

11



344054

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN ESTEROIDE",  
a favor de la firma estadounidense AMERICAN HOME PRODUCTS  
CORPORATION, residentes en 685, Third Avenue, New York 17,  
(EE.UU.).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

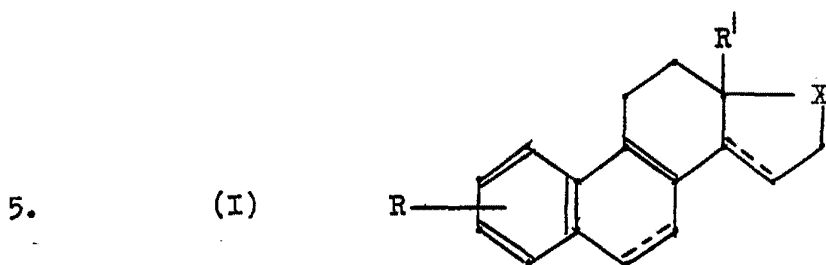
Este invento se refiere a ciertos gona-1,3,5(10),  
6,8-pentaenos, a un procedimiento para preparar estos y otros  
pentaenos, a algunos de los intermediarios en su preparación  
y a composiciones farmacéuticas que contienen estos pentaenos.

5. En la solicitud de patente española Nº 344.055  
se describe un procedimiento para preparar algunos de los  
gona-1,3,5(10),6,8-pentaenos anteriores por hidrogenación  
catalítica del gona-1,3,5(10),6,8,14-hexaeno. Algunos de  
estos pentaenos se reivindican de por sí en esta solicitud.



344054

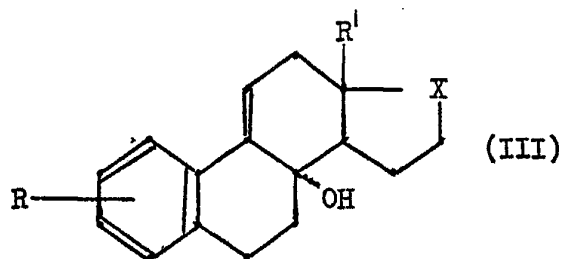
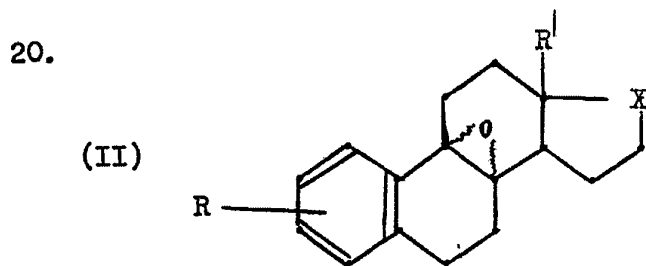
El procedimiento de este invento es un procedimiento para preparar estos y otros gona-pentaenos de la fórmula general (I)



10. donde  $R^1$  es un grupo alquílico inferior, R es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxílico, alcoílico inferior, alquílico inferior o alcanoiloxílico inferior, X es un grupo carbonílico, hidroximetilénico, alcoximetilénico inferior, alcanoiloximetilénico inferior o alquilendioximetilénico inferior,

15. y el núcleo contiene un enlace doble en la posición 6 y/o 14.

en el cual: (a) un compuesto de la fórmula general (II) o (III)



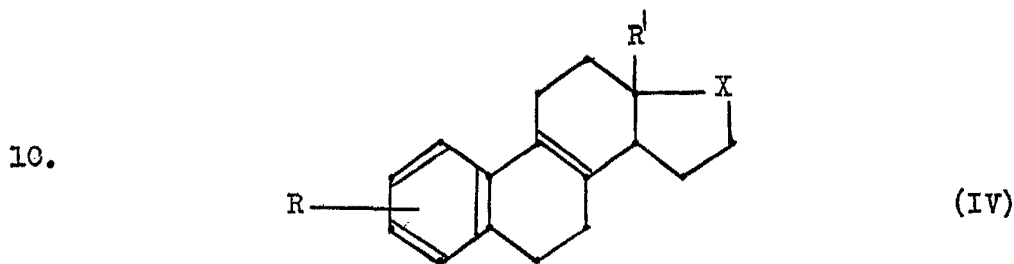
= 3 =

344054



donde R, R<sup>1</sup> y X tienen el mismo significado que se ha expuesto antes,

5. se deshidrata para obtener un producto que contiene el gona-1,3,5(10),6,8-pentaeno; o bien (b) un compuesto de la fórmula general (IV)



15. donde R, R<sup>1</sup> y X tienen el mismo significado que se ha expuesto antes,

20. se epoxida para obtener el compuesto de la estructura (II) y luego el compuesto 8,9-epóxido, con una o más operaciones ulteriores intermediarias para modificar los grupos R y X, o sin ellas, se deshidrata, para obtener un producto que contiene el gona-1,3,5(10),6,8-pentaeno; o bien (c) un compuesto de la fórmula general (II) se reordena para obtener el compuesto de la fórmula general (III), que luego, con una o más operaciones ulteriores intermediarias para modificar los grupos R y X, o sin ellas, se deshidrata para obtener un producto que contiene el gona-1,3,5(10),6,8-pentaeno, y cuando los grupos R y X en los productos de las operaciones anteriores no son los requeridos, se los produce por uno o más procesos ulteriores apropiados.
- 25.



11 AGO

344054

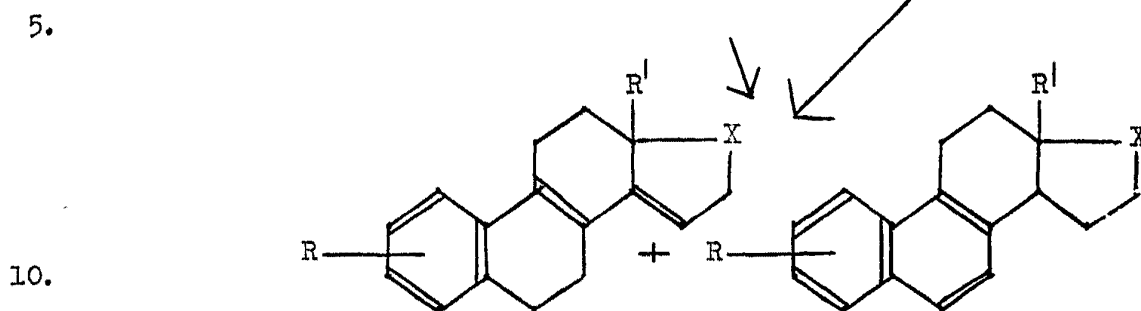
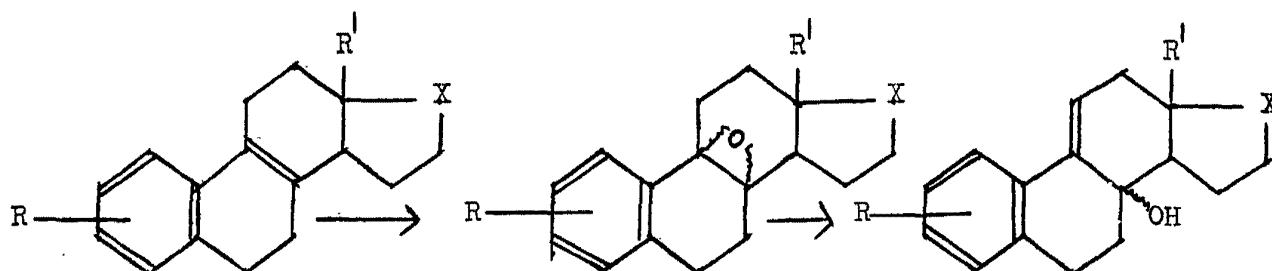
5. En esta descripción, la expresión "alquilo inferior" se refiere a los grupos alquílicos con 6 átomos de carbono a lo sumo; y la expresión "alcoxilo inferior" se refiere a los grupos derivados, por desdoblamiento de un átomo de hidrógeno, de alcoholes con 6 átomos de carbono a lo sumo e incluye los grupos de cicloalcoxilo inferior. La expresión "alquilendioxilo inferior" se refiere a cetales, de cadena abierta y cíclicos, con 6 átomos de carbono a lo sumo.

10. Grupos alcoxílicos inferiores apropiados son los grupos de metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, tetrahidropirani-  
xilo y ciclopentiloxilo; mientras que grupos alquílicos inferiores apropiados son los grupos de metilo, etilo, n-propilo y n-butilo. De conveniencia, el grupo alcanoiloxílico inferior es un grupo de acetoxilo, propioniloxilo o butiriloxilo.  
15. De preferencia, el grupo  $R^1$  es un grupo de metilo, de etilo, de n-propilo o de n-butilo. Grupos alquilendioxílicos inferiores apropiados son los grupos de etilendioxilo y propilendioxilo.

