

417147



21 JUN 1973

417147

P.- 54.727

Hoe 72/F 223

FC-8-7-75

Int. Cl.:	C07D
MEMORIA DESCRIPTIVA	

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
VORMALS MEISTER LUCIUS & BRÜNING

entidad alemana

establecida en 6230 Frankfurt (Main) 80, República
Federal Alemana

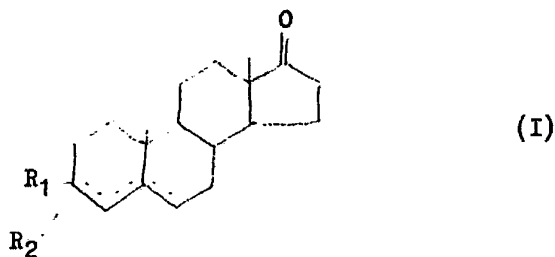
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
γ-LACTONA DE ACIDO β-(3-CETO-7α-
-ACETILFIO-17 β-HIDROXI-4-ANDROSTEN-
-17α-IL)-PROPIONICO"
(Clase Internacional C07c)

417147

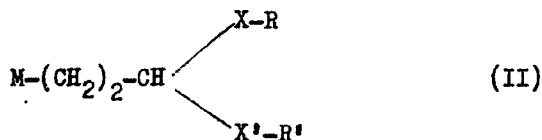


Se ha encontrado que la γ -lactona de ácido β -(3-ceto-7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-4-androsten-17 α -il)-
-propiónico, conocida a causa de su efecto antialdosterónico
(espirolactona), y su derivado 1-deshidro pueden ser prepa-
5 rados de acuerdo con un nuevo procedimiento ventajoso y sor-
prendente.

Objeto del invento es por consiguiente un pro-
cedimiento para la preparación de γ -lactona de ácido β -(3-
-ceto-7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-4-androsten-17 α -il)-pro-
10 piónico y su derivado 1-deshidro, en el cual se hacen reac-
cionar 17-cetoesteroides de la fórmula general I



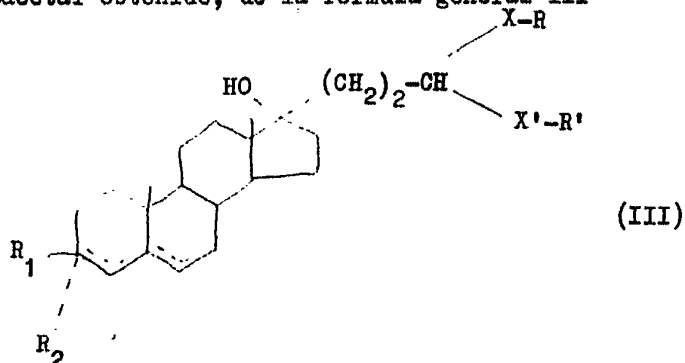
en la que R_1 significa OH, O-acilo, O-alcoholo u O-arilo y
 R_2 es hidrógeno, o en donde R_1 y R_2 significan conjuntamen-
te un radical cetal, hemitioacetal, tioacetal, enamina, enolés-
20 ter o enoléter; con un derivado organometálico producido
"in situ" de la fórmula II



417147

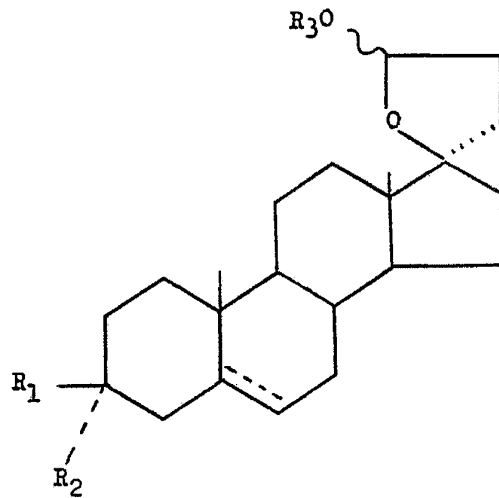


5 en donde X y X' pueden ser iguales o diferentes y signifi-
 can un átomo de oxígeno o de azufre, M significa un átomo
 de metal alcalino, y R y R' pueden ser iguales o diferentes
 y significan un radical hidrocarbonado con 1 a 20 átomos
 de carbono, preferiblemente 1 a 10 átomos de carbono, en
 donde R y R' pueden también estar unidos entre sí, de modo
 que juntamente con los átomos X y X' y el grupo CH forman
 un anillo, en cuyo caso R y R' contienen preferiblemente 2
 a 6 átomos de carbono; el γ -hidroxi-acetal, -hemitioacetal
 10 o -tioacetal obtenido, de la fórmula general III



15 en la que R_1 significa OH, O-alcochilo u O-arilo, y R_2 es
 hidrógeno, y R_1 y R_2 conjuntamente así como X, X', R y R'
 poseen los significados arriba citados, es sometido a sol-
 20 vólisis de acuerdo con métodos de por sí conocidos; así co-
 mo en los hemiacetales de esteroide así obtenidos el grupo
 hidroxilo, que eventualmente se encuentra en el grupo hemia-
 cetal, es esterificado o eterificado de modo simultáneo o
 a continuación de ello; el compuesto así obtenido de la fór-
 25 mula IV

417147



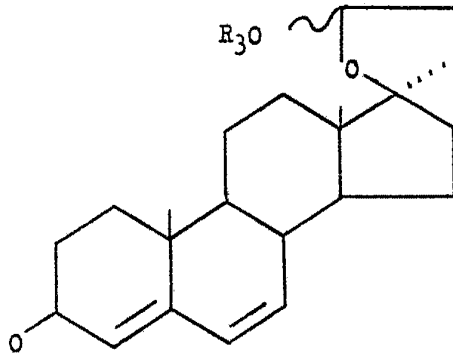
(IV)

5

en donde R_1 significa OH y R_2 significa hidrógeno, o R_1 y R_2 significan O, R_3 significa acilo, acetiltio o alcoholo, es transformado de acuerdo con métodos de por sí conocidos, bien sea por oxidación usual del grupo 3-hidroxi libre y

10

deshidrogenación, o - cuando en el anillo A ya existia el grupo 3-ceto - sólo por deshidrogenación, en los correspondientes derivados 6-deshidro de la fórmula general V

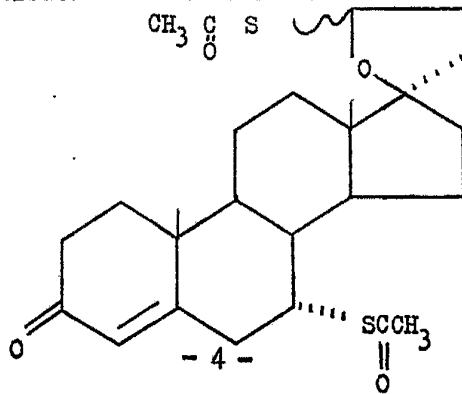


(V)

15

en donde R_3 posee los significados arriba citados; estos derivados se hacen reaccionar a continuación con ácido tioacético; y el ditionoacetato así obtenido de la fórmula VI

20



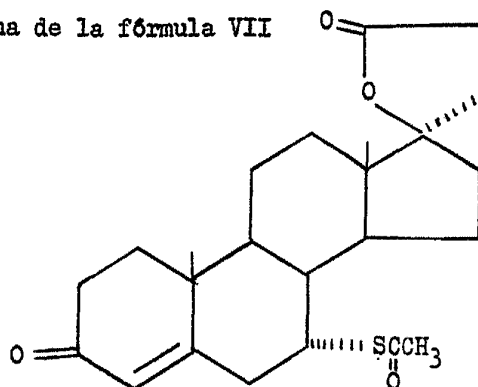
(VI)

26.8.73
FC

417147



es oxidado en solución ácida para formar la correspondiente
 γ -lactona de la fórmula VII



(VII)

5

y eventualmente a continuación se introduce un doble enlace
 en posición 1,2, de manera de por sí conocida, mediante des-
 hidrogenación química o microbiológica.

