



C/L.

MEMORIA DESCRIPTIVA

para una patente de invención, por veinte años, por: " Procedimiento para la obtención de androsteronas respectivamente androstandioles " a favor de la r. s. Pfeilring Werke A. G., residente en Berlin - Charlottenburg - Salzuffer, 16.-

=====  
=====

El presente invento se refiere a compuestos de hidrogenación de la serie ciclopentano-polihidro-fenantreno y más especialmente a hidroxicompuestos, saturados y sin saturar, de dicha serie, y a un método para producirlos.

5 Un objeto del presente invento es la transformación de diquetonas, saturadas y sin saturar, de la serie ciclopentano-polihidro-fenantreno, las llamadas androstandiona y androstendiona o sus isómeros, de la fórmula general  $C_{19}H_mO_2$  en la que m es igual a 28 o 26, en las correspondientes hidroxiquetonas saturadas, las llama  
10 das androstanolonas, de la fórmula general  $C_{19}H_{30}O_2$ . Esta transformación se efectúa sometiendo la materia de partida a la acción de agentes de hidrogenación en condiciones tales que sólo un grupo quetónico de las diquetonas sea reducido al grupo alcoholico secundario



dario, mientras que la ligazón doble de carbono a carbono, cuando esté presente en la molécula de la materia de partida, es saturada.

Agentes de hidrogenación y condiciones convenientes son, por ejemplo, el hidrógeno catalíticamente activado en presencia de catalizadores de acción relativamente débil y/o temperaturas relativamente bajas. Conviene también, para producir androstanolonas, proporcionar la cantidad de hidrógeno empleada en la reducción de tal manera que para reducir la androstandiona se lleve a la reacción esencialmente 1 mol de hidrógeno solamente, y para reducir la androstendiona, solamente 2 mols de hidrógeno.

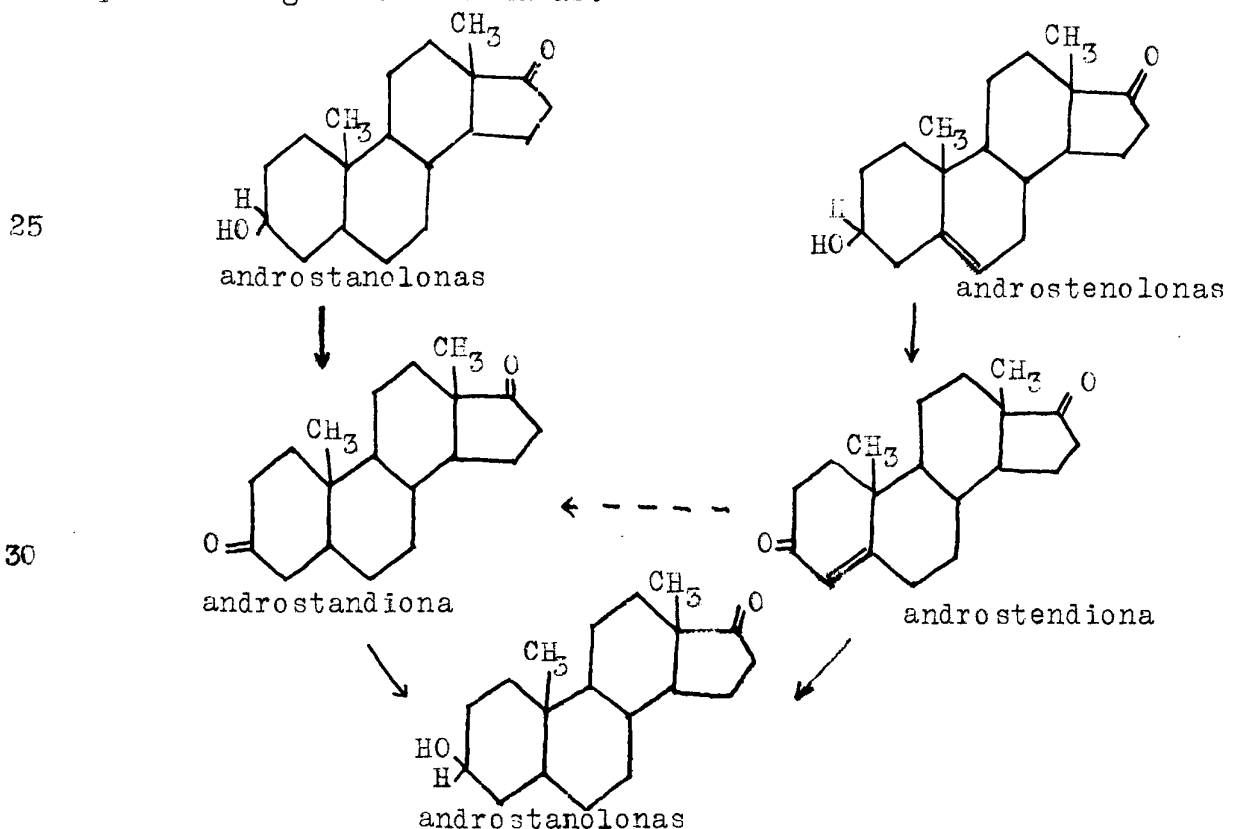
Al cambiar la diquetonas saturadas y sin saturar por hidrogenación en las hidroxiquetonas saturadas hay que tener en cuenta la posibilidad de que se formen varias modificaciones isoméricas y que la relación en que se obtienen las distintas formas isoméricas, depende ella misma de los métodos de reducción y de la concentración de iones de hidrógeno en la solución reductora. De acuerdo con la ley de Auwers y Skita son principalmente las trans-modificaciones las que se forman por la hidrogenación en un medio neutral y alcalino, mientras que, en solución ácida, se obtienen las cis-modificaciones.

