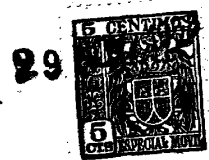


PATENTE DE INVENCION

CIBA Case 3920/1-4.

245657



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la síntesis de esteroides
"18-oxigenados".

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, domiciliada en
Basilea, Suiza.

=====

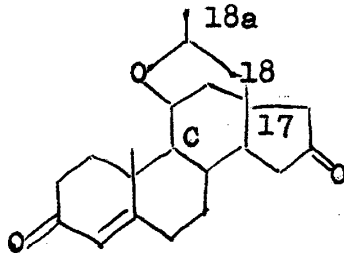
Entre los esteroides 18-oxigenados posee especialmente la hormona aislada de las cápsulas suprarrenales una importancia destacada por su efecto específico sobre el metabolismo mineral. Como, sin embargo, las cantidades que se presentan en los órganos animales son demasiado reducidas para la obtención económica de la hormona y, por otra parte, hasta ahora no era posible preparar en forma parcial-sintética la aldosterona de otros esteroides de origen natural, muestra la obtención total-sintética un interés técnico muy grande.

5.

10.

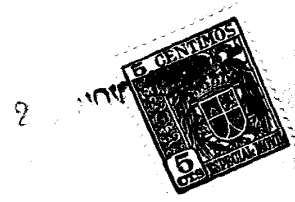


Se ha descubierto ahora un nuevo procedimiento según el cual se logra sintetizar la aldosterona y sus derivados en forma sencilla de un $\Delta^{4,18}$ -3,16-dioxo-11 β , 18 α -oxido-18 α -metilo-18-homo-androstadieno de la fórmula

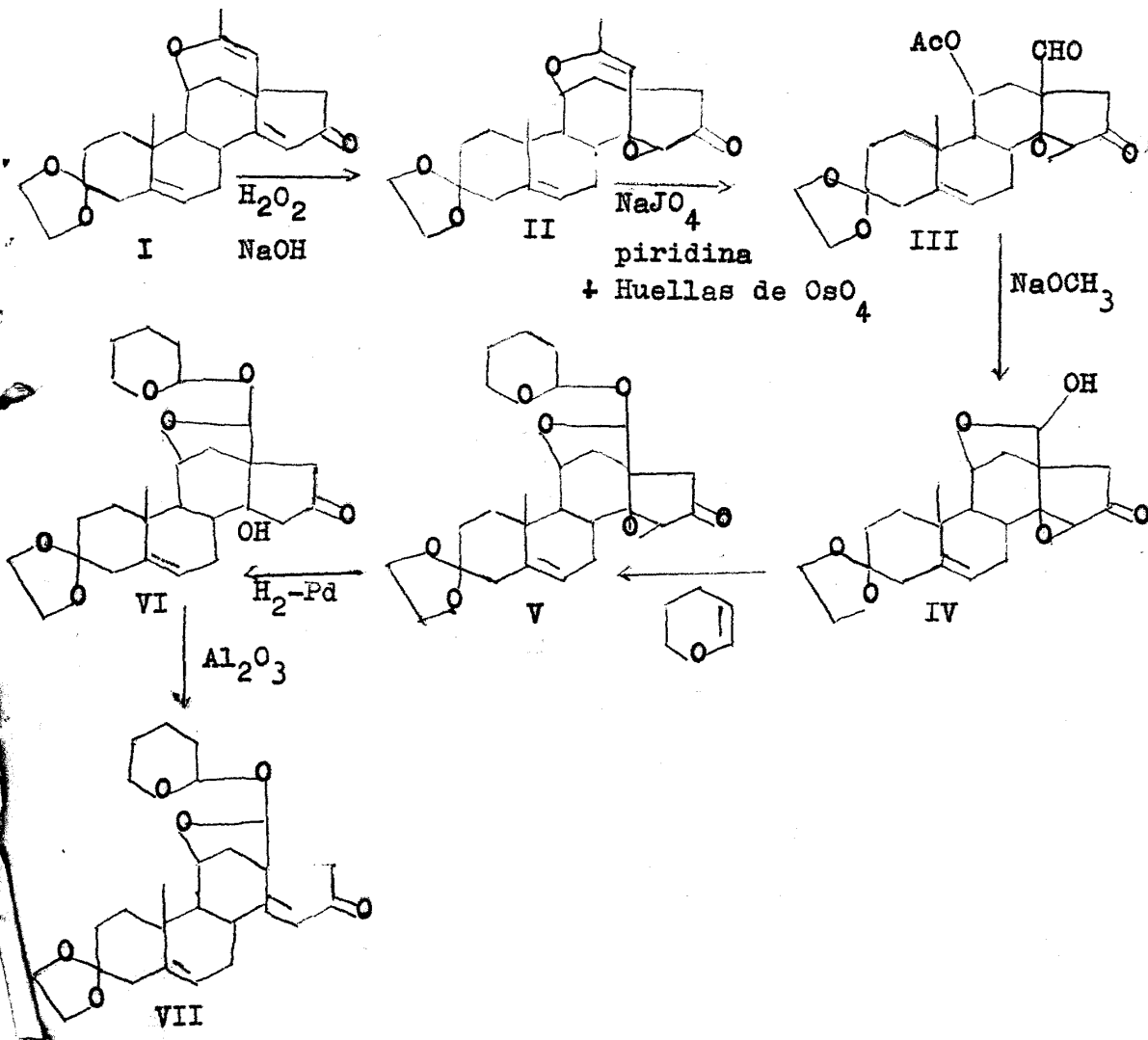


I

5. o de un 3-cetal correspondiente que además en la posición 14,15 puede mostrar otra doble unión.
- El nuevo procedimiento se puede subdividir en cuatro partes principales:
- A) disociación de la agrupación enoletérica cíclica en el anillo C a la estructura 18,11-ciclohemiacetálica, típica para la aldosterona.
10. B) Condensación con un éster de ácido oxálico en la posición 17 y la obtención de derivados para la protección del grupo 20-oxo.
15. C) Hidrización de la doble unión 14,15 y eliminación de la función oxígeno en la posición 16.
- D) Transformación de la cadena lateral en la cadena lateral cetónica de la aldosterona.
- Una forma de ejecución de la síntesis está mostrada en el siguiente esquema de secuencias
- 20.

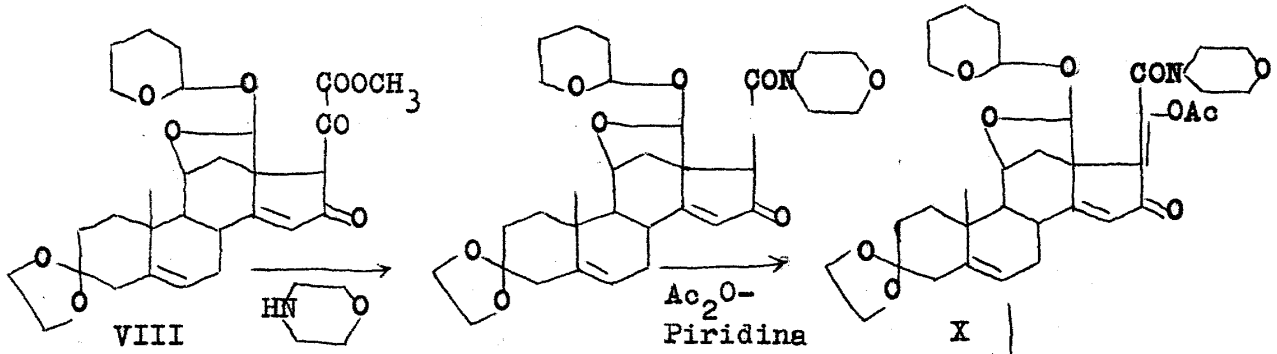


Parte A:

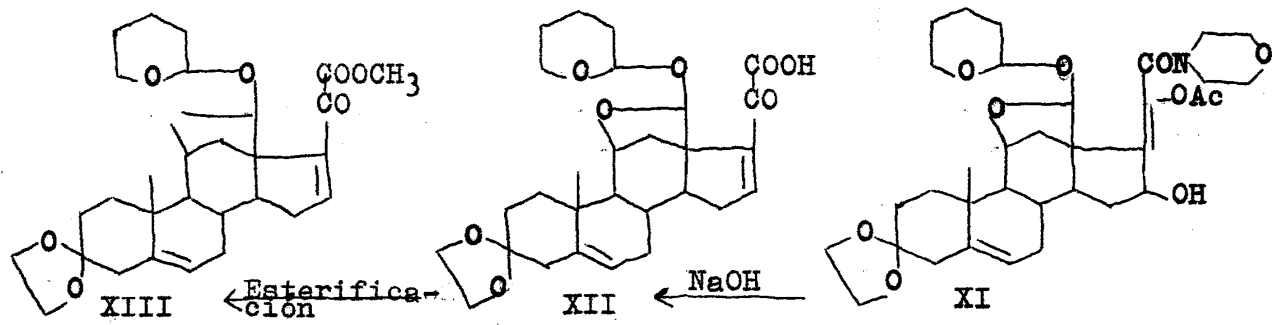




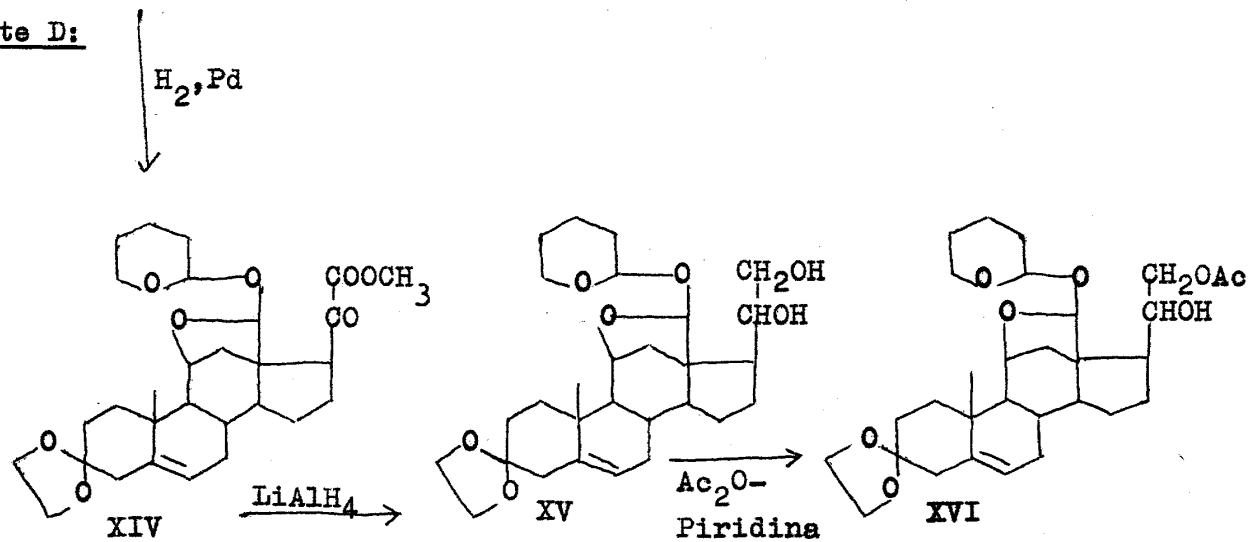
Parte B: NaH
(COOCH₃)₂



Parte C:

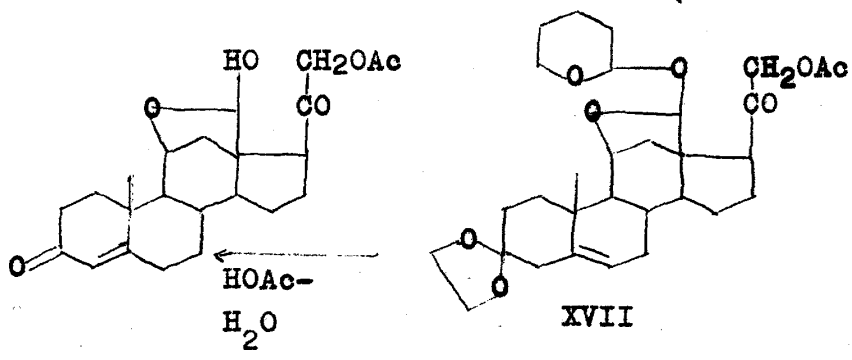


Parte D:





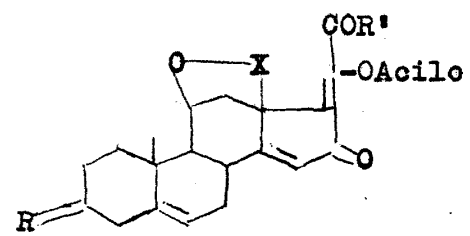
CrO₃
Piridina



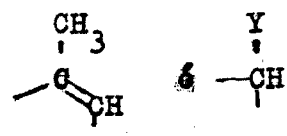
Monoacetato de aldosterona

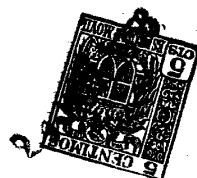
La presente patente se refiere a la parte C de la síntesis arriba descrita, es decir a la hidrización de la doble unión 14,15 y la eliminación del grupo 16-oxo. El procedimiento consiste, en que un compuesto de la fórmula

5.



donde R significa un grupo oxo cetalizado, R' un grupo alcoxi o preferentemente un grupo amino sustituido, por ejemplo, un grupo morfolínico y X el resto





donde Y está por un grupo hidroxílico protegido, especialmente eterificado, se hidriza catalíticamente la doble unión 14, 15, simultáneamente o ulteriormente se reduce el grupo 16-oxo al grupo hidroxílico, éste se retira por la reacción de agentes alcalinos bajo disociación simultánea del grupo 20-acílico y formación de una Δ^{16} -20-cetona, en caso dado se saponifica un derivado 21-ácido al 21-ácido libre y, si se desea, se esterifica un grupo 21-ácido libre.

5. La hidrización catalítica de la doble unión 14,15, se efectúa ventajosamente en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo, con paladio sobre carbonato de calcio, sulfato de bario, carbonato de cinc o sobre carbón animal, y esto en disolvente fuerte o ligeramente polar, por ejemplo, en metanol, etanol, éster acético, dimetilofor-
10. mamida o mezclas de los mismos. La recepción de hidrógeno se efectúa ya a temperatura de ambiente y presión normal, pero para acelerar la reacción se pueden emplear también temperaturas más elevadas y sobrepresión. La doble unión en la posición 5,6 no es atacada prácticamente al emplearse catalizadores de paladio sobre las substancias vehículo
15. mencionadas. Por el contrario, la hidrización, en la mayoría de los casos, no se para después de haberse recibido la cantidad de hidrógeno calculada para la saturación de la doble unión 14,15. Sorprendentemente, la agrupación insaturada en la que después de la saturación de la doble unión
20. 14,15 se almacena hidrógeno, no es la doble unión 17,20 enólica sino el grupo 16-oxo, que también se puede reducir con los catalizadores arriba señalados al grupo hidroxílico. Aquí, sin embargo, se ataca asimismo parcialmente la doble
25. unión 17,20 enólica en los ésteres 21-ácido. Se ha descu-
30.



5. bierto ahora, sin embargo, que sorprendentemente esto se puede evitar ampliamente si en lugar del éster 21-ácido se hidrizaran los correspondientes amidas 21-ácido. En estos la doble unión 17,20 enólica está tan fuertemente desactivada, que no se puede hidrizar más en presencia de los mencionados catalizadores de paladio.

10. Como la hidrización del grupo 16-oxo transcurre lentamente, muy a menudo es ventajoso interrumpir la hidrización catalítica después de recibirse 1,2 - 1,5 equivalentes moleculares de hidrógeno y terminar la reducción del grupo 16-oxo con ayuda de un hidruro de metal complejo. Especialmente adecuado es para ello el borohidruro sódico que se emplea en tales cantidades, de manera que el grupo 20-aciloxi no sea saponificado. La hidrorreducción se puede efectuar en agente libre de agua o también ventajosamente en agente acuoso, por ejemplo en piridina, metanol dioxano o tetrahidrofurano.

15. Si la hidrización no se ha terminado, entonces se logran aislar del producto de hidrización en bruto, después de la saponificación del grupo 20-aciloxi, los amidas del ácido 16,20-dioxo-pregnano-21 saturados en la posición 14,15.

20. La transformación de los compuestos Δ^{17} -16-hidroxi-20-acetoxi formados durante la hidrización en compuestos Δ^{16} -20-oxo se efectúa bajo los efectos de agentes alcalinos. Al emplearse hidroxidos o carbonatos de metal alcalino en agente acuoso, por ejemplo, dioxano acuoso, tetrahidrofurano o butanol terc. se saponifica, simultáneamente con la saponificación del grupo 20-aciloxi y la disociación del grupo 16-hidroxílico, el grupo éster

25.

30.



