

25 MAY. 1953

P.- 24.171

N/ 711 E



285708

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

E S P A Ñ A.

por VEINTE años

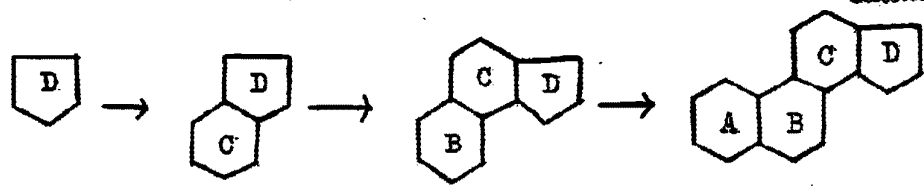
a nombre de ROUSSEL-UCLAF, entidad francesa, establecida
en 35, Boulevard des Invalides, París, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESTEROIDES Y COMPUESTOS AFINES"

La presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento de síntesis de esteroides y de compuestos relacionados.

La nueva síntesis está basada en el principio de construcción del edificio tetracíclico de los esteroides a partir del ciclo D, siguiendo la secuencia:

5



85 Pero, en tanto que autores más antiguos pasaban en general por el intermedio de un ciclo D-hexagonal, el cual estaban obligados a contraer seguidamente en ciclo de 5 eslabones, el procedimiento según la invención coloca al esqueleto del ciclopentano directamente en su lugar.

10 El procedimiento de la invención conduce, a partir del 1,3-dioxo 2-metil ciclopentano y de un éster de alcohol inferior del ácido 5-oxo-6-heptenoico, a un 4,5-seco delta⁹-estreno, que se transforma según los procedimientos conocidos en 3-oxo 17beta-hidroxi delta^{4,9}-estradieno, en 3-oxo 17beta-aciloxi delta^{4,9}-estradieno o
15 en 3-oxo 17beta-aciloxi delta⁴-estreno, donde el radical acilo representa el resto de un ácido orgánico carboxílico que tiene de 1 a 18 átomos de carbono.

20 Estos últimos compuestos son a la vez productos esteroides útiles por el hecho de su actividad enaboliante intensa, e intermediarios preciosos para la elaboración de otros esteroides o productos relacionados.

25 El nuevo procedimiento se distingue ante todo por la simplicidad de sus reacciones que se pueden ejecutar fácilmente a temperaturas muy moderadas y utilizando disolventes muy corrientes y poco caros. En este procedimiento no se acude a ninguna reacción que pueda representar un peligro para los operadores, como es el caso por ejemplo con las reducciones según el método de BIRCH, ni a reacciones consideradas como laboriosas o que no proporcionan
30

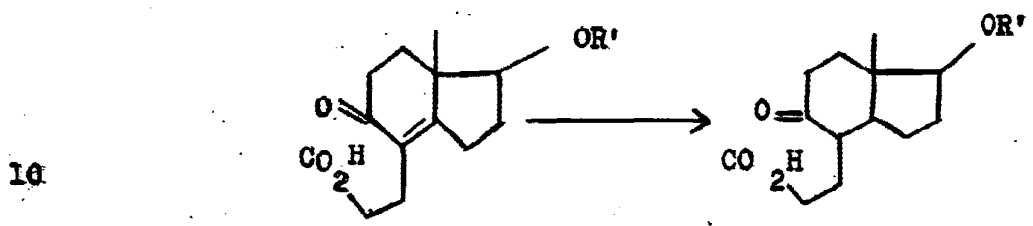
285708

25



buenos rendimientos, como es el caso de la condensación según STOBBE.

5 Gracias al descubrimiento de un procedimiento de reducción estereoespecífico del doble enlace 3a, 4 del indano sustituido, que proporciona el isómero trans buscado, según el esquema parcial siguiente:



15 donde R' significa un átomo de hidrógeno o el resto de un ácido orgánico carboxílico inferior, y que constituye una de las características fundamentales de la presente invención, ha sido posible, colocar en su lugar desde las primeras etapas, al ciclo pentagonal del núcleo D. El derivado trans así obtenido es el primer representante de esta serie de productos bicíclicos de núcleo D preformado: no se conocían hasta ahora más que homólogos de núcleo D hexagonal (véase patente americana número 2.839.537). Esto contradice las teorías generalmente admitidas, según las cuales la reducción en serie del indano, y contrariamente a lo que sucede para la serie de la decalina, debería proporcionar el cis-hidrindano, considerado como el isómero más estable (véase por ejemplo los trabajos de N. K. CHANDURI y P. C. MUKHARJI, Journal Indian Chem. Soc., 1956, 33, pág. 81 y C. B. C. BOYCE y J. S. WHITEHURST. Soc., 1960, pag. 4547). En el procedimiento según la invención, se evitan las pérdidas de rendimiento que intervienen en el momento de la transformación de un ciclo hexagonal en

20

25

30



ciclo pentagonal, y que son particularmente sensibles por que se sitúan normalmente al final de la síntesis, es decir en un momento en que el producto posee ya un valor considerable.

5 Otra ventaja de la presente invención consiste en
8 aprovechar una ligera diferencia de reactividad entre la cetona en posición 1 y la cetona en 5 de los intermedios bicíclicos con estructura de indano, para reducir la cetona en 1 en el alcohol correspondiente en las primeras
10 etapas de la síntesis, y con rendimientos muy elevados, lo que permite en seguida un bloqueo fácil de la posición 1 en forma de un éster, por ejemplo.