La materia de partida, es decir, las diquetonas saturadas y sin saturar androstandiona y androstendiona o sus isómeros, empleadas para realizar este proceso de hidrogenación, podrán obtenerse de la manera que se desee, por ejemplo, mediante la oxidación de hidroxiquetonas saturadas o no de la fórmula general  $C_{19}H_mO_2$ , en la que m es igual a 30 o 28. Dicha oxidación podrá llevarse a cabo del modo corriente, por ejemplo, con ácido crómico a temperatura ordinaria, y la ligazón doble de carbono a carbono, cuando esté presente en la molécula de la materia de partida, podrá protegerse de manera intermedia contra la oxidación mediante la adición de halógeno o haluro de hidrógeno, pudiéndose emplear, sin embargo, otros oxidantes conocidos por los técnicos del ramo, como el óxido de cobre u otras materias análogas.



El progreso que representa el cambiar por hidrogenación di-  
chas androstandionas saturadas y sin saturar en las correspondien-  
tes androstanolonas saturadas estriba en que se pueden obtener hi-  
droxiquetonas que poseen propiedades fisiológicas valiosas, seme-  
jantes o iguales a las de las hormonas sexuales masculinas. Así,  
por ejemplo, al cambiar por oxidación las hidroxiquetonas, satura-  
das y sin saturar, de la transmodificación, por ejemplo, la llama-  
da trans-androsterona y la dehidroandrosterona, en las correspon-  
dientes diquetonas androstandiona y androstendiona, y al cambiar  
por hidrogenación en un medio ácido dichas diquetonas en la hidro-  
xiquetona saturada de la cis-modificación, la llamada epi-androsta-  
nolona o androsterona, compuestos de la serie ciclopentano-polihi-  
dro-fenantreno fácilmente disponibles sintéticamente y de muy baja  
actividad fisiológica de 1.4 mg o 0.6 mg respectivamente por uni-  
dad capón, quedan transformados en la androsterona de la hormona  
sexual masculina natural de gran actividad fisiológica, o sea 0.2  
mg por unidad capón. Hasta ahora, este producto solo ha podido obte-  
nerse con dificultad mediante la extracción de la orina de indivi-  
duos masculinos.

El proceso arriba descrito podrá ilustrarse, por ejemplo,  
por las siguientes fórmulas:





Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar el proceso arriba indicado, el cual, sin embargo, no queda limitado a los mismos.