21-ácido o amida 21-ácido y se obtienen ácidos Δ^{16} -20-oxo-pregнено-21. Pero también es posible dissociar el grupo

5. 16-hidroxi y el grupo 20-acílico bajo mantenimiento del grupo amida 21-ácido. Esto se logra sorprendentemente fácil por tratamiento de las amidas del ácido Δ^{17} -16-hidroxi-20-aciloxi-21 con oxido de aluminio, a temperatura más elevada, en un disolvente inerte tal como benzol, toluol, etc. Pero también es posible por tratamiento con una amina, especialmente con el amina contenida en el grupo amídico
10. del ácido, dissociar selectivamente por aminólisis el grupo enolacetato. Para ello es suficiente calentar el amina-acetato enólico con la amina, preferentemente en presencia de un disolvente inerte libre de agua o acuoso, tal como benzol, dioxano, tetrahidrofurano, etc. En las aminas del
15. ácido Δ^{16} -20-oxo-pregнено-21 obtenidas se puede, antes o después de la hidrización de la doble unión 16,17, saponificar el grupo amida del ácido, como arriba indicado, en agente acuoso, con ayuda de agentes alcalinos.

La esterificación de los ácidos 20-oxo-pregнено-21 saturados o insaturados en la posición 16,17 se efectúa según métodos en si conocidos. El diazometano no está especialmente bien adecuado para la esterificación, ya que tanto la doble unión 16,17 así como especialmente el grupo 20-oxo, almacena muy facilmente diazometano en los compuestos de la presente invención. El aislamiento del éster del

20. ácido 20-oxopregнено-21 saturado en la posición 16,17 se logra bajo una reacción muy breve de diazometano a temperatura baja. La esterificación se logra también, si sobre una sal alcalina del ácido se deja reaccionar sulfato dimetílico o yoduro metílico. Especialmente sencillo es esterificar

25.

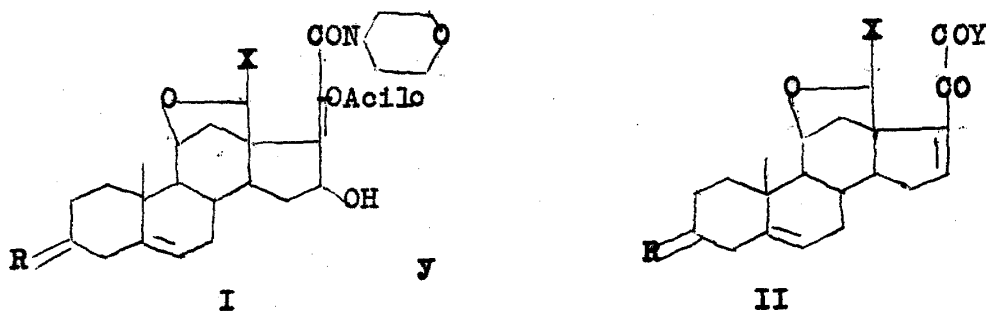
30.



el ácido en agente libre de agua con yoduro metílico, con o sin diluyente, en presencia de carbonato potásico, libre de agua, en exceso.

Otro objeto de la presente invención son los compuestos de la fórmula

5.



donde R es un grupo oxo cetalizado, X un grupo hidroxílico protegido, especialmente eterificado, un resto acílico, un resto acílico alifático bajo, especialmente un resto acetílico e Y un grupo amino sustituido, por ejemplo un grupo morfolino o un grupo hidroxílico o alcoxi, por ejemplo grupo metoxi, así como las Δ^4 -3-cetonas obtenidas de los compuestos del tipo II por disociación cetálica. Estos compuestos son valiosos productos intermedios para la obtención de aldosterona y de sus derivados,

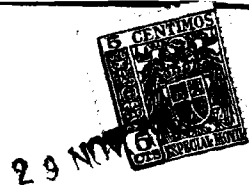
10.

15.

En los compuestos de la presente invención se trata de racematos o compuestos ópticamente activos. Los racematos se pueden disociar en forma en si conocida en los compuestos ópticamente activos.

20.

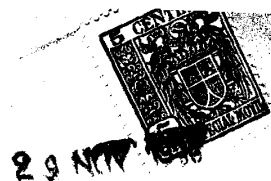
Los materiales iniciales para la presente patente, así como los procedimientos para su obtención, están descritos en la sol. de patente (Case 3919).



La invención se describe en los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

EJEMPLO 1

5. 500 mg. de ester metílico del ácido d,ℓ- $\Delta^{5,14,17,18}$ -3-etilenodioxi-11 β ,18a-oxido-16-oxo-18a-metilo-20-acetoxi-18-homo-pregnatetraeno-21 se agitan en 125 cm³ metanol, después de agregar 250 mg de catalizador de paladio-carbonato de calcio al 10%, en una atmósfera de nitrógeno. Después de unas 2 horas se ha recibido la cantidad de gas calculada para 2 equivalentes moleculares. Se interrumpe la hidrización, se separa del catalizador y la solución se evapora en vacío al chorro de agua hasta secar.
10. Por cristalización del residuo, de metanol-eter, se obtienen 109 mg del éster metílico del ácido d,ℓ- $\Delta^{5,17,18}$ -3-etilenodioxi-11 β ,18a-oxido-16-hidroxi-18a-metilo-20-acetoxi-18-homo-14 β -pregnatrieno-21 que, después de recristalizar de acetona-éter ó metanol, funde a 201-203°. Espectro ultravioleta: máxima a 228 m μ ($\epsilon = 11600$).
15. Espectro infrarrojo: en CH₂Cl₂: 2,84 μ (hidroxilo); 5,67 μ (acetato enólico); 5,94 μ (dihidropirano); 6,05 μ (enol) y 9,05 μ hasta 9,10 μ (cetal).
20. La lejía madre, que según el espectro ultravioleta ($\epsilon_{229} = 8300$), aún contiene ulteriores cantidades del compuesto 16-hidroxi arriba indicado, se cromatografía en 12 g de oxido de aluminio (act. II). De las primaras fracciones, eluidas con un total de 180 cm³ de benzol se obtienen, por cristalización de éter-hexano, 106 mg de cristales que, después de ulterior recristalización de metanol, dan el éster metílico del ácido d,ℓ- $\Delta^{5,17,18}$ -3-etilenodioxi-11 β ,18a-oxido-16-oxo-18a-metilo-18-homo-14 β -pregnatrieno-21 en prismas amarillos del punto de
- 25.
- 30.



fusión 181-185°.

Espectro ultravioleta en alcohol fino: máxima en 240 μ (ϵ = 6660).

5. Espectro infrarrojo en CH_2Cl_2 : entre 5,75 μ y 6,25 μ bandas en 5,78 μ (con inflexión en 5,85 μ), 5,94 μ , 6,03 μ y 6,24 μ .

10. De la fracción primera siguiente, eluida con mezcla de benzol-éster acético (1:1), se obtienen otros 50 mg del compuesto 16-hidroxi, arriba descrito, del punto de fusión 201-203°.

EJEMPLO 2

15. 23,03 g de morfuro del ácido $\Delta^{5,14,17,18}$ -3-
etilenodioxi-11 β , 18a-oxido-16-oxo-18a-metilo-20-acetoxi-18-
homo-pregnatetraeno-21 se hidrizan en 750 cm^3 de dimetilo-
formamida, después de agregar 7,5 g de catalizador de paladio
-carbonato potásico al 10%, a temperatura de ambiente. Des-
pués de unas 6 $\frac{1}{2}$ horas se ha recibido la cantidad calculada
para 2 equivalentes moleculares. Se separa por filtración
del catalizador, se lava con formamida dimetílico y el
20. filtrado se vaporiza a 1,5 mm Hg y una temperatura del baño
de 50-60° hasta secar.

25. Del residuo se obtiene, por cristalización de
unos 50 cm^3 de metanol, 20,44 g del morfuro puro del
ácido $\Delta^{5,17,18}$ -3-etilenodioxi-11 β , 18a-oxido-16-
hidroxi-18a-metilo-20-acetoxi-18-homo-14 β -pregnatrieno-21.
Una prueba recristalizada nuevamente de metanol funde a
236-238° (e.v., descomposición).

Ninguna máxima de absorción por encima de 210 μ ,
fuerte absorción final.

30. Espectro infrarrojo en CH_2Cl_2 : 2,93 μ (hidroxilo);

2 J NOV



5,67 μ (acetato enólico); 5,96 μ (dihidropirano) y 6,15 μ (amida + enol).

5. Si se hidrizan 400 mg del morfoloro Δ ¹⁴-16-ceto en 100 cm³ de éster acético en presencia de 400 mg de catalizador de paladio-carbonato de calcio al 10%, hasta terminar la recepción de hidrógeno, entonces, por cristalización del residuo de vaporización de metanol se obtienen 362 mg del compuesto 16-hidroxi arriba descrito del punto de fusión 236-238°.

10. 80 mg del compuesto 16-hidroxi arriba descrito se guardan durante 2 días en una mezcla de 1,0 cm³ de piridina y 1,03 de anhídrido de ácido acético a temperatura de ambiente. La elaboración usual da 96 mg del producto en bruto del que por cristalización de acetona y metanol, se obtiene el morfoloro del ácido d, ℓ - Δ ^{5,17,18}-3-etilenodioxo-11 β , 18a-oxido-16,20-diacetoxi-18a-metilo-18-homo-14 β -pregnatrieno-21 del punto de fusión 249-251° (e.v. descomposición).