10

En las Δ^4 -3-cetonas de la fórmula I anterior la
 posición del o de los dobles enlaces en sus derivados es la
 siguiente:

	en el cetal	Δ^5
	en el hemitiocetal	Δ^4
15	en el tiocetal	Δ^4
	en la enamina	$\Delta^{3,5}$
	en el enoléster	$\Delta^{3,5}$
	en el enoléter	$\Delta^{3,5}$

En los derivados de $\Delta^{4,6}$ -dienona (cetal, hemitiocetal y
 20 tiocetal) la posición de los dobles enlaces es la $\Delta^{4,6}$.

La posición del o de los dobles enlaces en los
 compuestos de la fórmula general III arriba indicada es la
 correspondiente.

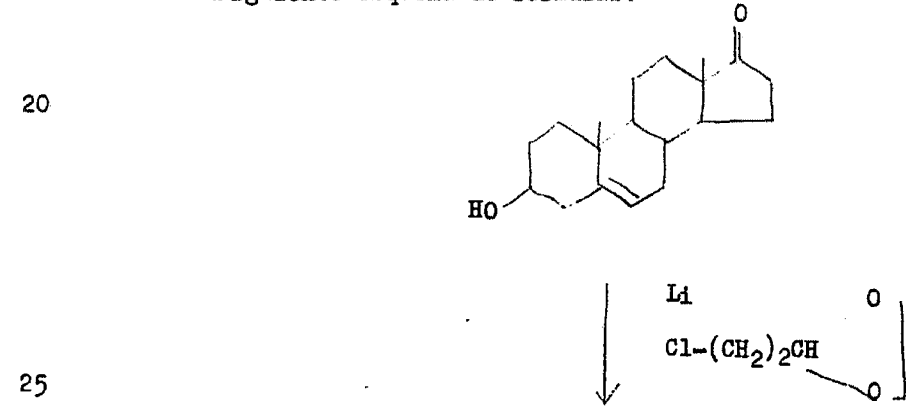
417147

27

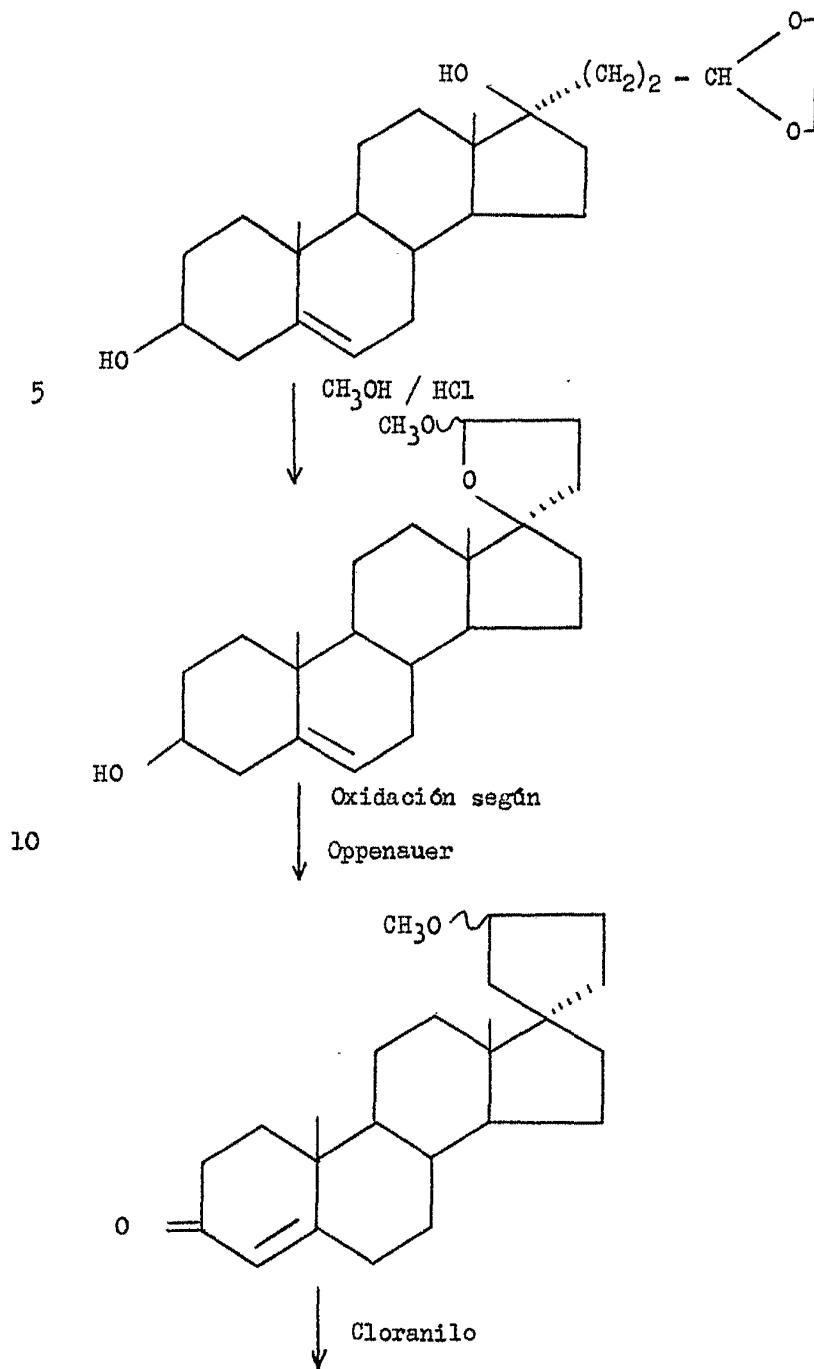


En una forma de realización preferida del procedimiento de acuerdo con el invento se procede haciendo reaccionar androstencilona con etilenacetal de β -litio-propionaldehido producido "in situ"; sometiendo a solvólisis el γ -hidroxiacetal así obtenido con ácido clorhídrico metanólico; oxidando de acuerdo con Oppenauer el grupo 3-hidroxi en el producto intermedio obtenido; deshidrogenando el compuesto ceto, haciendo reaccionar por adición ácido tioacético con el compuesto de $\Delta^{4,6}$ -dienona obtenido; y oxidando el ditiocacetato con formación de γ -lactona de ácido β -(3-ceto-7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-4-androsten-17 α -il)-propiónico. En calidad de agente de deshidrogenación se utiliza preferiblemente cloranilo, y para la oxidación en la última etapa se utiliza de modo preferente CrO_3 en acetona o en ácido acético glacial.

La forma de realización preferida del procedimiento de acuerdo con el invento es explicada mediante el siguiente esquema de fórmulas:



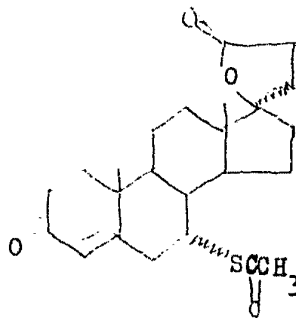
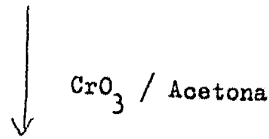
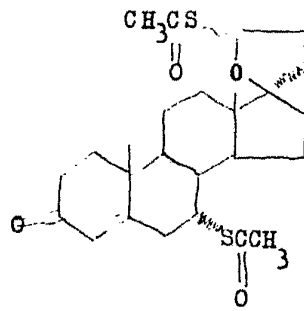
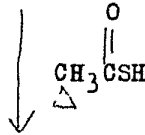
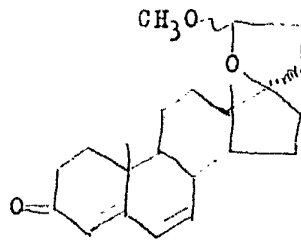
417147



26.8.73
FC

417147

21



22-JUN-73

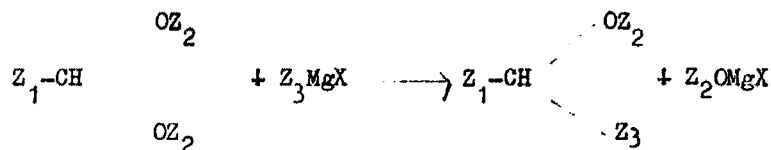
417147



El presente invento concierne además a nuevos compuestos de la fórmula III arriba indicada, que constituyen valiosos productos intermedios para la preparación, asimismo, de otros esteroides diferentes de la espirolactona.