15 Otras ventajas se harán todavía evidentes a los especialistas de este dominio con la lectura de lo que sigue.

El procedimiento objeto de la invención está caracterizado, esencialmente, por que se condensa un éster de alcohol inferior del ácido 5-oxo 6-heptenoico con el
20 1,3-dioxo 2-metil ciclopentano, en presencia de un agente alcalino de condensación, se trata el producto de condensación por un ácido o por un sistema ácido-base, se obtiene el 1,5-dioxo 4-(2'-carboxietil) 7a-metil 5,6,7,
7a-tetrahydro-indano, I, (R=H), que se desdobra en sus an-
25 típodas ópticos con la ayuda de una base ópticamente activa, se prosigue la síntesis sobre el isómero dextrógiro (en agua), se reduce la cetona en posición 1 de este último producto con ayuda de un hidruro mixto, se somete al
producto reducido 1beta-hidroxi 5-oxo 4-(2'-carboxietil)
7abeta-metil 5, 6, 7, 7a-tetrahydro-indano, (II, con R'
30 = H) o un éster de ácido orgánico carboxílico inferior de

285708



éste (II, con R' = acilo) a la hidrogenación catalítica, se somete en el caso de la presencia de una función éster en 1, a un tratamiento con álcalis, y se obtiene el 1beta-hidroxi 5-oxo 4-(2'-carboxietil) 7beta-metil 3alfa, 4 beta, 5, 6, 7, 7a-hexahidro-indano (III, con R' = H) que se transforma con ayuda del anhídrido de un ácido orgánico carboxílico inferior en delta-lactona del 1beta-OR'' 4-(2'-carboxietil) 5-hidroxi 7beta-metil 3alfa, 4beta, 7, 7a-tetrahidro-indano (IV, R'' = resto del ácido orgánico carboxílico inferior empleado en forma de anhídrido), se hace reaccionar este último compuesto con un halogenuro de 4-oxo pentil-magnesio cuya función cetona se protege previamente en forma de un cetal, se trata el producto de reacción con un agente alcalino, se somete después el producto formado a una hidrólisis ácida, y se obtiene el 3,5-dioxo 17beta-hidroxi 4,5-seco delta⁹-estreno (V, con R''' = H) que se transforma, según procedimientos conocidos, en 3-oxo 17 beta-hidroxi delta^{4,9}-estradieno (VI, con R''p = H) o un éster de éste (VI, representando R''' el resto de un ácido orgánico carboxílico que tiene de 1 a 18 átomos de carbono), o incluso en 3-oxo 17beta-aciloxi delta⁴-estreno (VII, representando R^{IV} un resto de ácido como se ha definido arriba).

Los restos de ácidos son los de los ácidos carboxílicos alifáticos o cicloalifáticos saturados o no saturados, o los de ácidos carboxílicos aromáticos o heterocíclicos, por ejemplo ácidos fórmico, acético, propiónico, butírico, isobutírico, valeriano, isovaleriano, trimetilacético, caproico, beta-trimetilpropiónico, enántico, caprílico, pelargínico, cáprico, undecílico, undecilénico,

285708



láurico, mirístico, palmítico, esteárico, oléico, ciclo-
oentil-, ciclopropil-, ciclobutil- y ciclohexilcarbónico,
del ácido ciclopropilmetilcarbónico, ciclobutilmetilcar-
bónico, ciclopentiletilcarbónico, ciclohexiletilcarbónico,
5 ácidos ciclopentil-, ciclohexil, o fenilacético o propió-
nico, ácido benzoico, ácidos fenoxialcanoicos, como los
ácidos fenoxi acético, p-clorofenoxiacético, 2,4-dicloro-
fenoxiacético, 4-butiloterciario-fenoxiacético, 3-fenoxi-
propiónico, 4-fenoxibutirico, ácidos furano-2-carboxílico,
10 5-butilo terciario-furano 2-carboxílico, 5-bromo furano
2-carboxílico, ácidos nicotínicos, ácidos beta-cetocarbo-
xílicos, por ejemplo ácidos acetilacético, propionilacéti-
co, butirilacético, aminoácidos como el ácido dietilamino
acético, ácido aspártico.

15 En sus modos de ejecución, el presente procedimien-
to puede ser caracterizado especialmente por los puntos
siguientes:

20 Como éster de alcohol inferior del ácido 5-oxo-6-
-heptenoico, se emplea de preferencia el éster metílico o
etílico.

25 La condensación de un éster de alcohol inferior
del ácido 5-oxo 6-heptenoico con el 1,3-dioxo 2-metil ci-
clopentano se efectúa ventajosamente en presencia de una
base terciaria, como la piridina, alfa, beta o gamma-pico-
lina, trietilamina, etc., o incluso en presencia de una sal
de las bases citadas previamente, como por ejemplo el fos-
fato de piridinio.

30 La condensación de un éster de alcohol inferior
del ácido 5-oxo 6-heptenoico con el 1,3-dioxo 2-metil ci-
clopentano, conduce al éster correspondiente del ácido



7-(1', 3'-dioxo 2-metilciclopentil-2') 5-oxo heptanoico que es inútil aislar. Si se trata este compuesto en medio anhídrico con un ácido orgánico, como el ácido p-tolueno sulfónico, o mineral, como el ácido clorhídrico, o por un sistema ácido-base constituido según el sentido dado a esta palabra por la definición de Lewis, por ejemplo mediante una sal de amonio cuaternario como el acetato o el benzoato de trimetilamina o de trietilamina, se obtiene el compuesto I en forma de éster. Si por el contrario, como es lo más sencillo, se opera en medio acuoso, se obtiene directamente el ácido libre. El desdoblamiento del 1,5-dioxo 4-(2'-carboxietil) 7 α -metil 5, 6, 7, 7 α -tetrahidroindano, I (R = H), se realiza ventajosamente con ayuda de la l-efedrina, pero pueden ser empleadas otras bases ópticamente activas, tales como la quinina, cinconina, treo (+) l-p-nitrofenil 2-amino propano diol-1,3.

Para reducir la cetona en posición 1 del 1,5-dioxo 4-(2'-carboxietil) 7 β -metil 5, 6, 7, 7 α -tetrahidroindano, se emplea de preferencia un borohidruro alcalino, por ejemplo el borohidruro de sodio o potasio.

El compuesto reducido puede ser transformado, seguidamente, en un éster como formiato, acetato o benzoato, prosiguiéndose la síntesis sobre el producto cuyo hidróxilo está protegido por un bloqueo. Sin embargo, es posible continuar también la síntesis sobre el alcohol libre, el cual, bien entendido, puede ser esterificado eventualmente más tarde.

La hidrogenación estereoselectiva del 1 β -OR' 5-oxo 4-(2'-carboxietil) 7 α -metil 5,6,7,7 α -tetrahidroindano, II (R' = H o resto de un ácido orgánico-carboxi-



25

lico inferior), se realiza ventajosamente en presencia de un catalizador a base de paladio, lo cual es tanto más inesperado cuanto que este metal se conoce como fácil favorecedor de las isomerizaciones. Se le puede utilizar en forma de negro paladiado, o sobre otro soporte como sulfato de bario, de calcio o de estroncio. Se somete el compuesto III formado, cuando R' representa un radical acilo como se ha definido más arriba, a un tratamiento por un álcali hidroalcohólico para obtener el producto III con R' = H.

