

998. NOV



PRIMER CERTIFICADO DE ADICION

CIBA. CASE 3421/1+2/E

228742

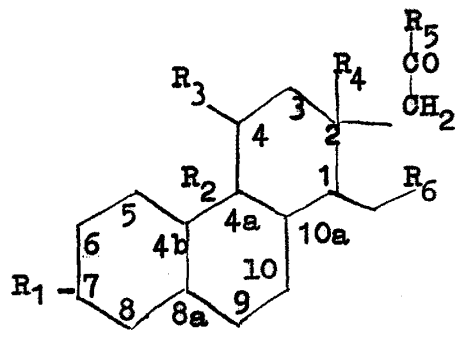
MEMORIA DESCRIPTIVA 228742

sobre:

"Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal n° 219.641 concedida en 15 de Noviembre de 1955, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE ESTEROIDES".

SOLICITANTE: Prof. Dr. Tadeus REICHSTEIN de nacionalidad suiza, domiciliado en Weissenstrasse 22, Basilea, Suiza.

En la patente principal N° 219.641 (Case 3242), se ha descrito un procedimiento que se caracteriza porque los compuestos saturados o insaturados de la fórmula



5.
10.

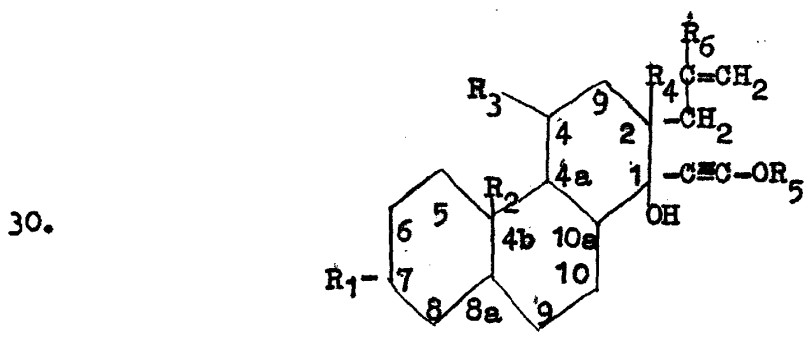


24 MAR

15. donde R_1 significa un grupo oxi u oxo, libre o funcionalmente derivado, R_3 asimismo un grupo tal o un átomo de hidrógeno, R_2 un grupo metílico o un átomo de hidrógeno, R_4 un grupo aldehído libre o funcionalmente derivado o bien un sustituyente transformable en este último, R_5 hidrógeno o un grupo hidroxílico, libre o funcionalmente derivado, un grupo metílico u oximetílico libre o funcionalmente derivado y finalmente R_6 un grupo metílico o etílico oxigenados libres o funcionalmente derivados, se condensan intramolecularmente bajo reacción del sustituyente R_6 con el grupo metilénico en el átomo de carbono 2.
- 20.

Se ha descubierto que se pueden obtener ventajosamente las materias iniciales de la patente arriba mencionada si, en el sistema anular de los compuestos saturados o sin saturar de la fórmula

25.



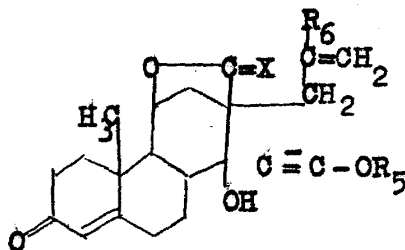
35. donde R_1 y R_3 representan grupos oxi u oxo libres o funcionalmente derivados y R_3 tambien un átomo de hidrógeno, R_2 y R_6 un grupo metílico o un átomo de hidrógeno, R_4 un grupo aldehído, libre o funcionalmente derivado o un resto trans-



40. formable en tal y R_5 un resto de hidrógeno-carbono, se hidroxila la unión doble del metalilo o resto alílico o se adosan a las mismas ozon y los ozonidas así obtenidos se disocian, en los glicoles o compuestos 2-acetonílicos obtenidos se transforma el resto etinílico sustituido por reducción en un resto etenílico, los glicoles primario-terciarios obtenidos se someten a una disociación glicólica,
45. o en los glicoles primario-secundarios obtenidos se oxida el grupo hidroxílico secundario en grupo oxo, los compuestos formilo-metilénicos se cambian de posición y en estos se satura con hidrógeno la doble unión semicíclica.

50. Materias iniciales especialmente importantes son los derivados cetónicos de compuestos de la fórmula

55.



donde R_5 y R_6 tienen la misma significación arriba indicada y X significa un grupo oxo o hidroxil libre o funcionalmente derivado.

60. La hidroxilación de la unión doble del resto metálico y alílico en la posición 2 se puede conseguir con diferentes agentes de oxidación. Agentes de oxidación especialmente adecuados son, por ejemplo, tetróxido de osmio, peróxido de hidrógeno en presencia de cantidades catalíticas de teróxido de osmio o trióxido de wolfram,



65. permanganato potásico, además benzoato de plata y yodo. La disociación de los ésteres del ácido ósmico se puede efectuar también sin la hidrólisis simultánea de una agrupación 3,3-etilenodioxi existente, si esta reacción se efectúa, por ejemplo con sulfato de amonio.

70. Este almacenamiento de ozon en la doble unión del resto metálico en la posición 2 se efectúa preferentemente en hidrocarburos clorificados como disolventes, por ejemplo en cloroformo. La disociación de los ozonidas obtenidos se efectúa ventajosamente por reducción, por

75. ejemplo con cinc en ácido acético acuoso con adición de piridina.

El resto etínfilico sustituido en la posición 1 se puede transformar con facilidad en un resto etenílico mediante hidrógeno catalíticamente activado. Como catalizadores se utilizan preferentemente catalizadores de paladio o plomo, convenientemente sobre sustancias vehículo, y se trabaja en presencia de un disolvente adecuado para la reducción selectiva, como piridina.