20. El aspecto operativo de este invento se ilustra mediante la serie de reacciones siguientes:



344054



15. La deshidratación de los 9-dehidro-8-oles (III) o compuestos 8,9-epóxidos (II) se efectúa preferentemente calentando el compuesto en un disolvente orgánico inerte a la reacción, en presencia de un ácido mineral y en la gama de temperatura de unos 20°C a unos 110°C, por unos 5 minutos a unas 2 horas. De preferencia, la reacción se lleva a cabo en un alcohol inferior (por ejemplo, metanol o etanol), con

20. ácido clorhídrico, a unos 60-70°C y por unos 5 minutos a 1 hora. Una vez terminado el proceso, los dos productos isómeros, 13-alkylgona-1,3,5(10),6,8-pentaeno (Ia) y 13-alkylgona-1,3,5(10),8,14-pentaeno (Ib), pueden separarse por procedimientos corrientes (por ejemplo, cristalización fraccionada). Particularmente en el caso de los productos

25.



344054

de 17-ol (y también para los productos de 17-ona), la separación de facilita mediante oxidación con ácido crómico (para convertir el 17-ol, si se halla presente, en la 17-ona), con destrucción oxidativa del producto secundario 13-alkilgona-

5. -1,3,5(10),8,14-pentaeno; si se requiere un 17-ol, se vuelve a reducir entonces la 17-ona a un 17-ol con un agente transferidor de hidruro (por ejemplo, un hidruro metálico como un borohidruro).

La epoxidación se lleva a cabo convenientemente con el uso de un perácido. Acidos apropiados son los ácidos perftálico, perbenzoico, m-cloroperbenzoico y peracético. De conveniencia, la oxidación se efectua en una mezcla de disolventes constituida por un alcano líquido u benceno o tolueno, que se alcaliniza o neutraliza por adición de un

10. carbonato o bicarbonato de metal alcalino, a temperatura entre unos -10° y 10°C, por un período de 5 minutos a 2 horas. Más preferentemente, la epoxidación se efectua con ácido m-cloro-

15. perbenzoico, en una mezcla disolvente de hexano-benceno u otros disolventes de polaridad moderada, en presencia de una base

20. inorgánica, tal como carbonato o bicarbonato sódicos o potásicos, alrededor de 0°C y por unos 15 minutos.

La reordenación del epóxido (II) para convertirlo en el compuesto 8-hidroxi-9(11)-insaturado (III) se efectua de preferencia con un ácido débil, por ejemplo un ácido carbónico orgánico suave, y de conveniencia en un disolvente de polaridad moderada, como el benceno, el cloroformo o el cloruro de metilo. Más preferentemente, la reordenación se

25.

11 AGO.



344054

efectua con un ácido tal como el ácido benzoico, el ácido m-clorobenzoico, el ácido furoico, el ácido 2-cloro-5-nitrobenzoico o el ácido 2,4-dinitrobenzoico, el cloroformo.

5. Durante la reacción de epoxidación, hay tendencia a que se produzca la reordenación al compuesto (III), y a temperaturas más altas la reordenación se produce para formar en esencia unicamente el producto reordenado, siendo posible que la reacción se catalice por los ácido carboxílicos orgánicos libres que estén presentes. Una vez terminada la reacción de oxidación, puede aislarse el epóxido por medios convencionales y luego reordenarlo de acuerdo con el invento.

10. La reacción de reordenación se efectua de preferencia agitando el epóxido en solución de cloroformo que contenga ácido benzoico, durante varias horas. Para efectuar las reacciones de epoxidación y reordenación sin aislamiento del epóxido, es preferible dejar que la mezcla de la reacción de epoxidación se caliente hasta la temperatura ambiente y agitarla entonces durante 1/2 a 2 horas aproximadamente.

15. Cuando el material de partida para el proceso de deshidratación tiene ciertos grupos X y R, se escinden éstos durante el proceso. Ejemplos de tales grupos X y R son los que son, o contienen, grupos tetrahidropiraniroxílicos que se escindirán durante el proceso a los correspondientes grupos hidroxílicos. Otro ejemplo de un grupo X de tal índole es el grupo cetálico que se escindiré para dar la 17-cetona.

20. Los materiales de partida de 13-alquilgona-1,3, 5(10),8-tetraeno para el procedimiento de este invento son



344054

- compuestos conocidos, que pueden prepararse por el procedimiento descrito por Douglas, Graves, Hartley, Hughes, McLoughlin, Siddall y Smith (J. Chem. Soc., 1963, 5072-94). Por ejemplo, la 13-metil-3-metoxi-gona-1,3,5(10),8-tetraen-17-
5. -ona, o el -ol pueden prepararse por hidrogenación del correspondiente gona-1,3,5(10),8,14-pentaeno, el cual a su vez puede obtenerse por ciclodeshidratación de la correspondiente 9,8(14)-bis-secogona-1,3,5(10)-trien-9,14,17-triona.

- Con la expresión "disolvente orgánico inerte a la reacción" que se usa en esta descripción, se significa un disolvente orgánico que disuelve los reactivos y no impide ni obstaculizar su acción recíproca. Entre los disolventes preferidos figuran los alcanoles, el benceno, el tolueno, el dioxano, el cloroformo y los alcanos líquidos, como el hexano y el octano. Con la expresión "ácido mineral" se significa cualquier ácido orgánico de los que se halla en el comercio, por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico y el ácido nítrico. Las gamas de tiempo y de temperatura utilizadas en la reacción de deshidratación representan simplemente las gamas mas convenientes consistentes con la realización de la reacción en un mínimo de tiempo sin dificultad indebida. Asi, pueden usarse temperaturas de reacción apreciablemente inferiores a éstas, pero su uso dilata considerablemente el tiempo de reacción. Del mismo modo, pueden emplearse temperaturas de reacción superiores a las mencionadas, con un descenso concomitante del tiempo de
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



344054 11 AGO

5. reacción. Por otra parte, la expresión "acceptor de hidrógeno" se refiere a compuestos orgánicos insaturados que se reducen con facilidad por adición de hidrógeno; por ejemplo, cinamato de metilo, maleato de dietilo, acrilato de etilo y éster dimetílico de ácido acetilendicarboxílico.

10. Los procesos ulteriores mencionados antes incluyen la oxidación de un 17-ol a 17-ona, la esterificación o eterificación de un alcohol (por ejemplo, un 3- o 17-ol), la cetilización o reducción de una 17-ona, la deseterificación o desesterificación de un éter o un éster (por ejemplo, un 3- o 17-éter o éster) o la decetalización de un 17-cetal. Estos procedimientos se llevan a cabo de la manera convencional.

15. Por lo que aquí se revela, resultará evidente para los expertos en la materia que para los fines de este invento ciertos átomos de la porción benzoide de los compuestos de partida podrían ser substituidos de otra manera con grupos que no dificulted en las reacciones ulteriores. Cuando los compuestos de partida están substituidos tal como se ha expuesto antes, resultará evidente para los expertos en el arte de la química que los compuestos preparados por el procedimiento de este invento llevarán, correspondientemente, los mismos substituyentes. Así pues, para el procedimiento de este invento y para los productos del mismo, tales grupos son equivalentes plenos del invento reivindicado.

20.

25.



344054

- A título de ulterior ilustración de las reacciones de esta solicitud, la reacción de oxidación puede efectuarse, por ejemplo, mezclando un 13-alquilgona-1,3,5(10),8-tetraeno, apropiadamente 17-substituido, con un perácido, de preferencia ácido perftálico, ácido perbenzoico, ácido m-cloroperbenzoico o un equivalente químico obvio de los mismos, en una mezcla de disolventes, de conveniencia un alcohol líquido y benceno o tolueno, que, si se quiere, y de preferencia, se alcaliniza por adición de un carbonato o bicarbonato de metal alcalino,
5. a temperatura inferior a 10°C y por un período de unas 2 horas a lo sumo. Se prefiere especialmente efectuar este paso de reacción con ácido m-cloroperbenzoico, en una mezcla disolvente de hexano-benceno que se alcaliniza con carbonato potásico, alrededor de 0°C y durante unos 15 minutos. Una vez
10. terminada la reacción de oxidación, se aísla por métodos convencionales el 13-alquil-8,9-epoxigona-1,3,5(10)-trieno 17 substituido resultante, por ejemplo por filtración, extracción del filtrado con un disolvente orgánico inmiscible, concentración del extracto y recristalización del residuo en un
15. disolvente apropiado, tal como una mezcla caliente de un alcano líquido y benceno o tolueno.
- 20.

