{1\%}^{1cm}$ de 10550, lo que corresponde a un contenido de 63% de cetona tetracíclica. Por cristalización de metanol se obtiene la dl- $\Delta^{5,14}$ -3-etilenodioxi-11 β -hidroxi-16-oxo-18-carboxi-androestadio-lactona del punto de fusión 247-249°.

1155.

1160.

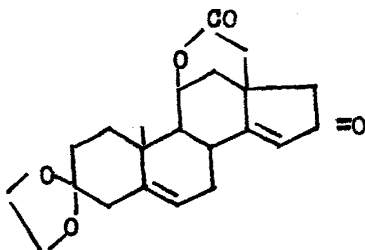
EJEMPLO 17 -

Una solución de 415 mg. de dl- $\Delta^{4,14}$ -3,16-dioxo-11 β -hidroxi-18-carboxi-androestadio-lactona, 105 mg. de glicol etilénico y 40 mg. de ácido p-toluolsulfónico en 70 cm^3 de benzol se cuece durante 15 horas utilizando un separados de agua. A continuación se vierte sobre una solución de bicarbonato de sosa diluida, se separa y la capa acuosa se agita dos veces con cloruro metilénico. Después de lavar la solución de cloruro metilénico con agua, secar y vaporizar en vacío, se disuelve el residuo en 3 cm^3 de benzol y se cromatografía en 15 g. de óxido de aluminio (Actividad I). De las fracciones eluadas con una mezcla en partes iguales en volumen de benzol y éster se aísla la dl- $\Delta^{5,14}$ -3-etilenodioxi-11 β -hidroxi-16-oxo-18-carboxi-androestadio-lactona de la fórmula:

1170.

1175.

1180.



223080



- que después de disolver y precipitar de metanol funde a 247 - 249°. En el espectro ultravioleta muestra un máximo en 229m μ ($\epsilon = 16900$) y en el espectro infrarrojo las bandas de la δ -lactona y de la 16-cetona en 5,76 y 5,85 μ , así como las bandas de la doble unión 14,15 en 6,17 μ . El compuesto es idéntico a las lactonas descritas en los ejemplos 15 y 16. De las fracciones del cromatograma mencionadas y de las subsiguientes se obtiene, después de tratar con acetona y ácido p-toluolsulfónico nuevamente el material inicial.
- EJEMPLO 18 -
- 13 g. de la lactona del dl- $\Delta^{4,14}$ -11 β -oxi-3,16,dioxo-18-carboxi-androestadio se disuelven en 960 cm³ de benzol y 480 cm³ de dioxolano-metil-etílico destilado sobre hidrúrido de litioaluminio. A continuación se destilan bajo corriente de nitrógeno, y utilizando una columna Vigreux, 250 cm³ de disolvente. A la solución que aún ha de cocer se añade, a continuación, una solución de 1,43 g. de ácido p-toluolsulfónico en 1,1 litro de benzol caliente, se seca destilando el benzol, hasta que el destilado esté claro, sustituyendo el benzol destilado. Ahora, dentro del plazo de una hora, se destilan 850 cm³ de disolvente. En las subsiguientes 4 horas se destilan en total 2400 cm³ de disolvente manteniendo constante el volumen de la solución de reacción por la lenta adición de una mezcla de 280 cm³ de dioxolano metiletílico, destilado sobre hidrúrido de litioaluminio, y 320 cm³ de benzol y finalmente con 1200 cm³ de benzol absoluto. La mezcla de reacción enfriada se vierte finalmente sobre 200 cm³ de solución de bicarbonato de
- 1185.
- 1190.
- 1195.
- 1200.
- 1205.
- 1210.

223080

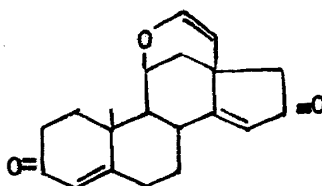
21



1215. sosa medio saturada, después de lo cual se vuelve a agitar la fase acuosa con benzol. Después de lavar las soluciones orgánicas con agua, secar y vaporizar se cromatografía el residuo en 400 g. de óxido de aluminio (Actividad II). De las fracciones de benzol se obtiene la lactona descrita en el Ejemplo 17 del dl- $\Delta^{5,14}$ -3-etilenodioxo-11 β -oxi-16-oxo-18-carboxi-androestadio mientras que de las fracciones de éster acético se obtiene el material inicial invariado.

1220. En forma análoga se obtienen de los dl- $\Delta^{4,14,18}$ -3,16-dioxo-11 β ,18a-óxido-18-homo-androstatrios, descritos en el Ejemplo 6, de la fórmula

1225.



el correspondiente monocetal con grupo 3-ceto, que presenta en 230 m μ un fuerte máximo de absorción ($\epsilon = 16300$).

1230. EJEMPLO 19 -

1235. 1,05 g. de la lactona del dl- $\Delta^{5,14}$ -3-etilenodioxo-11 β -hidroxi-16-oxo-18-carboxi-androestadio se disuelven en una mezcla de 15 cm³ de dioxano y 15 cm³ de éter y agitando bien con un vibrador se introduce gota a gota en una solución de 300 mg. de alambre de Li en 450 cm³ de amoníaco líquido. Terminada la adición se sigue agitando durante otros 90 minutos, se añaden gota a gota y despacio una solución de 20 cm³ de éter absoluto y 10 cm³ de éster acético y se agita hasta la decoloración total. Se conduce nitrógeno y se expulsa lentamente

1240.



el amoníaco calentando reducidamente, sustituyéndose el éter vaporizado por otros 150 cm³ de éter absoluto. Después se añaden 75 cm³ de agua, se agita bien, se separa y se extrae la solución etérea dos veces con sosa cáustica l-n.

1245.

A los extractos alcalinos reunidos se añaden 10 g. de monofosfato de sodio y enfriando se introduce cuidadosamente ácido clorhídrico l-n hasta poner a aproximadamente pH 3. Entonces se extrae inmediatamente con

1250.

cloruro metilénico, se lava una vez en agua, se seca la solución de cloruro metilénico, y se vaporiza. El residuo se cromatografía por el método de paso en óxido de aluminio. De las fracciones cristalizadas se obtiene la lactona pura del dl- $\Delta^{5,3}$ -etileno-dioxi-11 β -hidroxi-16-oxo-18-carboxi-androsteno del punto de fusión 280,5-283°.

1255.

Este compuesto se obtiene también por reducción catalítica de la lactona del dl- $\Delta^{5,14}$ -3-etileno-dioxi-11 β -hidroxi-16-oxo-18-carboxi-androestadio con carbón de paladio en metanol añadiendo una pequeña cantidad de hidróxido de potasio.

1260.

EJEMPLO 20 -

0,192 g. de la lactona del dl- $\Delta^{5,14}$ -3-etileno-dioxi-11 β -hidroxi-16-oxo-18-carboxi-androestadios y 0,20 g. de catalizador de carbonato de calcio-paladio al 10% se suspenden en 30 cm³ de alcohol fino y se agitan a presión atmosférica bajo hidrógeno. Después de la absorción de 0,9 mol. equivalentes se reduce la recepción de hidrógeno. Después de recibirse 1 mol-equivalente se interrumpe la hidrogenación, se filtra el catalizador

1265.

1270.