80. Para la disociación glicólica de los glicoles

85. primario-terciarios, que se forman por la hidroxilación de las materias iniciales con un resto metálico en la posición 2 y ulterior transformación del resto-1-etínfilico en un resto eténfilico, se utilizan en primer lugar ácido peryódico o tetraacetato de plomo, además también

90. oscacilatos de yodo acílico.

Una variante del procedimiento, consiste en que en los glicoles primario-secundarios, obtenidos por hidroxilación de las materias iniciales con un resto alílico en la posición 2 y ulterior reducción del resto



95. etinílico en la posición 1 en un resto etenílico, se oxida el grupo oxi secundario en grupo oxo, por ejemplo, mediante ácido crómico en presencia de una base orgánica como piridina. Antes de esta oxidación se protegerá el grupo hidroxílico primario del glicol, convenientemente transformándole en un derivado funcional, por ejemplo por esterificación. La esterificación se efectúa en forma en sí conocida trabajándose con la cantidad de acilizador calculada para el grupo carboxílico.
- 100.

- El cambio de posición de los compuestos α -oxi-1-etenílicos a los compuestos 1-formilmetilénicos se efectúa mediante la reacción de agentes hidrolizantes o isomerizantes. Si este cambio de posición ha de efectuarse sin que simultáneamente sea atacada la agrupación 3,3-etilenodioxi, se utilizarán para esta reacción convenientemente halogenuros de ácido fosfórico o sulfúrico, por ejemplo, tribromuro de fósforo, o cloruro tionílico, en presencia de disolventes adecuados, tales como cloruro metilénico, cloroformo y bases orgánicas, por ejemplo, piridina.
- 105.
- 110.

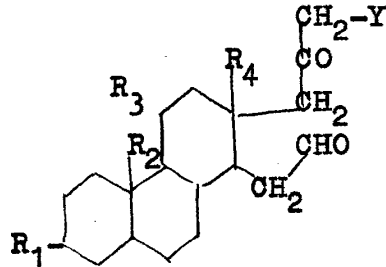
- Para la conversión del resto 1-formilo-metilénico en un resto 1-formilo-metílico son adecuados diferentes métodos de reducción. A este efecto pueden citarse, la reacción catalítica en presencia de catalizadores de paladio o níquel, la reacción de hidrógeno nascente, obtenido por ejemplo, mediante la amalgama de sodio en disolvente acuoso, como éter húmedo, o mediante un metal alcalino, como sodio, potasio, o litio, en presencia de amoníaco líquido o una amina alifática baja. Finalmente se puede efectuar la hidratación selectiva de la unión doble también por vía indirecta, por ejemplo por adosado de un compuesto tio, por ejemplo de mercaptano bencílico o ácido tioglicólico, a la doble unión y ulterior eliminación reductora del sustituyente sulfuroso adosado, por ejemplo mediante níquel Raney.
- 115.
- 120.

125. Los compuestos que se obtienen por el presente proce-



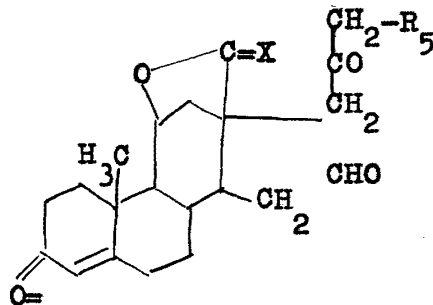
125. dimiento son compuestos saturados o insaturados en el sistema anular de la fórmula

130.



donde R₁ y R₃ son grupos oxi u oxo libres o funcionalmente derivados y R₃ tambien un átomo de hidrógeno, R₂ un grupo metílico o un átomo de hidrógeno, R₄ un grupo aldehido libre o funcionalmente derivado o un resto transformable en tal, especialmente un grupo carboxílico 4-hidroxil lactonizado e Y un átomo de carbono o un grupo hidroxílico libre o funcionalmente derivado, preferentemente compuestos de la fórmula

140.



donde X significa un grupo oxo o un grupo hidroxílico libre o funcionalmente derivado e Y un átomo de hidrógeno o un grupo

145.

hidroxílico libre o funcionalmente derivado y sus derivados 3-ceto. Bajo derivados funcionales de los compuestos arriba mencionados entiéndense aquellos que contienen grupos oxi, oxo y/o ácidos, por ejemplo, éter, éster, tioéster, tioéter, tioléster y tionéster, acetales, mercaptales, cetales, derivados enólicos, como enoléster, enoléter, o enaminas, hidrazonas, semicarbazonas y similares.

150.



155. Los productos de la presente invención pueden servir como medicamentos o como productos intermedios para la fabricación de los mismos. Las materias iniciales pueden tener cualquier configuración esférica y pueden, por ejemplo, partiendo del átomo de carbono $8a$, tener una unión doble. Se obtienen, según el procedimiento descrito en la patente nº 219.641 (Case 3242).

160. La invención se describe en los ejemplos que figuran a continuación. Entre parte en volumen y parte en peso existe la misma relación que entre gramo y centímetro cúbico. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1 -

165. A una solución exenta de agua de 4,43 partes en peso de la $(2 \rightarrow 4^\beta)$ -lactona del Δ^{8a} -1-etoxietinilo-2 α -carboxi-4b β -metilo-7-etilenodioxi-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,4 β -diol descrito en la solicitud de patente Nº 219.641 (Case 3242) en 300 partes en volumen de éter y 2,1 partes en volumen de piridina se añaden, enjuagando con 25 partes en volumen de éter, 2,80 partes en peso de tetróxido de osmio y la mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. El éster del ácido ósmico precipitado se disuelve a continuación añadiendo 1000 partes en volumen de metanol y agitando se mezcla con una solución acuosa de sulfito de amonio 0,25 molar. Después de una hora se filtra en vacío del material inorgánico precipitado a través de supercel y el filtrado se vaporiza en vacío a temperatura ambiente, hasta aproximadamente una quinta parte de su volumen original.