- Respecto al paso de reordenación y deshidratación del 13-alquil-8,9-epoxigona-1,3,5(10)-trieno 17 substituido preparado antes, puede efectuarse calentando dicho compuesto,
25. en un disolvente orgánico inerte a la reacción, en presencia de un ácido tal como un ácido mineral, en la gama de temperatura de unos 20°C a unos 110°C y por unos 5 minutos a unas

344054

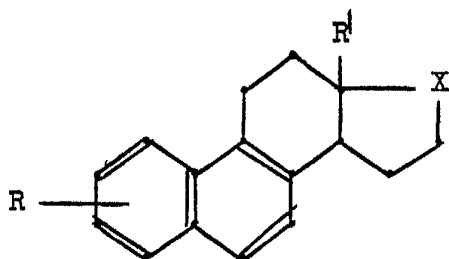


2 horas. De preferencia, este reacción se efectua en un alcohol inferior que contiene a lo sumo unos 6 átomos de carbono, en especial metanol, con ácido clorhídrico, a unos 60°C y por un período de unos 15 minutos.

5. En el producto de una síntesis total que no haya incluido una etapa de resolución apropiado, los compuestos de este invento que tienen la configuración 13beta se hallarán presentes en mezcla equimolecular o en forma de recemato con los correspondientes enantiomorfos.

10. Los compuestos de este invento son los de la fórmula general (Ia)

15.



(Ia)

20.

donde  $R^1$  es un grupo alquílico inferior, R es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxílico, alcoílico inferior, alquílico inferior o alcaniloxílico inferior y X es un grupo carbonílico, hidroximetilénico, alcóximetilénico inferior, alcóximetilénico inferior, alcaniloximetilénico inferior o alquilendioximetilénico inferior; además, R es distinto de un grupo 3-hidroxílico,

25.



344054

3-alcoxílico inferior o 3-alcanciloxílico inferior cuando X es un grupo carbonílico.

5. Los 13-alquilgona-1,3,5(10),6,8-pentaenos formados por el procedimiento de este invento tienen actividad estrógenas. Son también útiles como intermediarios para preparar otros esteroides de actividad hormonal y otras actividades. Los 13-alquilgona-1,3,5(10),8,14-pentaenos isómeros pueden volverse a convertir con facilidad, por hidrogenación, en 13-alquilgona-1,3,5(10),8-tetraenos, que son los compuestos de partida del procedimiento de este invento.

10. Los productos del procedimiento de este invento pueden usarse en asociación con un vehículo aceptable farmacéuticamente. Se los puede formular en formas líquidas o sólidas, por ejemplo de cápsulas, pastillas, supositorios, polvos, gránulos dispersables, sellos, etc., combinándolos con vehículos convencionales. Tales vehículos convencionales incluyen el carbonato o el estearato de magnesio, el talco, el azúcar, la lactosa, la pectina, la dextrina, el almidón, la gelatina, el tragacanto, la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa sódica, la cera de fusión baja y la manteca de cacao. Pueden usarse diluentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes suspensores, aglutinantes o agentes para la desintegración de las pastillas. Los polvos o las pastillas contienen de preferencia de 5 o 10 a 99% del componente activo. El esteroide activo puede formularse con un material encapsulante, con vehículos o sin ellos.

344054



- También pueden usarse preparados líquidos, tales como soluciones, suspensiones o emulsiones. Tales preparados incluyen dispersiones en un vehículo aceptable farmacéuticamente, tal como el aceite de cacahuete o el agua estéril, de preferencia que contenga un agente tensioactivo no iónico, tal como ésteres de ácido graso o compuestos polihidroxílicos, por ejemplo sorbitan, almidón acuoso en soluciones de carboximetilcelulosa sódica, propilenglicol acuoso o polietilenglicol acuoso. Así, puede usarse para inyección parenteral una solución de agua-propilenglicol y pueden hacerse suspensiones acuosas aptas para uso oral utilizando gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa u otros agentes de suspensión bien conocidos.
- 5.
- 10.

- Los compuestos pueden hallarse en forma de dosificación unitaria en la que la unidad de dosificación es, por ejemplo, de 1 mg aproximadamente a 200 mg aproximadamente de cada esteroide activo, según el tipo de terapéutica que se desee. La forma de dosificación unitaria puede ser una composición envasada, por ejemplo polvo en paquetes, frascos o ampollas; o hallarse, por ejemplo, en forma de cápsulas, sellos o pastillas o en cualquier número de éstos en forma empaquetada. Las composiciones farmacéuticas pueden estar también constituidas en esencia por el esteroide activo exclusivamente, cuando éste se halla en forma de dosificación unitaria.
- 15.
- 20.
- 25.

34405411 AGO



5. El invento se ilustra con los ejemplos que siguen, en los cuales las temperaturas están expresadas en grados centígrados, los datos de absorción infrarroja (IR) se refieren a las posiciones de los máximos indicadas en  $\text{cm}^{-1}$  y los datos de absorción ultravioleta (UV) se refieren a las posiciones de los máximos indicadas en milimicras, en tanto que las cifras entre paréntesis denotan los coeficientes de extinción molecular en estas longitudes de onda.



344054

EJEMPLO 1

5. A una suspensión agitada de bicarbonato potásico (2,9 g) y hexano (98 cc) se añadieron a 0°, simultáneamente, 13beta-metil-3-metoxigona-1,3,5(10),8-tetraen-17-ona (4,0 g) en benceno (35 cc) y ácido m-cloropenbenzoico (2,9 g) en benceno (35 cc), y un período de 15 minutos. Terminada la adición de los reactivos, se prosiguió la agitación a 0° durante 15 minutos más. Se filtró rápidamente el precipitado blanco resultante y se lavó el filtrado con éter (75 cc) en
10. un embudo separador. Luego se lavó el extracto con hidróxido sódico al 5% (4 x 125 cc), con agua y con una solución saturada de cloruro sódico y se le secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Filtrando y eliminando el disolvente en vacío, se obtuvo un residuo gomoso de color amarillo, que se disolvió en hexano hirviente
15. que contenía un poco de benceno y se filtró en caliente; se concentró el filtrado y se le dejó reposar. Se filtró la suspensión cristalina resultante, blanca y fina, y se obtuvo 8,9-epoxi-3-metoxi-13beta-metil-gona-1,3,5(10)-trien-17-ona (1,4 g), de punto de fusión 121-125°; IR: 1740.
20. Se disolvió este compuesto (0,40 g) calentándolo en metanol (20 cc) a unos 50° y se añadió a gotas ácido clorhídrico concentrado (1,5 cc) en un período de 15 minutos. Se dejó enfriar la solución mientras se raspaba para producir la cristalización. Filtrando el sólido cristalino resultante,
25. de color púrpura, se obtuvo 3-metoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-ona (0,125 g), de punto de fusión 181-184°; IR: 1740; UV: 231, 268, 278, 289 y 322 (53,700;



344054

4,570; 5,700; 4,700 y 4,000); hallado: C, 81,39; H, 6,90.  
 $C_{19}H_{20}O_2$  requiere C, 81,39; H, 7,19%.

- Se disolvió la 8,9-epoxi-3-metoxi-13beta-metil-  
-1,3,5(10)-trien-17-ona (1,0 g) por calentamiento en metanol  
5. (25 cc) y se añadió a gotas ácido clorhídrico concentrado  
(3,0 cc); el raspado y la continuación del calentamiento  
iniciaron la cristalización. Se dejó enfriar la solución y,  
filtrándola, se obtuvo en forma de un polvo cristalino de  
color rosa 3-metoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),6,8-pentaen-  
10. -17-ona (0,38 g), de punto de fusión 180-183°. De las aguas  
madres anteriores se filtró una segunda cosecha, que dio,  
en forma de polvo cristalino de color púrpura, 3-metoxi-  
-13beta-metilgona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona (0,20 g), de  
punto de fusión 105-110°.
15. Del mismo modo, haciendo reaccionar 3-propoxi-  
-13beta-propilgona-1,3,5(10),8-tetraen-17-ona con ácido  
m-cloroperbenzoico se obtiene 8,9-epoxi-3-propoxi-13beta-  
-propilgona-1,3,5(10)-trien-17-ona. Poniendo en contacto  
este producto con ácido yodhídrico se obtienen a la vez  
20. 3-propoxi-13beta-propilgona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-ona y  
3-propoxi-13beta-propilgona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona.