223080

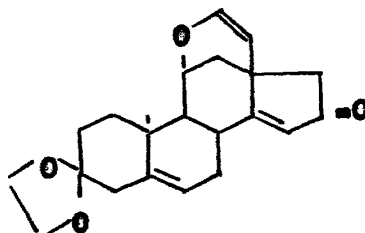


- y se lava con cloruro metilénico. El filtrado se vaporiza al vacío hasta secar. Se obtienen 0,193 g. de un residuo cristalino del punto de fusión 270-276°. Recristalizado de metanol funde la lactona pura del
1275. dl- Δ^5 -3-etileno-dioxi-11 β -hidroxi-16-oxo-18-carboxi-androsteno a 280,5-283° (en vacío). En el espectro infrarrojo del compuesto en solución de cloruro metilénico se observa además de la fuerte banda de la δ -lactona en 5,76 μ una inflexión en 5,72 μ causando
1280. se por 5° anillo de cetona saturada.
- EJEMPLO 21 -
- Una suspensión de 3,70 g. de la lactona del
1285. dl- $\Delta^{5,14}$ -3-etilenodioxi-11 β -hidroxi-16-oxo-18-carboxi-androestadio y 5,0 g. de catalizador de carbón paladio al 10% en mezcla con 700 cm³ de alcohol fino y 10 cm³ de sosa cáustica l-n se agitan a presión atmosférica y a temperatura de ambiente bajo hidrógeno. En 6-10 minutos se habrá recibido la cantidad de hidrógeno correspondiente a 1 mol-equivalente. Se interrumpe la hidrogenación, se añade 1,2 cm³ de ácido acético glacial, se absorbe y se lava el catalizador con 100 cm³ de cloruro metilénico. El filtrado se vaporiza hasta casi secar en
1290. vacío, se mezcla con 250 cm³ de cloruro metilénico y la solución cloruro metilénica se lava con agua, solución de bicarbonato de sosa y agua y se vaporiza. Se obtienen
1295. 3,75 g. de un residuo sólido cristalizado del cual re-cristalizando con una mezcla de cloruro metilénico y metanol se obtienen 3,22 g. de la lactona pura del
1300. dl - Δ^5 -3-etilenodioxi-11 β -hidroxi-16-oxo-18-carboxi-androsteno del punto de fusión 280,5 - 283° (en vacío).



Si en la forma arriba indicada se hidrogeniza una solución de 1,1 g. de dl- $\Delta^{5,14,18}$ -3-etilenodioxi-11 β ,18a-óxido,16-oxo-homo-androstatrios de la fórmula:

1305.

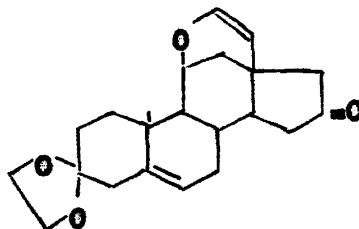


1310.

en 200 g. de alcohol fino, añadiendo 2 cm³ de sosa cáustica 1-n con 2,0 g. de catalizador carbón-paladio, entonces se obtiene, después de elaborar el residuo cristalizado, de la mezcla de hexano-acetona-éter, por re-cristalización, 0,9 g. del dl- $\Delta^{5,18}$ -3-etilenodioxi-

1315.

11 β ,18a-óxido,16-oxo-18-homo-androestadios de la fórmula:



1320.

en forma pura.

EJEMPLO 22 -

1325.

En una retorta de tres cuellos provista de un vibromezclador, termómetro y cierre de cal-sodio de 200 cm³ de capacidad se introducen 60 cm³ de amoníaco líquido y a continuación, a -55°, en una corriente de nitrógeno, 50 mg. de alambre de litio y una solución de 200 mg. de la lactona del dl- $\Delta^{5,14}$ -3-etilenodioxi-

1330.

11 β -oxi-16-oxo-18-carboxi-androestadio en 5 cm³ de dioxano



1335. y se enjuaga con 4 cm³ de éter. A continuación se agita durante 2 horas muy intensamente a una temperatura entre -43° y -48°. A continuación se añaden 2,5 cm³ de éster acético en 10 cm³ de éter y después 0,5 cm³ de ácido acético glacial en 10 cm³ de éter. Se deja vaporizar el amoníaco a temperatura de ambiente y el residuo se recibe en una mezcla de benzol-éter. Después de lavar la solución con agua, secar y vaporizar se disuelve el residuo en acetona-éter durante lo cual se precipita la lactona descrita en los ejemplos 19-21 del dl- Δ^5 -3-etilenodioxo-11 β -oxi-16-oxo-18-carboxi-androsteno del punto de fusión 281-284°.
1340. EJEMPLO 23 -
1345. 7,14 g. de 4 β -metilo-7-etilenodioxo-1,2,3,4,4 α ,4 β ,5,6,7,8,10,10 α β -dodecahidrofenantreno-1-on-4 β -ol se suspenden en 75 cm³ de dioxan y agitando en una atmósfera de nitrógeno se mezcla con la mitad de una solución butilática preparada de 2,1 g. de potasio en 62 cm³ de alcohol butílico terciario. Después se añaden 5,0 g. de yoduro de potasio pulverizado y se deja fluir 3,6 cm³ de bromuro propargílico. Después de agitar durante 30 minutos se agrega el resto de la solución de potasio-butilato y se vuelven a dejar fluir 3,6 cm³ de bromuro propargílico. Se sigue agitando a temperatura de ambiente durante 2 horas, se diluye con 200 cm³ de benzol se aspira y las sales que se quedan en el filtro en vacío se lavan con benzol. El filtrado se lava dos veces con agua, se seca y se vaporiza en vacío. El residuo representa el 2,2-dipropargilo-4 β -metilo-7-etilenodioxo-1,2,3,4,4 α ,4 β ,5,6,7,8,10,10 α β -dodecahidrofe-
- 1350.
- 1355.
- 1360.



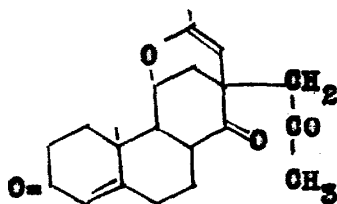
- nantreno-1-on-4 β -ol. Este se disuelve en 200 cm³ de acetona caliente y después de añadir 10 cm³ de ácido clorhídrico concentrado se cuece al reflujo durante 25 minutos. Después se añade una solución de 12,0 g. de acetato de sodio cristalizado en 60 cm³ de agua y la acetona se destila en vacío. La segregación aceitosa se recibe en cloruro metilénico, la solución se lava en agua, sosa cáustica diluida, ácido sulfúrico diluido y agua, se seca y se vaporiza. Se obtienen 8,59 g. de un aceite marrón que se cromatografía en óxido de aluminio. De las fracciones eluadas con benzol-éter en proporción 2:1 se obtiene por cristalización de una mezcla de alcohol-éter el 2,2-dipropargilo-4b β -metilo-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,9,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,7-dion-4 β -ol puro del punto de fusión 173°. Este compuesto muestra en el espectro infrarrojo en solución de cloruro metilénico además de la banda hidroxílica en 2,76 μ , una fuerte banda en 3,01 μ , así como las bandas de 1-cetona en 5,83 μ y aquellas del agrupamiento cetónico α , β -insaturado en 5,96 y 6,16 μ .
- 200 mg. de 2,2-dipropargilo-4b β -metilo-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,9,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,7-dion-4 β -ol se disuelven en 20 cm³ de ácido acético glacial y se trata con una solución de 500 mg. de amida N-bromoacetato y 520 mg. de acetato de sodio en 5 cm³ de agua a temperatura de ambiente. Después de 6 horas se estrecha fuertemente la mezcla en vacío, el residuo se recibe en éster acético y agua y la capa éster-acética se lava con solución de carbonato de hidrógeno de sodio.
1365. Después de secar y retirar el disolvente en vacío, se
- 1370.
- 1375.
- 1380.
- 1385.
- 1390.

223080



1395. disuelve el residuo en 7 cm³ de ácido acético glacial y se agita a 70 - 80° durante 15 minutos con 1 g. de polvo de cinc. Después se enfría, se diluye con éster acético, se filtra de la solución el cinc remanente y se lava con éster acético. El filtrado se lava dos veces con agua, se seca con sulfato de sodio y se libera de las partes volátiles a una temperatura del baño de 70° durante 2 horas. Del producto bruto restante se obtiene, disolviendo en 5 cm³ de acetona y diluyendo en 35 cm³
1400. de tetracloro-carbono y cromatografía en 6 g. de tierra de blanquear limpia (nombre comercial "Florex XS") y eluyendo con mezcla de carbono-tetracloro-acetona 1:7, en las fracciones iniciales, la cetona metílica de la fórmula:

1405.



1410.

del punto de fusión 182°.