5 La primera etapa del procedimiento de acuerdo con el invento es especialmente sorprendente. Tal como es sabido, los acetales reaccionan con compuestos organometálicos, resultando éteres con sustitución en el átomo de carbono del grupo carbonilo acetalizado:

10

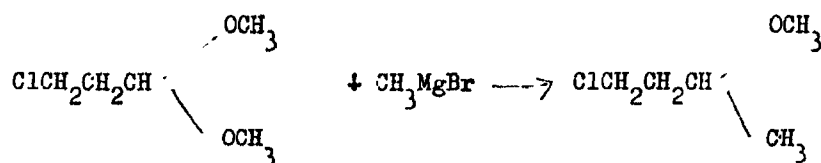


(Z₁, Z₂ y Z₃ significan radicales alcoholo).

15

En concordancia con ello, los compuestos organometálicos que contienen grupos acetal no se consideran susceptibles de existir, y todavía no ha sido posible su utilización para la preparación de aldehidos, que permitiesen efectuar interesantes síntesis. En lugar de ello se indica (véase Bull. Soc. Chim. France, Serie 5, volumen 2 (1.935), página 2.143), que el dimetilacetal de β -cloropropionaldehido reacciona con bromuro de metilmagnesio del modo que es normal para acetales, formándose 1-cloro-3-metoxi-butano

20



417147

21



Correspondientemente se hubiera podido esperar que en un intento de transformar un acetal de aldehído halogenado en el correspondiente compuesto organometálico, éste reaccionaría consigo mismo, resultando productos de elevado peso molecular. Esta suposición pudo ser confirmada experimentalmente: En efecto, si hace reaccionar litio con etilénacetal de β -bromopropionaldehído en éter en las condiciones usuales para la formación de compuestos organo-líticos, la superficie metálica se reviste, incluso a bajas temperaturas, con un precipitado de color amarillo, y la reacción permanece detenida; en la solución no se puede detectar nada de litio combinado en compuestos orgánicos.

Se ha encontrado ahora que los compuestos organometálicos se preparan a partir de acetales de α -halogenopropionaldehído y pueden ser utilizados para la reacción con compuestos carbonílicos de esteroide, si se disponen previamente el compuesto carbonílico juntamente con el metal en presencia de un disolvente y se añade gradualmente el acetal α -halogenado, reaccionando inmediatamente el compuesto organometálico, que se forma "in situ", con el compuesto carbonílico y siendo sustraído de este modo de la reacción consigo mismo.

Tal modo de procedimiento es desusado y no evidente para reacciones organometálicas. En lugar de ello, en el caso de reacciones organometálicas, por ejemplo en

417147



reacciones de Grignard o en reacciones organolíticas se dispone previamente siempre el metal en un disolvente y primero se mezcla con el compuesto halogenado que se ha de hacer reaccionar, a continuación de lo cual se lleva a término la
5 reacción entre estos dos participantes y en lo posible se separa el metal que todavía está en exceso. Sólo entonces se hace reaccionar el compuesto organometálico con el compuesto carbonílico, con frecuencia sólo después de que se ha llevado a cabo una determinación del contenido de la so-
10 lución que contiene el compuesto organometálico.

En el modo de procedimiento de acuerdo con la primera etapa del procedimiento presente se hubieran podido esperar dos tipos de perturbaciones. Por un lado, la reacción de un metal con un compuesto orgánico halogenado se
15 inicia frecuentemente con dificultades. En presencia del compuesto carbonílico, debido a la dilución adicional de los componentes de reacción, debería dificultarse todavía más la iniciación de la reacción. Por otro lado, no hubiera podido preverse que un metal, a saber un metal alcalino
20 y un oxo-esteroide pudieran ser dispuestos previamente de modo conjunto en un disolvente sin que reaccionasen entre sí. Así, por ejemplo, es sabido que pueden reducirse ceto-
-esteroides con metales alcalinos en disolventes inertes, tales como amoníaco líquido, para formar alcoholes esteroideos.
25 Para tales oxo-esteroides que contienen grupos hidroxilo,

417147

21



de esperar además la formación de alcoholatos.

Así resultó sorprendente que en la primera etapa del procedimiento pudieran lograrse rendimientos hasta del 90% de la teoría.

5 Para la realización de la primera etapa del procedimiento es de importancia secundaria la estructura de los radicales R_1 y R_2 , dado que éstos (aparte de $R_1=OH$; $R_2=H$) tienen sólo la función de grupos protectores usualmente utilizados en la química de los esteroides para el grupo 3-hidro o para el grupo 3-ceto, los cuales grupos protectores son separados de nuevo al proseguir el desarrollo del procedimiento.

10 Esteroides de partida apropiados son, por ejemplo:

15 4-androsten-3,17-diona, 3-pirrolidino-3,5-androstadien-17-ona, 3-piperidino-3,5-androstadien-17-on, 3-morfolino-3,5-androstadien-17-on, 3-etilendioxi-5-androsten-17-ona, 3-etilenditio-5-androsten-17-ona, 5-androsten-3,17-dion-3-mono-etilenhemitiocetal, 3-etoxi-3,5-androstadien-17-ona, 3-acetoxi-3,5-androstadien-17-ona, 5-androsten-3 β -ol-17-ona (androstenolona), 5-androsten-3 β -ol-17-on-3-acetato (acetato de androstenolona) y 5-androsten-3 β -ol-17-on-3-tetrahidropiranyléter.

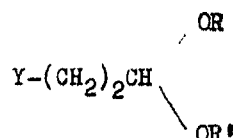
20 Grupos aciloxi eventualmente presentes pueden ser saponificados en el transcurso de la reacción.

25



417147

Los siguientes halogenoacetales de la fórmula



5 Y = Cl, I o Br (R y R' tienen los significados indicados) entran en primer término en consideración como sustancias de partida: dimetilacetal, dietilacetal y etilenacetal de β -cloropropionaldehído; dimetilacetal, dietilacetal y etilenacetal de β -bromopropionaldehído.

10 Los siguientes tioacetales y los hemitioacetales correspondientes a éstos son igualmente bien apropiados como sustancias de partida: dimetiltioacetal, dietiltioacetal y etilentioacetal de β -cloropropionaldehído; dimetiltioacetal, dietiltioacetal y etilentioacetal de β -bromopropionaldehído.

15 Los radicales R y R', que no aparecen en el producto final del procedimiento, pueden ser hechos variar de modo amplio, y pueden tener, por ejemplo, también los siguientes significados: n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-amilo, isoamilo, hexilo, ciclohexilo, decilo, fenilo, bencilo; los radicales R y R' pueden significar además conjuntamente un grupo etileno, trimetileno, tetrametileno, propileno-(1,2) o fenileno-(1,2).

20 Habitualmente la reacción se lleva a cabo disolviendo el esteroide de partida bajo nitrógeno en un disolven

417147



te, agregando a esto el metal alcalino, especialmente so-
dio o potasio, pero preferiblemente litio, en forma de re-
cortes, virutas, polvos o granulados, y añadiendo en por-
ciones o agregando gota a gota el acetal o tioacetal halo-
genado, que también puede estar disuelto en un disolvente.
5 En calidad de disolventes entran en consideración todos los
usuales para reacciones organometálicas, preferiblemente
los éteres alifáticos y cicloalifáticos, tales como dietil-
éter, diisopropiléter, tetrahidrofurano, dioxano, y asimis-
10 mo también anisol, benceno, tolueno o mezclas de estos di-
solventes entre ellos. Las temperaturas de reacción se en-
cuentran entre -100°C y el punto de ebullición del disolven-
te utilizado. La reacción se lleva a cabo preferiblemente
a bajas temperaturas, por ejemplo entre -60 y $+5^{\circ}\text{C}$, y a con-
15 tinuación se lleva a término dejando calentar hasta la tem-
peratura ambiente, o también mediante calentamiento o pues-
ta en ebullición.