Para lactonizar el producto saturado III, se emplea el anhídrido de un ácido orgánico carboxílico inferior, por ejemplo, el anhídrido acético o propiónico, y se opera en presencia de un agente básico moderado, como un acetato alcalino o la trietilamina. La reacción del compuesto III en forma de alcohol libre (R' = H) conduce al éster correspondiente al anhídrido empleado, por ejemplo, al acetato o al propionato de la lactona enólica IV que conviene guardar para las etapas siguientes del procedimiento.

La reacción de Grignard sobre la lactona enólica IV puede ser ejecutada fácilmente, eligiendo como magnesiano un bromuro, cloruro o ioduro de 4-oxo pentil magnesio, cuya función cetona se transforma previamente en cetol, elegido de preferencia en el grupo de los etileno o propileno-cetales o de dimetil- o dietil-cetales. Esta reacción se conduce ventajosamente en tetrahidrofurano o incluso, pero con rendimiento menos buenos, en un éter alifático, tal como éter etílico o butílico, eventualmente en presencia de un tercer disolvente, como benceno o tolueno.

035708



25

El agente alcalino empleado para tratar el producto de la reacción de Grignard puede ser una base alcalina en solución acuosa o hidroalcohólica, como por ejemplo so sa o potasa acuosas o etanólicas.

5 La hidrólisis ácida de la función cetal se obtiene fácilmente con ayuda de ácido acético acuoso o ácido clorhídrico diluido.

El ejemplo siguiente hará comprender mejor la invención. No presenta ningún carácter limitativo y ni que decir tiene que no habría modificación de la presente invención en el hecho de utilizar en el curso de otra sínte sis una o varias etapas características del presente procedimiento.

EJEMPLO: Preparación del 3-oxo 17beta-benzoxi
delta^{4,9}-estradieno (VI, R'' = COC₆H₅)

15 Etapas A: Preparación del 1,5-dioxo 4-(2'-carboxietil)
7a-metil 5,6,7,7a-tetrahidro-indano racémico
(I, con R = H).

20 63,9 g de 5-oxo 6-heptenoato de metilo y 45,9 g de 2-metil ciclopentano 1,3-diona, se introducen en una mezcla de hidroquinona, 32 cm³ de piridina anhidra y 140 cm³ de tolueno anhidro. Se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 16 horas. Se destilan los disolventes a vacío y se recoge el residuo en 550 cm³ de ácido clorhídrico 5 N, ca lentándose en baño de vapor durante 30 minutos.

25 Después de enfriamiento, se satura la solución con sulfato amónico y se extrae con cloroformo. Los extractos se lavan con una solución de sulfato amónico a 50%, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan a se-
30 quedad bajo vacío.

285708



El residuo oleoso se introduce en éter isopropílico en caliente, se enfría en baño de hielo, se filtra con succión, se lava con éter isopropílico y se seca al aire.

Se obtienen 85,3 g de 1,5-dioxo 4-(2'-carboxietil) 7a-metil 5,6,7,7a-tetrahidro-indano (I, R = H), que se llevan a reflujo en 170 cm³ de metil etil cetona. Se deja enfriar y se abandona durante 1 hora en un baño de hielo y metanol. Se filtra con succión, se lava con metil etil cetona, después con éter isopropílico, y se seca al aire.

Se obtienen 79,15 g de 1,5-dioxo 4-(2'-carboxietil) 7a-metil 5,6,7,7a-tetrahidro-indano racémico puro (I, con R = H), P. F. = 126-127°C.

Rendimiento de purificación = 93% - Rendimiento global = 82%.

El producto se presenta en forma de pequeños prismas masivos incoloros, solubles en etanol y cloroformo, bastante solubles en agua y en acetato de etilo, poco solubles en éter sulfúrico, éter isopropílico, benceno tolueno, metil etil cetona y butanol.

Análisis:	$C_{13}H_{16}O_4$	=	236,26
Calculado:	% 66,08		H% 6,83
Encontrado:	65,8		6,7

El producto no está descrito en la bibliografía.

Como variante del modo de operación descrito arriba, se puede preparar el 1,5-dioxo 4-(2'-carbometoxietil) 7a-metil 5,6,7,7a-tetrahidro-indano (I, R = CH₃), de la forma siguiente:

Se lleva a reflujo durante 16 horas, bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 16 g de 5-oxo 6-heptenoato de metilo y 11,2 g de 2-metil ciclopentano 1,3-diona en



8. cm³ de piridina, 35 cm³ de tolueno y 150 mg de hidroqui
nona.

Se enfría, se diluye con benceno y se lava sucesi
vamente con ácido clorhídrico, con agua y con una solu
ción saturada de bicarbonato sódico. Se seca sobre sulfato
magnésico y después se evapora a sequedad bajo vacío.

Se obtienen 23,25 g de aceite amarillo.

Se disuelven 9,4 g del producto arriba indicado,
en 70. cm³ de benceno. Se añaden 500 mg de ácido p-tolueno
sulfónico monohidratado, y se lleva a reflujo durante 5
horas.

Después de enfriamiento se diluye con éter, se la
va con agua y, después, con una solución saturada de carbo
nato sódico. Se seca seguidamente sobre sulfato magnésico
y se evapora a sequedad bajo vacío.

Se recogen 6,5 g de producto que se disuelven en
6,5 cm³ de éter sulfúrico. Se enfría en baño de hielo y
se añaden 13 cm³ de éter isopropílico. Se hiela durante 1
hora, se lava con éter isopropílico y se seca al aire. El
producto obtenido se disuelve a reflujo en 60 cm³ de éter.
Después de enfriamiento, se hiela, se filtra con succión,
se lava con una mezcla de éter etílico y éter isopropíli
co (1:2) y se seca al aire.

Se obtienen 4,31 g de 1,5-dioxo 4-(2'-carbometo
xietil] 7a-metil 5,6,7,7a-tetrahidro-indano (I, con R =
CH₃), P. F. = 76°C que se presenta en forma de prismas
incolores solubles en alcohol, acetona, benceno y cloro
formo, poco solubles en frío en éter, poco solubles en ca
liente e insolubles en agua.