EJEMPLO 24 -

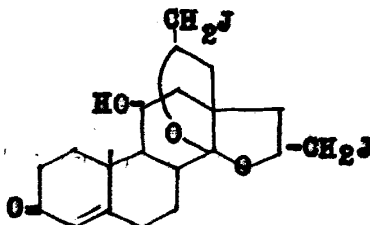
- 10 g. de 2,2-dialilo-4b β -metilo-1,2,3,4,4a α , 4b,5,6,7,9,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,7-dion-4 β -ol
1415. se disuelven en 300 cm³ de ácido acético glacial y se añaden 1,5 cm³ de agua y 11,0 g. de acetato de plata. A esta mezcla de reacción se añaden, agitando y dentro del plazo de 30 minutos, 15,5 g. de yodo pulverizado en porciones, separándose entonces el yoduro de plata.
1420. Después de terminar esta adición se sigue agitando



1425. durante 2 horas, se aspira de la precipitación y se lava con 120 cm³ de ácido acético glacial. Después se deja fluir el filtrado agitando bien, en 2 l de agua, se deja reposar durante 2 horas, se absorbe y se lava bien con agua. El residuo se seca en vacío sobre pentóxido de fósforo o hidróxido de potasio. Se obtienen

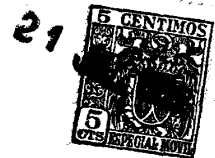
15,94 g. de hidrina de yodo blanca bruta. Recristalizando de una mezcla de cloruro metilénico y metanol se obtiene el compuesto puro del punto de fusión 183-184° (descomposición). En solución alcohólica el compuesto muestra en 242 mμ un máximo de absorción (E = 17100) y en solución cloruro-metilénica, en infrarrojo, una banda OH en 2,74μ; en la región carbonílica solamente las bandas de la cetona α,β-insaturada en 5,96μ y 6,16μ. Tiene la fórmula:

1440.



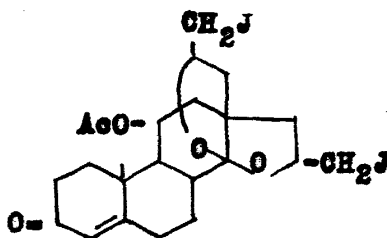
1445. Si se tratan 5 g. del producto bruto en 160 cm³ de ácido acético glacial con 10 g. de polva de circo durante 60 minutos a 60°, se filtra, se vaporiza el filtrado a aproximadamente 30 cm³ y se recibe el residuo en cloruro metilénico, se obtiene una solución de la que, después de lavar con agua, solución hidrogenocarbonato de sodio y agua y secar con sulfato de magnesio, se pueden obtener 2,1 g. de 2,2-dialilo-4bβ-metilo-1,2,3,4,4aα, 4b,5,6,7,9,10,10aβ-dodecahidrofenantreno-1,7-dion-4β-ol.

1450.



1455. 1,5 g. de la di-yodohidrina arriba descrita del punto de fusión 183-184° se disuelven en 10 cm³ de piridina, 5,0 cm³ de anhídrido de ácido acético son añadidos y se deja reposar durante 3 días a temperatura de ambiente. Después se diluye la solución con 50 cm³ de benzol, se añaden 5 cm³ de metanol, se diluye después de una hora con éter y se lava varias veces con ácido sulfúrico 1-n, después con agua, solución de hidrogenocarbonato de sodio y agua. Después de secar y vaporizar se obtienen 1,61 g. de un aceite de color amarillo claro, que al agregar éter solidifica totalmente. El compuesto se puede recristalizar de éter y funde a 135-138° con fuerte descomposición, que ya se inicia a los 88-90°. El compuesto tiene la fórmula:

1465.



1470.

En el espectro ultravioleta tiene un máximo en 239 m μ ($\epsilon = 17150$) y en infrarrojo las siguientes bandas de absorción: 5,76 y 8,11 μ (acetato), 5,97 y 6,16 μ (cetona α, β -sin saturar). Aparte de las bandas en 5,76 y 5,97 μ no aparecen bandas CO y también falta la banda del grupo hidroxílico libre.

1475.

1480.

Si este acetato se trata como arriba indicado con cinc en ácido acético glacial se obtiene un producto aceitoso, exento de yodo, del que por cristalización de una mezcla de acetona y éter se puede aislar un compuesto

223080



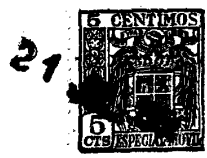
que funde a 94-96° y que es idéntico al 2,2-dialilo-4 β -acetoxi-4 β -metilo-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,9,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,7-dion, descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 25 -

1485. 2,0 g. de 2,2-dialilo-4 β -acetoxi-4 β -metilo-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,9,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,7-dion se disuelven en 50 cm³ de ácido acético glacial y se añaden 0,5 cm³ de agua y 1,9 g. de acetato de plata. En el plazo de 60 minutos se añaden en pequeñas porciones
1490. 2,72 g. de yodo pulverizado. Con cada aditivo el yodo se decolorará inmediatamente, al mismo tiempo que se precipita yoduro de plata. Después de terminada la adición se sigue agitando durante 30 minutos, después se aspira a través del filtro de vacío de cristal y el filtrado se
1495. agrega a 500 cm³ de agua. Después de 15 minutos se aspira la precipitación, se recibe en una mezcla de éter y cloruro metilénico y la solución se lava con agua, solución de hidrógeno carbonato de sodio y agua, se seca y se vaporiza. Se obtienen 3,5 g. de un residuo aceitoso
1500. de color amarillo claro, del que cristalizando de éter se obtienen 3,0 g. del di-yodohidrina-acetato descrito en el Ejemplo anterior. Punto de fusión 135-138° (descomponiéndose a partir de los 88°).

EJEMPLO 26 -

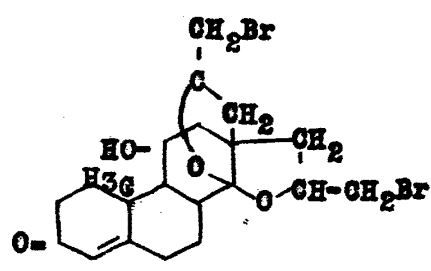
1505. 3,14 g. de 2,2-dialilo-4 β -metilo-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,9,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,7-dion-4 β -ol se calientan en una mezcla de 5 cm³ de ácido acético glacial y 50 cm³ de t-butanol hasta la solución total y entonces se enfría a 25°. A esta solución se
1510. añade una solución de 1,65 g. de amida de N-bromoacetato



223080

1515. (80%) y 1,65 g. de acetato de sodio en 10 cm³ de agua, con lo que la temperatura sube a 30,5°. Después de 10 minutos no se podrá demostrar en la solución de reacción ácido bajo-brómico. Ahora se añade a 30° nuevamente una solución de 1,65 g. de amida de N-bromoacetato (80%) y 1.65 g. de acetato de sodio en 10 cm³ de agua. La temperatura sube a 34°. Después de 2 horas se ha consumido el ácido bajo brómico. El producto de reacción, ya parcialmente cristalizado, se precipita totalmente añadiendo con cuidado 50 cm³ de agua, filtrando en vacío, lavando con agua y secando. De esta manera se obtienen 2,9 g. del producto de reacción de la fórmula:

1525.

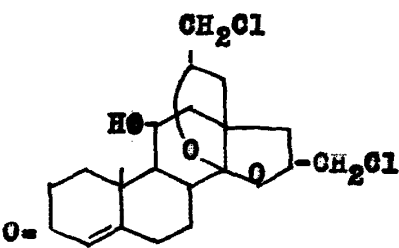


1530.

que después de disolver y precipitar de cloruro metilénico-éter funde bajo descomposición a 206-208°.

En forma análoga se obtiene, utilizando hipoclorito butílico terciario en lugar del amida de N-bromoacetato, la diclorohidrina de la fórmula:

1535.



1540.