La duración de la reacción, dependiendo del com-
puesto de partida que se utilice y de las temperaturas uti-
20 lizadas, es de alrededor de 5 minutos hasta 24 horas, y en
general es de aproximadamente 0,5 hasta 3 horas. En muchos
casos se aconseja trabajar con un exceso de halogenoacetal
hasta de 10 moles. El tratamiento se efectúa preferiblemen-
te incorporando por agitación la solución de reacción en
25 agua helada. En lugar de esto, es posible naturalmente uti-

417147



5 lizar también soluciones de sales, por ejemplo de cloruro amónico, o ácidos acuosos diluídos. En todos los casos es favorable trabajar bajo enfriamiento. Los productos de reacción son eliminados de la mezcla de reacción de manera usual, por ejemplo por filtración o extracción.

10 Los γ -hidroxi-acetales, -hemitioacetales o -tioacetales obtenidos como productos primarios son a continuación sometidos a solvólisis de acuerdo con métodos de por sí conocidos, resultando hemiacetales cíclicos de esteroides. La hidrólisis se lleva a cabo en presencia de catalizadores ácidos y de un disolvente tal como acetona, tetrahydrofurano, dioxano, dietilenglicol-dimetiléter, etc. En calidad de catalizadores son apropiados ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico, dióxido de selenio, ácidos sulfónicos, tales como ácido para-toluensulfónico, ácidos carboxílicos, tales como ácido oxálico, ácido cítrico o ácido fórmico. Es posible con facilidad llevar a cabo la solvólisis en condiciones tales que se pongan en libertad en este caso grupos ceto

15

20 protegidos, por ejemplo los que están protegidos en forma de un cetal, enoléter o enamina. Si en calidad de productos de partida se han utilizado hemitioacetales o tioacetales halogenados, la solvólisis de los γ -hidroxi-hemitioacetales o -tioacetales obtenidos de modo primario puede efectuarse de acuerdo con todos los métodos usuales para tioa-

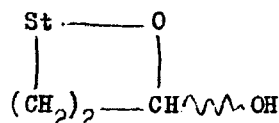
25

417147



5 cetales. Por ejemplo, puede hidrolizarse el producto con un ácido, o también, con ayuda de compuestos de mercurio divalente, preferiblemente de cloruro de mercurio divalente, eventualmente en presencia de un receptor de protones, tal como carbonato de cadmio, puede desdoblarse en condiciones no ácidas.

10 Los hemiacetales de esteroide que se forman por solvólisis se presentan normalmente en su forma cíclica y no como γ -hidroxialdehidos, y pueden ser caracterizados por la siguiente fórmula



15 en donde St significa el radical esteroide. En tal caso el grupo hidroxilo puede presentarse en posición α o en posición β . En algunos casos se obtienen en la reacción ambos isómeros; entonces es posible, cuando así se desea, desdoblarlos y separarlos con ayuda de los métodos usuales, tales como cristalización o cromatografía.

20 De acuerdo con el invento es posible además esterificar o esterificar el grupo hidroxilo libre del grupo acetal, que se encuentra en los productos de la reacción. Tales esterificaciones o esterificaciones se efectúan de manera de por sí conocida. Una esterificación puede realizarse, por ejemplo, haciendo reaccionar con agentes de alcoholi-

25

417147



5 ción, tales como alcoholes en presencia de ácidos, con halogenuros o sulfatos de alcohol. También es posible llevar a cabo la esterificación de modo tal que los hemiacetales de esteroide no sean aislados como tales, sino que mediante selección apropiada del medio de solvólisis la esterificación o la esterificación se lleve a cabo en el mismo medio de reacción. Por ejemplo, γ -hidroxiacetal (III) arriba obtenido puede ser tratado en presencia de un alcohol tal como metanol o etanol con uno de los ácidos indicados, y a partir de la mezcla de reacción puede aislarse directamente el correspondiente alcoholéter (IV).

15 En estos alcoholglicósidos el grupo alcohol puede poseer 1 a 5 átomos de carbono; significa preferiblemente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo, ter.butilo, n-amilo o isoamilo.

20 En calidad de agentes de esterificación pueden utilizarse todos los ácidos alcanocarboxílicos con 1 a 12 átomos de carbono o sus derivados apropiados para la esterificación, pero también ácidos cicloalifáticos y aromáticos. Derivados apropiados para la esterificación son, además de los ácidos libres, por ejemplo sus halogenuros, anhídridos, derivados tiólicos así como cetenas. Para métodos de transesterificación son apropiados también ésteres alcohólicos inferiores.

25 De por sí no corresponde no obstante ninguna im-

417147



portancia esencial al radical R_3 en la fórmula IV, dado que en el transcurso ulterior del procedimiento es separado de nuevo y ya no aparece en el producto final.

5 Además es posible poner en libertad de manera usual grupos hidroxil esterificados o esterificados del grupo hemiacetal. Así, por ejemplo, tal como arriba se ha descrito, pueden aislarse los correspondientes metiléteres, y tratarse éstos a continuación con ácido clorhídrico diluido (en agua/dioxano).

10 La preparación de algunos hemiacetales de esteroides está descrita en la memoria de patente francesa 1.334.968. En comparación con lo allí indicado, el procedimiento de acuerdo con el invento (I-IV) posee toda una serie de ventajas. Así, comprende un menor número de etapas de reacción y es utilizable para un margen más amplio de compuestos; por ejemplo, puede llevarse a cabo también en presencia de agrupaciones glicol.

15 Los compuestos de la fórmula general IV, igual que los compuestos que le siguen en el procedimiento, por ejemplo los de fórmula V y VI, se presentan en forma de mezclas de diastereoisómeros que no son capaces de cristalizar de modo suficiente, dado que en el hemiacetal cíclico se presenta un nuevo átomo de carbono asimétrico. Con el fin de evitar pérdidas de rendimiento, se renuncia por lo tanto en general al aislamiento de productos cristalinos, y en lugar

417147



de ello se aislan los productos brutos correspondientes.

La preparación de los compuestos de la fórmula general V a partir de los compuestos de la fórmula general IV se efectúa de acuerdo con métodos de por sí conocidos:

5 o bien por oxidación usual del grupo 3-hidroxi libre en medio desde alcalino o neutro hasta debilmente ácido y subsiguiente deshidrogenación, por ejemplo con cloranilo, o bien cuando en el anillo A ya se presenta el grupo 3-ceto libre, sólo por deshidrogenación, por ejemplo con cloranilo; 10 o bien cuando el grupo 3-ceto en el anillo A se presenta como enoléter (por ejemplo del tipo de 3-etoxi-3,5-androsta-dieno), también por deshidrogenación directa, por ejemplo con cloranilo o con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, para formar los correspondientes derivados 6-deshidro (V).

15 Para la oxidación de un grupo 3-hidroxi libre se pueden utilizar, entre otros, los métodos conocidos de acuerdo con Oppenauer (por ejemplo reacción con isopropilato de aluminio/ciclohexanona/tolueno) y de acuerdo con Sarett (por ejemplo CrO_3 /piridina), tal como se explican en "Steroid Reactions" de Carl Djerassi, Holden-Day Inc., San Francisco 20 1.963, páginas 89 y siguientes.

25 La deshidrogenación de la estructura, Δ^4 -3-cetona o de los enoléteres de correspondientes Δ^4 -3-cetonas para formar los correspondiente derivados 6-deshidro se efectua también de manera de por sí conocida ("Steroid Reactions"

417147



de Carl Djerassi, Holden-Day Inc., San Francisco 1.963, pá-
ginas 227 y siguientes) mediante cloranilo o 2,3-dicloro-5,6-
-diciano-1,4-benzoquinona en disolventes tales como, por ejem-
plo, ter-butanol, metanol, xileno, benceno, tolueno, dioxano,
5 alcohol amílico, éster etílico de ácido acético. Preferible-
mente se trabaja en disolventes hirviendo. El tratamiento
se efectúa preferiblemente mediante cromatografía de la so-
lución de reacción sobre óxido de aluminio. Naturalmente
es también posible llevar a cabo el tratamiento mediante in-
10 corporación por agitación de la solución de reacción en agua
y subsiguiente extracción con el mismo disolvente o con otro
diferente, y purificar de manera apropiada, a continuación,
el producto bruto después de haberlo aislado.