285708



Análisis: $C_{14}H_{18}O_4$ = 250,28
Calculado: % 67,18 H% 7,25
Encontrado: 67,3 7,3

El producto no está descrito en la bibliografía.

5 Se calientan en baño de vapor durante 45 minutos, 3,22 g de 1,5-dioxo 4-(2'-carboxietil) 7a-metil 5,6, 7,7a-tetrahidroindano, en 25 cm³ de ácido clorhídrico diluído.

10 Después de enfriamiento, se satura la solución con sulfato amónico. El producto cristaliza. Se extrae con cloruro de metileno, se lava con una solución de sulfato amónico, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad bajo vacío. Se añade éter, se hiela, se filtra con succión, se lava con éter y se seca al aire.

15 Se obtienen 2,54 g de 1,5-dioxo 4-(2'-carboxietil) 7a-metil 5,6,7,7a-tetrahidro-indano (I, con R = H), P. F. = 126-127°C, idéntico al producto obtenido precedentemente.

20 Etapas B: Desdoblamiento del 1,5-dioxo 4-(2'-carboxietil) 7a-metil 5,6,7,7a-tetrahidro-indano (I, R = H).

19 Formación de la sal de efedrina.

25 Se introducen 11,8 g de ácido racémico y 8,66 g de l-efedrina en 175 cm³ de benceno, se calienta hasta disolución, y, después, se deja enfriar hasta la temperatura ambiente. La sal de efedrina cristaliza lentamente. Se filtra con succión, se lava con benceno y se seca al aire.

30 Se recrystaliza en benceno y, después, en acetato de metilo, obteniéndose 7,96 g de sal blanca (punto de fusión = 150-151°C). Rendimiento 79,4%. 285708



El producto se presenta en forma de prismas y plaquetas hexagonales blancas, solubles en agua, alcohol, acetona, benceno y cloroformo, y poco solubles en éter.

$$[\alpha]_D^{20} = + 108^{\circ}\text{C} \pm 1 \quad (c = 1\%, \text{ en agua}).$$

5

El producto no está descrito en la bibliografía.

2a. Preparación del 1,5-dioxo 4-(2'-carboxietil) 7abeta-metil 5,6,7,7a-tetrahidro-indano dextrógiro, (I, R = H), a partir de su sal de efedrina.

10

Se lleva a reflujo una solución de 42,93 g de la sal de efedrina de trógiro, obtenida antes en 1000 cm³ de acetona. Seguidamente, se introducen lentamente 7,425 g de ácido oxálico cristalizado con 2H₂O, disueltos en 50 cm³ de acetona. Se mantiene a reflujo durante 1 hora y se recoge el oxalato de efedrina que precipita.

15

Seguidamente, se expulsa la acetona a vacío, se recoge el residuo en agua, se filtra con succión, se lava con agua helada, se seca al aire y, después, en estufa.

20

Se obtienen 24,13 g de 1,5-dioxo 4-(2'-carboxietil) 7abeta-metil 5,6,7,7a-tetrahidro-indano dextrógiro (I, con R = H) Rendimiento con relación al racémico: 75,8%. P. F. = 143-143,5°C. $[\alpha]_D = + 242^{\circ}$ (c = 1%, en acetona). Se presenta en forma de prismas blancas, solubles en alcohol, acetona, benceno, cloroformo, ácidos y álcalis diluidos acuosos y poco solubles en éter y agua.

25

Análisis: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4 = 236,26$

Calculado: C% 66,08 H% 6,83

Encontrado: 65,9 6,7

El producto no está descrito en la bibliografía.

30



1853

Etapas C:

I - Preparación del 1 beta-hidroxi 5-oxo 4-(2'-carboxietil) 7 beta-metil 5,6,7,7a-tetrahidro-indano, II, con R' = H.

5 Se agita bajo atmósfera de nitrógeno la mezcla siguiente:

10 15,34 g de 1,5-dioxo 4-(2'-carboxietil) 7 beta-metil 5,6,7,7a-tetrahidro-indano, (I, R = H), 75 cm³ de agua y 66 cm³ de sosa N, hasta disolución total. Se mantiene la temperatura interior a alrededor de 28°C y se introducen 688 mg de borohidruro de sodio en 10 cm³ de agua y, después, 8 cm³ de ácido clorhídrico concentrado.

15 Se agita durante 20 minutos en baño de hielo, después se filtra con succión, se lava con agua, se seca y se recristaliza en agua.

Se obtienen 15,35 g de 1 beta-hidroxi 5-oxo 4-(2'-carboxietil) 7 beta-metil 5,6,7,7a-tetrahidro-indano monohidratado, II, con R' = H. Rendimiento: 92%. $\alpha_D^{20} = + 31,5 + 1$ (c = 1%, en acetona).

20 Se presenta en forma de agujas prismáticas blancas solubles en alcohol, acetona, benceno y cloroformo y poco solubles en agua fría.

Análisis: Producto deshidratado: $C_{13}H_{18}O_4 = 238,27$

Calculado: c% 65,53 H% = 7,61

25 Encontrado: 65,7 7,6

El producto no está descrito en la bibliografía.

II. Preparación del 1 beta-formiloxi 5-oxo 4-(2'-carboxietil) 7 beta-metil 5,6,7,7a-tetrahidro-indano, II (con R' = HCO).

30 Se calientan a baño maría durante treinta minutos,

285708



4,42 gramos de 1beta-hidroxi 5-oxo 4-(2'-carboxietil)
7abeta-metil 5,6,7,7a-tetrahidro-indano monohidratado, II,
con R' = H, 0,22 g. de ácido p-tolueno sulfónico y 22 cm³
de ácido fórmico puro.

5 Se enfría la solución hasta la temperatura ambien
te y se añaden 33 cm³ de una solución acuosa de sulfato
amónico.

Cristaliza el formiato.

10 Se pone 1 hora en baño de hielo, se filtra con
succión, se lava con sulfato amónico y con agua helada y
se seca.

Después de purificación en metiletilcetona, se ob
tienen 2,75 g de 1beta-formiloxi 5-oxo 4-(2'-carboxietil)
7abeta-metil 5,6,7,7a-tetrahidro-indano, II, con R' = HCO,
15 P. F. = 124°C, $\alpha_D^{20} = -58 + 1$ (c = 1%, en acetona).