20. Ninguna máxima en ultravioleta por encima de 210 μ .

Espectro infrarrojo en CH₂Cl₂: ninguna banda hidroxílica; entre 5,5 μ y 6,25 μ bandas en 5,74 μ (con inflexión en 5,69 μ), 5,95 μ y 6,08 μ .

EJEMPLO 3

25. Si la hidrización del morfoloro del ácido d, ℓ - Δ ^{5,14,17,18}-3-etilenodioxo-11 β , 18a-oxido-16-oxo-18a-metilo-20-acetoxi-18-homo-pregnatetraeno-21 se efectúa, como descrito en el ejemplo 2, con catalizador de paladio-carbonato de calcio en éster acético, pero solo hasta la recepción de 2 equivalentes mol. del hidrógeno, enton-

30.



ces el producto en bruto, además del compuesto hidroxilado saturado en la posición 14,15, recibe también una cantidad determinada del correspondiente compuesto 16-oxo.

Estos dos productos no se pueden separar entre sí por cristalización. Durante el tratamiento del producto en

5. bruto con óxido de aluminio se absorbe el compuesto 16-oxo más fuerte al óxido de aluminio que el del morfuro- Δ^{16} -20-oxo-21- que se forma del compuesto 16-hidroxilado. Por el contrario, se puede separar de la mezcla el compuesto 16-oxo si se procede como sigue:

10. 100 mg del producto de hidrización en bruto, disuelto en 2,0 cm³ de tetrahidrofurano se calientan con 6 cm³ de agua y 2,0 cm³ de sosa cáustica l-n, bajo nitrógeno, durante 12 horas a 80°. La elaboración usual y separación en parte ácidas y neutrales da 54 mg de ácidos. De estos se separan, al cristalizar de metanol, 14 mg del morfuro del ácido d, l- $\Delta^{5,18}$ -3-etilenodioxi-11 β , 18a-oxido-16,20-dioxo-18a-metilo-18-homo-14 β -pregnadieno-21 que, después de recrystalizar nuevamente de metanol-éter, funde (bajo descomp.) a 181-183°.

Espectro ultravioleta: neutral: máxima en 280 m μ (ϵ = 6700), alcalino; máxima en 312 m μ (ϵ = 9900).

EJEMPLO 4

25. Una solución de 25,41 g de morfuro del ácido d, l- $\Delta^{5,17,18}$ -3-etilenodioxi-11 β , 18a-oxido-⁻¹⁶⁻hidroxilado-18a-metilo-20-acetoxi-18-homo-14 β -pregnadieno-21 en 2,5 l de benzol se agita durante 6 horas al reflujo con 125 g de óxido de aluminio alcalino. Después se enfría, se aspira del óxido de aluminio y se lava con cloroformo, mezcla de cloroformo-metanol (1:1) y metanol, y el filtrado se vapo-
- 30.



- riza en vacío al chorro de agua hasta secar. Al mezclar con poco éter cristaliza el residuo casi totalmente. Por cristalización de cloruro metilénico-metanol se obtienen 20,62 g de morfuro puro del ácido d, l- Δ ^{5,16,18}-3-etilenodioxo-11- β ,18a-oxido-18a-metilo-20-oxo-18-homo-14 β -pregnatrieno-21 del punto de fusión 203-207°. Una prueba cristalizada nuevamente de metanol funde a 208-210° (e.v.).
- Espectro ultravioleta: máxima en 249 m μ (ϵ = 7400).
- Espectro infrarrojo en CH₂Cl₂: Entre 5,75 μ y 6,50 μ bandas en 5,99 μ y 6,26 μ .
- Si morfuro 16-oxi, obtenido por hidrización en éster acético, se trata con oxido de aluminio como arriba indicado, entonces se obtiene un producto en bruto del que, por cromatografía en óxido de aluminio además de la Δ ¹⁶-20-cetona eluida con benzol y mezcla de benzol-éter (1:1) una pequeña cantidad de un compuesto disoluble con éster acético que, después de recrystalizar de acetona-éter y metanol, funde a 225-227°. En este material, que cristaliza en finas agujas, pudiera tratarse del morfuro del ácido d, l- Δ ^{5,18}-3-etilenodioxo-11 β ,18a-oxido-16-oxo-18a-metilo-18-homo-14 β -pregnadieno-21.
- 5,00g de morfuro en bruto del ácido d, l- Δ ^{5,16,18}-3-etilenodioxo-11 β ,18a-oxido-18a-metilo-20-oxo-18-homo-14 β -pregnatrieno-21- se disuelven en 100 cm³ de éster acético y después de agregar 50 cm³ de agua se mantiene durante 30 minutos a 100°, bajo nitrógeno. Después de dejarse enfriar, se vierte sobre 200 cm³ de agua de hielo y se extrae varias veces con cloruro metilénico. Los extractos se lavan neutral con solución de hidrogenocarbonato sódico, se seca y vaporiza. Por cristalización del residuo, de



metanol-éter, se obtienen 3,72 g del morfuro del ácido
d, ℓ - $\Delta^{4,16,18}$ -3,20-dioxo-11 β ,18a-oxido-18a-metilo-18-
homo-pregnatrieno-21. Una prueba recristalizada de benzol-
éter funde a 193-197° (descomposición), Los cristales con-
5. tienen 1 mol. de agua de cristal.

Espectro infrarrojo en CH_2Cl_2 : entre 5,75 μ y
6,50 μ bandas en 5,99 μ , 6,07 μ (ambas intensas y 6,27 μ).

EJEMPLO 5

10. Una solución de 1,623 g morfuro del ácido
d, ℓ - $\Delta^{5,16,18}$ -3-etilenodioxi-11 β ,18a-oxido-18a-metilo-
20-oxo-18-homo-14 β -pregnatrieno en 200 cm³ de éster
acético se hidriza, después de agregar 400 mg de catali-
zador de paladio-carbonato calcico al 10%, a temperatura
de ambiente. Después de una hora se ha recibido la canti-
15. dad calculada para un equivalente de 1 mol. de hidrógeno
y la hidrización se para. Se aspira del catalizador, se
lava con éster acético y el filtrado se vaporiza en vacío
al chorro de agua hasta secar. Del residuo se obtiene
por cristalización de metanol la primera fracción de
20. 1,104 g del producto de hidrización del punto de fusión
142-145° que contiene los dos morfuros del ácido
d, ℓ - $\Delta^{5,18}$ -3-etilenodioxi-11 β ,18a-oxido-18a-metilo-20-
oxo-18-homo-14 β -pregnadieno-21 epimeros en posición 17.
La lejía madre de la cristalización de arriba se vaporiza
25. hasta secar y se cromatografía en 15 g de óxido de alumi-
nio (actividad II). De las fracciones eluidas con mezcla
de benzol-hexano (1:1) y con benzol se pueden aislar por
cristalización con metanol otros 227 mg de la mezcla
epimera de arriba. Aquí tampoco se logra una separación,
30. aunque las distintas fracciones tienen un punto de fusión



hasta 183-186 μ .

Espectro ultravioleta: ninguna máxima por encima de 210 μ .

Espectro infrarrojo en CH_2Cl_2 : 5,85 μ (20-cetona); 5,96 μ (dihidropirano) y 6,08 μ (amida).

5.

Una solución de 1,50 g de morfuro del ácido d, ℓ - $\Delta^{5,18}$ -3-etilenodioxi-11- β ,18a-oxido-18a-metilo-20-oxo-18-homo-14 β -pregnadieno-21 en 30 cm^3 de ácido acético glacial se mezcla con 15 cm^3 de agua y se calienta durante

10.

30 minutos bajo nitrógeno a 100 $^\circ$. Después se vierte sobre agua de hielo, se extrae con cloruro metilénico y los extractos se lavan varias veces con agua. El residuo de las soluciones cloruro-metilénicas secadas (1,46 g) da, al

frotar con éter, 1,07 g de morfuro del ácido d, ℓ - $\Delta^{4,18}$ -

15.

3,20-dioxo-11 β ,18a-oxido-18a-metilo-18-homo-14 β ,pregnadieno-21. Una prueba recristalizada de acetona-éter funde a 139-141 $^\circ$. Máxima en 240 μ ($\epsilon = 16500$).

Espectro infrarrojo en CH_2Cl_2 : 5,86 μ (20-cetona); 5,98 μ (3-cetona + dihidropirano) y 6,09 μ (amida + Δ^4).

20.