EJEMPLO 2

25. Se agitaron a 5° bicarbonato sódico (3,0 g) y  
heptano (100 cc) y a la suspensión agitada se añadieron,  
en un período de 30 minutos, 13beta-metilgona-1,3,5(10),8-  
-tetraen-17-ona (4,0 g) en benceno (35 cc) y ácido perbenzoico  
(3,0 g) en benceno (35 cc). Terminada la adición de los

344054



5. reactivos, se prosiguió la agitación a 5° durante 5 minutos más. Se filtró el precipitado resultante y se le lavó con acetato de etilo (75 cc) en un embudo separador. Se lavó el extracto con hidróxido potásico al 3% (4 x 125 cc), con agua y con solución saturada de cloruro potásico y luego se le secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). A continuación se filtró el extracto y se eliminaron los disolventes en vacío, lo que dio un residuo que, disuelto en heptano hirviente que contenía un poco de tolueno, se filtró en caliente. Se concentró el filtrado y se le dejó reposar. Filtrando la suspensión cristalina resultante, se obtuvo 8,9-epoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10)-trien-17-ona.

10. La 8,9-epoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10)-trien-17-ona (0,5 g) en etanol hirviente (12,5 cc) se trató a gotas con ácido sulfúrico diluido (1,5 cc). Se dejó enfriar la solución y se filtró el precipitado resultante, para obtener 13beta-metilgona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-ona. Con el reposo, se precipitó del filtrado 13beta-metilgona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona y se la separó por filtración.

15. De la misma manera se produce 8,9-epoxi-2-etoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10)-trien-17-ona, que luego se hace reaccionar para producir 2-etoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-ona y 2-etoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona.

25. EJEMPLO 3

Se agitarón a 10° carbonato sódico (6,0 g) y octano (200 cc) y se trataron con 2,13beta-dietilgona-

344054



5. -1,3,5(10),8-tetraen-17-ona (8,0 g) en tolueno (70 cc) y ácido perbenzoico (6,0 g) en tolueno (70 cc), con un período de 30 minutos. Una vez terminada la adición de los reactivos, se prosiguió la agitación a 10° durante 5 minutos más. Se separó por filtración el precipitado resultante y se lavó el filtrado con éter dietílico (150 cc) en un embudo separador. Luego se lavó el extracto con hidróxido sólido al 10% (4 x 250 cc), con agua y con solución saturada de bromuro sódico y se le secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). A continuación se filtró el extracto y se eliminaron los disolventes en vacío. Se filtró el caliente el residuo en octano hirviendo que contenía un poco de tolueno, se le concentró y se le dejó en reposo para obtener, después de filtración, 8,9-epoxi-2,13beta-dietilgona-1,3,5(10)-trien-17-ona.
- 10.
15. La 8,9-epoxi-2,13beta-dietilgona-1,3,5(10)-trien-17-ona (1,5 g) en alcohol isopropílico se trató despacio con ácido fosfórico 2-n (25 cc) a 20° y por 2 horas. Se separó por filtración la 2,13beta-dietilgona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-ona precipitada y, dejando reposar el filtrado durante la noche, se obtuvo, después de filtración 2,13beta-dietilgona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona.
- 20.

EJEMPLO 4

25. Se agitaron a 0° bicarbonato potásico (2 g) y hexano (70 cc) y se trataron, simultáneamente, con 13beta-etil-3-metoxigona-1,3,5(10),8-tetraen-17-ona (3,00 g) en benceno (25 cc) y ácido m-cloroperbenzoico (2,0 g) en benceno (25 cc), en un período de 15 minutos. Terminada la adición

344054

11 AGO



- de los reactivos, se prosiguió la agitación a 0° durante 15 minutos más. Se filtró rápidamente el precipitado blanco resultante y se lavó el filtrado con éter en un embudo separador; luego se lavó el extracto bien con hidróxido sódico al 5%, con agua y con solución saturada de cloruro sódico y se le secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Filtrando el extracto y eliminando los disolventes en vacío, se obtuvo un sólido blanco cristalino, que se filtró en caliente en hexano hirviente que contenía unas gotas de benceno. Se hirvió el filtrado para disolver otra vez toda la materia sólida y se le dejó en reposo a la temperatura ambiente hasta cristalización completa, lo que dio, en forma de placas incoloras, 8,9-epoxi-13beta-etil-3-metoxigona-1,3,5(10)-trien-17-ona (2,18 g), de punto de fusión 125,5 - 127°; IR: 1730; UV: 237, 277 y 286 (13,000, 1,600 y 1,600); hallado: C, 77,18; H, 7,61 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3$  requiere: C, 76,89; H, 7,74%).
- 5.
- 10.
- 15.

- Se trató con ácido clorhídrico concentrado (10 gotas) la 8,9-epoxi-13beta-etil-3-metoxigona-1,3,5(10)-trien-17-ona (0,250 g) en metanol caliente (5 cc). Se agitó la solución a la temperatura ambiente y al enfriarse se volvió turbia; la turbidez se eliminó por adición de unas gotas de éter y se prosiguió la agitación hasta que empezó a formarse un precipitado cristalino. Luego se dejó reposar la mezcla hasta cristalización completa y, después de filtración, se obtuvo el producto cristalino bruto (0,140 g), de punto de fusión 160-170°, que se purificó todavía por trituración y lavado con éter frío, a fin de obtener un producto más puro
- 20.
- 25.

344054

11 AGO



5. (0,110 g), de punto de fusión 171-174°. Este producto, en cloruro de metileno, se hirvió con etanol absoluto para reemplazar el disolvente. Con el reposo a la temperatura ambiente se depositó cuantitativamente 13beta-etil-3-metoxigona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-ona pura, en forma de prismas ligeramente violados; punto de fusión, 178-180°; IR: 1730; UV: 232, 267, 278, 289, 322 y 338 (61,800; 4,830; 5,230; 3,620; 2,010 y 2,410)→

10. El filtrado de la mezcla reaccional anterior depositó una segunda cosecha (0,080 g), identificada como 13beta-etil-3-metoxigona-1,3,5(10),8,14)-pentaen-17-ona, de punto de fusión 80-85°; IR: 1730; UV: 312 (27,000).

15. Del mismo modo se produce 8,9-epoxi-13beta-etil-3-metilgona-1,3,5(10)-trien-17-ona y luego se convierte en 13beta-etil-3-metilgona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-ona y 13beta-etil-3-metilgona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona.

#### EJEMPLO 5

20. Se agitaron a -5° bicarbonato potásico (1,0 g) y hexano (35 cc) y se trataron simultáneamente con 13beta-etil-3-isopropoxigona-1,3,5(10),8-tetraen-17-ona (1,3 g) en benceno (12 cc) y ácido m-cloroperbenzoico (0,9 g) en benceno (12 cc), en un período de 30 minutos. Terminada la adición de los reactivos, se prosiguió la agitación a -5° durante 5 minutos más. Se filtró rápidamente el precipitado resultante y se lavó el filtrado con éter dimetílico (25 cc)
25. en un embudo separador. Se lavó el extracto con hidróxido sódico al 5% (4 x 40 cc), con agua y con solución saturada



344054

5. de cloruro sódico y luego se le secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La filtración y la eliminación de los disolventes en vacío dio un residuo que, disuelto en hexano-penteno hirviendo, se filtró en caliente. Luego se concentró el filtrado y se le dejó en reposo, para obtener, después de filtración, cristales de 8,9-epoxi-13beta-etil-3-isopropoxigona-1,3,5(10)-trien-17-ona.

10. El epóxido anterior (0,10 g), mezclado con propanol y con ácido clorhídrico concentrado (3 gotas) se sometió a reflujo por media hora. Luego se centrifugó el disolvente a la temperatura ambiente y la mezcla se volvió gradualmente turbia. Se prosiguió la centrifugación hasta que empezó a formarse un precipitado cristalino. Entonces se dejó reposar la mezcla hasta cristalización completa. El producto, en 15. cloruro de metileno, se hirvió con etanol absoluto para reemplazar el disolvente y, después de reposo a la temperatura ambiente, se depositó 13beta-etil-3-isopropoxigona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-ona pura.

20. El filtrado de la mezcla reaccional anterior depositó una segunda cosecha, identificada como 13beta-etil-3-isopropoxigona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona.

#### EJEMPLO 6

25. Se agitaron a  $-10^\circ$  carbonato potásico (2,9 g) y nonano (98 cc) y se trataron simultáneamente con 3,13beta-dibutilgona-1,3,5(10),8-tetraen-17-ona (4,0 g) en tolueno (35 cc) y ácido perbenzoico (2,9 g) en tolueno (35 cc), en un período de 15 minutos. Terminada la adición de los reactivos, se prosiguió la agitación a  $-10^\circ$  por 90 minutos más.