Se presenta en forma de prismas hexagonales bien-
cos, solubles en agua, alcohol, éter, acetona, benceno y
cloroformo.

20 Análisis: $C_{14}H_{18}O_5 = 266,28$
Calculado: % 63,14 H% 6,81
Encontrado: 63,3 6,8

El producto no está descrito en la bibliografía.

25 Etapas D: Preparación del 1beta-hidroxi 4-(2'-carboxi-
etil) 5-oxo 7abeta-metil 3alfa, 4beta, 5,6,
7, 7a-hexahidro-indano dextrógiro, III con
R' = H.

30 Se disuelven 0,718 g de 1beta-formiloxi 5-oxo
4-(2'-carboxietil) 7abeta-metil 5,6,7,7a-tetrahidro-indano,
II con R' = HCO, en 7 cm³ de ácido acético y se hidrogena
agitando en presencia de negro paladiao, durante dos horas



quince minutos.

Después de absorbida la cantidad teórica de hidrógeno, se filtra el catalizador y, después, se evapora el filtrado a sequedad bajo vacío. El residuo se recoge en una mezcla de metanol y potasa metanólica y un poco de agua, y se calienta a reflujo durante quince minutos, se añade después ácido clorhídrico y se expulsa el metanol a vacío.

El residuo oleoso se extrae con cloroformo, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se destila a sequedad bajo vacío. Se cristaliza en éter y se obtiene una primera cosecha de 0,275 g de 1beta-hidroxi 4-(2'-carboxietil) 5-oxo 7abeta-metil 3aalfa, 4beta, 5, 5, 7, 7a-hexahidro-indano dextrógiro (III, con R' = H) que se re-cristaliza en agua. P. F. = 153°C. $[\alpha]_D^{20} = +12^{\circ}$ (c = 1%, en etanol).

El producto se presenta en forma de prismas incoloros, solubles en alcohol, poco solubles en éter, benceno y cloroformo.

Análisis:	$C_{13}H_{20}O_4$	=	240,29
Calculado:	O% 64,98	H% 8,39	
Encontrado:	64,7	8,4	

El producto no está descrito en la bibliografía.

El 1beta-acetoxi 4-(2'-carboxietil) 5-oxo 7abeta-metil 3aalfa, 4beta, 5,6,7,7a-hexahidro-indano dextrógiro (III, con R' = COCH₃) funde a 142-143°C, $[\alpha]_D^{20} = +9^{\circ}$ (c = 1%, en cloroformo).

No está descrito en la bibliografía.



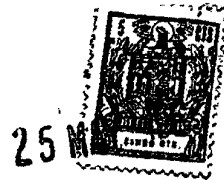
Etapa D¹: Preparación directa del 1 beta-hidroxi
4-(2'-carboxietil) 5-oxo 7abeta-metil
3aalfa, 4beta, 5,6,7,7a-hexahidro-indano
dextrógiro, III, con R' = H, a partir del
5 1beta-hidroxi 4-(2'-carboxietil) 5-oxo
7abeta-metil 5,6,7,7a-tetrahidro-indano,
II, con R' = H

Se disuelven 5,12 g de 1beta-hidroxi 4-(2'-carbo-
xietil) 5-oxo 7abetametil 5,6,7,7a-tetrahidro-indano mono
10 hidratado, II, con R' = H, en 100 cm³ de alcohol a 70% y
se hidrogena agitando en presencia de negro paladiado, has-
ta el final de la absorción. Se filtra el catalizador y,
después, se evapora el filtrado a sequedad bajo vacío. Se
añaden al residuo 50 cm³ de éter y se pone a reflujo duran-
15 te algunos minutos. Después de enfriamiento, se filtran
con succión los cristales formados, se lavan con éter y
se secan. Después de recristalización en agua, se recogen
2,2 g de 1beta-hidroxi 4-(2'-carboxietil) 5-oxo 7abeta-me-
til 3aalfa, 4beta, 5,6,7,7a-hexahidro-indano dextrógiro
20 (III, con R' = H) puro, P. F. = 153°C, $\alpha_D^{20} = +12^\circ$
(c = 1%, en etanol), que corresponde al compuesto obteni-
do según la etapa D que precede.

Etapa E: Preparación de la delta-lactona del 1beta-
-acetoxi 4-(2'-carboxietil) 5-hidroxi 7a
25 beta-metil 3aalfa, 4beta, 7,7a-tetra-hidro
-indano dextrógiro (IV, con R'' = COCH₃)

Se llevan a reflujo durante 4 horas, bajo atmósfe-
ra de nitrógeno, 1,7 g de 1beta-hidroxi 4-(2'-carboxietil)
5-oxo 7abeta-metil 3aalfa, 4beta, 5,6,7,7a-hexahidro-inde-
30 no dextrógiro (III, R' = H), 0,850 g de acetato sódico en

2,85708



polvo y 25 cm³ de anhídrido acético.

Se destila seguidamente bajo vacío el exceso de anhídrido acético y el ácido acético formado. El residuo oleoso se disuelve en éter sulfúrico, se lava con agua y con bicarbonato sódico. Se seca sobre sulfato magnésico y se destila el disolvente bajo vacío.

El residuo se disuelve en caliente en éter isopropílico y se concentra hasta pequeño volumen. Se filtra con succión, se lava con éter isopropílico y se concentra hasta pequeño volumen. Se filtra con succión, se lava con éter isopropílico y se seca al aire.

Se obtienen 1,5 g de lactona, IV con R" = COCH₃, P.F. = 118°C.

Se presenta en forma de prismas incoloros, solubles en benceno y cloroformo, bastante solubles en alcohol, poco solubles en éter e insolubles en agua.

Análisis:	C ₁₅ H ₂₀ O ₄	=	264,31
Calculado:	% 68,16	H% 7,63	
Encontrado:	68,3	7,6	

El producto no está descrito en la bibliografía.

Etapa F: 3,5-dioxo 17beta-benzoiloxi 4,5-seco delta⁹-estreno dextrógiro, V (R"" = COC₆H₅).

18 - Preparación del magnesiano

En un matraz de 50 cm³ provisto de un refrigerante ascendente, de una entrada de nitrógeno, de una ampolla de introducción y de una agitación magnética, se colocan 486 mg de limaduras de magnesio y 5 cm³ de tetrahidrofurano.