A una solución de 8,41 g de morfuro del ácido d, ℓ - $\Delta^{5,18}$ -3-etilenodioxi-11 β ,18a-oxido-18a-metilo-20-oxo-18-homo-14 β -pregnadieno-21 en 100 cm^3 de dioxano se agregan 40 cm^3 de agua y 80 cm^3 de sosa caústica l-n y se calienta durante 12 horas bajo nitrógeno a 60 $^\circ$. Después

25.

se deja enfriar, se diluye con agua y se extrae varias veces con una mezcla de benzol-éter (1:1). De los extractos lavados con agua se obtienen, al vaporizar, 215 mg de parte neutral cristalizada. Las soluciones reunidas se mezclan

30.

con 50 g de sulfato de sodio crist. y 20 g de dihidrógenofosfato potásico y se extrae una vez con mezcla de cloroformo-



alcohol (3:1) y a continuación tres veces con cloroformo, separándose las emulsiones obtenidas por aspiración a través de filtros en vacío de cristal. De los extractos orgánicos se obtienen en total 7,51 g de parte ácida, de la que, por cristalización de metanol acuoso, se aislan 4,83 g de ácido d, ℓ - $\Delta^{5,18}$ -3-etilenodioxo-11 β ,18a-oxido-18a-metilo-20-oxo-18-homo-14 β -pregnadieno-21. El producto precipitado en agujas finas de metanol acuoso con un mol de agua de cristal funde a 128-133° (descomposición).

5

10.

Espectro infrarrojo en CH₂Cl₂: 2,69 μ + 6,21 μ (agua); 2,92 μ (hidroxilo); 5,61 μ + 8,82 μ (ácido cetónico) y 5,95 μ (dihidropirano).

EJEMPLO 6

15.

Una solución enfriada a 0° de 1,55 g de ácido en bruto de d, ℓ - $\Delta^{5,18}$ -3-etilenodioxo-11 β ,18a-oxido-18a-metilo-20-oxo-18-homo-14 β -pregnadieno-21 (obtenido de 1,63 g de morfuro cristalizado como arriba indicado), en una mezcla de 15 cm³ de metanol y 60 cm³ de éter, se mezcla con solución diazometánica etérica y después de

20.

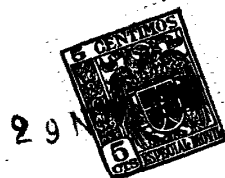
10 minutos se destruye el agente de metilización en exceso mediante la adición de algo de ácido acético glacial. Después se diluye con éter, se lava con solución diluida de hidrógenocarbonato sódico y agua y finalmente se vaporiza la solución etérica secada. Del residuo (1,58 g) se obtiene

25.

por cristalización de metanol 990 mg el éter metílico del ácido d, ℓ - $\Delta^{5,18}$ -3-etilenodioxo-11 β ,18a-oxido-18a-metilo-20-oxo-18-homo-14 β -pregnadieno-21- del punto de fusión 157-160°.

30.

Espectro infrarrojo en CH₂Cl₂: 5,74 μ (éster); 5,79 μ (20-cetona); 5,95 μ (dihidropirano) y 9,10 μ (cetal).



- La lejía madre se vaporiza hasta secar y el residuo 520 mg disuelto en benzol-hexano (1:1), se cromatografía en 15 g de óxido de aluminio (activ. II). De la primera fracción (100cm³ de benzol-hexano (1:1) se obtienen
5. aún 80 mg del éster de arriba. En las siguientes fracciones, eluidas con la misma mezcla y con benzol puro, se obtienen, por cristalización de éter, 45 mg del éster metílico del ácido d,l- $\Delta^{5,18}$ -3-etilenodioxi-11 β ,18a,20,22-bis-oxido-18a-metilo-18-homo-14 β -bisorcoladieno-21 que funde a
10. 197-200 $^{\circ}$.
- Espectro infrarrojo en CH₂Cl₂: 5,72 μ (éster); 5,96 μ (dihidropirano) y 9,10 μ (cetal).
- El éster metílico del ácido 20-oxo-21, arriba descrito, se puede obtener de ácido cetónico crist. como sigue:
- 15.
- 223 mg de ácido se disuelven en 5,0 cm³ de lejía potásica metanólica 0,1-n. La solución se vaporiza en vacío al chorro de agua hasta secar y se deshidrata mediante vaporización con benzol. La sal potásica amorfa obtenida se
20. disuelve en 7,0 cm³ de benzol abs. Después de añadir 0,2 cm³ de sulfato dimetílico se agita durante la noche a temperatura de ambiente, se diluye con benzol y se lava con solución diluida de hidrogenocarbonato sódico y con agua y se extrae con mezcla de benzol-éter (1:1). Del residuo
25. de las soluciones orgánicas reunidas, secadas, se obtienen, por cristalización de éter hexano, 127 mg de éster metílico del ácido d,l- $\Delta^{5,18}$ -3-etilenodioxi-11 β ,18a-oxido-18a-metilo-20-oxo-18-homo-14 β -pregnadieno-21 que, después de volver a recrystalizar de éter, funde a 157,5-160 $^{\circ}$.
30. Una solución de 400 mg de éster metílico del



ácido α, ϵ $\Delta^{5,18}$ -3-etilenodioxo-11 β ,18a-oxido-18a-metilo-20-oxo-18-homo-14 β -pregnadieno, en 8 cm³ de ácido acético glacial y 4 cm³ de agua, se calienta durante 30 minutos a 100°. Después se vierte en 50 cm³ de agua de hielo y se extrae varias veces con éter. De los extractos lavados neutral se obtienen 322 mg. de residuo cristalizado.

5.

Después de recristalizar de metanol el éster metílico puro del ácido α, ϵ $\Delta^{4,18}$ -3,20-dioxo-11 β ,18a-oxido-18a-metilo-18-homo-14 β -pregnadieno-21 funde a 182-185°.

10.

Máxima de absorción en 239 μ ($\epsilon=17700$).

Espectro infrarrojo en CH₂Cl₂: 5,75 μ (éster); 5,80 μ (cetona); 5,98 μ (3-cetona + dihidropirano) y 6,17 μ (Δ^4).

15.

EJEMPLO 7

A una solución de 2,00 g. de morfuro del ácido α, ϵ $\Delta^{5,18}$ -3-etilenodioxo-11 β ,18a-oxido-18a-metilo-20-oxo-18-homo-14 β -pregnadieno-21 en 40 cm³ de tetrahidrofurano, frío como el hielo, se dejan gotear, agitando, 1,02 g. de tetróxido de osmio en 40 cm³ de éter abs. Después se deja subir lentamente la temperatura a 25° y se sigue agitando durante un total de 21 horas, se diluye con 240 cm³ de tetrahidrofurano, se agrega una solución de 10 g. de sulfito amónico 240 cm³ de agua y la mezcla se agita durante dos horas a temperatura de ambiente, con lo que la capa superior, en poco tiempo, se descolora totalmente. Después se aspira a través de un filtro de vacío de cristal, se lava con tetrahidrofurano y el disolvente de punto de ebullición más bajo se retira todo lo posible en vacío

20.

25.

30.



al chorro de agua. La precipitación cristalina, que aquí se forma, se aspira y se lava con agua. Se obtienen 1.965 g. de morfuro del ácido d, $\Delta^{5,14,17}$ -3-etilenodioxi-11 β , 18a-oxido-18,18a-dihidroxi-18a-metilo-20-oxo-18-homo-14 β -pregneno-21 del punto de fusión 171-179°. Recristalizado de cloruro metilénico el compuesto funde a 166-168°.

Espectro infrarrojo en nujol: 2,90 μ (hidroxilo); 5,86 μ (20-cetona) y 6,13 μ (amida).

5. 679 mg. del 18, 18a-glicol en bruto, arriba descrito, se disuelven en dioxano y después de agregar 0,22 cm³ de piridina se agita con 2,2 cm³ de una solución de ácido metaperyódico 1-m durante 8 horas a temperatura de ambiente. Después se diluye con cloruro metilénico, se lava varias veces con agua y las soluciones acuosas se extraen una vez con cloruro metilénico. El producto en bruto (580 mg)

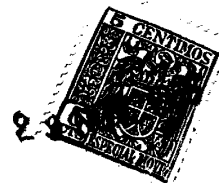
10. obtenido de los extractos cloruro metilénicos se cromatografía en 15 g. de óxido de aluminio (actividad II). De las fracciones eluidas con éster acético se aísla, por cristalización de éster, el morfuro del ácido d, $\Delta^{5,14,17}$ -3-etilenodioxi-11 β -acetoxi-18,20-dioxo-14 β -pregneno-21 del punto de fusión 236-237,5° (descomp.)

Espectro infrarrojo en CH₂Cl₂: entre 5,5 μ y 6,25 μ bandas en 5,75 μ , 5,85 μ con inflexión en 5,88 μ y 6,08 μ .