175. El producto de hidroxilación que se obtiene en forma semisólida se recibe en mezcla de cloruro metilénico-éter (3:1), la solución se lava con agua, se seca con sulfato

180.



228742

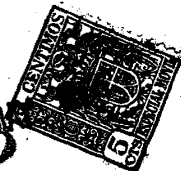
- de sodio y se vaporiza en vacío. De poco éter se obtiene la (2 \rightarrow 4 β)-lactona del Δ^{8a} -1-etoxietinilo-2 α -(2' - 3' -dioxi-isobutilo)-2 β -carboxi-4b β -metilo-7-etileno-dioxi-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,4 β -diol como mezcla apimérica del punto de fusión F 127 - 153^o (descomposición).
185. Una solución de 3,678 partes en peso de la (2 \rightarrow 4 β)-lactona del Δ^{8a} -1-etoxietinilo-2 α -(2',3' -dioxi-isobutilo)-2 β -carboxi-4b β -metilo-7-etilenodioxi-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,4 β -diol en 77,5 partes en volumen de piridina exenta de agua se agita con hidrógeno en presencia de 1,54 partes en peso de un catalizador al 10% de paladio-carbonato de calcio. La hidratación terminará después de haberse recibido gas equivalente a un mol. A continuación se filtra el catalizador a través de una capa de super-cel y el filtrado se vaporiza en vacío. Cristalizando de éter se obtiene la (2 \rightarrow 4 β)-lactona del Δ^{8a} -1-etoxietinilo-2 α -(2',3' -dioxi-isobutilo)-2 β -carboxi-4b β -metilo-7-etilenodioxi-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,4 β -diol como mezcla epimera en forma de prismas finos de F 148-151^o. Para la disociación glicólica se disuelven 3,071 partes en peso de la (2 \rightarrow 4 β)-lactona del Δ^{8a} -1-etoxietinilo-2 α -(2',3' -dioxi-isobutilo)-2 β -carboxi-4b β -metilo-7-etilenodioxi-1,2,3,4,4a α ,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,4 β -diol en 45,0 partes en volumen de metanol y 8,8 partes en volumen de piridina y después de mezclar con 9,65 partes en volumen de solución de ácido peryódico acuoso 1-molar se deja reposar durante 1 hora a temperatura ambiente. Se mezcla entonces con 26,5 partes en volumen de agua
- 190.
- 195.
- 200.
- 205.
- 210.

228742



215. y 96,5 partes en volumen de solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sosa 0,1 molar y la mezcla se reduce mucho en vacío a 20-25°. Extrayendo con mezcla de éter - cloruro metilénico (3:1) ,lavando el extracto con ácido o-fosfórico 0,5 molar, frio como el hielo, solución de hidrógeno-carbonato de sodio 0,1 molar, frio como el hielo , y agua
220. de hielo, secando con sulfato de sodio y vaporizando se obtiene un residuo cristalino casi incoloro. De éste se obtiene, recristalizando de éter y utilizando al mismo tiempo cloruro metilénico como mediador disolvente la (2 → 4 β)-lactona del Δ^{8a} -1- etoxietenilo-2 α-acetonil-
225. 2 β-carboxi-4b β-metilo-7-etilenodioxi-1,2,3,4,4a α,4b, 5,6,7,8,10,10a β-dodecahidrofenantreno-1,4 β-diol en forma de prismas finos incoloros del F = 122-124°.

- Una solución exenta de agua de 8,930 partes en peso de la (2 → 4 β)-lactona del Δ^{8a} -1-etoxietenilo-2 α-acetonilo-2 β-carboxi-4b β-metilo-7-etilenodioxi-1,2,3,4, 4a α,4b,5,6,7,8,10,10a β-dodecahidrofenantreno-1,4 β-diol en 96,0 partes en volumen de cloroformo y 4,05 partes en volumen de piridina se mezclan a 0° en el plazo de 15 minutos con 100 partes en volumen de una solución de tri-
230. bromuro de fósforo 0,5 molar y piridina 2-molar en cloroformo exento de agua y se agita durante 4 horas bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación se vierte la mezcla sobre 750 partes en volumen de solución de hidrógeno de carbonato de sosa 1-molar y hielo y se extrae con
235. cloroformo y éter. Los extractos clorofórmicos y cloroformo-etéricos se lavan con ácido o-fosfórico 0,6-n, solución de hidrogeno-carbonato sódico 1-molar y agua, a continuación se reúnen y después de secar son sulfato de
- 240.



245. sodio se vaporizan bajo presión reducida. El residuo se recristaliza de mezcla de acetona-éter (aproximadamente 1:3) utilizando cloruro metilénico como mediador disolvente.

250. La (2 → 4 β)-lactona pura del Δ^{8a} -1,1-formilmetileno-2 α -acetonil-2 β -carboxi-4 β -metilo-7-etileno-dioxi-1,2,3,4,4a, α 4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-4 β -ol se obtiene en prismas casi incoloros del F = 183,5 - 187 $^{\circ}$. El compuesto reduce momentáneamente la solución diamínica de plata alcalina.

255. Para la saturación selectiva de la doble unión semicíclica se agita a presión atmosférica una suspensión de 4,006 partes en peso de (2 → 4 β)-lactona del Δ^{8a} -1,1-formilmetileno-2 α -acetonilo-2 β -carboxi-4 β -metilo-1-etilenodioxi-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-4 β -ol, finamente pulverizado en 800 partes en volumen de etanol al 95% en presencia de 2,00 partes en peso de un catalizador al 10% de paladio-carbonato de calcio con hidrógeno.

260. El material inicial se disuelve lentamente y después de recibir el equivalente a 1-mol. para prácticamente la hidratación. Se filtra a continuación del catalizador a través de una capa de super-cel y el filtrado brillante se vaporiza en vacío hasta un pequeño volumen. Durante este proceso cristaliza la (2 → 4 β)-lactona del Δ^{8a} -1 β -formilmetilo-2 α -acetonitrilo-2 β -carboxi-4 β -metilo-7-etilenodioxi-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-4 β -ol- en forma de cristales incoloros del F = 193-204,5 $^{\circ}$ (descomposición parcial). El compuesto reduce rápida y fuertemente la solución de diamina de plata alcalina.