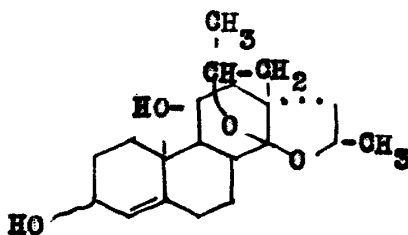


del punto de fusión 237°. **223080**

EJEMPLO 27 -

1545. 18 g. de hidrido de litio-aluminio se calientan brevemente, bajo nitrógeno, con 600 cm³ de tetrahidrofurano; agitando se añade a la mezcla enfriada 17,9 g. de diyodohidrina como descrita en el ejemplo 25. Se cuece durante una hora al reflujo y se destruye el exceso de hidrido de litio-aluminio añadiendo lentamente éster acético. Además se le añaden otros 800 cm³ de éster acético.
1550. a la mezcla de reacción y después exactamente tanta solución de sulfato de sodio saturada hasta que se pueda separar la solución orgánica filtrando en vacío. Entonces se lava con éster acético, se extrae del filtrado el tetrahidrofurano estrechando, se diluye de nuevo con éster acético, se lava con agua, después con solución de tiosulfato, se seca con sulfato de sodio y después de retirar el disolvente se obtiene una mezcla de los compuestos oxi epímeros en la posición 3 de la fórmula:

1560.



1565.

en forma de espuma incolora.

En forma análoga se pueden reducir las bromo o clorohidrinias descritas en los ejemplos 26 al compuesto deshalogenado arriba descrito.

1570.

10 g. de esta mezcla de compuestos oxi epíme-

223080



ros se disuelven en 50 cm³ de éster acético y se añaden 120 cm³ de cloroformo y 60 g. de dióxido de manganeso.

La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a temperatura de ambiente. Después de filtrar los óxidos de

1575.

manganeso y estrechar el filtrado se obtiene, disolviendo

en éter y precipitando, un compuesto cristalizado del

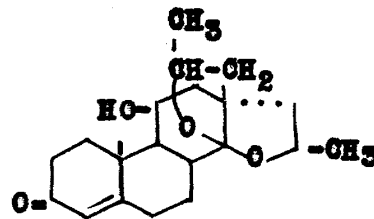
punto de fusión 171-173°. Este muestra en el espectro

ultravioleta en 241μ un máximo de absorción (E = 15900)

y en el infrarrojo bandas en 2,75 y 2,90 μ (OH) y en 5,98

1580.

y 6,17 μ (cetona α,β-insaturada) y tiene la fórmula:



1585.

8,4 g. de este último compuesto se calientan en 200 cm³ de piridina y 100 cm³ de anhídrido de ácido

acético durante 5 horas en un baño de 80°. Después se

1590.

reduce en vacío y el residuo aceitoso se recibe en éster

acético. La solución éster acética se lava consecutiva-

mente con solución de dihidrógeno-fosfato de sodio y

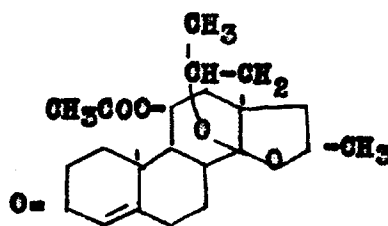
solución de hidrógeno carbonato de sodio, después se

seca con sulfato de sodio y se estrecha. Agitando el

1595.

producto bruto con éter se obtiene el compuesto acético

que funde a 136° y tiene la fórmula:



1600.

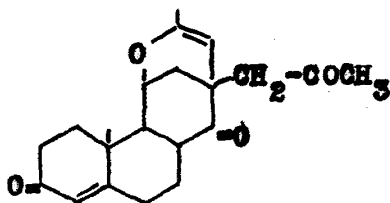


223080

que en infrarrojo muestra en $5,76\mu$ una banda típica para éster.

1605. 5 g. de este compuesto acetilico se disuelven en 100 cm^3 de ácido acético glacial y se mezclan con una solución de 5 g. de trióxido de cromo en 4 cm^3 de agua y 65 cm^3 de ácido acético y se mantienen durante 20 horas a una temperatura de 33° . Después se mezcla con 100 cm^3 de metanol y se estrecha fuertemente la solución en vacío después de reducir el exceso de ácido crómico. El residuo se disuelve en 300 cm^3 de metanol, se añaden 30 cm^3 de ácido clorhídrico concentrado y la solución se cuece durante 2 horas al reflujo. Después de añadir 15 g. de acetato de sodio cristalizado se estrecha en vacío a un volumen muy pequeño, se diluye con cloroformo y agua y la capa clorofórmica, consecutivamente, con agua e hidrógeno-carbonato de sodio. Del producto bruto obtenido por estrechamiento de la solución clorofórmica se obtiene, por cromatografía en tierra "Fuller" limpiada y eluyendo de una mezcla de acetona y tetracloro-nitrógeno, en proporción volumétrica 1:7, el compuesto de la fórmula:
- 1610.
- 1615.
- 1620.

1625.



que funde a 182° y es idéntico al compuesto descrito en el Ejemplo 23.



1630. EJEMPLO 28 -

223080

- A 2,0 g. de $4b\beta$ -metilo-7-etilenodioxo-1,2,3,4, $4a\alpha$, $4b$, 5 , 6 , 7 , 8 , 10 , $10a\beta$ -dodecahidrofenantreno-1-on- 4β -ol en 200 cm^3 de dioxano se añaden, agitando bajo atmósfera de nitrógeno, 96 cm^3 de una solución de 6,4 g. de potasio en 192 cm^3 de alcohol butílico terciario. Después se añaden 10 cm^3 de yoduro metálico y se sigue agitando durante 1 hora a temperatura de ambiente. Después se vuelven a añadir 96 cm^3 de la arriba indicada solución de bitulato terciario-potasio, se añaden 10 cm^3 de yoduro metálico y la mezcla se calienta en el plazo de 45 minutos, despacio, hasta que la temperatura interior tenga aproximadamente 70° . Mientras tanto se aprecia una fuerte separación de yoduro de potasio. Se deja enfriar durante una hora de nuevo a 20° , se diluye con 400 cm^3 de benzol, se filtra y el filtrado se lava con 50 cm^3 de agua. La solución orgánica seca se vaporiza hasta secar en vacío. Se obtienen 28,2 g. de un aceite marrón claro.

- Una prueba de este aceite se fricciona con hexano solidificando casi totalmente. Recristalizando de hexano y metanol acuoso se obtiene el 2,2-dimetililo- $4b\beta$ -metilo-7-etilenodioxo-1,2,3,4, $4a\alpha$, $4b$, 5 , 6 , 7 , 8 , 10 , $10a\beta$ -dodecahidrofenantreno-1-on- 4β -ol puro del punto de fusión $84-86^\circ$. En el espectro infrarrojo muestra este compuesto en $2,76\mu$ la banda del 1-cetona en $6,08\mu$ la banda de la doble unión metálica y en $9,11\mu$ la banda del cetal etilénico.

- La cantidad principal del cetal crudo se disuelve en 250 cm^3 de ácido acético caliente, la solución se mezcla con 170 cm^3 de agua y se mantiene durante 90

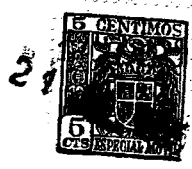
1660.



- minutos a una temperatura de baño de 90-95°. Después se vaporiza en vacío hasta secar, el residuo se disuelve en 300 cm³ de éter, la solución se lava varias veces con sosa cáustica 0,5-n, después con ácido acético 1-n y agua, se seca y se vaporiza. Al mezclar el residuo
1665. con 50 cm³ de éter cristalizan 18,5 g. de 2,2-dimetililo-4b β -metilo-1,2,3,4,4a α .4b,5,6,7,9,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,7-dion-4 β -ol. El compuesto puro obtenido por recristalización de éter o metanol funde a 127,5 -
1670. 129° y muestra en solución alcohólica un fuerte máximo de absorción en 239 m μ ($E = 15700$). Esta solución cloruro metilénica tiene en infrarrojo las siguientes bandas: 2,76 μ (OH), 5,87 μ (1-cetona), 5,97 μ y 6,16 μ (cetona α, β -insaturada), inflexión en 6,08 μ (uniones dobles metálicas).
- 1675.