25. EJEMPLO 8

100 mg. de éster metílico del ácido d, $\Delta^{5,14,17}$ -3-etilenodioxi-11 β , 18-oxido-16-oxo-18-tetrahidropirani-20-acetoxi-pregnatrieno-21 se hidrizan en 25,0 cm³ de éster acético después de agregar 100 mg. de catalizador de paladio-carbonato de calcio al 10%. Después de recibir aprox. 2

30.



equivalentes mol. de hidrógeno se interrumpe la hidriza-
ción (8 horas) y la solución se separa del catalizador.

Del residuo de vaporización se obtienen, por cristaliza-
ción de cloruro metilénico-éter, 30 mg. del éster metíli-

5. co del ácido d,l- $\Delta^{5,17}$ -3-etilenodioxi-11 β ,18-oxido-16-oxo-18-tetrahidropirani-
loxi-20-acetoxi-pregnadieno que, después de recrystalizar nuevamente, funde a 234-237°.

Espectro ultravioleta: máxima en 260 m μ ($\Sigma=7200$).

10. Por reducción con borohidruro sódico, como des-
crito en el ejemplo 10 se obtiene el correspondiente com-
puesto 16-hidroxi que, al saponificar como descrito en el
ejemplo 11, da el ácido Δ^{16} -20-oxo-21.

EJEMPLO 9

15. 64 mg. de morfuro del ácido d,l- $\Delta^{5,14,17(20)}$ -
3-etilenodioxi-11 β ,18-oxido-16-oxo-18-tetrahidropirani-
loxi-20-acetoxi-pregnatrieno-21 se disuelven en 25 cm³ de éster
acético y después de agregar 100 mg. de catalizador de pala-
dio-carbón al 10% se agita, bajo hidrógeno a 23-26° y 743
mm.Hg. de presión durante 10 horas.

20. Se reciben unos 10,7 cm³ de hidrógeno (de los
cuales unos 5 cm³ son absorbidos por el catalizador y el di-
solvente). Se aspira, el catalizador se lava bien con cloru-
ro metilénico y el filtrado se vaporiza en vacío al chorro
de agua hasta secar. El residuo (68 mg.) que cristaliza al
humedecer con éter, muestra en 221 m μ una fuerte máxima de
25. absorción ($\Sigma=10800$). El morfuro puro del ácido d,l-
 $\Delta^{5,17(20)}$ -3-etilenodioxi-11 β ,18-oxido-16-hidroxi-18-te-
trahidropirani-
loxi-20-acetoxi-pregnadieno-21 cristaliza de
éter el agujitas del punto de fusión 222-225°.

30. Espectro ultravioleta: máxima en 221 m μ ($\Sigma=$
11900).

Espectro infrarrojo en CH_2Cl_2 : 2,94 μ (hidroxilo);



5,66 μ (acetato enólico) y 6,15 μ (amida + enol).

EJEMPLO 10.

2,00 g de morfoluro del ácido d,l-Δ^{5,14,17(20)} -

- 5. 3-etilenodioxi-11β,18-oxido-16-oxo-tetrahidropirani-20-acetoxi-pregnatrieno-20 se suspenden en 400 cm³ de éster acético y, después de agregar 3,5 g de catalizador de paladio-carbonato de calcio al 10%, se agita durante 30 horas a 25° y 738 mm Hg de presión en una atmósfera de hidrógeno. Después se elabora como descrito en el ejemplo 9. El producto en bruto contiene, como se puede deducir de la banda de absorción, en 5,81 μ, aún una parte de 16-cetona no reducida. Por cristalización de éter se obtienen 1,094 g de mezcla cristalizada del punto de fusión 197-214°.

- 10. 100 mg de esta mezcla del compuesto 16-oxo- y
- 15. 16-hidroxi se vuelven a hidrizar, después de agregar 100 mg de catalizador de paladio-carbón al 10%, hasta que por hora se reciba menos de 0,1 cm³ de hidrógeno. Del producto en bruto, obtenido en la forma usual, se obtienen por cristalización de éter 75 mg del morfoluro puro descrito en el ejemplo 9 del ácido d,l-Δ^{5,17(20)} -
- 20. 3-etilenodioxi-11β,18-oxido-16-hidroxi-18-tetrahidropirani-20-acetoxi-pregnadieno-21- del punto de fusión 222-225°.

La parte en 16-cetona contenida en la mezcla cristalizada de arriba se puede reducir de la siguiente manera:

- 25. 430 mg de la mezcla cristalizada de arriba, del punto de fusión 197-214°, se disuelven en 17,2 cm³ de tetrahidrofurano, se mezcla con 0,172 cm³ de solución recién preparada de 115 mg de borohidruro sódico y 2,00 cm³
- 30. de agua y la solución se deja reposar durante 3 horas a



20-25°. Después se acidifica con 0,3 cm3 de una mezcla de 4,5 cm3 de agua y 0,5 cm3 de ácido acético glacial, se extrae varias veces con cloruro metilénico y los extractos se lavan dos veces con agua. Los extractos reunidos se se-

5. can, se vaporiza en vacío al chorro de agua y el residuo se cristaliza de éter. Se obtienen 308 mg de morfuro puro del ácido d,l- $\Delta^{5,17(20)}$ -3-etilenodioxi-11 β ,18-oxido-16-hidroxio-18-tetra-hidropirani-oxi-20-acetoxi-pregnadieno-21 del punto de fusión 222-225°.

10. El mismo producto se obtiene asimismo en una reducción borohidrurosódica, efectuada en forma análoga, de un producto de hidrización que funde a 192-204°, que según el espectro infrarrojo y la máxima de absorción

15. ultravioleta, ($\sum_{270 \text{ m}\mu} = 5800$) se compone de morfuro casi puro del ácido d,l- $\Delta^{5,17(20)}$ -3-etiledioxi-11 β ,18-oxido-16-oxo-18-tetrahidropirani-oxi-20-acetoxi-pregnadieno-21.

EJEMPLO 11

20. 500 mg del morfuro del ácido d,l- $\Delta^{5,17(20)}$ -3-etilenodioxi-11 β ,18-oxido-16-hidroxio-18-tetrahidropirani-oxi-20-acetoxi-pregnadieno-21, descrito en el ejemplo 9, se disuelven en 15 cm3 de dioxano, se mezcla con 10,0 cm3 de sosa caústica 1,0-n y 5,0 cm3 de agua y en el tubo, cerrado por soldadura, se calienta durante 12 horas a 80°.

25. Después se diluye con 100 cm3 de agua, la solución alcalina se extrae con éter, se acidifica después enfriando con hielo y agitando con 11,75 cm3 de ácido clorhídrico 1,0-n é inmediatamente después se extrae varias veces con cloruro metilénico. Los extractos cloruro metilénicos se lavan con

30. solución de sal común saturada, se reúnen, secan y/vaporizan



en vacío al chorro de agua hasta secar. Se obtienen 470 mg del ácido cetónico- α, β - insaturado en forma de espuma amarillo claro.

- Este se disuelve en 10 cm³ de yoduro metílico
5. y la solución se hierve al reflujo, después de agregar 1,0 g de carbonato potásico pulverizado recién calcinado, durante 12 horas bajo exclusión de agua. Se diluye con benzol, la solución enturbada por el yoduro potásico se decantiza del carbonato potásico sólido y se lava
10. bien con benzol. La solución orgánica se lava primero con agua, a la que se ha agregado algo de hidrogenocarbonato, después con solución de sal común diluida, se seca y se vaporiza en vacío al chorro de agua. El residuo (370 mg) muestra en 251 m μ una máxima de absorción clara
15. (ϵ =5050). Por cristalización de metanol se obtiene una primera cristalización de 167 mg de éster metílico del ácido d,l- $\Delta^{5,16}$ -3-etilenodioxi-11 β , 18-oxido-18-tetrahidropirani-20-oxo-pregnadieno-21 del punto de fusión 182-185°. Espectro ultravioleta: máxima en 252 m μ (ϵ =6200).
- 20.

Espectro infrarrojo en CH₂Cl₂: 5,74 μ (éster); 5,94 μ + 6,30 μ (Δ^{16} -20-cetona) y 9,19 μ (cetal).

EJEMPLO 12.

- 100 mg del producto de hidrización en bruto
25. (obtenido como descrito en el ejemplo 10) que, además del compuesto 16-hidroxi, también contiene aún aprox. 30%-40% de compuesto 16-ceto, se disuelven en 20 cm³ de benzol abs. y se agitan con 2,0 g de óxido de aluminio básico (actividad II) durante 4 horas, bajo nitrógeno
30. y exclusión de agua, a una temperatura del baño de 80°.



Después se deja enfriar, se aspira, el residuo de filtración se lava varias veces con benzol, y el filtrado se vaporiza en vacío al chorro de agua hasta secar.

El residuo (34 mg) se recrystaliza de éter. Se obtiene

5. el morfuro del ácido *d, l*- $\Delta^{5,16}$ -3-etilenodioxi-11 β , 18-oxido-18-tetrahidropirani-loxi-20-oxo-pregnadieno-21 del punto de fusión 182-185 $^{\circ}$.