En la ampolla de introducción, se coloca una solución de 4,18 g de 2-metil (3'-bromopropil) 1,3-dioxolano en 12,5 cm³ de tetrahidrofurano.

285708



Bajo corriente de nitrógeno y con una buena agitación, se introducen de 1 a 2 cm³ de la solución de 2-metil (3'-bromopropil) 1,3-dioxolano y, después, de 2 a 3 gotas de ioduro de metilo. Seguidamente, se introduce el resto de la solución, enfriando, y se lleva a reflujo durante 30 minutos a 60°C aproximadamente.

Se enfría hasta la temperatura ambiente y se obtienen 21-22 cm³ de bromuro de 4,4-etilenodioxi pentil magnesio 0,75 N.

10 2ª - Reacción de Grignard

Se disuelven 2,64 g de delta-lactona del I R -acetoxi 4-(2'-carboxietil) 5-hidroxi 7abeta-metil 3alfa, 4beta, 7,7a-tetrahidro-indano dextrógiro, IV con R" = COCH₃, en 30 cm³ de tetrahidrofurano.

15 Se enfría la solución hasta -60°C aproximadamente bajo atmósfera de nitrógeno, y se añaden muy lentamente 15 cm³ de bromuro de 4,4-etilenodioxi pentil magnesio. Se agita la mezcla de reacción durante una hora, enfriando, y después se deja subir la temperatura hasta -30°C y se añaden algunos cm³ de una solución diluida de sulfato amónico.

Se extrae con éter sulfúrico, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad bajo vacío.

25 3ª - Tratamiento alcalino

Al residuo obtenido arriba, se añaden 20 cm³ de potasa metanólica 2 N, 6 cm³ de metanol, 4 cm³ de agua y se lleva a reflujo durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno.

30 Se neutraliza con ácido acético y se expulsa el

285708

25



metanol bajo vacío.

Se obtiene un residuo oleoso que se emplean tal cual para la continuación de la síntesis.

4º - Hidrólisis ácida.

El residuo oleoso se recoge en 30 cm³ de ácido acético y 10 cm³ de agua, y se calienta en baño de vapor durante 1 hora.

Se evapora a sequedad bajo vacío y se recoge el residuo en agua y éter. La capa orgánica decantada se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico y con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad bajo vacío. Se obtiene un aceite residual que está constituido por 3,5-dioxo 17beta-hidroxi 4,5-seco delta⁹-estreno bruto, (V con R¹¹ = H).

Este producto se utiliza directamente para la esterificación en 17.

Para obtener el compuesto V (con R¹¹ = H) puro, se recoge el aceite residual en 20 cm³ de cloruro de metileno, se lava con 5 cm³ de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se extrae la capa acuosa por dos veces, con 10 cm³ de cloruro de metileno. Se seca la solución orgánica sobre sulfato magnésico, se trata con negro animal y se evapora a sequedad bajo vacío. Se obtiene un aceite que se recoge en 5 cm³ de éter. La solución se deja dos días en reposo a la temperatura ordinaria. Seguidamente, después de enfriamiento hasta -20°C, se filtran con succión los cristales formados y se lavan con éter.

El 3,5-dioxo 17beta-hidroxi 4,5-seco delta⁹-estreno (V, con R¹¹ = H) puro así obtenido, funde a 95°C, $[\alpha]_D^{20} = -34 \pm 2$ (c = 1%, en metanol).



Espectro U.V. : $\lambda_{\text{max}} = 249 - 250 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 14.700$

Este producto es bastante soluble en agua y éter, es soluble en metanol y etanol, en acetona, en benceno y en cloroformo.

No está descrito en la bibliografía.

5 - Esterificación.

Se disuelve el 3,5-dioxo 17beta-hidroxi 4,5-seco delta⁹-estreno bruto obtenido en la etapa F. 4^a en 20 cm³ de benceno, se añaden 3 cm³ de piridina, 2 cm³ de cloruro de benzilo y se calienta durante treinta minutos en baño de vapor.

Después de enfriamiento, se añade una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae con éter sulfúrico.

Se lava sucesivamente con bicarbonato sódico, con agua, con ácido clorhídrico y con agua. Se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad bajo vacío.

El residuo se disuelve en 12 cm³ de éter isopropílico caliente, y se añaden 2 cm³ de éter de petróleo.

Se hiela durante dos horas, se filtra con succión, se lava con una mezcla de éter isopropílico y éter de petróleo (10:3) y se seca al aire.

Se obtienen 1,37 g de 3,5-dioxo 17beta-benziloxi 4,5-seco delta⁹-estreno dextrógiro (V, con R¹¹ = COC₆H₅)
P. F. = 117-118°C $[\alpha]_D^{20} = +43 \pm 1$ (c = 1%, en metanol).
Este producto descrito por L. VELLUZ y colaboradores (Comptes Rendus de l'Ac. des Sciences, 1960, 250, p. 1510) se cicla en delta^{4,9} 17beta-benziloxi estradieno 3-ona, operando de la manera siguiente:

Se introducen 1,25 cm³ de una solución toluénica



1,52 N de ter-amilato sódico en una solución de 0,715 g de compuesto V ($R''' = \text{COC}_6\text{H}_5$) en 9 cm³ de tolueno. La mezcla se calienta hasta 100°C bajo nitrógeno, durante algunos minutos. Seguidamente, se enfría, se neutraliza con ácido acético y se concentra hasta pequeño volumen. Se vierte en agua, después se extrae con cloruro de metileno. Los extractos, después de secado sobre sulfato sódico y de filtración, proporcionan por evaporación a sequedad un residuo de 0,70 g, que se cristaliza en éter. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice y se eluye con cloruro de metileno al 1,5% de acetona. Después de recristalización en éter isopropílico, se recogen 0,55 g de delta^{4,9} 17beta-benzoiloxi estradieno 3-ona (VI, con $R''' = \text{COC}_6\text{H}_5$). P. F. = 156°C, $[\alpha]_D^{20} = -105$, (c = 0,5%, en metanol).