EJEMPLO 29 -

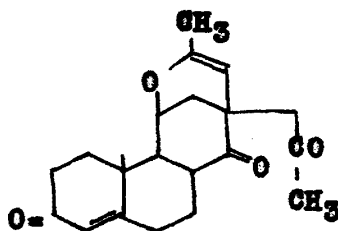
- 32,9 g. de la dicetona dimetalífica, descrita en el Ejemplo 28, del punto de fusión 127,5-129° se disuelven en 150 cm³ de ácido acético glacial y 450 cm³
1680. de cloroformo y durante 2 horas 43 minutos se conduce una corriente de oxígeno ozonificado a -15° hasta -19°, agitando rápidamente, que conduzca por minuto 62,5 mg. de ozon. Después se expulsa el oxígeno del recipiente de reacción introduciendo nitrógeno, se añade en porciones aproximadamente 40 g. de polvo de cinc humedecido con agua y activado con ácido acético diluido, y durante lo cual se mantiene la temperatura a menos de 0°. Añadiendo alcohol frío diluido (obtenido de 50 g. de hielo y 50 cm³ de alcohol) se completa la descomposición de los
1685. ozonidas formados. Después de reaccionar, durante 15-20
- 1690.



223080

minutos con cinc, se diluye con aproximadamente 500 cm³ de éster acético, se filtra del cinc y se lava con éster acético. Del filtrado se separa la capa acuosa y esta última se agita con éster acético. Las capas orgánicas se lavan una detrás de la otra e individualmente con una mezcla de 250 cm³ de solución de hidrógeno carbonato de sosa saturada y 100 cm³ de solución de sal común saturada. Después de secar con sulfato de sodio se libran las soluciones orgánicas reunidas, a una temperatura de 70°, en vacío, de los disolventes destilando de la cantidad de disolvente principal y manteniendo el residuo durante 1-2 horas a 70° bajo vacío. El éter enólico cíclico obtenido de la fórmula:

1705.



1710. cristaliza ya con este calor. Después de añadir un poco de éster acético se completa la cristalización.

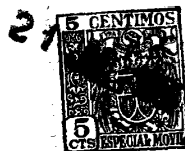
El compuesto funde a 182° y en ultravioleta muestra un máximo en 238 m μ ($\epsilon = 18150$). El espectro infrarrojo se caracteriza por la falta de una banda de OH y por bandas aproximadamente de igual grosor en 5,85 y 5,97 μ .

1715.

EJEMPLO 30 -

De una solución de 1 g. del éter enólico cíclico del punto de fusión 182°, descrito en el Ejemplo 29, en 74 cm³ de benzol absoluto libre de tiofeno y 37

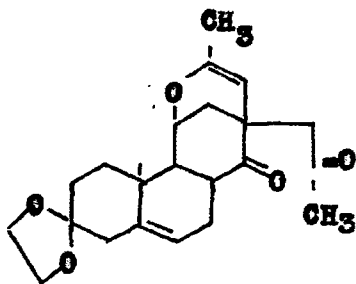
1720.



223080

- cm³ de dioxolano etilmetílico, destilado sobre hidrido de litio-aluminio, se destilan en corriente de nitrógeno 19 cm³ de disolvente. A continuación se mezcla con una solución caliente de 110 mg. de ácido p-toluolsulfónico en 85 cm³ de benzol, que se secó por destilación de algunos cm³ de benzol y sustituyendo el benzol destilado por benzol seco y fresco. En el plazo de 4 horas se destilan ahora 203 cm³ de solución a través de la columna Vigreux, manteniéndose constante el volumen de la mezcla de reacción, después de destilarse 65 cm³ de disolvente, añadiendo lentamente 46 cm³ de benzol absoluto, después, una mezcla de 21,5 cm³ de dioxolano etilmetílico destilado sobre hidrido de litio-aluminio y 24,5 cm³ de benzol y finalmente con otros 46 cm³ de benzol. Después se enfría el contenido de la retorta y se vierte sobre 40 cm³ de solución de bicarbonato de sodio medio saturado. Después de agitar dos veces con benzol, lavado de las soluciones orgánicas con 40 cm³ de solución de bicarbonato de sodio medio saturado y agua, se seca y se vaporiza en vacío. La solución del residuo en 10 cm³ de benzol se cromatografía en 36 g. de óxido de aluminio (Actividad II). En los primeros eluados de benzol se encuentran 350 mg. de monoacetato del éter enólico cíclico de la fórmula:

1745.



1750.

223080



que, recristalizando de acetona-éster y una gota de piridina, funde a 155-157°. Las ulteriores fracciones de benzol contienen 430 mg. de material inicial invariado.

1755. EJEMPLO 31 -

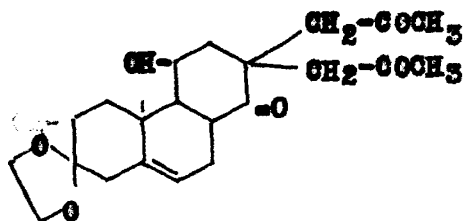
- 3 g. de 2,2-dimetililo-4b β -metilo-7-etilenodioxo-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1-on-4 β -ol se disuelven en 30 cm³ de metanol y 30 cm³ de éster acético enfriando mucho; a -10° se empieza a introducir una corriente de oxígeno con un contenido de 20 mg. de Ozon por minuto, agitando rápidamente. La temperatura se baja en el plazo de 3 minutos a -65° y después se sigue bajando lentamente hasta -75°. En total se trata durante 51 minutos con la corriente de oxígeno ozonífera de la concentración mencionada. Después se expulsa el oxígeno con nitrógeno, se añaden a -50° hasta -10° aproximadamente 15 g. de polvo de cinc activado con ácido acético diluído y lavado con 50% de alcohol y finalmente una mezcla de 25 cm³ de agua, 25 cm³ de alcohol, 10 cm³ de ácido acético y 20 cm³ de piridina. Después de 15 minutos se filtra del cinc sin consumir y se lava con benzol. El filtrado se lava neutral con solución de hidrógenocarbonato de sodio saturada y la solución orgánica se seca con sulfato de sodio y se estrecha en vacío. Al enfriar se obtiene el 2,2-diacetonilo-4b β -metilo-7-etilenodioxo-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1-on-4 β -ol de la fórmula:
- 1760.
- 1765.
- 1770.
- 1775.

223080

21



1780.



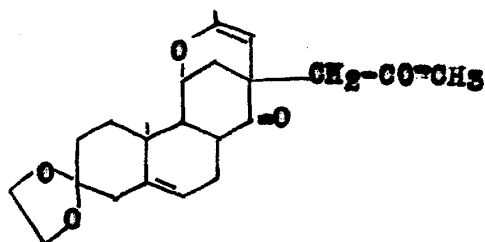
1785.

en forma de cristales incoloros del punto de fusión 183°. De la lejía madre se pueden obtener más cantidades por cromatografía en óxido de aluminio y eluyendo con benzol.

1790.

Calentando este compuesto en benzol con ácido acético glacial y piridina se obtiene el producto separador de agua, descrito en el Ejemplo 30, de la fórmula:

1795.

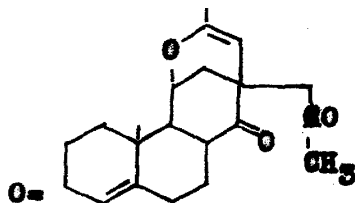


EJEMPLO 32 -

1800.

2,146 g. del éter enólico cíclico descrito en el Ejemplo 29, de la fórmula:

1805.



del punto de fusión 182° se disuelven en 250 cm³ de benzol y las huellas de humedad se retiran destilando

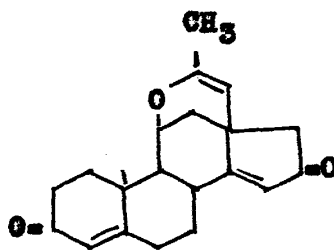
21



1810. 50 cm³ de benzol. A continuación se añade una solución de butilato terciario de potasio en 150 cm³ de benzol, preparada como sigue: 500 mg. de potasio -metal se disuelven en 50 cm³ de alcohol butílico terciario y la solución se vaporiza hasta secar en vacío. Se añaden
1815. 100 cm³ de benzol, se vuelve a vaporizar en vacío hasta secar, para eliminar así los últimos restos del alcohol butílico, se recibe en 150 cm³ de benzol y se calienta hasta hervir. La solución caliente se añade, sin tener en consideración las partes sin disolver, directamente
1820. sobre la solución de la cetona metílica. Se sigue hirviendo el reflujo, en una atmósfera de nitrógeno, durante 4 horas. Después de enfriar se lava la mezcla con agua, solución de hidrógeno-carbonato de sodio y agua, se seca y vaporiza en vacío hasta secar.