344054

Se filtró el precipitado resultante y se lavó el filtrado con éter (75 cc) en un embudo separador. Se lavó el extracto con hidróxido sódico al 5% (4 x 125 cc), con agua y con solución saturada de cloruro sódico y luego se le secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ).

5. Se filtró el extracto y se eliminaron los disolventes en vacío, lo que dio un residuo que, puesto en hexano hirviendo y que contenía un poco de benceno, se filtró en caliente. Concentrando el filtrado y dejándolo reposar, se obtuvieron, después de filtración, cristales finos de 1,13beta-dibutil-8,9-epoxigona-1,3,5(10)-trien-17-ona.
- 10.

Este epóxido (1,0 g), en butanol (25 cc) caliente (70°), se trató a gotas con ácido clorhídrico concentrado (3,0 cc); el calentamiento y el raspado iniciaron la cristalización. Se dejó enfriar la solución y se filtró la materia sólida, lo que dio, en forma de polvo cristalino, 3,13beta-dibutilgona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-ona.

- 15.
- De las aguas madres anteriores se filtró una segunda cosecha, que dio 3,13beta-dibutilgona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona.

20. Del mismo modo se produce 8,9-epoxi-13beta-metil-3-propilgona-1,3,5(10)-trien-17-ona y se la convierte en 13beta-metil-3-propilgona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-ona y 13beta-metil-3-propilgona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona.

#### EJEMPLO 7

25. Se trató con carbonato potásico (28,0 g) 3-metoxi-

344054



5. -13beta-metilgona-1,3,5(10),8-tetraen-17-ona (28,0 g) en benceno (550 cc) y hexano (150 cc). Se agitó la mezcla a 0° y luego se añadió en un período de 5 minutos ácido m-cloroperbenzoico (19,0 g). Se agitó la mezcla reaccional a 0° durante 10 minutos todavía y luego se añadió solución de carbonato potásico al 5% (500 cc) y se agitó la mezcla durante 10 minutos más mientras se la dejaba calentar hasta la temperatura ambiente. Se separó la mezcla, se diluyó con acetato de etilo la capa orgánica y se la lavó bien con solución de hidróxido sódico al 5%, con agua y con solución saturada de cloruro sódico. Se secó el extracto ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se le filtró y se eliminaron los disolventes en vacío. El aceite resultante se hirvió con éter y se dejó aparte para permitir la cristalización completa, que, después de filtración, dio
10. cristales blancos de 8,9-epoxi-3-metoxi-14beta-metilgona-
15. -1,3,5(10)-trien-17-ona ligeramente impura (24,5 g), de punto de fusión 132-136°; IR: 1745.

20. El epóxido anterior (1,0 g), en metanol caliente (10 cc), se trató con ácido clorhídrico concentrado (10 gotas), se centrifugó la mezcla reaccional y se dejó enfriar ésta a la temperatura ambiente alrededor de una hora. El raspado del matraz con una varilla de vidrio produjo, después de filtración, agujas diminutas de 3-metoxi-13beta-metilgona-
25. -1,3,5(10),6,8-pentaen-17-ona (0,48 g), de punto de fusión 170-175°. Los espectros infrarrojo y ultravioleta de este producto resultaron idénticos a los del mismo compuesto que se ha descrito en el Ejemplo 1. Se filtró luego una segunda



344054

cosecha (0,27 g), de punto de fusión 95-100°; los espectros infrarrojo y ultravioleta resultaron idénticos a los de una muestra de 3-metoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona.

5.

EJEMPLO 8

- Se trató con carbonato potásico (24,0 g) 13beta-etil-3-metoxigona-1,3,5(10),8-tetraen-17-ona (24,0 g) en benceno (500 cc) y hexano (140 cc) y se agitó la mezcla a 0°. Luego se añadió en un período de 5 minutos ácido m-cloroperbenzoico (16,0 g). Se agitó la mezcla reaccional a 0° por 10 minutos más, se añadió solución de carbonato potásico al 5% (500 cc) y se agitó la mezcla reaccional durante 10 minutos todavía mientras se la dejaba calentar hasta la temperatura ambiente. Se separó la mezcla, se diluyó con acetato de etilo la capa orgánica y se lavó ésta bien con solución de hidróxido sódico al 5%, con agua y con solución saturada de cloruro sódico. Se secó el extracto ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se le filtró y se eleminaron los disolventes en vacio. El aceite resultante se hirvió con éter y luego se puso a parte para permitir la cristalización completa, que, después de filtración, dio cristales blancos de 8,9-epoxi-13beta-etil-3-metoxigona-1,3,5(10)-trien-17-ona (15,0 g), de punto de fusión 120-125° y con espectros infrarrojo y ultravioleta idénticos a los de la muestra que se ha descrito en el Ejemplo 4.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

11 AGO.



344054

5. El epóxido anterior (1,0 g), en metanol caliente (10 cc), se trató con ácido clorhídrico concentrado (10 gotas). Luego se centrifugó la mezcla reaccional y se la dejó enfriar hasta la temperatura ambiente; raspando el matraz con una varilla de vidrio se obtuvo, después de filtración, 13beta-etil-3-metoxigona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-ona en forma de agujas diminutas. Se filtró una segunda cosecha, para obtener 13beta-etil-3-metoxigona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona.

10. EJEMPLO 9

15. Empleando el procedimiento general que se ha descrito en los Ejemplos anteriores, las 13-alkuilgona-1,3,5(10),8-tetraen-17-onas siguientes (I) se oxidan a las correspondientes 13-alkuil-8,9-epoxigona-1,3,5(10)-trien-17-onas (II), que luego se convierten, por tratamiento con ácido mineral, en las mezclas isoméricas reseñadas, constituidas por una 13-alkuilgona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-ona (III) y una 13-alkuilgona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona (IV):

20.	Material de partida (I)	Epóxido (II)	Productos (III) y (IV)
25.	3-hidroxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),8-tetraen-17-ona	8,9-epoxi-3-hidroxi-13beta-metilgona-1,3,5(10)-trien-17-ona	3-hidroxi-13beta-metilgona-3,5(10),6,8-pentaen-17-ona y 3-hidroxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona

344054



	<u>Material de partida (I)</u>	<u>Epóxido (II)</u>	<u>Productos (III) y (IV)</u>
5.	13beta-etil-2-hidroxigona-1,3,5(10),8-tetraen-17-ona	8,9-epoxi-13beta-etil-2-hidroxigona-1,3,5(10)-trien-17-ona	13beta-etil-2-hidroxigona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-ona y 13beta-etil-2-hidroxigona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona
10.	acetato de 3-hidroxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),8-tetraen-17-ona	acetato de 8,9-epoxi-3-hidroxi-13beta-metilgona-1,3,5(10)-trien-17-ona	acetato de 3-hidroxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-ona y acetato de 3-hidroxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona
15.	butirato de 1-hidroxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),8-tetraen-17-ona	butirato de 8,9-epoxi-1-hidroxi-13beta-metilgona-1,3,5(10)-trien-17-ona	butirato de 1-hidroxi-13beta-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-ona y butirato de 1-hidroxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona
20.	propionato de 13beta-etil-3-hidroxigona-1,3,5(10),8-tetraen-17-ona	propionato de 8,9-epoxi-13beta-etil-3-hidroxigona-1,3,5(10)-trien-17-ona	propionato de 13beta-etil-3-hidroxigona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-ona y propionato de 13beta-etil-3-hidroxigona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona



344054

EJEMPLO 10

- Se enfrió en un baño de hielo dl-3-metoxi-13-metilgona-1,3,5(10),8-tetraen-17beta-ol (9,0 g) en benceno (250 cc) y hexano (25 cc). Se añadieron carbonato potásico (9,0 g) y ácido m-cloroperbenzoico (6,0 g) a la mezcla refrigerada y agitada y se prosiguió la agitación por 15 minutos. Luego se añadió solución de carbonato potásico al 5% (250 cc) y se prosiguió la agitación a la temperatura ambiente durante 15 minutos más. Se diluyó con acetato de etilo la capa orgánica, se la lavó con solución de hidróxido sódico al 5%, con agua y con solución saturada de cloruro sódico y luego se la secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Después de filtración y de eliminar los disolventes en vacío, se enfrió el aceite resultante, en éter hirviente, y se le dejó reposar para que cristalizara, lo que dio, en forma de un sólido fino, blanco y cristalino, el producto bruto (5,57 g), contaminado con dl-3-metoxi-8,9-epoxi-13-metilgona-1,3,5(10)-trien-17beta-ol; se agitó durante la noche una muestra del producto (4,00 g) en cloroformo (100 cc) que contenía ácido benzoico (3,0 g) y luego se eliminó el cloroformo en vacío. El residuo, en acetato de etilo, se lavó con solución de carbonato potásico al 5%, con agua y con solución saturada de cloruro sódico y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Después de filtración y de eliminar el disolvente en vacío, el aceite, en éter hirviente, se dejó reposar hasta cristalización, lo que dio, en forma de prismas incoloros, dl-3-metoxi-13-metilgona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-8,17beta-diol, de punto de fusión 176-178°; IR: 3,440 y 3,260; UV:



344054

259 (18,000); hallado: C, 75,66; H, 8,04 ( $C_{19}H_{24}O_3$  requiere: C, 75,97; H, 8,05%).