24

742

275.

EJEMPLO 2 -

84 partes en peso de (2 \rightarrow 4 β)-lactona del Δ^{8a} -1-etoxi-etinilo-2 α -metililo-2 β -carboxi-4b β -metilo-7-etilenodioxi-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,4 β -diol se disuelven en 80 partes en

280.

volumen de piridina y 520 partes en volumen de cloroformo.

A continuación y a -15 $^{\circ}$ hasta -18 $^{\circ}$ se introduce, agitando continuamente, durante 142 minutos aire ozónico u oxígeno ozonado, durante lo cual por minuto entran 0,056 partes de peso de ozon en reacción. A continuación se expulsa el

285.

oxígeno disuelto introduciendo nitrógeno y a la mezcla de reacción se agrega una mezcla previamente enfriada a -15 $^{\circ}$ de 100 partes en volumen de agua, 100 partes en volumen de ácido acético y 200 partes en volumen de piridina

290.

seguido de una pasta de cinc acuosa obtenida de 100 partes en peso de polvo de cinc activado con ácido acético diluido que se aplica en 5 porciones. La reducción de ozonoide se termina a -18 $^{\circ}$ hasta -3 $^{\circ}$ en el plazo de 15 minutos.

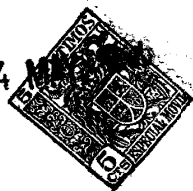
Aspirando rápidamente y lavando con benzol se retira el cinc en exceso. La capa orgánica del filtrado se libera

295.

de las sales de cinc y partes ácidas lavando varias veces con agua y después con solución de hidrógeno-carbonato de sodio. Las capas acuosas se extraen cada vez de nuevo con benzol. Las soluciones orgánicas reunidas y bien secadas con sulfato de sodio se reducen en vacío y el

300.

residuo se libera en alto vacío de la piridina. El producto bruto se disuelve en 1200 partes en volumen de benzol y se filtra a través de una capa de 6 cm de espesor de óxido de aluminio (actividad 2). Al reducir el filtrado cristalizan 60 partes en peso de la (2 \rightarrow 4 β)-lactona



305. del Δ^{8a} -1-etoxietinilo-2 α -actonilo-2 β -carboxi-4b β -metilo-7-etilenodioxi-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,4 β -diol en forma de cristales incoloros que funden bajo descomposición a 157-158°. Como ulterior fracción cristalina se precipita el producto isomero en posición 1, que funde a 179°, tambien bajo descomposición.

310. Por cromatografía en óxido de aluminio se obtienen otras 11 a 13 partes en peso de las isomerias obtenidas como producto principal del F = 157-158°.

315. 100 partes en peso del compuesto etoxietinílico del punto de fusión 157-158° arriba descrito se disuelven en 750 partes en volumen de piridina y después de añadir 20 partes en peso de un catalizador de paladio/carbonato de calcio con un contenido de 10% de Pd se agitan en una atmósfera de hidrógeno, manteniéndose por refrigeración

320. la temperatura a 22-16°. Después de recibirse 5150 partes en volumen de hidrógeno baja la velocidad de hidratación a menos del 2% de la velocidad inicial. Se separa del catalizador y se retira la piridina destilando en vacío.

325. Al añadir éter cristaliza la (2 \rightarrow 4 β)-lactona del Δ^{8a} -1-etoxietinilo-2 α -actonilo-2 β -carboxi-4b β -metilo-7-etileno-dioxi-1,2,3,4,4 α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,4 β -diol descrita en el ejemplo 1. El producto cristalizado contiene aún éter en forma cristalinamente unida. Hirviendo ^{con}/n-hexano se obtienen 96

330. partes en peso del compuesto libre de disolvente cristalino que funde a 124° sin descomposición.

La transformación de esta lactona en la (2 \rightarrow 4 β)-lactona del Δ^{8a} -1-formilmetilo-2 α -acetoni-2 β -carboxi-4b β -metilo-7-etilenodioxi-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -



335. dodecahidrofenantreno-4 β -ol se puede efectuar según las indicaciones que figuran en el ejemplo 1.

EJEMPLU 3 -

340. 0,899 partes en peso de (2 \rightarrow 4 β)-lactona del Δ^{8a} -1-etoxietinilo-2 β -alilo-2 β -carboxi-4b β -metilo-7-etilenodioxi-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,4 β -diol, del punto de fusión F = 146-148 $^{\circ}$ se disuelven en 2,7 partes en volumen de piridina, se diluye con 85 partes en volumen de éter abs. y se mezcla a 20 $^{\circ}$ con 0,585 partes en peso de tetróxido de osmio en 18 partes en volumen de éter abs. Después de 130 minutos y a 20 $^{\circ}$ se diluye con 90 partes en volumen de éter y a continuación y en el plazo de 10 minutos se dejan fluir lentamente 270 partes en volumen de metanol y después 270 partes en volumen de solución de sulfito de amonio en agua 0,25 molar. Después de 60 minutos y a 20 $^{\circ}$ se filtra en vacío a través de tierra infusoria (Hiflo-supercel) y el filtrado claro se reduce en vacío a 30 $^{\circ}$ de temperatura del baño a 250 partes en volumen. La solución acuosa se agita con cloroformo-éter; las soluciones de cloroformo-éter se lavan 2 veces con poca agua, se secan sobre sulfato de sodio y se vaporizan en vacío. El residuo, 0,935 partes en peso, se cromatografía en 28 partes en peso de silicagel. De las fracciones obtenidas con benzol-éter (80:20) se recuperan en total 0,061 partes en peso de material inicial. De las fracciones eluadas con éter acetona (80:20) y éter-acetona (50:50) se obtienen 0,168 partes en peso de cristales del F. 149-152 $^{\circ}$ que son la (2 \rightarrow 4 β)-lactona del Δ^{8a} -1-etoxi-etinilo-2 α -(2', 3'-dioxi-propilo)-2 β -carboxi-4b β -metilo-7-etilenodioxi-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -
- 345.
- 350.
- 355.
- 360.
- 365.



dodecahidrofenantreno-1,4 β -diol.