1825. Se obtienen 1,95 g. de un residuo, que, al mezclar con muy poca acetona, cristaliza totalmente y en 236 m μ muestra una extinción molar $\epsilon = 25500$. El producto bruto se limpia por filtración a través de 60 g. de óxido de aluminio (actividad II) utilizándose benzol y éster acético como agentes eluidores. Se obtienen 1,4 g. del $\Delta^{4,14,18-3,16}$ -dioxo-11 β ,18a-óxido-18a-metilo,18-homo-androstatrios de la fórmula:

1835.



del punto de fusión 194-196°. En solución alcohólica

1840. muestra en 236 m μ un fuerte máximo de absorción



203080

(E - 33500).

1845. En el espectro infrarrojo muestra el compuesto en solución clorometilénica las bandas de la cetona del 5º anillo α, β -insaturadas en $5,83\mu$, la de la cetona del 6º anillo α, β -insaturadas en $5,96\mu$, así como una banda fuerte de doble unión en $6,19\mu$.

EJEMPLO 33 -

1850. 1 g. del éter enólico cíclico descrito en el Ejemplo 29 del punto de fusión 182° se disuelve en 100 cm^3 de metanol al mismo tiempo que se conduce nitrógeno y se calienta. A través del refrigerador se añaden 10 g. de hidróxido de potasio (en láminas) y se disuelve agitando. La mezcla de reacción se calienta en ligero reflujo durante 20 horas conduciendo nitrógeno. Después

1855. de enfriar se le agrega a la mezcla de reacción gas de dióxido de carbono hasta la saturación y después de añadir 100 cm^3 de éster acético se disuelven los carbonatos cristalizados con agua. Se separa la capa orgánica de la acuosa y esta última se agita con éster acético.

1860. Después de secar con sulfato de sodio se destilan los disolventes en vacío. El producto bruto se disuelve en benzol y para decolorarlo se filtra a través de una capa de tierra "Fuller" de $2\frac{1}{2}$ cm. de grosor. Al estrechar el filtrado se obtiene en forma pura el $\Delta^{4,14,18}$ -3,16-dioxo-11 β -18a-óxido-18a-metilo-18-homo-androstatrieno del punto de fusión $194-196^\circ$.

1865.

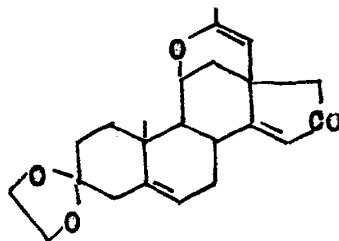
EJEMPLO 34 -

1870. 1 g. del monocetal del éter enólico cíclico del punto de fusión $150-152^\circ$ descrito en el Ejemplo 30, se disuelven en caliente, bajo nitrógeno, en 60 cm^3 de



- metanol y a través del refrigerador se añaden 6 g. de hidróxido de potasio. La mezcla de reacción se calienta en ligero reflujo durante 14 horas. La elaboración se efectúa como indicado en el Ejemplo 33, con gas de dióxido de carbono, éster acético y agua. En la manera descrita se limpia la solución benzólica con tierra Fuller y estrechando se obtiene el dl- $\Delta^{5,14,18}$ -3-etileno-dioxi-11 β ,18a-óxido-16-oxo-18a-metilo-18-homo-androstatrios en forma de aceite incoloro, que al agitar con éter y pentano cristaliza en láminas del punto de fusión 160-161°. Tiene la fórmula:
- 1875.
- 1880.

1885.



y en solución alcohólica presenta un máximo en 232 m μ (ϵ = 17100).

1890. El monocetal descrito en el Ejemplo 30 se puede ciclizar de acuerdo con los datos del Ejemplo 32, con butilato terciario de potasio. Se obtiene el arriba mencionado dl- $\Delta^{5,14,18}$ -3-etileno-dioxi-11 β ,18a-óxido-16,oxo-18a-metilo-18-homo-androstatrios en un rendimiento de 75-80%.
- 1895.

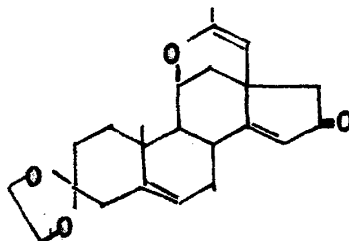
EJEMPLO 35 -

- De una solución de 1,1 g. de dl- $\Delta^{4,14,18}$ -3,16-dioxi-11 β ,18a-óxido-18a-metilo-18-homo androstatrios en 74 cm³ de benzol y 37 cm³ de dioxolano etilmetílico destilado sobre hidróxido de litioaluminio se destilan en
- 1900.



corriente de nitrógeno a través de una columna de Vigreux 19 cm³ de disolvente. A la solución hirviendo se añade entonces una solución caliente de 110 mg. de ácido toluol-sulfónico en 85 cm³ de benzol, se seca por destilación del benzol y sustitución con benzol fresco y seco. En el plazo de 5 horas se destilan a continuación 249 cm³ de disolvente durante lo cual se mantiene constante el volumen de la mezcla de reacción, después de destilarse 65 cm³ de disolvente por la adición lenta de 46 cm³ de benzol abs. después de una mezcla de 21,5 cm³ de dioxolano etilmetílico y 24,5 cm³ de benzol y finalmente 92 cm³ de benzol. Después de enfriar el contenido de la retorta se vierte sobre 40 cm³ de solución semisaturada de bicarbonato de sodio y se agita dos veces con benzol. Después se lavan las soluciones benzólicas una detrás de la otra con 40 cm³ de solución semisaturada de bicarbonato de sosa y agua. Finalmente, se disuelve el residuo de las soluciones benzólicas secas y vaporizadas en 10 cm³ de benzol y se cromatografía en 36 g. de óxido de aluminio (Actividad II). Eluado con benzol se obtiene primeramente el dl- $\Delta^{5,14,18}$ -3-etileno-dioxi-11 β ,18a-óxido-16-oxo-18a-metilo-18-homo-androsta-trios de la fórmula:

1925.



1930.

De acuerdo con su punto de fusión y punto de fusión de



mezcla es idéntico al compuesto descrito en el Ejemplo 34. En las ulteriores fracciones benzólicas se encuentra aún material inicial sin transformar.

EJEMPLO 36 -

1935.

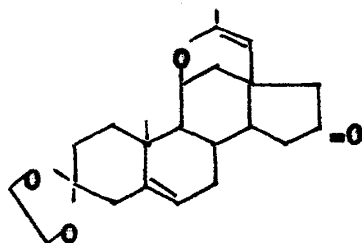
200 mg. de dl- $\Delta^{5,14,18}$ -3-etilenodioxi-11 β -18a-óxido-16-oxo-18a-metilo-18-homo-androstatrios se disuelven en 30 cm³ de alcohol y utilizando 200 mg. de un catalizador de carbón paladio al 10% se agita en una atmósfera de hidrógeno hasta que se reciban 1 mol-equivalente de hidrógeno. Después se filtra del catalizador,

1940.

se lava con alcohol y el filtrado se vaporiza en vacío de chorro de agua. Después de mezclar el residuo con una mezcla de acetona-éter cristaliza el dl- $\Delta^{5,18}$ -3-etilenodioxi-11 β ,18a-óxido-16-oxo-18a-metilo-18-homo-androstatrios de la fórmula:

1945.

trios de la fórmula:



1950.

que funde a 179-182°.

EJEMPLO 37 -

1955.