E j e m p l o 1º:  
- - - - -

5                    4 gramos de trans-androsterona obtenida según Ruzicka (Helv. chim. act., tomo 17, páginas 1389 y 1395, 1934) se disuelven en 400 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial, se tratan con la cantidad de ácido crómico correspondiente a 1.5 átomos de oxígeno, y se dejan reposar durante 1 día a la temperatura de la sala. Luego se evapora  
10 la disolución hasta que la cristalización empiece, y la diquetona androstandiona es precipitada del residuo con agua. Se purifica mediante la cristalización en alcohol; punto de fusión 129° C.

                  0.5 gramos de negro de platino es previamente reducido con hidrógeno en 25 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial a la temperatura de  
15 50-60° C y se mezcla con una disolución de 1.5 gramos de androstandiona en 50 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial, a la que se han añadido 1.2 cm<sup>3</sup> de ácido hidrobromico acuoso al 48 %. Se deja efectuarse la reducción en ambiente de hidrógeno a 70-75° C, la cual se termina después de absorbida 1 mol de hidrógeno. El conjunto se vierte  
20 en agua, el producto separado es absorbido en éter, el éter es lavado con álcali diluido y después del secado se elimina el disolvente por evaporación. La sustancia es purificada de la trans-androsterona producida simultáneamente en pequeña cantidad, mediante la precipitación de esta sustancia con una saponina como la digitonina. Recristalizado en alcohol diluido, el producto final se funde  
25 a la temperatura de 178° C. La unidad en la prueba de cresta de capón, evaluada según el método de Schoeller y Gehrke, Wiener Archiv f. innere Medizin, 21, 328, 1931, asciende a 150 - 200.γ.

                  En lugar de realizar la hidrogenación en ácido acético  
30 glacial como disolvente a la temperatura de 70 - 75° C podrá hidrogenarse la androstandiona en disolución alcohólica a la temperatura de 50 - 60° C.



E j e m p l o 2º:

A una disolución de 2.9 gramos de dehidro-androsterona en 100 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial se añaden consecutivamente con la agitación y el enfriamiento una disolución de 1.6 gramos de bromo en 30 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial y una disolución de 0.732 gramos de anhídrido crómico en 40 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial. Después de dejar reposar durante la noche se añaden 20 gramos de zinc, y se agita el conjunto durante 10 minutos a 100° C, se deja enfriar rápidamente y se vierte en agua. El producto separado es absorbido en éter y lavado con lejía de sosa cáustica diluída. Evaporado el éter queda la androstendiona, que es recristalizada en alcohol diluído. Punto de fusión 163° C.

Una disolución de 1.5 gramos de androstendiona en 50 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial, después de añadir 0.5 gramos de negro de platino, es tratada a la temperatura de la sala con hidrógeno, cesando la reacción después de añadir 1 mol de hidrógeno con la saturación de la ligazón doble.

Ahora se añaden a la mezcla de la reacción 25 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial con 1 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico concentrado, y una nueva hidrogenación tiene lugar a 70 - 75° C. Después de la absorción de otra mol de hidrógeno se efectúa la misma elaboración que en el ejemplo 1º y se obtiene el mismo producto final.

E j e m p l o 3º:

0.5 gramos de óxido de platino se deduce previamente en 25 cm<sup>3</sup> de alcohol etílico. A esta disolución se añade una mezcla de 60 cm<sup>3</sup> de alcohol etílico que contiene 0.7 gramos de sodio y 2.88 gramos de androstandiona preparada, por ejemplo, a base de androsterona según Butenandt, Zeitschrift für physiologische Chemie 229, página 189 (1934). Las disoluciones combinadas son agitadas, sacudiéndolas, con hidrógeno a la temperatura de la sala, hasta que se haya absorbido 1 mol de hidrógeno. Luego se elimina el catalizador por la filtración y la disolución filtrada es vertida en agua,



el precipitado es absorbido en éter, la disolución etérea es secada y el éter es evaporado. El residuo es recristalizado en alcohol de 90 %, obteniéndose así 2.5 gramos de trans-androsterona con punto de fusión en 171 - 172° C.