228742

370.

0,072 partes en peso del glicol arriba mencionado del F = 149-152 se hidratan en 6 partes en volumen de una mezcla de 1 parte en volumen de piridina y 9 partes en volumen de alcohol fino con 0,035 partes en peso de catalizador Pd-CaCO₃ (2 %) a 25^o y 760 Torr. La recepción de hidrógeno para en el plazo de 12 minutos después de recibirse 3,5 partes en volumen (= 92 % de la cantidad calculada). La solución de hidratación se filtra en

375.

vacío a través de un filtro de tierra infusoria (hyflo-supercel) y la solución clara se vaporiza en vacío. El residuo se cristaliza de acetona-éter-pentano y se

380.

obtienen 0,087 partes en peso de la (2 \rightarrow 4 β)-lactona del Δ^{8a} -1-etoxietenilo-2 α -(2',3'-dioxi-propilo)-2 β -carboxi-4b β -metilo-7-etilenodioxi-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,4 β -diol del F = 174-176^o.

385.

0,062 partes en peso del derivado etoxietenílico arriba mencionado se secan durante 45 minutos a 60^o y 0,01 Torr. se mezclan con 0,026 partes en volumen de piridina y 2,5 partes en volumen de una solución de 0,063 partes en volumen de anhídrido acético en 10 partes en volumen de benzol absoluto y se deja reposar durante 18 horas a 20^o.

390.

El producto de acetilización lavado neutralmente con HCl 2-n, Na₂CO₃ 2n y agua se cromatografía en 2 partes en peso de óxido de aluminio. De las fracciones disueltas con cloroformo-metanol (95:5) se obtienen 0,016 partes en peso de cristales del punto de fusión F = 148-150,5^o

395.

que representan la (2 \rightarrow 4 β) lactona del Δ^{8a} -etoxietenilo-2 α -(2'-oxi-3'-acetoxipropilo)-2 β -carboxi-4b β -metilo-7-etilenodioxi-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidro-



228742

fenantreno-1,4 β -diol.

400. 0,027 partes en peso del acetato arriba mencionado se disuelven en 1 parte de volumen de piridina y se agregan a 0,06 partes en peso de CrO₃ en 0,6 partes en volumen de piridina. Después de 16 horas se sigue la elaboración. El producto bruto neutral se cromatografía en 1,5 partes en peso de silicagel. De las fracciones disueltas con éter y éter-cloroformo (90:10) se obtienen 0,008 partes en peso de placas hexagonales del F = 150-152^o que son la
405. (2 \rightarrow 4 β)-lactona del Δ^{8a} -1-etoxietenilo-2 α -(2'-oxo-3'-acetoxi-propilo)-2 β -carboxi-4b β -metilo-7-etilenodioxi-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,4 β -diol.

410. De las fracciones disueltas de éter-cloroformo (90:10), éter-cloroformo (75:25) y éter-cloroformo (25:75) se obtienen aún 0,006 partes en peso de materia inicial.

415. 0,15 partes en peso de la cetona arriba mencionada del F = 150-152^o se mezclan con 5,0 partes en volumen de una solución de 0,14 partes en volumen de tribromuro de fósforo, 0,476 partes en volumen de piridina y 19,4 partes en volumen de cloruro metilénico y se agita a 25^o durante 4 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Después se mezcla con hielo y con una mezcla de 2 partes en peso de hidrogenocarbonato de sodio en 10 partes en volumen de agua. La solución lavada neutralmente con ácido fosfórico 0,6-n, solución de carbonatohidrógeno de potasio al 10% y agua dá, después de secar y vaporizar en vacío, 0,12 partes en peso de una espuma incolora que
420. de acetona dá 0,043 partes en peso de hojitas del
- 425.



F = 216-222^a, λ_{\max} : 245 m μ log ϵ = 4,09; 333m μ log ϵ = 1,76 en dioxano. El producto obtenido es la (2 \rightarrow 4 β)lactona del Δ^{8a} -1,1-formilmetileno-2 α -(2'-oxo-3'-acetoxi-propilo)-2 β -carboxi-4 β -metilo-7-etilenodioxi-1,2,3,4,4a α ,4b, 5,6,7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-4 β -ol.

430.

0,2 partes en peso del aldehido $\alpha\beta$ -insaturado arriba mencionado se disuelven en 8,5 partes en volumen de α -pirrolidina y se enjuagan con 8,5 partes en volumen de tetrahidrofurano por 0,1 partes en peso de Pd-carbón

435.

(10%) y se hidrata a 25 $^{\circ}$ y 760 Torr. La hidratación termina después de 65 minutos después de aceptarse 9,5 partes en volumen de hidrógeno. La solución de hidratación se filtra en vacío a través de tierra infusoria (Hyflo-supercel) y el filtrado claro se diluye con aproximadamente

440.

100 partes en volumen de cloroformo-éter (1:3) y esta solución se extrae 6 veces, cada una con 8 partes en volumen de agua. Las soluciones de cloroformo-éter secadas sobre sulfato de sodio y vaporizadas dan 0,222 partes en peso de residuo que, disuelto en 11 partes en volumen

445.

de xilol, se hierven al reflujo con 0,22 partes en volumen de trietiloamina y 0,11 partes en volumen de ácido acético glacial bajo atmósfera de nitrógeno durante 7 horas.

450.