350 mg. de la lactona del dl- Δ^5 -3-etilenodioxi-11 β -hidroxi-16-oxo-18-carboxi-androsteno se disuelven en 30 cm³ de benzol, se mezcla con 200 mg. de hidruído de sodio y 5 cm³ de carbonato dietílico y se agita durante 5 horas a 50° bajo exclusión de humedad.

1960.

La solución de color marrón rojo oscuro se mezcla cuidadosamente con una mezcla de 10 cm³ de éter y 5 cm³

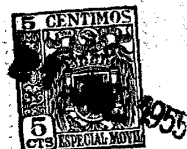


de etanol absoluto, se sigue agitando durante 1 hora y después se vierte en una solución de 20 g. de hielo y 20 cm³ de ácido clorhídrico 1-n. Después de mezclar se separa la capa orgánica, se pone la capa acuosa a un valor pH de aproximadamente 4 y se vuelve a extraer con una mezcla de éter benzol 1:1. Los extractos benzol-
1965. etéricos reunidos se lavan con agua, se secan y se vaporizan. Del residuo se obtiene la lactona del Δ^{5-3} -etileno-dioxi-11 β -hidroxi-16-oxo-18-carboxi-ácido etiánico-éster etílico.
1970.

807 mg. de este éster-lactona se disuelven en 15 cm³ de piridina y se mezcla con una solución de 500 mg. de cloruro de ácido p-toluolsulfónico en 5 cm³ de piridina, y se deja reposar durante 24 horas bajo exclusión de humedad a temperatura de ambiente. Después
1975. se diluye con 70 cm³ de éster y 70 cm³ de benzol y se lava con agua, ácido sulfúrico 0,5-n helado, solución de bicarbonato de sosa 1-n y agua, se seca y la solución éter-benzólica se vaporiza en vacío. El residuo,

que se compone principalmente del enoltosilato bruto se disuelve en una mezcla de 25 cm³ de benzol y 25 cm³ de alcohol y se cuece, al reflujo, durante 90 minutos con un catalizador Raney-Nickel desactivado por calentamiento con acetona. Después de enfriar la solución se
1980. filtra, se añaden 100 mg. de catalizador de paladio-carbón animal y se agita hasta la total hidrogenación de la unión doble 16,17 bajo atmósfera de hidrógeno, hasta que no se observe más aceptación del gas. Entonces se filtra nuevamente y el filtrado se vaporiza en vacío
1985.

hasta secar. Por cromatografía en óxido de aluminio se
1990.



obtiene la lactona del dl- Δ^5 -3-etilenodioxi-11 β -hidroxi-18-carboxi-ácido etiénico-éster etílico.

1995.

100 mg. de esta lactona se disuelven en 10 cm³ de acetona y después de añadir 0,25 cm³ de ácido clorhídrico concentrado se cuece durante 20 minutos a temperatura del baño de 80°. Después se añade una solución de 250 mg. de acetato de sodio cristalizado en 5 cm³ de agua y la acetona se vaporiza en vacío a aproximadamente 40° de temperatura del baño. La substancia precipitada

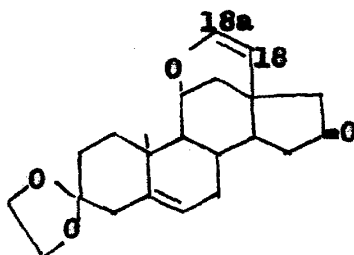
2000.

se recibe en cloruro metilénico y la solución se lava con solución de bicarbonato de sosa y agua, se seca y se vaporiza. Se obtiene un residuo cristalizado de la lactona del dl- Δ^4 -3-oxo-11 β -hidroxi-18-carboxi-ácido etiénico-éster etílico que, en el espectro ultravioleta, muestra en 242 m μ un fuerte máximo de absorción.

2005.

Si como material inicial para las reacciones descritas en este ejemplo se utiliza el dl- $\Delta^{5,18}$ -3-etilenodioxi-11 β ,18a-óxido-16-oxo-18-homo-androstatrios descrito en el ejemplo 21, de la fórmula:

2010.



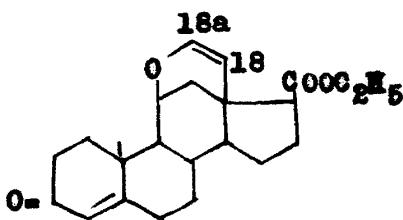
2015.

o el compuesto 18a-metílico correspondiente, descrito en el Ejemplo 36, entonces se obtiene en forma completamente análoga el éster-ácido etiénico de la fórmula:

22302180



2020.



2025.

respectivamente el compuesto sustituido en la posición 18a por un grupo metílico.

EJEMPLO 38 -

2030. 345 mg. de dl- Δ^4 -3-oxo-11 β -hidroxi-18-carboxi-ácido etiánico-éster etílico-lactona se mezclan con 5,0 cm³ de lejía de potasio metanólica al 10% se funde en la retorta bajo nitrógeno y se calienta durante 6 horas a 65°. Después de enfriar se diluye con 5,0 cm³ de agua, se retira el metanol en vacío y la fase acuosa se extrae con cloroformo-éter. El extracto contiene solamente huellas de materiales neutrales. La solución acuosa se acidifica a 0° con ácido clorhídrico concentrado y se agita varias veces con cloroformo. Los extractos lavados con agua y secados sobre sulfato de sodio se vaporizan en vacío. Del residuo se obtiene la 18a,11-lactona del dl- Δ^4 -3-oxo-11 β -hidroxi-18-carboxi-ácido etiánico.

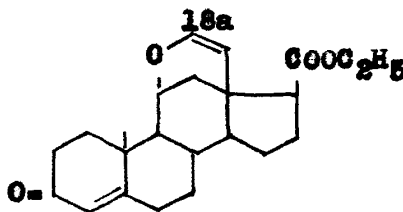
2035. Una mezcla de 400 mg. de esta lactona ácida y 15 cm³ de benzol se mezclan a 5° con 1,8 cm³ de cloruro oxalílico recién destilado en 10 cm³ de benzol absoluto y, bajo exclusión de agua y agitando muy amenuado, se deja reposar durante 45 minutos a 20°. Entonces se vaporiza en vacío a 20°, el residuo se disuelve en 10 cm³ de benzol absoluto y se introduce en una solución diazometano etérica, seca, preparada de 5 g. de urea
- 2040.
- 2045.
- 2050.

223080

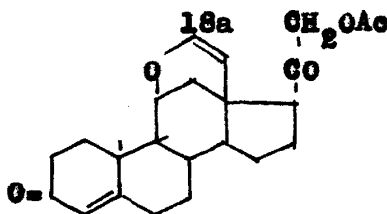


- nitrosometilica y se deja reposar durante 1 hora a 20°. Vaporizando en vacío se obtienen 453 mg. de diazocetona bruta que se calienta en 5 cm³ de ácido acético glacial durante media hora, a 100-105°. Después se vaporiza en vacío hasta secar, se libra del ácido acético glacial recibiendo varias veces el residuo en benzol y de los últimos restos de ácido acético glacial vaporizando de nuevo en vacío y el producto bruto se cromatografía en óxido de aluminio. Se obtiene de las fracciones cristalizadas la 18a, 11-lactona del dl- Δ^4 -3,20-dioxo-11 β -hidroxi-18-carboxi-21-acetoxi-pregnano (dl-18-carboxi-acetato de corticosterona-lactona) en forma de cristales bien desarrollados.

2055. La saponificación del éster descrito en el Ejemplo 37, de la fórmula:



2070. o de su homólogo sustituido en la posición 18a por un grupo metílico y ulterior reacción con cloruro oxalílico-diazometano, así como descomposición de diazocetona, obtenida en la forma arriba descrita con ácido acético glacial, conduce al correspondiente derivado de corticosterona-acetato de la fórmula:



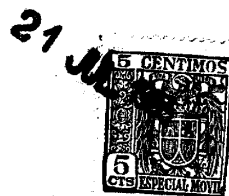
2080.



o al compuesto sustituido en la posición 18a por un grupo metílico, el dl- $\Delta^{4,18}$ -3,20-dioxo-11 β ,18a-óxido-18a-metilo-21-acetoxi-18-homo-pregnadios.