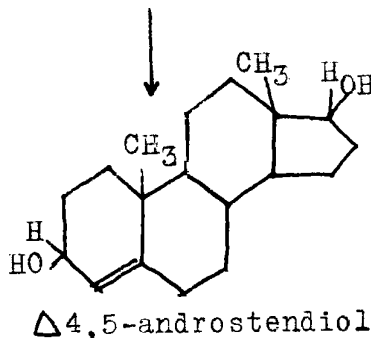
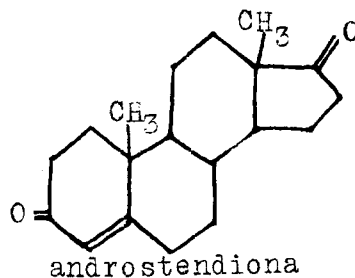
5 Otro objeto del presente invento es la transformación de diquetonas sin saturar de la serie ciclopentano-polihidro-fenantreno, la llamada androstendiona o sus isómeros, de la fórmula general  $C_{19}H_{26}O_2$ , en dialcoholes no saturados, los llamados  $\Delta$  4.5-androstendioles o sus isómeros, de la fórmula general  $C_{19}H_{30}O_2$ . Para efectuar esta transformación se somete la materia de partida a la acción de agentes de hidrogenación y a condiciones de hidrogenación que den lugar a la hidrogenación de los dos grupos quetónicos solamente, dejando sin atacar la doble ligazón de carbono a carbono presente en la molécula de dicha materia de partida.

15 Como agentes de hidrogenación convenientes pueden citarse los alcoholatos de metales, como alcoholatos de aluminio, etc.

El progreso conseguido por el procedimiento de hidrogenación objeto de este invento consiste en que se obtienen dialcoholes no saturados que son de gran valor y que pueden servir, por ejemplo, de productos intermedios para la producción de sustancias fisiológicamente activas y que tienen propiedades semejantes o iguales a las de las hormonas sexuales masculinas.

25 El proceso de la hidrogenación de androstendionas y su transformación en los correspondientes androstendioles podrá ilustrarse por las siguientes fórmulas:

(Vease la formula completa en la página siguiente)



5

El siguiente ejemplo servirá para ilustrar el proceso arriba descrito, pero sin que éste quede limitado a dicho ejemplo:

Ejemplo 4º:

10

Una disolución de 3.4 gramos de androstendiona y 4.7 gramos de isopropilato de aluminio en 100 cm<sup>3</sup> de alcohol isopropílico absoluto es calentada hasta la ebullición, separándose en el curso de siete horas 70 cm<sup>3</sup> de una mezcla de alcohol isopropílico y acetona mediante la destilación fraccionada. Después de enfriar la disolución de la reacción se añaden 70 cm<sup>3</sup> de alcohol isopropílico absoluto y se separan otros 30 cm<sup>3</sup> del disolvente por la destilación. La cantidad de acetona formada es determinada por la reacción con hidroxil-amino-hidrocloruro y efectuándose el análisis volumétrico del ácido clorhídrico así librado. Se encuentra más del 90 % de la cantidad teórica de acetona.

20

La mezcla de la reacción, después de enfriada, se vierte en ácido clorhídrico glacial diluído y después de dejarla reposar durante dos horas se hace la extracción con éter. Al evaporar el éter se obtiene una mezcla de dialcoholes no saturados con punto de fusión de 150 - 155° C en rendimiento aproximadamente cuantitativa; de ella pueden separarse mediante la digitonina dos dialcoholes/saturados e isoméricos.

25

Otro objeto del presente invento es la transformación de diquetonas - saturadas y sin saturar de la serie ciclopentano-polihidro-fenantreno, las llamadas androstandionas y androstendio-

30



nas o sus isómeros, de la fórmula general  $C_{19}H_mO_2$ , en la que  $m$  es igual a 28 o 26, en los correspondientes dialcoholes saturados, los llamados androstandioles o sus isómeros, de la fórmula general  $C_{19}H_{32}O_2$ . Esta transformación se efectúa sometiendo la materia de partida a la acción tanto de agentes como de condiciones de hidrogenación que produzcan la hidrogenación no sólo de los dos grupos quetónicos sino de la ligazón doble de carbono a carbono cuando esté presente en la molécula de la materia de partida.

Como agentes y condiciones de hidrogenación convenientes pueden citarse hidrógeno catalíticamente activado en presencia de catalizadores de acción relativamente fuerte y/o temperaturas relativamente más altas de hidrogenación; también se ha comprobado como útil el empleo de hidrógeno en estado naciente, en condiciones convenientes.