15 La preparación del ditioacetato VI a partir de
los compuestos de la fórmula general V se efectúa calentan-
do el esteroide, en ácido tioacético en calidad de disolven-
te, preferiblemente hasta la temperatura de ebullición.

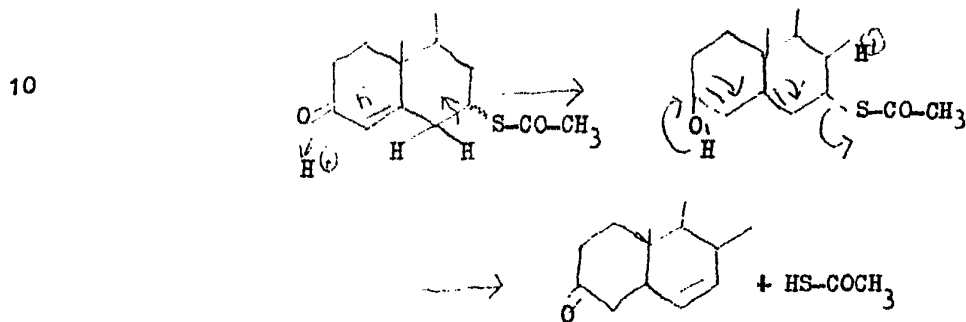
20 El procedimiento de acuerdo con el invento con-
siste además en que el ditioacetato VI así obtenido es oxida-
do en solución ácida con separación del grupo tioacetilo
del ciclo-hemiacetal para formar espironolactona VII.

25 No podía suponerse que fuera posible la oxida-
ción para formar la γ -lactona de ácido β -(3-ceto-7 α -acetyl-
tio-17 β -hidroxi-4-androsten-17 α -il)- propiónico VII en me-
dio ácido, ya que en estas condiciones debería contarse con

417147



5 una eliminación de ácido tioacético en posición 7 α . Dado que normalmente los Δ^4 -3-cetoesteroides son enolizados bajo la influencia de protones y el grupo acetilo situado en alilo en el enol así formado es accesible de modo especialmente fácil a una eliminación, se hubiera debido suponer en lugar de ello que, con separación de ácido tioacético, se favorecería la formación del sistema 3-ceto-4,6-dieno de modo correspondiente al siguiente mecanismo de reacción:



No obstante, de manera sorprendente, en la oxidación de acuerdo con el procedimiento del invento se conserva el grupo tioacetilo. Esto podría ser supuesto con tanta menor razón cuanto que en general los sustituyentes, unidos a través de un heteroátomo en posición 7 α en un 3-ceto-4-en-esteroide, son poco estables. Así, por ejemplo, de acuerdo con la experiencia, un grupo 7 α -acetoxi en tal esteroide es tan inestable que con frecuencia ya es eliminado en condiciones suavísimas, por ejemplo ya en una cromatografía sobre óxido de aluminio libre de álcalis, con formación del correspondiente 3-ceto-4,6-dieno (véase por ejemplo Hel-

20

25



417147

vetica Chimica Acta, volumen 38, página 387, 1955). Tal como es sabido, un grupo 7α -hidroxi de un 3-ceto-4-en-esteroide es separado tanto en medio ácido como también en medio alcalino con mucha facilidad con eliminación de H_2O y con formación de un doble enlace 6,7.

5 Ya que de los 7α -acetiltio- Δ^4 -3-ceto-esteroides es sabido que en medio alcalino desprenden ácido tioacético con formación del correspondiente 3-ceto-4,6-dieno (véase Journal of Organic Chemistry, volumen 26, página 3.922, 10 1961), como consecuencia de ello también era de esperar, en el caso de una reacción en el margen ácido, que los compuestos 7α -acetiltio se comportasen de manera análoga a los compuestos 7α -hidroxi y formasen el 3-ceto-4,6-dieno. No obstante, de modo sorprendente, en el caso presente se 15 conserva el grupo acetiltio en posición 7α .

La oxidación puede efectuarse en principio con todos los agentes oxidantes que en solución ácida oxidan aldehidos para formar ácidos u oxidan ciclohemiacetales para formar lactonas. Agentes oxidantes especialmente apropiados 20 son trióxido de cromo en solución ácida, especialmente en ácidos alcancarboxílicos inferiores, tales como los ácidos acético, propiónico o butírico en calidad de disolvente, o también ácido cromosulfúrico en acetona.

Otros agentes oxidantes que pueden utilizarse 25 para la reacción son, por ejemplo, ácido nítrico o ácido ni-

417147



5 trosos u óxidos de nitrógeno, especialmente tetróxido de di-
nitrógeno, y además hipohalogenitos, especialmente HOBr,
HOCl o N-bromosuccinimida o también N-clorosuccinimida en
solución ácida. Además, la oxidación puede llevarse a cabo
con solución ácida de permanganato, especialmente una solu-
ción de permanganato de potasio en ácido sulfúrico, o tam-
bién con utilización de per-ácidos, tales como, por ejemplo
ácido peracético, ácido perbenzoico, ácido meta-cloroperben-
zoico, ácido perftálico.

10 La oxidación se lleva a cabo en general en disol-
ventes orgánicos inertes, tales como ácido acético glacial,
anhídrido acético, acetona, dioxano, tetrahidrofurano, di-
metilsulfóxido, o en hidrocarburos clorados tales como clo-
ruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono. Even-
15 tualmente, la reacción puede efectuarse también en presencia
de agua. La adición de agua es ventajosa especialmente cuan-
do se utilizan en calidad de agente oxidante ácido nítrico,
ácido nitroso o permanganatos.

20 Las temperaturas de reacción oscilan en general
entre 0 y 80°C. Los tiempos de reacción, dependiendo del
agente oxidante y de la temperatura de reacción, se encuen-
tran entre 10 minutos y 48 horas. Los productos brutos ob-
tenidos después de una extracción efectuada de modo usual
son seguidamente purificados por cromatografía.

25 La 1,2-deshidrogenación de la γ -lactona de áci-

417147

21



do (3-ceto-7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-4-androsten-17(17 β -
-11)-propiónico puede efectuarse por vía química o por vía
biológica. En calidad de agentes de deshidrogenación quí-
micos son apropiados especialmente 2,3-dicloro-5,6-diciano-
5 -benzoquinona o dióxido de selenio. Cuando se utiliza 2,3-
-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona se trabaja convenientemen-
te en presencia de un disolvente con un punto de ebullición
de aproximadamente 30 a 150°C. En calidad de disolventes
son apropiados, por ejemplo: etanol, butanol, ter.butanol,
10 éster metílico de ácido ter.butilacético, éster metílico
de ácido acético, dioxano, ácido acético glacial, benceno,
tetrahidrofurano, acetona, etc. Es ventajoso añadir a la
mezcla de reacción pequeñas cantidades de nitrobenzono. Los
tiempos de reacción se encuentran entre 5 y 48 horas, depen-
15 diendo del disolvente utilizado y del material de partida
empleado. Convenientemente la reacción se lleva a cabo a
la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

Quando se utiliza dióxido de selenio en calidad
de agente de deshidrogenación son apropiados como disolven-
20 tes ter.butanol, éster etílico de ácido acético o alcohol
ter.amílico. La reacción puede ser acelerada mediante adi-
ción de pequeñas cantidades de ácido acético glacial. La
reacción se hace posible con buen rendimiento poniendo en
ebullición a reflujo la mezcla de reacción. La reacción
25 está terminada después de aproximadamente 12 a 48 horas.

417147



El selenio precipitado es separado y a partir del filtrado se aisla el producto de 1,2-deshidrogenación que se ha obtenido.

Para la 1,2-deshidrogenación microbiológica pueden utilizarse microorganismos que pertenecen por ejemplo a las siguientes familias:

Alternaria, Calonectria, Colletotrichum, Cylindrocarpon, Didymella, Fusarium, Ophiobolus, Septomyxa, Vermicularia; Micromonospora, Nocardia, Streptomyces; Alkaligenes, Bacillus, Corynebacterium, Mycobacterium, Protaminobacter, Pseudomonas. Son especialmente apropiados Bacillus Sphaericus var. fusiformis, Corynebacterium simplex y Fusarium solano.