Espectro ultravioleta: máxima en 250 μ ($\epsilon=7600$).

10. Espectro infrarrojo en CH_2Cl_2 : 5,96 μ (20-cetona; 6,06 μ (amida); 6,28 μ (Δ^{16}) y 9,16 μ (cetal).

Por saponificación y esterificación como indicado en el ejemplo 11 se obtiene en buen rendimiento el correspondiente éster metílico del 21-ácido del punto de fusión 182-185 $^{\circ}$.

15. EJEMPLO 13.

100 mg del producto de hidrización en bruto cristalizado (obtenido como indicado en el ejemplo 10) que además con compuesto 16-hidroxi también contiene 30-40 % del compuesto 16-oxo, se disuelven en 2,5 cm 3 de dioxano, se mezcla con 2,5 cm 3 de hidróxido amónico acuoso al 30 % y se deja reposar durante la noche a temperatura de ambiente. Se vaporiza entonces en vacío al chorro de agua, el residuo se recibe en cloruro

20. metilénico y se extrae varias veces con solución de hidrogenocarbonato sódico diluido. De los extractos alcalino acidificados con ácido fosfórico diluido se obtienen por extracción con cloruro metilénico 47 mg de partes ácidas. De metanol acuoso cristaliza el morfuro del ácido *d, l*- Δ^5 -3-etilenodioxi-11 β , 18-oxido-16,20-dioxi-18-tetrahidropirani-loxi-pregneno-21 en cristales,
- 30.



que contienen agua de cristal, del punto de fusión 213-214° (bajo descomp.). El compuesto da un tinte rojo vino con solución de ferricloruro metanólico y muestra en solución neutral una máxima de absorción en 290 μ (ϵ =7200), en solución alcalina una en 310 μ (ϵ =12800).

5.

Espectro infrarrojo en CH_2Cl_2 : entre 5,75 μ y 6,25 μ bandas en 5,94 μ y 6,12 μ .

EJEMPLO 14.

10. 1,5 g de morfoluro del ácido d,l - $\Delta^{5;17;18}$ - 3- etilenodioxi-11 β ,18a-oxido-18a-metilo-16-hidroxi-20-acetoxi-18-homo-14 β -pregnatrieno-21 se disuelven en 50cm³ de dioxano y después de agregar 20cm³ de agua y 30 cm³ de sosa cáustica n, se agita durante la noche bajo nitrógeno a temperatura de ambiente. Después se diluye la mezcla con 120 cm³ de agua, se extrae dos veces, cada una con 150 cm³ de mezcla de benzol-éter (1:2) y los extractos se lavan con 75 cm³ de agua. De las soluciones orgánicas se obtienen en total 85 mg de producto neutral cristalizado. Las soluciones acuosas reunidas se cubren por debajo con 200 cm³ de cloruro metilénico y agitando se ponen con ácido clorhídrico n. a un valor pH de unos 4. Después se separa, se extrae aun varias veces con cloruro metilénico y los extractos se lavan con solución de sal común semi-saturada. Las soluciones clorurometilénicas reunidas, secadas, dejan, al vaporizar, 1,390 g de ácido en bruto (máxima de absorción en 247 μ = 4500). Este se disuelve en 15 cm³ de yoduro metílico y después de agregar 2,6 g de carbonato potásico recién calcinado se agita al reflujo durante 12 horas a 60° y bajo exclusión de humedad. Se diluye entonces con 50 cm³ de cloruro
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- metilénico, se decantiza del residuo salino y éste se lava con cloruro metilénico. La solución orgánica, enturbiada por el carbonato potásico y yoduro potásico, se lava con agua, se seca y se vaporiza en vacío al chorro de agua. Queda 861 mg de producto neutral. Por cristalización de éter y metanol se obtiene el éster metílico puro del ácido d, *l*- $\Delta^{5;16;18}$ -3-etilenodioxi-11 β -18a-oxido-18a-metilo-20-oxo-18-homo-14 β -pregnatrieno-21 en agujones del punto de fusión 176-178°. Espectro ultravioleta: máxima en 253 μ ($\epsilon = 6800$). Espectro infrarrojo: bandas en 5,74 μ (éster); 5,96 μ (cetona ins. + dihidro-pirano); 6,28 μ (Δ^{16}) y 9,10 μ (cetal).

EJEMPLO 15.

- 539 mg del morfoloro del ácido d, *l*- $\Delta^{5;16;18}$ -3-etilenodioxi-11 β ,18a-oxido-18a-metilo-20-oxo-18-homo-14 β -pregnatrieno-21, descrito en el ejemplo, 4, se dejan reposar con 15 cm³ de dioxano, 6 cm³ de agua y 2,0 cm³ de sosa cáustica n., en un recipiente evacuado, durante 48 horas a temperatura de ambiente. Después se diluye con 75 cm³ de agua y se extrae dos veces, cada una con 80 cm³ de mezcla éter-benzol (3:1). De los extractos se obtienen aún 20 mg de producto inicial. La solución acuosa se mezcla con 500 mg de acetato sódico y por debajo se cubre con 50 cm³ de cloruro metilénico. Entonces se acidifica ligeramente goteando ácido clorhídrico n. agitando y se extrae varias veces con cloruro metilénico. Se obtienen 420 mg del ácido en bruto de $\Delta^{5;16;18}$ -3-etilenodioxi-11 β ,18a-oxido-18a-metilo-20-oxo-18-homo-14 β -pregnatrieno-21 (máxima de absorción en 247 μ = 4000) que se esterifica como descrito en el ejemplo 14.



En forma análoga se obtiene del morfoluro del ácido d,l- $\Delta^{5;16}$ -3-etilenodioxi-11 β ,18-oxido-18-tetrahidropirani-20-oxo-pregnadieno-21, descrito en el ejemplo 12, el correspondiente 21-ácido.

5.

EJEMPLO 16.

200 mg del morfoluro del ácido d,l- $\Delta^{5,17,18}$ -3-etilenodioxi-11 β ,18a-oxido-16-hidroxi-18a-metilo-20-acetoxi-18-homo-14 β -pregnadieno-21, descrito en el ejemplo 2, se disuelven en 5 cm³ de tetrahidrofurano y

10.

0,5 cm³ de agua y después de agregar 0,5 cm³ de morfolina se hierve al reflujo durante 3 horas a una temperatura del baño de 80°. Entonces se diluye con cloruro metilénico y se lava varias veces con agua. Del residuo de la solución cloruro metilénica secada (182 mg; absorción

15.

ultravioleta en 245 m μ : $\epsilon = 4500$) se obtienen por cristalización de éter 110 mg del morfoluro puro del ácido d,l- $\Delta^{5,16,18}$ -3-etilenodioxi-11 β ,18a-oxido-18a-metilo-20-oxo-18-homo-14 β -pregnatrieno-21 del punto de fusión 208-210°, que es idéntico al compuesto descrito en el ejemplo 4.

20.

EJEMPLO 17.

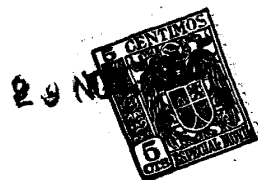
25 mg del morfoluro del ácido d,l- $\Delta^{5,17(20)}$ -3-etilenodioxi-11 β ,18-oxido-16-hidroxi-18-tetrahidropirani-20-acetoxi-pregnadieno-21, descrito en el ejemplo

25.

10, se disuelven en 0.5 cm³ de toluol abs. y después de agregar 0,05 cm³ de morfolina se calienta durante 4 horas a 110°. Entonces se vaporiza en vacío al chorro de agua hasta secar. El residuo muestra en 247 m μ una pronunciada

30.

máxima de absorción ($\epsilon = 3300$) y contiene aprox. 50 % del morfoluro del ácido d,l- $\Delta^{5,16}$ -3-etilenodioxi-11 β ,18a-



oxido-18-tetrahidropirani-oxi-20-oxo-pregnadieno-21
descrito en el ejemplo 12, del punto de fusión 182-185°.

EJEMPLO 18.

10,00 g de morfoluro del ácido d, *l*- $\Delta^{5,14,17(20)}$

5. -3-etilenodioxi 11β , 18-oxido-16-oxo-18-tetrahidro-
pirani-oxi-20-acetoxi-pregnatrieno-21 cristalizado, se
disuelven en 100 cm³ de cloruro metilénico y en vacío se
vaporiza hasta secar. El residuo aceitoso se recibe
en 300 cm³ de dimetiloformamida recién destilada y
10. previamente hidratizada con catalizador de paladio-
carbonato de calcio al 10% y después de agregar 1,5 g
de catalizador de paladio-carbón al 10 % se agita en
una atmósfera de hidrógeno. Después de 3 horas se ha
15. recibido la cantidad de gas calculada para 2 equivalentes
mol. Se interrumpe la hidrización se separa del catalizador
por filtración y la solución se vaporiza a 0,1 mm Hg de
presión hasta secar. Por cristalización del residuo se
obtienen en 2 fracciones un total de 7,26 g de morfoluro
del ácido d, *l*- $\Delta^{5,17(20)}$ -3-etilenodioxi- 11β , 18-oxido-
20. 16 hidroxí-18-tetrahidropirani-oxi-20-acetoxi-pregnadieno-
21 del punto de fusión 222-225°.