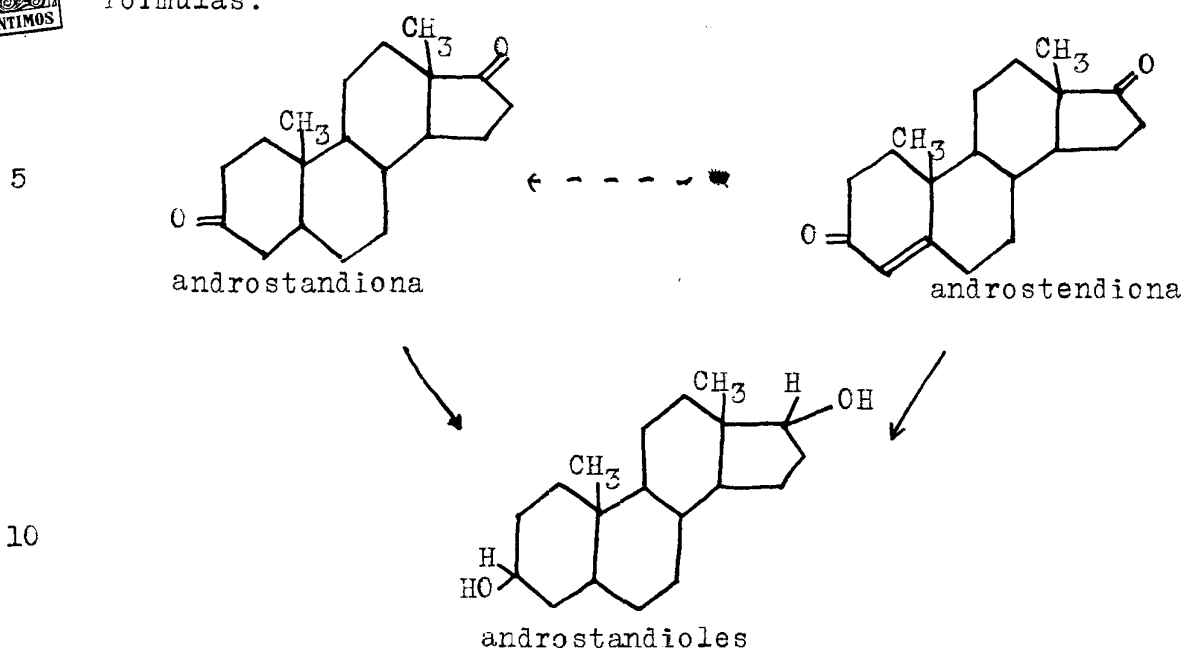
Al cambiar las diquetonas saturadas y sin saturar, mediante la hidrogenación, en los dialcoholes saturados, hay que tener en cuenta la posibilidad de formarse varias modificaciones isoméricas y que la relación o proporción en que se obtengan las distintas formas isoméricas, depende ella misma de los métodos de reducción y de la concentración de iones de hidrógeno en la disolución reductora. De acuerdo con la ley de Auwers y Skita se forman por la hidrogenación en un medio neutro y alcalino principalmente las trans-modificaciones, mientras que en disolución ácida se obtienen las cis-modificaciones.

El progreso<sup>conseguido</sup>/por este procedimiento de hidrogenación consiste en que se obtienen dialcoholes saturados de gran valor de los que pueden elaborarse sustancias de gran actividad fisiológica semejante a la de las hormonas sexuales masculinas o que ellos mismos demuestran una actividad fisiológica notable, como el cis-androstandiol, cuya actividad es tres o cuatro veces la de la androsterona de la hormona sexual masculina.

Dicho proceso de cambiar por hidrogenación las diquetonas saturadas o no en los correspondientes dialcoholes saturados,



conforme al presente invento, puede ilustrarse por las siguientes fórmulas:



Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar el procedimiento arriba indicado, sin que éste quede limitado a los mismos:

15 E j e m p l o 5º:

20 1 gramo de androstandiona es disuelto en 200 cm<sup>3</sup> de alcohol. A esta disolución se añaden en porciones 2 gramos de sodio metálico; después de disuelto el sodio se vierte la disolución alcohólica en agua y se hace la extracción con éter. Evaporado el éter se obtiene un residuo que puede librarse de la materia de partida que no haya reaccionado o sólo incompletamente, mediante una disolución de semicarbazida o análoga. Al purificarse el residuo con alcohol se obtiene un producto cristalizado con punto de fusión de 160 - 162º C, que constituye un trans-androstandiol.