Para la deshidrogenación, el material de partida es añadido a un cultivo sumergido del correspondiente microorganismo, que crece en una solución nutritiva apropiada a temperatura óptima y con intensa ventilación de acuerdo con los métodos usuales de la técnica de fermentación. En lugar de cultivos en crecimiento pueden utilizarse, permaneciendo por lo demás igual la técnica, suspensiones de los microorganismos en solución tampón. La reacción es vigilada mediante cromatografía y la solución de fermentación, después de haberse efectuado una reacción total del medio de partida, es extraída por ejemplo con cloroformo.

En comparación con el procedimiento conocido

417147



para la preparación de espironolactona (Véase Ehrhart /Rusching "Arzneimittel", páginas 953 y 1000 (1.968)) el presente procedimiento posee la ventaja de que para la preparación de ésta son necesarias menos etapas, se suprime el trabajar con el acetileno, que es difícil y peligroso de manipular, y además se obtiene espironolactona con rendimiento más alto.

EJEMPLO 1:

a) En un aparato con mecanismo agitador se introducen 5,6 litros de tetrahidrofurano. Se disuelven allí 225 g de androstenolona y se agregan 56,2 g de litio cortado en pequeños trozos. La mezcla es enfriada a 0°C, luego se añade gota a gota, introduciendo nitrógeno, en el espacio de una hora, una solución de 425 g. de etilenacetal de β -cloropropionaldehído en 560 ml de tetrahidrofurano. Se agita ulteriormente durante 3½ horas a 0°C, a continuación durante 9 horas a la temperatura ambiente. La mezcla es incorporada con agitación en 25 litros de agua helada, el precipitado resultante es filtrado con succión, sobre el filtro de succión es lavado ulteriormente con agua y es secado.

El producto bruto es reoristalizado en 2,2 litros de acetona. Rendimiento: 172 g. de etilenacetal de β -(3 β 17 β -dihidroxi-5-androsten-17 α -11)-propionaldehído.

Punto de fusión 180 - 182°C.



417147

b) 25 g. de litio metálico precortado a trozos finos en 2,5 litros de tetrahidrofurano absoluto fueron mezclados con 100 g de androstenolona y enfríados a -50°C . A -50°C se incorporaron gota a gota en el espacio de una hora 250 g de etilenacetal de β -bromopropionaldehído en 250 ml de tetrahidrofurano absoluto, bajo protección con $\text{CaCl}_2\text{-N}_2$. Durante una hora se agitó a -50°C . Luego se agitó sin enfriamiento durante 20 minutos, se eliminó litio metálico exprimiendo a través de lana de vidrio con N_2 en un recipiente de reserva. Luego se vertió en 12 litros de hielo- H_2O . El procedimiento fue filtrado con succión, lavado a neutralidad y secado en vacío.

A continuación el precipitado fue recristalizado en acetona.

Rendimiento: 83 g de etilenacetal de β -($3\beta, 17\beta$ -dihidroxi-5-androsten-17 α -11)-propionaldehído. Punto de fusión $180 - 182^{\circ}\text{C}$.

c) Análogamente al apartado a) se hacen reaccionar 40 g de androstenolona con etilenacetal de β -bromopropionaldehído para formar 38,3 g de etilenacetal de β -($3\beta, 17\beta$ -dihidroxi-5-androsten-17 α -11)-propionaldehído.

Punto de fusión $180 - 182^{\circ}\text{C}$ (en acetona); $(\alpha)_{\text{D}}^{20} - 66^{\circ}$ (en CHCl_3).

EJEMPLO 2:

Del modo descrito en el Ejemplo 1 a) se hacen



417147

reaccionar 20 g de androstenolona con dietilmercaptopal de β -cloropropionaldehído para formar 12 g de dietilmercaptopal de β -(3 β ,17 β -dihidroxi-5-androsten-17 α -il)-propionaldehído.

Puntode fusión doble 67 - 72°C y 102 - 110°C

5 (en acetona).

EJEMPLO 3:

Tal como se ha descrito en el Ejemplo 1 a), se hacen reaccionar 5 g de 3-pirrolidino-3,5-androstadien-17-ona con dimetilacetal de β -bromopropionaldehído, obteniéndose 4,8 g de dimetilacetal de β -(3-pirrolidino-17 β -hidroxi-3,5-androstadien-17 α -il)-propionaldehído.

10

EJEMPLO 4:

De acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 1 a) se hacen reaccionar 5 g de 3-etilendioxi-4,6-androstadien-17-ona para formar 3,4 g de etilenacetal de β -(3-etilendioxi-17 β -hidroxi-4,6-androstadien-17 α -il)-propionaldehído.

15

EJEMPLO 5:

De modo análogo al Ejemplo 1 b) se hacen reaccionar 5 g de 3-etoxi-3,5-androstadien-17-ona para formar 2,5 g de etilenacetal de β -(3-etoxi-17 β -hidroxi-3,5-androstadien-17 α -il)-propionaldehído.

20

EJEMPLO 6:

1 g de etilenacetal de β -(3 β ,17 β -dihidroxi-5-androsten-17 α -il)-propionaldehído son suspendidos en 31

25

417147



g de metanol y son enfriados a 0°C. Luego se añaden 4,2 ml. de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se agita durante 4 minutos. La solución transparente es vertida en 300 ml. de agua y luego es extraída con cloroformo. El extracto es lavado con agua, secado y concentrado por evaporación hasta sequedad. El ciclohemiacetal-metilglicósido de β -(3 β ,17 β -dihidroxi-5-androsten-17 α -il)-propionaldehido formado es recrystalizado en metanol. (Punto de fusión 100 - 114°C variando dependiendo del grado de pureza) o es empleado ulteriormente como producto bruto.

EJEMPLO 7:

De modo análogo al Ejemplo 6 se hacen reaccionar 2 g de dimetilacetal de β -(3-pirrolidino-17 β -hidroxi-3,5-androstadien-17 α -il)-propionaldehido con ácido clorhídrico metanólico, llevándose a cabo la reacción a la temperatura de ebullición. Después de recrystalización en éter se obtienen 1,2 g. de ciclohemiacetal-metilglicósido de β -(3-oeto-17 β -hidroxi-4-androsten-17 α -il)-propionaldehido de punto de fusión 108-110°C; $(\lambda)_D^{20} + 91^\circ$ (en cloroformo); $\lambda_{max} = 241 \mu$ $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 469$

EJEMPLO 8:

0,5 g. de etilenacetal de β -(3 β ,17 β -dihidroxi-5-androsten-17 α -il)-propionaldehido son disueltos en 8 ml de dioxano y 8 ml de metanol, son mezclados con 2 ml. de ácido clorhídrico concentrado y dejados reposar a la tem-



417147

5 temperatura ambiente durante 40 minutos. Después de tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 6 se obtienen 280 mg. de ciclohemiacetal-metilglicósido de β -(3 β ,17 β -dihidroxi-5-androsten-17 α -il)-propionaldehido de punto de fusión 98 - 112°C.

EJEMPLO 9:

10 500 mg. de etilenacetal de β (3 β ,17 β -dihidroxi-5-androsten-17 α -il)-propionaldehido son disueltos en 20 ml de metanol, mezclados con 25 mg de ácido oxálico y puestos en ebullición a reflujo durante 2½ horas. Después de efectuar el tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 6 se obtiene ciclohemiacetal-metilglicósido de β -(3 β ,17 β -dihidroxi-5-androsten-17 α -il)-propionaldehido de punto de fusión 98 - 107°C.

EJEMPLO 10:

15 500 mg de etilenacetal de β -(3 β ,17 β -dihidroxi-5-androsten-17 α -il) y 10 ml de dioxano son mezclados con 25 mg de ácido oxálico y son puestos en ebullición a reflujo durante 27 horas. Después de un tratamiento tal como se indica en el Ejemplo 6 se obtienen 160 mg de ciclohemiacetal-metilglicósido de β -(3 β ,17 β -dihidroxi-5-androsten-17 α -il)-propionaldehido de punto de fusión 106 - 120°C.