EJEMPLO 39 -

2085. Una solución de 1,5 g. de lactona de dl-18-carboxi-corticosterona-acetato en 50 cm³ de toluol y 3 cm³ de glicol etilénico se calientan al reflujo, después de añadir 30 mg. de ácido toluolsulfónico, durante 18 horas, utilizando un separador de agua.
2090. Después de enfriar se añaden 500 mg. de hidróxido de potasio en 10 cm³ de metanol, se diluye con 100 cm³ de benzol y se lava varias veces con agua. La solución toluolbenzólica se seca y se vaporiza en vacío. Del residuo se obtiene, por cristalización directa, el
2095. 3,20-bisetilenocetal de la lactona del dl-18-carboxi-corticosterona-acetato.
- A 25 cm³ de una solución etérica 1,5 molar de bromuro de fenilmagnesio se añaden gota a gota y agitando a -15° hasta -10° una solución de 1,95 g. de
2100. 3,20-bisetilenocetal de la lactona del dl-18-carboxi-corticosterona-acetato en 80 cm³ de unamezcla de benzol-éter 1:1 y a continuación se sigue agitando durante otras 6 horas a 0°. Se deja reposar durante la noche, se vierte sobre solución de cloruro de amonio helada y se agita bien. La solución benzol-etérica separada se lava bien con agua, se seca y se vaporiza. El difenilocarbinol bruto se disuelve a continuación en 10 cm³ de ácido acético glacial, se cuece al reflujo durante 3 horas y se vaporiza en vacío hasta secar. Después de
2110. volver a acetilar el producto con anhídrido de ácido



acético en pirídina se cromatografía el producto de reacción en óxido de aluminio. Se obtiene como fracción principal el dl-18-difenilometileno-corticosterona-acetato en forma de cristales incoloros.

2115. 500 mg. de este compuesto se disuelven en 50 cm³ de una mezcla de partes iguales de metanol y éster acético y a -50° se trata con una corriente de oxígeno ozonificada hasta que aproximadamente ,13 mol-valentes de ozon se hayan consumido, entonces, en frío, se añaden 5 cm³ de ácido acético glacial y 5 g. de polvo de cinc y se sigue agitando durante 1 hora dejando que la temperatura suba hasta +5°. A continuación se aspira del cinc sin disolver, a través del Supercel, se lava con 150 cm³ de éster acético y el filtrado se lava varias veces con agua, solución de bicarbonato y agua, se seca y se vaporiza en vacío a 20°. Por cromatografía del residuo en óxido de aluminio neutral se obtiene el acetato de dl-18-oxo-corticosterona, que en el espectro infrarrojo presenta bandas características en 2,78 μ (grupo hidroxílico libre) y en 5,72 μ , 5,82 μ , 5,97 μ y 6,16 μ (zona de doble unión).
- 2120.
- 2125.
- 2130.

50 mg. de dl-18-oxo-corticosterona-acetato se mezclan con 8,0 cm³ de metanol, después de lo cual se añade bajo corriente de nitrógeno y agitando una solución de 60 mg. de bicarbonato de potasio en 2,1 cm³ de agua. La solución de reacción se deja reposar cerrada durante 48 horas a 20°. De huellas de precipitación se filtra y se estrecha todo lo posible en vacío. Después de extraer el residuo acuoso con clorofomo-éter (1:3) se lava la solución con agua, se seca y vaporiza. El

2135.

2140.

223080

21 JUL



dl-18-oxo-corticosterona así obtenido , se limpia ul-
teriormente disolviendo y precipitando de acetona-éter.

EJEMPLO 40 -

2145. 400 mg. del dl- $\Delta^{4,18}$ -3,20-dioxo-11 β -18a-
óxido-18a-metilo-21-acetoxi-18-homo-pregnadios se di-
suelven en 2 cm³ de ácido acético glacial y 6 cm³ de
cloroformo. A -15° hasta -19° se trata la solución in-
tensamente agitada, durante 30 minutos, con una corriente
de oxígeno ozonífera que por minuto conduzca 1,6 mg. de
2150. ozono. Se expulsa ahora el oxígeno con nitrógeno y se
añaden aproximadamente 1 g. de polvo de cinc activado y
humedecido con agua y 5 cm³ de alcohol al 50%, y durante
lo cual se mantiene la temperatura a -5°. Después de
2155. diluir la mezcla de reacción con 10 cm³ de éster acético
se filtra del cinc sin consumir. El filtrado se lava,
después de diluir con éster acético, tres veces con 20
cm³ de solución de sal común saturada, se seca con sul-
fato de sodio y se estreacha en vacío. La espuma casi
incolora así obtenida se compone principalmente de
2160. dl- Δ^4 -11 β ,21-diacetoxi-3,18,20-trioxo-pregnano.

En forma análoga se forma del dl- $\Delta^{4,18}$ -18-
homo-11 β ,18a-óxido-21-acetoxi-3,20-diceto-pregnadios,
por la ozonificación arriba descrita, el dl- Δ^4 -11 β -
formiloxi-21-cetoxi-3,18,20-trioxo-pregnano.

2165.

- 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,
2170. en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo

21
223080



que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE ESTEROIDES"; caracterizándose por lo siguiente:

2175. 1º - Procedimiento para la síntesis de esteroides, en especial 16-oxoesteroides, caracterizado porque el 2 α -acetonil-4 β -oxi-polihidrofenantreno-1-one, que partiendo del átomo de carbono 2 hacia el grupo 4 β -oxi tenga un puente de dos átomos de carbono, se cicliza en Δ^{14} -16-oxo-esteroides.
2180. 2º - Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1, caracterizado porque sobre los 2 α -acetonil-4 β -oxi-polihidrofenantreno-1-one se dejan reaccionar agentes de condensación alcalinos y de los esteroides 14-hidroxi, que en caso dado se han formado, se separa el agua.
2185. 3º - Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones¹ y 2, caracterizado porque la ciclización se efectúa con butilato terciario de potasio, en un agente exento de agua.
2190. 4º - Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la ciclización se efectúa con lejía potásica alcohólica.
2195. 5º - Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado porque como material inicial se utiliza 2 α -acetonil-4 β -oxi-polihidrofenantreno-1-one con un puente, que conduce desde el átomo de carbono 4 al átomo de carbono 2, y que tiene la fórmula -O-CO-CH₂-.
2200. 6º - Procedimiento, según lo especificado



en las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado porque como material inicial se utiliza 2 α -acetoni-4 β -oxi-polihidrofenantreno-1-one con un puente, que conduce desde el átomo de carbono 4 al átomo de carbono 2, y que tiene la fórmula:

2205.



donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo metílico.

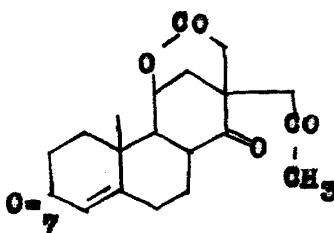
2210.

7^o - Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado porque se utiliza 4 β -metilo-polihidrofenantreno como material inicial, que en la posición 7 tengan un grupo oxo libre o funcionalmente transformado y muestren, además, una doble unión partiendo del átomo de carbono 8a.

2215.

8^o - Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-3, 5 y 7, caracterizado porque como material inicial se utilizan compuestos de la fórmula:

2220.



2225.

o sus derivados funcionalmente transformados en la posición 7.

9^o - Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-4, 6 y 7, caracterizado porque como material inicial se utilizan compuestos de la

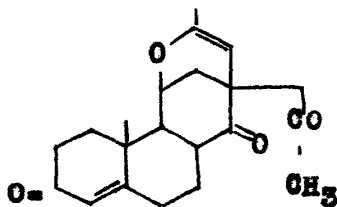
2230.



fórmula:

223080

2235.



o sus derivados funcionalmente transformados en la posición 7.

2240.

10º - Procedimiento para la síntesis de esteroides; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria, que consta de setenta y seis hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21 JUL 1955

CIBA SOCIÉTÉ ANONYME

J. GÓMEZ ACEBO Y MOUET
P. R.