El 3,5-dioxo 17beta-benzoiloxi 4,5-seco delta⁹-estreno (V, con $R''' = \text{COC}_6\text{H}_5$) puede conducir también, por hidrogenación y ciclación en medio clorhídrico (según L. VELLUZ y colaboradores *Angewandte Chemie*, 1960, p. 725 - 730) con un rendimiento cercano al 90%, al benzoato de la 19-nor-testosterona, operando como sigue:

Se disuelven 0,55 g de compuesto V ($R''' = \text{COC}_6\text{H}_5$) en 40 cm³ de etanol al 95%. La solución se añade a una suspensión de 40 mg de carbón paladiado al 15% de hidróxido de paladio en 5 cm³ de etanol de 95%. Seguidamente, se introduce una solución al 10% de trietilamina en etanol, hasta la obtención de pH 11 y, después, se agita bajo hidrógeno, durante una hora y media. Se filtra, se evapora a sequedad bajo vacío y se cristaliza el residuo en éter isopropílico. Se obtiene, con un rendimiento del 95%,



el 3-metil 7-ceto 8-(3"-ceto-butil) 3,4- \square 3'-benzoiloxi
 ciclopentano (2', 1') \square decahidronaftaleno, de P. F. 114°C,
 $\alpha / \text{D}^{20} = + 48^\circ$ (c = 1%, en metanol), del cual se intro-
 5 ducen 0,175 g en 3,5 cm³ de ácido acético adicionado con
 0,22 cm³ de ácido clorhídrico puro. La solución de reac-
 ción se deja bajo atmósfera de nitrógeno a la temperatura
 ambiente durante 16 horas. Seguidamente, se añaden 15 cm³
 de una solución de carbonato sódico al 5% y, después, se
 extrae varias veces con cloruro de metileno. Los extrac-
 10 tos se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se
 evaporan a sequedad bajo vacío. Se recogen 0,168 g de ben-
 zoato de 19-nor testosterona bruta que se purifica por re-
 cristalización en éter isopropílico y, después, en aceta-
 to de etilo. Se obtiene con un rendimiento del 95% con re-
 15 lación al derivado decahidronaftalénico, el benzoato de
 19-nor testosterona puro, (VII, con R^{IV} = COC₆H₅), P. F.
 = 176°C, $\alpha / \text{D}^{20} = + 106^\circ$ (c = 1%, en etanol).

El 3,5-dioxo 17beta-hidroxi 4,5-seco delta⁹-estre-
 20 no (V, con R^{III} = H) puede ser ciclado, por su parte, di-
 rectamente a 3-oxo 17beta-hidroxi delta^{4,9}-estradieno
 (VI, con R^{III} = H), operando como sigue:

Se introduce 1 g de compuestos V (R^{III} = H) en 5
 cm³ de tolueno anhidro, se agita bajo nitrógeno durante
 algunos minutos y, después, se añaden lentamente, agitan-
 25 do y bajo nitrógeno, 2,3 cm³ de una solución toluénica de
 ter-amilato de sodio al 1,8%. En el curso de la reacción
 se forma un precipitado amarillo y, después se fluidifica
 el medio para transformarse en suspensión. Se continúa
 agitando durante cuatro horas bajo nitrógeno y, después,
 30 se añaden 0,15 cm³ de ácido acético. Se enfría la suspen-

285708



5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

si3n durante una hora hasta 0°C, se filtra con succi3n, se lava por dos veces con 1 cm3 de tolueno helado y, despu3s, con agua y se seca a 60°C. Despu3s de recristalizaci3n en metil etil cetona, se obtiene con un rendimiento del 86%, el 3-oxo 17 beta-hidroxi delta^{4,9}-estradieno puro (VI, con R''' = H), P. F. = 190°C, $[\alpha]_D^{20} = -306 \pm$ (c = 0,5%, en metanol).

El 3-oxo 17beta-hidroxi delta^{4,9}-estradieno (VI, con R''' = H) puede ser esterificado a 3-oxo 17beta-benzoiloxi delta^{4,9}-estradieno (VI, con R''' = COC_{6H5}) operando como sigue:

Se introducen 0,35 g de compuesto VI (R''' = H) en 1,4 cm3 de piridina y se enfría, agitando, la suspensi3n formada hasta alrededor de 0°C. Seguidamente, se introduce lentamente manteniendo la temperatura a 0°C, una soluci3n de 0,53 cm3 de cloruro de benzilo en 0,7 cm3 de piridina. Se mantiene la agitaci3n durante 2 horas y media a 0°C, mientras cristaliza el 3-oxo 17beta-benzoiloxi delta^{4,9}-estradieno. Se enfría la mezcla de reacci3n hasta -5°C, se introducen 0,44 cm3 de ácido fórmico puro y se agita durante 15 minutos, elevándose la temperatura hasta 10°C. Despu3s, se vierte en 30 cm3 de una mezcla de agua y hielo que contiene 1,75 g de bicarbonato s3dico. Se filtra con succi3n, se lava con agua hasta neutralidad, se extrae por tres veces con 0,8 cm3 de éter isopropílico, y se seca el compuesto VI (R''' = COC_{6H5}) bruto obtenido, cuya purificaci3n se efectúa por disoluci3n a reflujo en 3,1 cm3 de etanol absoluto, y filtrado con succi3n, despu3s de enfriamiento hasta -10°C. Se lava a -10°C el producto cristalizado con etanol absoluto, y se seca a 80°C.

285708



Se obtiene, con un rendimiento del 84%, el 3-oxo 17beta-benzoiloxi delta^{4,9}-estradieno (VI, con R''' = COC₆H₅) puro idéntico al producto descrito más arriba.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, el 6 de Marzo de 1962, bajo el número P. V. 890184, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

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

1ª.- Un procedimiento de preparación de esteroides y compuestos afines, caracterizado por que se condensa un éster de alcohol inferior del ácido 5-oxo 6-heptenoico con el 1,3-dioxo 2-metil ciclopentano, en presencia de un agente alcalino de condensación, se trata el producto de condensación con un ácido o con un sistema ácido-base, se obtiene el 1,5-dioxo 4-(2'-carboxi-etil) 7a-metil 5,6,7,7a-tetrahidro-indano, que se desdobra con ayuda de una base ópticamente activa en sus antípodas ópticos, se prosigue la síntesis sobre el isómero dextrógiro (en agua), se reduce la cetona en posición 1 de éste último producto, con ayuda de un hidruro mixto, se somete el producto reducido 1beta-hidroxi 5-oxo 4-(2'-carboxietil) 7abeta-metil 5,6,7,7a-tetrahidro-indano o un éster de ácido orgánico carboxílico inferior de éste, a hidrogenación catalítica, se somete en el caso de la presencia de una función éster