EJEMPLO 11:

25 Una suspensión de 500 mg de etilenacetal de

417147



5

β -(3 β ,17 β -dihidroxi-5-androsten-17 α -il)-propionaldehido en 20 ml de metanol es mezclada con 25 mg de ácido para-toluensulfónico y es agitada durante 1 hora a la temperatura ambiente. Luego, tal como se indica en el Ejemplo 6, se somete a tratamiento y el producto bruto se cromatografía sobre 30 g de óxido de aluminio básico. El ciclohemiacetal-metilglicósido de β -(3 β ,17 β -dihidroxi-5-androsten-17 α -il)-propionaldehido es eluido con benceno/cloroformo 9 : 1 y es recristalizado en metanol. Punto de fusión 93 - 101°C.

10

EJEMPLO 12:

15

500 mg de etilenacetal de β -(3 β ,17 β -dihidroxi-5-androsten-17 α -il)-propionaldehido en 20 ml de metanol son mezclados con 25 mg. de dióxido de selenio y puestos en ebullición a reflujo durante 27 horas. Después de tratamiento y cromatografía como en el precedente Ejemplo se obtienen 90 mg de ciclohemiacetal-metilglicósido de β -(3 β ,17 β -dihidroxi-5-androsten-17 α -il)propionaldehido de punto de fusión 105 113°C.

20

EJEMPLO 13:

25

2 g. de dimetilacetal de β -(3-pirrolidino-17 β -hidroxi-3,5-androstadien-17 α -il)-propionaldehido son disueltos en dioxano absoluto, mezclados con 35 ml. de ácido clorhídrico al 10% y calentados a ebullición durante 3 horas. Después de recristalización en éter del ciclohemiacetal de β -(3-ceto-17 β -hidroxi-4-androsten-17 α -il)-propionaldehido obtenido:

417147



Punto de fusión doble 161 y 190°C; $(\alpha)_D^{20} + 30^\circ$ en dioxano;
 $\lambda_{\max} 241 \text{ m}\mu$, $E_{1\text{ cm}}^{1\%} 470$.

EJEMPLO 14:

5 Análogamente el Ejemplo 13 se hacen reaccionar
3 g de etilenoacetal de β -(3-etilendioxi-17 β -hidroxi-4,6-an-
drostadien-17 α -il)-propionaldehído para formar 2,1 g de
ciclohemiacetal de β -(3-ceto-17 β -hidroxi-4,6-androstadien-
-17 α -il)-propionaldehído, llevándose a cabo la reacción a
la temperatura de ebullición. Después de recristalización
10 en éter/éter de petróleo:

Punto de fusión 163-165°C; $(\alpha)_D^{20} + 1^\circ$ (en clo-
roformo); $\lambda_{\max} 283,5 \text{ m}\mu$, $E_{1\text{ cm}}^{1\%} 731$.

EJEMPLO 15:

15 500 mg de ciclohemiacetal de β -(3-ceto-17 β -hi-
droxi-4-androsten-17 α -il)-propionaldehído son mezclados
con 2,5 ml de piridina y 2,5 ml de anhídrido de ácido acé-
tico y son agitados durante 16 horas a 25°C. A continuación
se vierte sobre 50 ml. de agua, se extrae con cloruro de
metileno, el extracto es extraído por agitación dos veces
20 con 20 ml. de solución saturada de sal común, secado sobre
sulfato de sodio, separado por filtración y concentrado por
evaporación en vacío a 50°C hasta sequedad. De este modo
se obtienen 400 mg. de ciclohemiacetal-1-acetato de 3-(3'-
-ceto-17' β -hidroxi-4'-androsten-17' α -il)-propionaldehído
25 en forma de residuo amorfo.

417147



IR: Bandas de acetato entre 1220 y 1270 cm^{-1} ; ninguna banda a 3400 cm^{-1} (lactol - OH).

EJEMPLO 16:

175 g de ciclohemiacetal-metilglicósido de

5 β -(3 β ,17 β -dihidroxi-5-androsten-17 α -il)-propionaldehido son disueltos en 4 litros de benceno. Para la eliminación del agua eventualmente presente se separan por destilación desde la solución 400 ml., luego se agregan 1,4 litros de acetona y 180 g. de ter.butilato de aluminio y la mezcla es

10 puesta en ebullición a reflujo durante 10 horas. Después de terminación del tiempo de puesta en ebullición la mezcla es mezclada con una solución de 180 ml de ácido acético en 1,4 litros de agua. Se agita durante 30 minutos, luego se deja sedimentar y la capa acuosa se separa en el embudo se-

15 parador. La capa en benceno es lavada todavía tres veces más con agua, luego es secada y concentrada hasta residuo. El producto bruto amorfo (ciclohemiacetal-metilglicósido de β -(3-ceto-17 β -hidroxi-4-androsten-17 α -il)-propionaldehido) es empleado sin purificación adicional para la deshidrogenación (según el Ejemplo 17). UV: $\lambda_{\text{max}} = 240 \text{ m}\mu$ (CH_3OH), E ~ 15.000.

20

EJEMPLO 17:

181 g de ciclohemiacetal-metilglicósido de β -(3-ceto-17 β -hidroxi-4-androsten-17 α -il)-propionaldehido obtenido de acuerdo con el Ejemplo 16 y 149 g de cloranilo en

25

417147



7,8 litros de metanol son puestos en ebullición a reflujo durante $2\frac{1}{2}$ horas. A continuación el disolvente es separado por destilación en vacío, el residuo de la concentración por evaporación es recogido en benceno y es vertido sobre una columna de 3,6 kg. de óxido de aluminio. La columna es eluída con benceno, cambiándose, especialmente al comienzo, con frecuencia la carga previa. Las fracciones de eluato individuales son investigadas por cromatografía en capa delgada, luego las fracciones que contienen esteroide son reunidas y concentradas hasta residuo. El residuo bruto así obtenido (ciclohemiacetal-metilglicósido de β -(3-ceto-17 β -hidroxi-4,6-androstadien-17 α -il)-propionaldehido) es empleado sin purificación adicional para la preparación del ciclohemiacetal-1-tioacetato de 3-(3'-ceto-7 α -tioacetil-17' β -hidroxi-4'-androsten-17' α -il)-propionaldehido (Ejemplo 18).

UV: $\lambda_{\max} = 285 \text{ m}\mu$ (CH_3OH), $E \sim 19.000$.

EJEMPLO 18:

115 g de ciclohemiacetal-metilglicósido de β -(3-ceto-17 β -hidroxi-4,6-androstadien-17 α -il)-propionaldehido y 782 de ácido tioacético son puestos en ebullición a reflujo conjuntamente durante 30 minutos. El ácido tioacético en exceso es separado por destilación en vacío y el residuo de concentración por evaporación es liberado en todo lo posible de ácido tioacético mediante largo mantenimiento en vacío.

417147

21



El residuo amorfo (ciclohemiacetal-1-tioacetato de 3-(3'-ceto-7' α -tioacetil-17' β -hidroxi-4'-androgen-17' α -il)-propionaldehido es empleado sin purificación adicional para la oxidación (Ejemplo 20).

5

Rendimiento: 142 g.

UV: λ_{\max} = 238 - 240 m μ (CH₃OH), E₁ ~ 17000

IR: 1090 - 1140 cm⁻¹

EJEMPLO 19

10

400 mg de ciclohemiacetal-1-acetato de 3-(3'-ceto-17' β -hidroxi-4'-androgen-17' α -il)-propionaldehido son mezclados con 0,4 ml de ácido tioacético y son agitados a la temperatura ambiente durante 4 horas. La mezola de reacción es vertida en 20 cm³ de solución acuosa de bicarbonato de sodio, es extraída con cloruro de metileno, el extracto es lavado con solución saturada de sal común, es secado sobre sulfato de sodio y concentrado por evaporación en vacío a 50°C hasta sequedad. Se obtienen 400 mg. de ciclohemiacetal-1-tioacetato de 3-(3'-ceto-7' α -tioacetil-17' β -hidroxi-4'-androgen-17' α -il)-propionaldehido amorfo.