EJEMPLO 11

5. Se trató con ácido clorhídrico al 18% (15 cc) dl-3-metoxi-13-metilgona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-8,17beta-diol (4,00 g) en metanol hirviente (50 cc) y se prosiguió la ebullición durante 5 minutos. Luego se dejó enfriar la solución y se filtró el sólido resultante, para obtener
10. dl-3-metoxi-13-metilgona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17beta-ol y dl-3-metoxi-13-metilgona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17beta-ol (1,67 g); punto de fusión, 162-168°.

EJEMPLO 12

15. Se agitó una mezcla de dl-3-metoxi-13-metilgona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17beta-ol y dl-3-metoxi-13-metilgona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17beta-ol (1,6 g) en acetona (100 cc) y se sulfato sódico sólido y se añadió a gotas ácido crómico 8-n hasta que se obtuvo una coloración roja permanente. Se
20. destruyó el exceso de oxidante por adición de isopropanol, con lo que se obtuvo una solución verde. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico, con agua y con solución saturada de cloruro sódico y luego se secó
25. ( $Na_2SO_4$ ). Después de filtración y de eliminar el disolvente en vacío, se trituroó con etanol al 95% el sólido anaranjado resultante y se le filtró, para obtener el producto bruto



344054

- (0,64 g), que, en benceno, se pasó por una columna de alúmina (neutra, de grado I) impregnada de nitrato de plata al 10% y se eluyó con benceno. Se eliminó el disolvente en vacío y el residuo, en cloruro de metileno, se trató con carbón de Nuchar y se filtró el supercel. Se reemplazó el disolvente con etanol absoluto por ebullición y se dejó reposar para que se depositara, en forma de prismas incoloros, dl-3-metoxi-13-etilgona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-ona, de punto de fusión 190-192°; IR: 1740; UV: 230, 267, 277, 288, 321 y 336 (49,500, 4,700, 5,250, 3,550, 1,900 y 2,380); hallado: C, 81,72; H, 6,86 ( $C_{19}H_{20}O_2$  requiere: C, 81,39; H, 7,19%).
- 5.
- 10.

EJEMPLO 13

- Se enfrió en un baño de hielo dl-3-metoxi-13-etilgona-1,3,5(10),8-tetraen-17beta-ol (50,0 g), benceno (600 cc) y hexano (150 cc). Se añadieron carbonato potásico (50,0 g) y ácido m-cloroperbenzoico (40,0 g) y se agitó la solución durante 6 minutos. Luego se templó rápidamente la mezcla reaccional por adición de carbonato potásico al 5% (600 cc) y se agitó durante unos minutos a la temperatura ambiente. Se diluyó con acetato de etilo la capa orgánica, se la lavó con solución de hidróxido sódico al 5%, con agua y con solución saturada de cloruro sódico y luego se la secó ( $Na_2SO_4$ ). Después de filtración y de eliminar los disolventes en vacío, se dejó reposar el residuo en éter, lo que dio dl-8,9-epoxi-3-metoxi-13-etilgona-1,3,5(10)-trien-17beta-ol, de punto de fusión 130-134°; IR: 3360; UV: 235 (10,700).
- 15.
- 20.
- 25.

344054



EJEMPLO 14

5. Se agitó con metanol (100 cc) dl-8,9-epoxi-3-metoxi-13-etilgona-1,3,5(10)-trien-17-ona (1,82 g) y se añadió en pequeñas porciones y en el curso de 2 horas exceso de borohidruo sódico (más de 2,0 g). Se agregó agua para precipitar completamente un sólido blanco y cristalino, que se filtró y se secó, lo que dio dl-8,9-epoxi-3-metoxi-13-etilgona-1,3,5(10)-trien-17beta-ol (1,64 g), de punto de fusión 164-167°; IR: 3420; UV: 235 (13,000); hallado: C, 76,13; H, 8,08 ( $C_{20}H_{26}O_3$  requiere: C, 76,40; H, 7,34%).
- 10.

EJEMPLO 15

15. Se trató con ácido clorhídrico al 18% (15 cc) dl-8,9-epoxi-3-metoxi-13-etilgona-1,3,5(10)-trien-17beta-ol (9,2 g) en metanol hirviente (75 cc). Se prosiguió la ebullición por 5 minutos y luego se enfrió la solución y se la diluyó con agua. La mezcla resultante se extrajo con éter y el extracto se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico, con agua y con solución saturada de cloruro sódico y luego se secó ( $Na_2SO_4$ ). Después de filtración y de eliminar los disolventes en vacío, el aceite resultante, en acetona (200 cc), se trató a gotas y agitando con ácido crómico 8-n, hasta que el color rojo permanente indicó que la reacción estaba terminada. Se agitó la mezcla durante una hora a la temperatura ambiente y luego se descompuso el exceso de oxidante por adición de isopropanol (30 cc). Se agregó agua (1 litro) y se extrajo la mezcla con éter; el extracto se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico, con agua
- 20.
- 25.



344054

- y son solución saturada de cloruro sódico y luego se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Se evaporó en vacío la solución filtrada, se trituró el residuo con etanol al 95% y se le almacenó a 10°, hasta cristalización completa, con lo que se obtuvo, en forma
5. de un sólido rojo cristalino, el producto bruto (1,60 g). Este, en benceno, se hizo pasar por una columna de alúmina (natural, grado 1) impregnada de nitrato de plata al 10%. Evaporando en vacío el eluyente de benceno, se obtuvo un residuo que, en cloruro de metileno, se trató con carbón decolorante y se
10. filtró en un material filtrante; el cloruro de metileno se reemplazó por etanol absoluto mediante ebullición. La solución enfriada se dejó reposar hasta cristalización completa, y se obtuvo dl-3-metoxi-13-etilgona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-ona (1,11 g), de punto de fusión 179-180°; IR: 1735;
15. UV: 230, 267, 277, 288, 320 y 336 (59,200, 4,750, 5,000, 3,420, 1,820 y 2,300); hallado: C, 81,28; H, 7,70 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2$  requiere: C, 81,60; H, 7,53%).

EJEMPLO 16

- Con agitación, se enfrió en un baño de hielo
20. d(-)-3-metoxi-13-metilgona-1,3,5(10),8-tetraen-17beta-ol (60,0 g) en benceno (1,2 litros) y hexano (200 cc) y luego se añadieron carbonato potásico anhidro (50,0 g) y ácido m-cloroperbenzoico (43,0 g). Después de agitar a temperatura
25. baja durante 15 minutos o hasta que estuvo consumido todo el perácido, se apartó el baño de hielo y se prosiguió la agitación a la temperatura ambiente durante 45 minutos. Luego se templó la mezcla reaccional por adición de carbonato potásico

344054



al 5% (1 litro), se filtró el sólido blanco y cristalino resultante y se le secó, lo que dió el producto bruto (46,0 g).

Después de lavar la capa orgánica, secarla ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y filtrarla, se la eximió de los disolventes en vacío y se

5. obtuvo un aceite que, triturado con benceno, dio otra parte del producto bruto (11,5 g). Una muestra de éste, recristalizada en benceno, dio, en forma de un sólido blanco y cristalino, d-3-metoxi-13-metilgona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-8,17beta-diol, de punto de fusión 134-136°C;  $[\alpha]_D^{25} = -22^{\circ}$  (C = 1, en dioxano); IR: 3340; UV: 258 (16,450); hallado: C, 75,93; H, 8,19 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3$  requiere: C, 75,97; H, 8,07).
- 10.

#### EJEMPLO 17

- Se trató con ácido clorhídrico al 10% (7 cc) d-3-metoxi-13-metilgona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-8,17beta-diol (2,00 g) en metanol hirviente (30 cc). Se prosiguió la ebullición por 10 minutos, se enfrió la solución y se añadió agua (100 cc). Luego se extrajo la mezcla con éter, se lavó el extracto con agua y con solución saturada de cloruro sódico y se le secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Evaporando en vacío la solución filtrada, se obtuvo un aceite amarillo, que, triturado con isopropanol para iniciar la cristalización, dio, en forma de un sólido blanqueuzco, d-3-metoxi-13-metilgona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17beta-ol y d-3-metoxi-13-metilgona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17beta-ol (0,72 g).
- 15.
- 20.