Después de enfriar se diluye con cloroformo-éter y se lava dos veces, cada una con 8 partes en volumen de agua de hielo, cuatro veces con solución de sosa 0,5-n y adición de hielo, cinco veces con ácido fosfórico 0,6 molar con adición de hielo y tres veces con agua. Las soluciones de cloroformo-éter secadas sobre sulfato de sodio se vaporizan en vacío. El residuo se disuelve en

455.

25 partes en volumen de benzol, se mezcla con 0,3 partes

123742



en volumen de piridina y 0,3 partes en volumen de anhídrido acético y se deja reposar durante 14 horas a 20°. A continuación se diluye con cloroformo-éter y se lava neutral como arriba. El residuo se cromatografía en 4,5 partes en peso de silicagel. Las fracciones eluadas con benzol-éter (80:20) benzol-éter (65:35) y benzol-éter (50:50)

460.

(0,064 partes en peso) se reparten sobre papel Whatman N° 1.

La cromatografía de distribución se efectúa en el sistema benzol-ciclohexano (1:1) como fase móvil y formamida como fase estacionaria (revelado con tetrazolio azul). Las

465.

zonas con R_F 0,25-0,30 se recortan y se eluyen con metanol-agua (50:50) metanol-agua (130:30), metanol y cloroformo. Los eluados reducidos en vacío se agitan

470.

6 veces, cada una con 100 partes de cloroformo y las soluciones clorofórmicas se lavan, cada una con 10 partes en volumen de solución de hidrogenocarbonato potásico al 10% y agua, se secan sobre sulfato de sodio y se vaporizan en vacío. El residuo (0,0085 partes en peso) se cromatografía en 0,45 partes en peso de silicagel). De las fracciones eluadas con benzol-éter (80:20) y benzol-éter

475.

(50:50) se obtienen 0,003 partes en peso de cristales del $F = 153-159^\circ$. Estos se recristalizan de acetona-éter-pentano. Barritas, $F 159-161^\circ$; $\lambda_{max} 240m\mu \log \epsilon = 3,74$

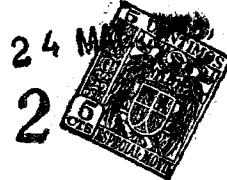
en alcohol. El producto es la (18 \rightarrow 11 β)-lactona del ácido d,1 $\Delta^{5,16}$ -3-etilenodioxi-11 β -oxi-21-acetoxi-20-oxo-pregnadieno-18.

480.

EJEMPLO 4 -

0,456 partes en peso de la (2 \rightarrow 4 β)-lactona del Δ^{8a} -1-etoxietinilo-2 α -alilo-2 β -carboxi-4b β -metilo-7-etileno-dioxi-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidro-

485.



- fenantreno-1,4 β -diol del F 182 $^{\circ}$ (isomero del material inicial del ejemplo 3) se disuelven en 1,40 partes en volumen de piridina, se diluye con 45 partes en volumen de éter y se mezcla con la solución de 0,3 partes en peso de tetróxido de osmio en 12 partes de éter absoluto. Después de 150 minutos a 25 $^{\circ}$ se diluye con 45 partes en volumen de éter y se dejan fluir en el plazo de 15 minutos lentamente 135 partes en volumen de metanol y 135 partes en volumen de solución de sulfito de amonio 0,25-molar. Después de 490. 60 minutos, a 25 $^{\circ}$ se destila el éter y el metanol a 30 $^{\circ}$ de temperatura del baño, en vacío y la solución acuosa se extrae 4 veces con cloroformo. Los extractos cloro-
fórmicos lavados con agua y secados sobre sulfato de sodio se vaporizan en vacío y el residuo se cristaliza de acetona. Se obtienen 0,301 partes en peso de barritas cortas del F = 222,5-224 $^{\circ}$ que son la (2 \rightarrow 4 β)-lactona del Δ^{8a} -1-etoxietinilo-2 α -(2',3'-dioxi-propilo)-2 β -carboxi-4b β -metilo-7-etilenodioxi-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,4 β -diol, isomero en 500. la posición 1. Por cromatografía de las lejas madres se obtiene aún 0,093 partes en peso del mismo producto.
- 0,227 partes en peso de glicol arriba mencionado del F = 222,5-224 $^{\circ}$ se disuelven en 2 partes en volumen de piridina, se diluye con 18 partes en volumen de alcohol fino y se agregan a 0,12 partes en peso de catalizador Pd/CaCO₃. La hidratación a 760 Torr y 25 $^{\circ}$ para después de haberse recibido 10,2 partes en volumen de hidrógeno en el plazo de 6 minutos. La solución de hidratación se filtra en vacío a través de tierra infusoria (Supercel-Hyflo) y el filtrado se vaporiza en vacío. El residuo suministra 510. 515.

223 7422



de acetona-éter 0,213 partes en peso de agujas del F = 224-227^o que, después de recristalizar de acetona-éter, funden a 224-227^o y son la (2 → 4^β)-lactona del Δ^{8a} -1-etoxi-etenilo-2 α -(2', 3'-dioxi-propilo)-2^β-carboxi-4b^β-metilo-7-etileno-dioxi-1,2, 3,4,4a α , 5,6,7,8,10,10a^β-dodecahidrofenantreno-1,4^β-diol, isomero en la posición 1.

EJEMPLO 5 -

0,89 partes en peso de (2 → 4^β)-lactona del Δ^{8a} -1-etoxietenilo-2^β-alilo-2^β-carboxi-4b^β-metilo-7-etilenodioxi-1,2,3,4,4a α , 4b,5,6,7,8,10,10a^β-dodecahidrofenantreno-1,4^β-diol del F = 195-200^o (obtenido por reducción selectiva del correspondiente compuesto etoxi-etinílico) se disuelven en 50 partes en volumen de benzol abs. y 1 parte en volumen de piridina y se mezcla a 20^o

con 0,590 partes en peso de tetróxido de osmio en 20 partes en volumen de éter abs. Después de 2 ½ horas a 20^o se diluye con 70 partes en volumen de éter y a continuación y en el plazo de 10 minutos se agregan lentamente 150 partes en volumen de metanol y después 8 partes en peso de sulfito amónico en 150 partes en volumen de agua.