285708



en 1, a un tratamiento con álcalis, y se obtiene el 1beta-
-hidroxi 5-oxo 4-(2'-carboxietil) 7beta-metil 3alfa,
4beta, 5,6,7,7a-hexahidro-indano, que se transforma con
ayuda del anhídrido de un ácido orgánico carboxílico infe
5 rior en delta-lactona del 1beta-OR" 4-(2'-carboxietil)
5-hidro 7beta-metil 3alfa, 4beta, 7, 7a-tetrahidro-indano,
siendo R" el resto del ácido orgánico carboxílico inferior
empleado en forma de anhídrido, se hace reaccionar este
último compuesto con un halogenuro de 4-oxo pentil magne-
10 sio cuya función cetona está protegida previamente en for
ma de un cetal, se trata el producto de reacción con un
agente alcalino, se le somete después a una hidrólisis
ácida y se obtiene el 3,5-dioxo 17beta-hidroxi 4,5-seco
delta⁹-estreno, que se transforma según los procedimientos
15 tos en 3-oxo 17beta-hidroxi delta^{4,9}-estradieno, en un és
ter de ácido orgánico carboxílico que tiene de 1 a 18 áto
mos de carbono de éste, o en 3-oxo 17beta-aciloxi delta⁴-
-estreno, representando el radical acilo el resto de un
ácido orgánico carboxílico que tiene de 1 a 18 átomos de
20 carbono.

28.- Un procedimiento según el punto 1, caracteri
zado por que: a) se emplea como éster de alcohol inferior
del ácido 5-oxo 6-heptencico, el éster metílico, b) se em
25 plea como éster de alcohol inferior del ácido 5-oxo 6-hep
tenoico, el éster etílico, c) el agente alcalino empleado
para la condensación de un éster de alcohol inferior del
ácido 5-oxo 6-heptencico con el 1,3-dioxo 2-metil ciclopent
ano, es una base terciaria, d) la base terciaria según c)
se elige en el grupo de la piridina, tal como una metil
30 piridina, y de la trietilamina, e) el producto de conden-

285708

25



5
10
15
20
25
30

sación del éster de alcohol inferior del ácido 5-oxo 6-
 heptenoico con el 1,3-dioxo 2-metil ciclopentano se trata
 con ácido clorhídrico, f) se trata el producto de conden-
 sación del éster de alcohol inferior del ácido 5-oxo 6-
 heptenoico con el 1,3-dioxo 2-metil ciclopentano, con un
 sistema ácido-base constituido por una sal de amonio cua-
 ternario, tal como un benzoato o acetato de trimetilamina
 o de trietilamina, g) la base ópticamente activa empleada
 para el desdoblamiento del 1,5-dioxo 4-(2'-carboxietil)
 7a-metil 5,6,7,7a-tetrahidro-indano, es la l-efedrina, h)
 el hidruro mixto empleado para reducir el 1,5-dioxo 4-(2'-
 -carboxietil) 7abeta-metil 5,6,7,7a-tetrahidro-indano es
 un borohidruro alcalino, i) se efectúa la hidrogenación
 del lbeta-OR' 5-oxo 4-(2'-carboxietil) 7abeta-metil 5,6,
 7,7a-tetrahidro-indano, siendo R' hidrógeno o el resto de
 un ácido orgánico carboxílico inferior, en presencia de
 un catalizador a base de paladio, j) el catalizador según
 la reivindicación 1 empleado es el negro paladiado, k) el
 catalizador según la reivindicación 1 empleado es el pala-
 dio sobre soporte de sulfato bórico, l) el catalizador se-
 gún la reivindicación 1 empleado es el paladio sobre so-
 porte de sulfato cálcico, m) el catalizador según la rei-
 vindicación 1 empleado es el paladio sobre soporte de
 sulfato de estroncio, n) cuando R' representa un radical
 acilo como el definido en i) se trata el producto de hi-
 drogenación con un álcali hidroalcohólico, o) el anhídri-
 do de ácido empleado para transformar el lbeta-hidroxi
 5-oxo 4-(2'-carboxietil) 7abeta-metil 3aalfa, 4beta, 5,6,
 7,7a-hexahidro-indano en la lactona anólica correspondien-
 te es el anhídrido acético, y se opera en presencia de

285708



5

5

10

15

20

acetato sódico o de trietilamina, y se obtiene el derivado
 lbeta-O-acetilado, p) se conduce la reacción de la delta-
 -lactona del lbeta-OR" 4-(2'-carboxietil) 5-hidroxi 7abeta-
 -metil 3aalfa- 4beta, 7,7a-tetrahidro-indano, siendo R" el
 resto de un ácido orgánico carboxílico inferior, con un ha
 logenuro de 4,4-alcoholeno-dioxi pentil magnesio en tetra
 hidrofurano, q) para la reacción de Grignard, se emplea
 como reactivo un bromuro, cloruro o ioduro de 4-oxo pen-
 til magnesio, cuya función cetona se ha transformado pre-
 viamente en cetal, elegido de preferencia en el grupo de
 etileno- o propileno-cetales o de dimetil- o dietil-ceta-
 les, r) la reacción de Grignard se conduce en un éter ali-
 fático tal como éter etílico o butílico, en presencia o
 en ausencia de un disolvente tal como benceno o tolueno,
 s) el producto de la reacción de Grignard se trata con una
 base alcalina en solución acuosa o hidroalcohólica, como
 sosa o potasa acuosas o etanólicas, t) la hidrólisis áci-
 da se efectúa con ayuda de ácido acético acuoso, u) la hi-
 drólisis ácida se efectúa con ayuda de ácido clorhídrico
 diluido.

38.- Un procedimiento de preparación de esteroides
 y compuestos afines.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
 cede, y con los fines que se han especificado.

285708



Esta Memoria consta de veintinueve hojas escritas
por una sola de sus caras.

Madrid, 25 MAY. 1963

P. A.

Alberto de Euzkadi
Alberto de Euzkadi

285708