344054

EJEMPLO 18

- Una mezcla de d-3-metoxi-13-metilgona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17beta-ol y d-3-metoxi-13-metilgona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17beta-ol (0,72 g) en acetona (50 cc) se trató a gotas y agitando con ácido crómico 8-n, hasta que una coloración rojiza permanente indicó la presencia de un exceso del oxidante. Se descompuso el exceso de oxidante por adición de isopropanol (10 cc) y agua (150 cc), se extrajo la mezcla con éter, se lavó el extracto con bicarbonato sódico acuoso, con agua y con solución saturada de cloruro sódico y se le secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Después de filtración y de eliminar los disolventes en vacío, se trituroó con metanol el aceite anaranjado y se le filtró, lo que dio, en forma de placas anaranjadas, el producto bruto (0,20 g), de punto de fusión 190-194°. Una muestra de éste, en benceno, se hizo pasar por una columna de alúmina (neutra, de grado I) impregnada de nitrato de plata al 10%. La eliminación del benceno en vacío, el tratamiento con carbón decolorante del residuo en cloruro de metileno, la filtración en un material filtrante y la substitución del cloruro de metileno por isopropanol mediante ebullición dieron, después de reposo, d-3-metoxi-13-metilgona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-ona, en forma de agujas blancas, de punto de ebullición 197-199°;  $\alpha_D^{24} = +64^\circ$  ( $C = 1$ , en cloroformo); IR: 1725.

25. EJEMPLO 19

Se endrió en un baño de hielo dl-3-metoxi-13-metilgona-1,3,5(10),8-tetraen-17-ona (30,0 g) en benceno



344054

- (500 cc) y hexano (1000 cc), se trató la mezcla, agitando, con carbonato potásico (30,0 g) y ácido m-cloroperbenzoico (21,6 g) y se prosiguió la agitación por 30 minutos. Luego se apartó el baño de hielo, se agitó la mezcla durante 2 horas más a la temperatura ambiente y se le añadió carbonato potásico al 5% (1 litro). Después de dilución con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con solución de carbonato potásico al 5%, con agua y con solución saturada de cloruro sódico y luego se la secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La filtración y la evaporación del disolvente en vacío dieron un aceite amarillo, que, en éter, se dejó reposar hasta cristalización completa, con lo que se obtuvo dl-8-hidroxi-3-metoxi-13-metilgona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona (20,0 g) en forma de un sólido blanco y cristalino; punto de fusión, 144-147°C. La muestra analítica (en éter) tenía punto de fusión de 148-150°C; IR: 3450, 1740; UV: 259 (17,400); hallado: C, 76,58; H, 7,39 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3$  requiere: C, 76,48, H, 7,43%).
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 20

- Se trató con ácido clorhídrico al 10% (20 cc)
20. dl-8-hidroxi-3-metoxi-13-metilgona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona (20,0 g) en metanol hirviente. Después de agitar durante 1 hora, se filtró el sólido cristalino blancuzco, para obtener el producto bruto (15,2 g), que se trituró con éter; la filtración, seguida por trituración con tetrahidrofurano y nueva filtración, dio el producto casi puro (6,70 g)
25. en forma de un sólido blanco y cristalino, que, en tetrahidrofurano hirviente, se trató con carbón decolorante y se

11 AGO. 1967



344054'

filtró en un material filtrante; luego se reemplazó el disolvente por isopropanol. Con el reposo se depositó, en forma de placas brillantes, dl-3-metoxi-13-metilgona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-ona, de punto de fusión 188-190°; IR: 1730.

5. EJEMPLO 21

Se trató con ácido benzoico (3,0 g) dl-8,9-epoxi-3-metoxi-13-etilgona-1,3,5(10)-trien-17-ona (5,00 g) en cloroformo (100 cc). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 18 horas, se eliminó en vacío el cloroformo y el residuo, en éter-acetato de etilo, se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico, con agua y con solución saturada de cloruro sódico y luego se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Después de filtración y de eliminar los disolventes en vacío, el aceite amarillo resultante, en éter, se dejó cristalizar, lo que dio dl-8-hidroxi-3-metoxi-13-etilgona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona (3,00 g), de punto de fusión 116-121°; IR: 3450. 1725; UV: 258 (17,600); hallado: C, 76,89; H, 7,47 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3$  requiere: C, 76,69; H, 7,74%).

EJEMPLO 22

20. Se trató con ácido clorhídrico concentrado (0,5 cc) dl-8-hidroxi-3-metoxi-13-etilgona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona (0,61 g) en metanol caliente (10 cc). A medida que la solución se fue enfriando, se añadieron unas gotas de éter para eliminar la turbiedad. Filtrando los prismas resultantes, se obtuvo dl-3-metoxi-13-etilgona-1,3,5(10),6,8-

344054



-pentaen-17-ona (0,27 g), de punto de fusión 160-165°C. La segunda cosecha resultó ser dl-3-metoxi-13-etilgona-1,3,5(10),-8,14-pentaen-17-ona (0,21 g), de punto de fusión 90-95°C.

EJEMPLO 23

5. Empleando el procedimiento general que se ha descrito en los Ejemplos anteriores, se oxidaron los siguientes 13-alquilgona-1,3,5(10),8-tetraenos 17-substituidos (A), convirtiéndolos en los correspondientes 13-alquil-8,9-epoxigona-1,3,5(10)-trienos 17 substituidos (B), que luego se convirtieron, por tratamiento con ácidos mineral, en las mezclas isoméricas que a continuación se reseñan, constituidas por un 13-alquilgona-1,3,5(10),6,8-pentaeno 17 substituidos (C) y un 13-alquilgona-1,3,5(10),8,14-pentaeno 17 substituidos (D):

	Material de partida (A)	Epóxido (B)	Productos (C) y (D)
15.	3-hidroxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),8-tetraen-17-ol	8,9-epóxi-3-hidroxi-13beta-metilgona-1,3,5(10)-trien-17-ol	3-hidroxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-ol y 3-hidroxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ol
20.	13beta-etil-2-hidroxigona-1,3,5(10),8-tetraen-17-ol	8,9-epoxi-13beta-etil-2-hidroxigona-1,3,5(10)-trien-17-ol	13beta-etil-2-hidroxigona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-ol y 13beta-etil-2-hidroxigona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ol



344054

	<u>Material de Partida (A)</u>	<u>Epóxido (B)</u>	<u>Productos (C) y (D)</u>
	3,17-diacetoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),8-tetraeno	3,17-diacetoxi-8,9-epoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10)-trieno	3,17-diacetoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),6,8-pentaeno y 3,17-diacetoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),8,14-pentaeno
5.	1,17-dibutiroidoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),8-tetraeno	1,17-dibutiroidoxi-8,9-epoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10)-trieno	1,17-dibutiroidoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),6,8-pentaeno y 1,17-dibutiroidoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),8,14-pentaeno
10.	3,17-dimetoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),8-tetraeno	3,17-dimetoxi-8,9-epoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10)-trieno	3,17-dimetoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),6,8-pentaeno y 3,17-dimetoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),8,14-pentaeno
15.	3,17-ditetrahidropiraniidoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),8-tetraeno	3,17-ditetrahidropiraniidoxi-8,9-epoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10)-trieno	13beta-metilgona-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,17-diol y 13beta-metilgona-1,3,5(10),8,14-pentaen-3,17-diol
20.	13beta-metil-3-ciclopentiloxigona-1,3,5(10),8-tetraen-17beta-ol	8,9-epoxi-13beta-metil-3-ciclopentiloxigona-1,3,5(10)-trien-17beta-ol	13beta-3-ciclopentiloxigona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17beta-ol y 13beta-metil-3-ciclopentiloxigona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17beta-ol

344054



EJEMPLO 24

Por el procedimiento del Ejemplo 21 se reordenó dl-8,9-epoxi-3-metoxi-13,-etilgona-1,3,5(10)-trien-17-ona a dl-8-hidroxi-3-metoxi-13-etilgona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-

- 5. -17-ona, utilizando, en lugar de ácido benzoico, cantidades estequiométricamente equivalentes de uno de los ácidos carboxílicos orgánicos suaves siguientes: ácido m-clorobenzoico, ácido furoico, ácido 2-cloro-5-nitrobenzoico y ácido 2,4-dinitrobenzoico. En esencia, se obtuvieron los mismos resultados.