Después de 1 hora se filtra en vacío a través de tierra infusoria (Supercel-Hyflo) y el filtrado claro se reduce en vacío a 30^o de temperatura del baño a aproximadamente 150 partes en volumen. La solución acuosa se agita con cloroformo-éter, las soluciones de cloroformo-éter se lavan dos veces con poca agua, se seca sobre sulfato de sodio y se vaporiza en vacío. (Residuo 0,892 partes en peso). De acetona-éter se obtienen 0,22 partes en peso de cristales del F = 232-236^o. Este compuesto es la (2 → 4^β)-lactona isomera en la posición 1 del Δ^{8a} -1-etoxietenilo-



2 α' -(2',3'-dioxi-propilo)-2 β -carboxi-4b/ β -metilo-7-etileno-dioxi-1,2,3,4,4a α' ,4b,5,6,7,8,10,10a/ β -dodecahidrofenantreno-1,4/ β -diol. La lejia madre del producto arriba mencionado

550.

(0,682 partes en peso) se cromatografía en 20 partes en peso de silicagel. De las fracciones obtenidas con benzol-éter (50:50) se recuperan en total 0,27 partes en peso de material inicial. De las fracciones eluadas solamente con/éter y 10 al 20% de acetona se obtienen aún 0,025 partes en peso de cristales del F=232-236 $^{\circ}$. Las demás fraccio-

555.

nes eluadas con éter-acetona (70:30) dán, de acetona-éter 0,176 partes en peso de cristales del F=140 $^{\circ}$ /185-190 $^{\circ}$ que son un isomero del glicol del F.232-236 $^{\circ}$ arriba mencionado.

560.

a) 0,45 partes en peso del glicol del F = 232-236 $^{\circ}$ se secan durante $\frac{1}{2}$ hora en alto vacío a 50 $^{\circ}$, se disuelven en 5 partes en volumen de benzol abs. y 3 partes en volumen de cloroformo absoluto, se mezcla con 0,3 partes en volumen de piridina y 0,16 partes en volumen de anhídrido acético y se deja reposar durante 2 días a 20 $^{\circ}$.

565.

La ulterior elaboración dá 0,513 partes en peso de un producto bruto que, después de cristalizar de acetona-éter, suministra 0,29 partes en peso de la (2 \rightarrow 4/ β)-lactona del Δ^{8a} -1-etoxietenilo-2 α' -(2'-oxi-3'-acetoxi)-propilo)-2 β -carboxi-4b/ β -metilo-7-etilenodioxi-1,2,3,4,4a α' ,

570.

4b,5,6,7,8,10,10a/ β -dodecahidrofenantreno-1,4/ β -diol isomero en la posición 1, del F = 191-193 $^{\circ}$.

575.

b) 0,224 partes en peso del glicol isomero del F =140/185-190 $^{\circ}$ se secan en forma análoga, se disuelven en 4 partes en volumen de benzol abs. y una parte en volumen de cloroformo abs., se mezclan con 0,2 partes en

228742



volumen de piridina y 0,08 partes en volumen de anhídrido acético y se deja reposar 1 día a 20°. La elaboración da como resultado 0,224 partes en peso de un producto bruto que de acetona-éter da 0,07 partes en peso del acetato isomero del F. = 195-199°. En mezcla con el acetato arriba descrito del F = 191-193° se observa una fuerte depresión del punto de fusión.

580.

a) 0,12 partes en peso de acetato arriba descrito del F = 191-193° se disuelven en 4 partes en volumen de

585.

piridina y se agrega a 0,53 partes en peso de ácido crómico en 8 partes en volumen de piridina. Después de 24 horas se efectúa la elaboración. El producto bruto neutral (0,103 partes en peso) suministra después de la cristalización de acetona-éter 0,046 partes en peso de la (2 → 4/β)-lactona del Δ^{8a} -1-etoxietanilo-2 α -(2'-oxo-3'-acetoxi-propilo)-2 β -carboxi-4b β -metilo-7-etilenodioxi-1,2,3,4,4 α ,4b,5,6,7,8,10,10 α β , dodecahidrofenantreno-1,4 β -diol isomero en la posición 1 del F = 192-196°.

590.

b) 0,165 partes en peso del acetato isomero del F = 195-199° se disuelven en 5 partes en volumen de piridina y se agrega a 0,32 partes en peso de ácido crómico en 5 partes en volumen de piridina. Se elabora después de 24 horas. Del producto bruto neutral se obtienen, por cristalización de acetona-éter, 0,071 partes en peso del cetoacetato descrito bajo a) del F = 192-196°.

595.

600.

0,12 partes en peso del cetoacetato del F = 192-196° se mezclan con 5 partes en volumen de una solución de 0,14 partes en volumen de tribromuro de fósforo 0,476 partes en volumen de piridina y 19,4 partes en volumen de cloruro metilénico dejándose reposar durante

605.

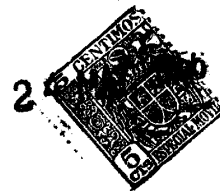
28742



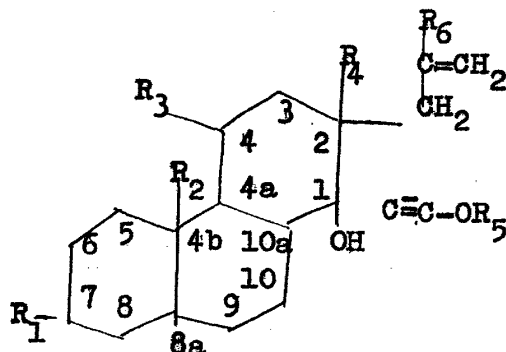
- 4 horas bajo atmósfera de nitrógeno a 0°. Después de esto, a 0° se vierte una solución de hidrógeno-carbonato de sodio (10 partes en peso en 10 partes en volumen de agua) y se extrae con cloroformo-éter. La solución neutral, lavada con ácido fosfórico 0,6 molar, solución de bicarbonato potásico al 10% y agua dá, después de vaporizar, 0,102 partes en peso de un producto bruto. De cloroformo-éter se obtienen 0.055 partes en peso de la (2 \rightarrow 4 β)-lactona del Δ^{8a} -1,1-formilo-metileno-2 α -(2'-oxo-3'-acetoxi-propilo)-2 α -carboxi-4 β -metilo-7-etilenodioxi-1,2,3,4,4a β ,4b,5,6,-7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-4 β ol descrito en el ejemplo 3.