15

20

EJEMPLO 20:

1 g. de ciclohemiacetal-1-tioacetato de 3-(3'-ceto-7' α -acetiltio-17' β -hidroxi-4'-androgen-17' α -il)-propionaldehido es disuelto en 40 ml de acetona y es mezclado bajo agitación a 10°C, gota a gota, con una solución de 0,7 g. de trióxido de cromo en 0,78 ml. de ácido sulfúrico con-

25

417147



5 centrado y 2 ml. de agua. Después de agitar durante una hora a la temperatura ambiente se añade de nuevo la misma cantidad de solución de trióxido de cromo. Se agita durante una hora más, se vierte en 350 ml. de agua, se separa por filtración la γ -lactona de ácido β -(3-ceto-7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-4-androsten-17 α -il)-propiónico y se la purifica por cromatografía sobre 25 g de gel de sílice (elución con benceno/cloroformo 7:3) y recristalización en éter.

10 Punto de fusión 208-209°C.;
 $\lambda_{\text{max}} = 237,5 \text{ m}\mu$ $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 493$.
 Rendimiento: 250 mg.

EJEMPLO 21:

15 2,76 g de γ -lactona de ácido β -(3-ceto-7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-4-androsten-17 α -il)-propiónico son puestos en ebullición a reflujo durante 8 horas en 110 ml. de dioxano con 2,91 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-parabenzquinona. Se trata con cloroformo y con agua y se cromatografía el producto bruto sobre 120 g. de gel de sílice. Con benceno/cloroformo 1:2 se eluye la γ -lactona de ácido β -(3-ceto-7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-1,4-androstadien-17 α -il)-propiónico
 20 y se recristaliza en benceno/éter de petróleo.

25 Punto de fusión doble 133 y 196°C;
 $(\alpha)_D^{22} = -32^\circ$ (en cloroformo);
 $\lambda_{\text{max}} = 239 \text{ m}\mu$; $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 410$

417147



Esta solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 28 de Julio de 1972, bajo el número P 22 37 143.3, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre la Propiedad Industrial.

5

REIVINDICACIONES

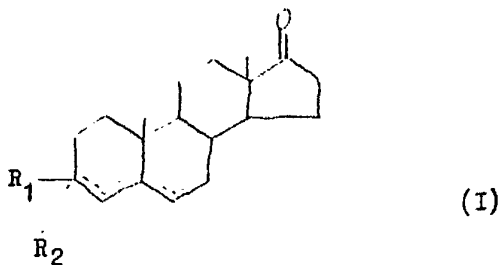
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de γ -lactona de ácido β -(3-ceto-7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-4-androsten-17 α -il)-propiónico y su derivado 1-deshidro, caracterizado porque se hacen reaccionar 17-cetoesteroides de la fórmula general I

15

20



25

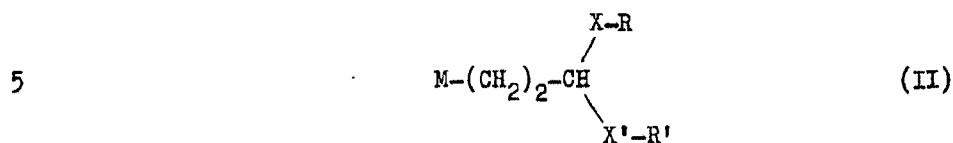
en la que R₁ significa OH, O-acilo, O-alcoholo u O-arilo y

22-JUN-73

417147



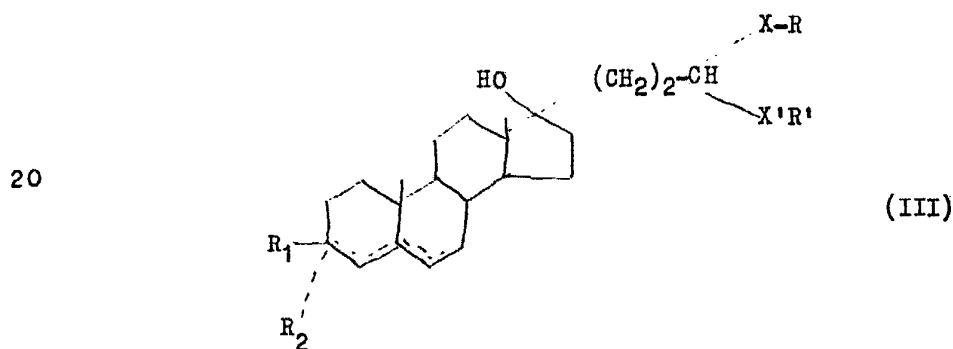
R_2 es hidrógeno o en que R_1 y R_2 conjuntamente significan un radical cetal, hemitioacetal, tioacetal, enamina, enoléster o enoléster, con un derivado organometálico producido "in situ" de la fórmula II



en donde X y X' pueden ser iguales o diferentes y significan un átomo de oxígeno o de azufre, M significa un átomo de metal alcalino, y R y R' pueden ser iguales o diferentes y significan un radical hidrocarbonado con 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 10 átomos de carbono, en donde R y R' pueden también estar unidos entre sí, de modo que forman conjuntamente con los átomos X y X' y el grupo CH un anillo, en cuyo caso R y R' contienen preferiblemente 2 a 6 átomos de carbono; y el γ -hidroxi-acetal, -hemitioacetal o -tioacetal obtenido de la fórmula general III

10

15



en la que R_1 significa OH, O-alcohilo u O-arilo y R_2 es hidrógeno y R_1 y R_2 conjuntamente así como X, X', R y R'

25



22-JUN-73

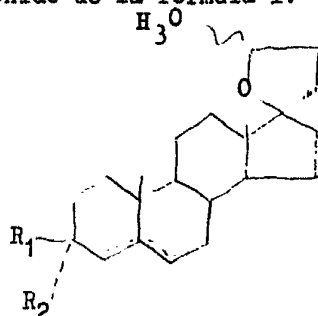
417147

21



73

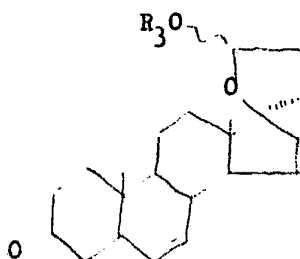
poseen los significados arriba indicados, es sometido a sol
vólisis de acuerdo con métodos de por sí conocidos; así co-
mo en los hemiacetales de esteroide así obtenidos se este-
rifica de modo simultáneo o a continuación el grupo hidroxi
que eventualmente se encuentra en el grupo hemiacetal; el
compuesto así obtenido de la fórmula IV



(IV)

en donde R₁ significa OH y R₂ significa hidrógeno, o R₁ y
R₂ conjuntamente significan O, R₃ significa acilo, acetil-
tio o alcoholo, es transformado de acuerdo con métodos de
por sí conocidos, por oxidación usual del grupo 3-hidroxi
libre y deshidrogenación o-cuando en el anillo A ya existe
el grupo 3-ceto- sólo por deshidrogenación, para formar los
correspondientes derivados 6-deshidro de la fórmula general

V



(V)

en donde R₃ posee los significados arriba citados; éstos

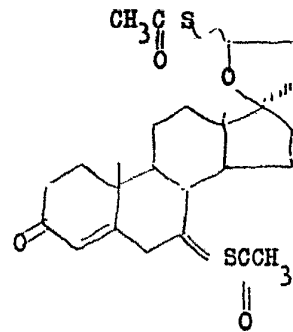
22-JUN-73



417147

se hacen reaccionar a continuación con ácido tioacético;
y el ditioacetato así obtenido de la fórmula VI

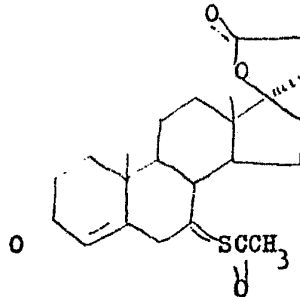
5



(VI)

10

es oxidado en solución ácida para formar la correspondiente γ -lactona de la fórmula VII



(VII)

15

y eventualmente a continuación se introduce un doble enlace en posición 1,2 de manera de por sí conocida por deshidrogenación química o microbiológica.

20

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a,
caracterizado porque se hace reaccionar androstenolona con etilenacetal de β -litiopropionaldehído producido "in situ"; el γ -hidroxiacetal así obtenido es sometido a solvólisis con ácido clorhídrico metanólico; en el producto intermedio obtenido se oxida el grupo 3-hidroxi de acuerdo con Oppenauer; se deshidrogena el compuesto ceto; con el compuesto de 4,6-

25