Se utilizaron los procedimientos generales de los Ejemplos 16, 19 y 21 para convertir los 1,3,5(10),8-tetraenos (A) o los esteroides 8,9-epóxidos (B) del ejemplo 23 en los productos de reordenación 8-hidroxi-9(11) siguientes

- 15. (Ba; en el caso de los materiales de partida con sustituyentes desactivantes, tales como 3-acetoxilo, en el anillo A del material de partida, los mejores resultados se obtuvieron con los ácidos carboxílicos orgánicos suaves más fuertes mencionados antes, en especial el ácido 2,4-dinitrobenzoico):

- 20. 13beta-metilgona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,8-diol-17-ona;
- 13beta-etilgona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-2,8-diol-17-ona;
- 3-acetoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-8-ol-17-ona;
- 25. 1-butirolloxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-8-ol-17-ona;

344054

11 AGO



- 13beta-etil-3-propioniloxigona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-8-ol-17-ona;
- 13beta-metilgona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,8,17-triol;
- 13beta-etilgona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-2,8,17-triol;
5. 3,17-diacetoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-8-ol;
- 1,17-dibutiroloxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-8-ol;
- 3,17-dimetoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-8-ol;
10. 3,17-ditetrahidropiranioloxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),9(11),tetraen-8-ol;
- 13beta-etil-3-ciclopentiloxi-8-hidroxigona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ona y
15. 13beta-metil-3-ciclopentiloxigona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-8,17beta-diol.

El calentamiento de estos productos con ácido en las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 22 proporciona los correspondientes productos (C) y (D).

20. EJEMPLO 25

- Se trató con ácido m-cloroperbenzoico 17,17-etilendioxi-3-metoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),8-tetraeno, según el procedimiento del Ejemplo , para obtener 8,9-epoxi-17,17-etilendioxi-3-metoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10)-trieno, que se trató con ácido benzoico según el procedimiento del
25. Ejemplo , para obtener 17,17-etilendioxi-8-hidroxi-3-



344054

-metoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),9(11)-tetraeno, que se trató con ácido clorhídrico según el procedimiento del Ejemplo para obtener 3-metoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-ona y 3-metoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona.

5.

El 8,9-epoxi-17,17-etilendioxi-3-metoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10)-trieno se trató con ácido clorhídrico por el procedimiento del Ejemplo , para obtener 3-metoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona y 3-metoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-ona.

10.



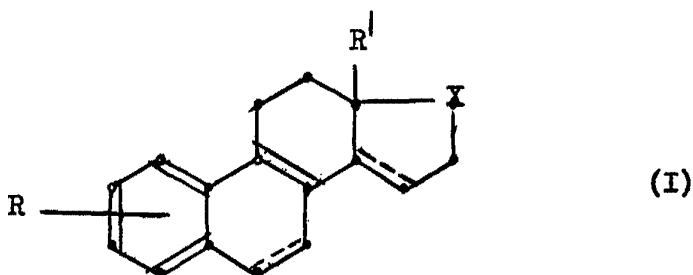
344054

N O T A

5. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes estadounidenses seriales núms. 571.982 del 12.8.66, 647.910 del 22.6.67 y solicitud de patente británica nº 2679/67 del 18.1.67, existiendo en ellas unidad de invención.

1.- Un procedimiento para la preparación de un esteroide de la fórmula general (I)

10.



15.

donde <sup>1</sup>R es un grupo alquílico inferior, R es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxílico, alcoílico inferior, alquílico inferior o alcanciloxílico inferior, X es un grupo carbonílico, hidroximetilénico, alcóximetilénico inferior, alcancilo-

20.

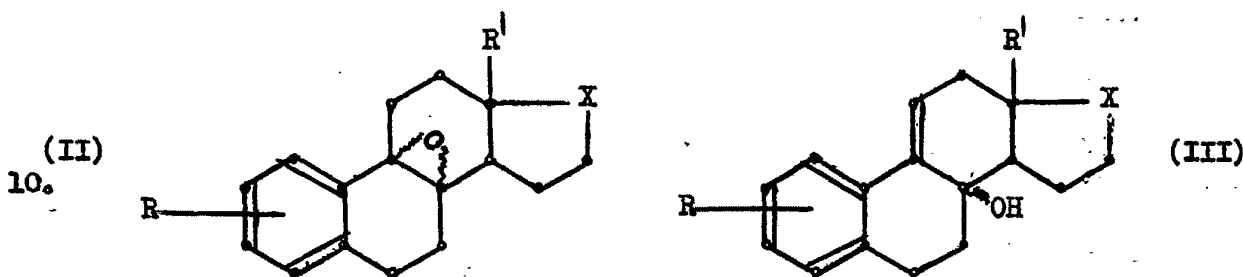


# 344054

ximetilénico inferior o alquilendioximetilénico inferior, y el núcleo contiene un enlace doble en la posición 6 o 14,

caracterizado en que

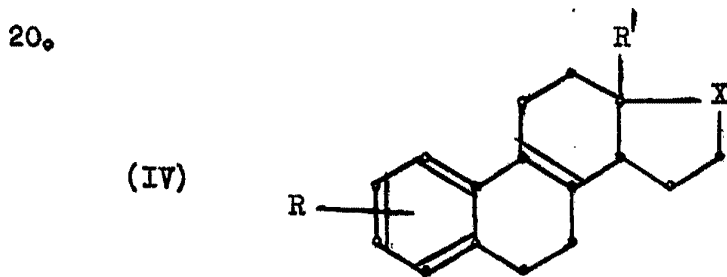
- 5. (a) un compuesto de las fórmulas generales (II) o (III)



donde R, R<sup>1</sup> y X tienen el mismo significado que se ha expuesto antes,

- 15. se deshidrata para obtener un producto que contiene el gona-1,3,5(10),6,8-pentaeno;

- (b) un compuesto de la fórmula general (IV)



- 25. donde R, R<sup>1</sup> y X tienen el mismo significado que se ha expuesto antes,

= 43 =

344054



5. se epoxida para obtener el compuesto de la fórmula general (II) y luego el compuesto 8,9-epóxido, con una o más operaciones ulteriores intermediarias para modificar los grupos R y X, o sin ellas, se deshidrata para obtener un producto que contenga el gona-1,3,5(10),6,8-pentaeno, o bien

10. (c) un compuesto de la fórmula (II) se reordena para obtener el compuesto de la fórmula general (III), que luego, con una o más operaciones ulteriores intermediarias para modificar los grupos R y X, o sin ellas, se deshidrata para obtener un producto que contenga el gona-1,3,5(10),6,8-pentaeno; y cuando los grupos R y X en los productos no sean los queridos, se los produce por una o más operaciones ulteriores apropiadas.

15. 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que la deshidratación se cataliza con un ácido mineral.

20. 3.- Un procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado en que la deshidratación se efectúa en un disolvente orgánico inerte a la reacción, en presencia de ácido clorhídrico, a temperatura en la escala de unos 20°C a unos 110°C y por unos 5 minutos a 2 horas.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que la reordenación se efectúa en presencia de un ácido carboxílico orgánico suave.

344054<sup>1</sup> AGO



5.- Un procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado en que el ácido es el ácido benzoico, el ácido m-clorobenzoico, el ácido furfúrico, el ácido 2-cloro-5-nitrobenzoico o el ácido 2,4-dinitrobenzoico.

5.

6.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado en que el material de partida para la deshidratación es un compuesto 3,17-ditetrahydro-2<sup>o</sup>-piraniloxílico y el producto de la deshidratación es el 3,17-diol.

10.

7.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado en que el material para la deshidratación es un 17-cetal y el producto de la deshidratación es la 17-cetona.

15.

8.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado en que R es un grupo metílico o etílico.

20.

9.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado en que R es un grupo 3-acetoxílico, hidroxílico, metílico, butílico, propílico, metoxílico, isopropoxílico, propioniloxílico, tetrahydroperaniloxílico o ciclopentiloxílico, o un grupo 1-butiriloxílico o 2-hidroxílico.

25.



344054

10.- Un procedimiento según cualquiera de las reivin-  
dicaciones precedentes, caracterizado en que X es un grupo aceto-  
ximetilénico, metoximetilénico, butiriloximetilénico, hidroxi-  
metilénico, carbonílico, tetrahidropiraniioximetilénico o  
5. etilendioximetilénico.

11.- Un procedimiento según cualquiera de las reivin-  
dicaciones precedentes, caracterizado en que el material de par-  
tida es el d-enantiomero.

12.- Un procedimiento para la preparación de un  
10. esteroide.

Según se describe y reivindica en la presente memoria  
descriptiva que consta de 45 páginas foliadas y escritas a má-  
quina por una sola de sus caras.

Madrid, a 11 de Agosto de 1.967

15. p.a.

UNIVERSIDAD DE MADRID  
D. N.

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