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a un Certificado de Adición presentado en Suiza, con fecha 24 de mayo de 1955, nº 19.995, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Primer Certificado de Adición en España: "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 219.641 concedida en 15 de Noviembre de 1955, por "PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE ESTEROIDES"; caracterizándose dichas mejoras por lo siguiente:
- 1º.- Mejoras en el procedimiento objeto de la patente principal, caracterizadas porque en el sistema anular de los compuestos saturados o sin saturar de la fórmula:



228 742



700.

705.

710.

715.

720.

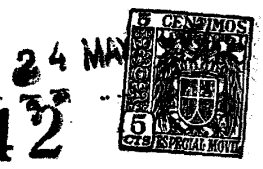
donde R₁ y R₃ representan grupos oxi u oxo libres o funcionalmente derivados y R₃ también un átomo de hidrógeno, R₂ y R₆ un grupo metílico o un átomo de hidrógeno, R₄ un grupo aldehido libre o funcionalmente derivado o un resto transformable en tal y R₅ un resto de hidrógeno-carbono, se hidroxila la unión doble del metalilo o resto alílico, o bien se adosan a las mismas ozon y los ozonidas así obtenidos se disocian en los glicoles o compuestos 2-acetonílicos obtenidos se transforma el resto etinílico sustituido por reducción de un resto etenílico, los glicoles primario-terciario obtenidos se someten a una disociación glicólica, o en los glicoles primario-secundario obtenidos se oxida el grupo hidroxílico secundario en un grupo oxo, los compuestos formilo-metilénicos se cambian de posición y en estos se satura con hidrógeno la doble unión semicíclica.

2^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizándose porque la doble unión del metalilo o resto alílico en la posición 2 se hidroxiliza con tetróxido de osmio.

3^a.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a



725. y 2^a, caracterizándose porque los ésteres de ácido ósmico se disocian mediante sulfito amónico.
- 4^a.- Procedimiento, según reivindicación 3^a, caracterizándose porque^a/la doble unión del resto metálico en la posición 2 se adosa ozon y los ozonidas obtenidos se disocian por reducción.
730. 5^a.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a - 3^a, caracterizándose porque en los glicoles obtenidos con un resto etinílico sustituido en la posición 1 éste se transforma con hidrógeno catalíticamente activado en el correspondiente resto etenílico.
735. 6^a.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a - 3^a y 5^a, caracterizándose porque los glicoles primario-terciarios obtenidos con resto etenílico sustituido en posición 1 se someten a una disociación glicólica.
740. 7^a.- Procedimiento, según reivindicación 6^a, caracterizándose porque la disociación glicólica se efectúa con ácido peryódico o tetraacetato de plomo.
- 8^a.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a y 5^a, caracterizándose porque el resto etinílico en posición 1 se transforma en el correspondiente resto etenílico mediante hidrógeno catalíticamente activado.
745. 9^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizándose porque en los glicoles primario-secundario se protege el grupo hidroxílico primario mediante esterificación y el grupo hidroxílico secundario se oxida a grupo oxo mediante ácido crómico y piridina.
750. 10^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizándose porque el cambio de posición de los compuestos 1-oxi-etenilo se efectúa mediante tribromuro



de fósforo o cloruro tionílico en presencia de piridina.

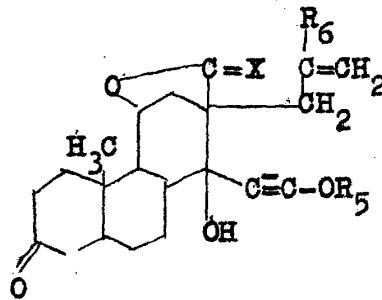
755.

11ª.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizándose porque los compuestos 1-formilmetileno se transforman en compuestos 1-formilmetilo mediante hidrógeno activado.

760.

12ª.- Procedimiento según reivindicación 1ª, caracterizándose porque se utilizan como materias iniciales los ceto-derivados de compuestos de la fórmula

765.

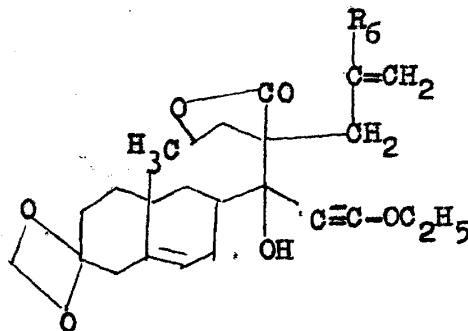


donde R₅ significa un resto de hidrógeno carbono, R₆ un grupo metílico o un átomo de hidrógeno y X un grupo oxo o hidroxílico libre o funcionalmente derivado.

770.

13ª.- Procedimiento, según reivindicación 12ª, caracterizándose porque como materias iniciales se utilizan compuestos de la fórmula

775.



228742



780. donde R₆ significa un grupo metílico o un átomo de hidrógeno.

785. 14^a.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 219.641 concedida en 15 de Noviembre de 1955, por "PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE ESTEROIDES"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente MEMORIA, que consta de veintiseis hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24 MAY. 1960

Prof. Dr. Tedeus REICHSTEIN.

J. GOMEZ AGUIRRE Y MOJER