- 250 mg de este compuesto se disuelven en 5
cm³ de dioxano. Después se agregan 1,15 cm³ de agua y
1,35 cm³ de lejía potásica 1-n, el recipiente de
25. reacción se evacúa en la bomba de chorro de agua y se
deja reposar durante 24 horas a 20-25°. Agitando
fuertemente se conduce durante 2 horas dióxido de
carbono a través de la solución y finalmente se vaporiza
en vacío al chorro de agua hasta secar. El residuo
30. se seca volviendo a recibir en benzol y vaporizando.

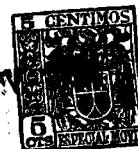


- Entonces se agregan 10 cm³ de butanol terc., 200 mg de carbonato potásico recién calcinado y 2,0 cm³ de yoduro metílico y bajo exclusión de humedad se agita entonces durante 12 horas en un baño de 60°. A continuación
5. se diluye con cloruro metilénico, se lava varias veces con agua de hielo volviendo a extraer las soluciones acuosas con cloruro metilénico. De las soluciones cloruro metilénicas reunidas, secadas se obtienen 203 mg de producto neutral del que por cristalización de
10. metanol se obtienen en total 140 mg del éster metílico del ácido d, *l* - $\Delta^{5,16}$ -3-etilenodioxi-11 β , 18-oxido-18-tetrahidropiranyl-oxi-20-oxo-pregnadieno-21 del punto de fusión 182-185°, que es idéntico al compuesto descrito en el ejemplo 11.
15. 80 mg de este éster se disuelven calentando en 3 cm³ de ácido acético glacial y después de agregar 0,3 cm³ de agua se sumerge durante 5 minutos en un baño de aceite calentado a 100°. Después se vierte en agua y se extrae varias veces con cloruro metilénico.
20. Los extractos se lavan con solución de bicarbonato de sosa y agua, se reúnen, se secan y se vaporizan. Del residuo (65mg) se obtiene por cristalización de acetona-éter el 11,18-ciclohemiacetal del éster metílico del ácido d, *l* - $\Delta^{4,16}$ -3,18,20-trioxo-11 β -hidroxipregnadieno-21 del punto de fusión 195-198°. Espectro ultravioleta: máxima en 241 m μ ($E = 19100$). Espectro infrarrojo en CH₂Cl₂: bandas en 2,72 μ y 2,85 μ (hidroxilo); 5,72 μ (éster); 5,97 μ (3- y 20-cetona); 6,17 μ (Δ^4) y 6,28 μ (Δ^{16}).



EJEMPLO 19.

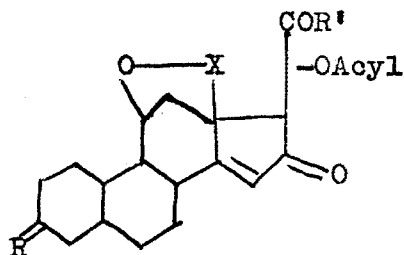
- 167 mg de éster metílico del ácido d,l- $\Delta^{5,16}$ -3-etilenodioxi-11 β ,18-oxido-18-tetrahidropirani-
loxi-20-oxo-pregnadieno-21 se disuelven en 35 cm³ de éster
5. acético recién destilado, se mezcla con 85 mg de catalizador de paladio-carbonato de calcio al 10 % y después se agita en atmósfera de hidrógeno hasta que no se observe ninguna recepción más de gas (aprox. 1 hora). Después se aspira del catalizador, se lava con cloruro metilénico y, en vacío al chorro de agua, se vaporiza hasta secar. Por cristalización del residuo de cloruro metilénico-éter se obtienen 93 mg del éster metílico puro del ácido d,l- Δ^5 -3-etilenodioxi-11 β ,18-oxido-18-tetrahidropirani-
loxi-20-oxo-pregneno-21 del punto de
10. fusión 220-223°. Espectro infrarrojo en CH₂Cl₂: 5,70 u (éster) y 5,79 u (cetona).
15. 80 mg de este éster α -cetónico del punto de fusión 220-223° se disuelven en 3 cm³ de éster acético, se calienta a 100°, después se agregan 0,3 cm³ de agua y después de 5 minutos se vierte la solución en 30 cm³ de agua. La solución clara se extrae entonces varias veces con cloruro metilénico y los extractos se lavan con solución de bicarbonato sódico y con agua. El residuo (67 mg), obtenido de los extractos reunidos y secados, se recristaliza de cloruro metilénico-éter.
20. Se obtienen 11,18-ciclohemiacetal del éster metílico del ácido d,l- Δ^4 -3,18,20-trioxi-11 β -hidroxi-pregneno-21 en cristales incoloros del punto de fusión 191-194°.
25. Espectro ultravioleta: máxima en 240 m μ (ϵ =14800); Espectro infrarrojo en CH₂Cl₂. Bandas en
- 30.

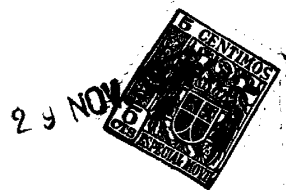


2,81 μ (OH); 5,72 μ (éster + 20-CO); 5,97 μ y 6,16 μ
(Δ^4 -3-cetona).

N O T A

5. 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
10. las solicitudes de patente presentadas en Suiza: nº 53413 de 5 de Diciembre de 1957, nº 59262 de 8 de Mayo de 1958, nº 60544 de 13 de Junio de 1958 y nº 65538 de 29 de Octubre de 1958, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye
15. la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la síntesis de esteroides 18-oxigenados"; caracterizándose por lo siguiente:
20. 1º.- Procedimiento para la síntesis de esteroides 18-oxigenados, particularmente ácidos 20-oxo-pregnano-21 saturados o insaturados en posición 16,17 y de sus derivados, caracterizado, porque en un compuesto de la fórmula

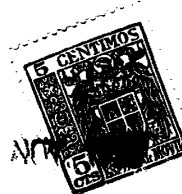




donde R significa un grupo oxo cetalizado, R' un grupo alcoxi o un grupo amino sustituido y X el resto



5. donde Y está por un grupo hidroxílico protegido, se hidriza catalíticamente la doble unión 14,15, simultáneamente o ulteriormente se reducen los grupos 16-oxo al grupo hidroxílico, estos se retiran bajo los efectos de agentes alcalinos bajo disociación simultánea del grupo 20-acílico y formación de una Δ^{16-20} -cetona, en caso dado, un derivado 21-ácido se saponifica al 21-ácido libre y un grupo 21-ácido libre, si se desea, se esterifica ó se libera el grupo ceto cetalizado en la posición 3.
- 10.
15. 2º.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizándose porque como material inicial se emplea un morfoluro del ácido $\Delta^{5,14,17,18}$ -3-etilenodioxi-11 β ,18a-oxido-16-oxo-18a-metilo-18-homo-20-acetoxi-pregnatetraeno-21.
20. 3º.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizándose porque como material inicial se emplea un morfoluro del ácido $\Delta^{5,14,17}$ -3-etilenodioxi-11 β ,18-oxido-16-oxo-18-tetrahidropirani-oxi-20-acetoxi-pregnatrieno-21.
25. 4º.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizándose porque la doble unión 14,15 y el grupo 16-oxo se reduce por hidrización catalítica en presencia de un catalizador de paladio.
- 5º.- Procedimiento según la reivindicación



1ª caracterizándose porque el grupo 16-oxo se reduce con borohidruro sódico.

5. 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizándose porque un morfoluro del ácido Δ^{17} -16-hidroxi-20-acetoxi-pregneno-21, obtenido según la presente invención, se trata con óxido de aluminio y se aísla el morfoluro del ácido Δ^{16} -20-oxo-pregneno-21.

10. 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizándose porque un morfoluro de ácido Δ^{17} -16-hidroxi-20-acetoxi-pregneno-21, obtenido según la presente invención, se trata con un hidróxido de metal alcalino en agente acuoso y se aísla el ácido Δ^{16} -20-oxo-pregneno-21 formado.

15. 8ª.- Procedimiento para la síntesis de esteroides 18-oxigenados, tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria que consta de treinta y cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 NOV. 1956
CIBA SOCIÉTÉ ANONYME.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODESTO
P. E.