25 E j e m p l o 6º:

30 1 gramo de androstandiona es hidrogenado en una mezcla de 40 cm<sup>3</sup> de alcohol y 1.3 gramos de ácido sulfúrico concentrado en presencia de 0.5 gramos de óxido de platino, hasta que no se absorba más hidrógeno. Se separa el catalizador por la filtración, la disolución filtrada es lavada con agua, y el precipitado es absor-



bido en éter. La disolución etérea es lavada con una disolución de hidróxido de sodio y es evaporada hasta la sequedad. Al recristalizar el residuo en alcohol diluído se obtiene un dialcohol saturado con punto de fusión en 219° C, que constituye un cis-androstandiol.

5 E j e m p l o 7°:  
- - - - -

10 1 gramo de androstendiona es calentado con 40 gramos de decahidronaftalina y 0.5 gramos de un catalizador de níquel en silicagel en una atmósfera de hidrógeno y a presión elevada hasta 200° C. Después de separar el catalizador por la filtración y la decahidronaftalina por destilación queda un residuo que se compone de una mezcla de androstandioles. Al cristalizar en alcohol diluído se obtienen agujas incoloras que van fundiéndose a la temperatura de aproximadamente 160° C.

15 Se comprenderá que los técnicos del ramo pueden introducir varias modificaciones y cambios en las condiciones de reacción, etc. de acuerdo con los principios expuestos en esta descripción y en las adjuntas reivindicaciones.

- - - - -



N O T A. -  
=====

La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones:

5 1.- Procedimiento para producir compuestos de hidrogenación de la serie ciclopentano-polihidro-fenantreno, caracterizado porque se someten diquetonas de dicha serie con la fórmula general  $C_{19}H_mO_2$ , donde m es igual a 28 o 26, a las acciones de agentes de hidrogenación.

10 2.- Procedimiento conforme a 1, caracterizado por la transformación de diquetonas de la serie ciclopentano-polihidro-fenantreno con la fórmula general  $C_{19}H_mO_2$ , en la que m es igual a 28 o 26, en hidroxiquetonas saturadas de dicha serie con la fórmula general  $C_{19}H_{30}O_2$  mediante la reacción de las expresadas diquetonas con un agente de hidrogenación.

15 3.- Procedimiento conforme a 2, caracterizado por emplear como materia de partida una diquetona saturada de la serie ciclopentano-polihidro-fenantreno de la fórmula general  $C_{19}H_{28}O_2$ .

20 4.- Procedimiento conforme a 2, caracterizado porque se emplea como materia de partida una diquetona no saturada de la serie ciclopentano-polihidro-fenantreno de la fórmula general  $C_{19}H_{26}O_2$ .

5.- Procedimiento conforme a las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porque se emplea como agente de hidrogenación el hidrógeno en presencia de catalizadores de acción relativamente débil.

25 6.- Procedimiento conforme a las reivindicaciones 2 a 5, caracterizado porque se efectúa la hidrogenación a temperaturas relativamente bajas.

30 7.- Procedimiento conforme a las reivindicaciones 3, 5 y 6, caracterizado porque se pone en reacción sólo un mol aproximadamente de hidrógeno para la hidrogenación de un mol de la diquetona saturada empleada como materia de partida.

8.- Procedimiento conforme a las reivindicaciones 4, 5 y 6, caracterizado porque se ponen en reacción sólo dos mols, aproxi-



madamente, de hidrógeno para la hidrogenación de un mol de la di-  
quetona no saturada y empleada como materia de partida.

5 9.- Procedimiento conforme a las reivindicaciones 2 a 8,  
caracterizado porque se efectúa la formación selectiva de varias  
modificaciones isoméricas de los productos de hidrogenación median-  
te el ajuste variable de la concentración de iones de hidrógeno en  
la solución de hidrogenación.

10 10.- Procedimiento conforme a la reivindicación 9, caracte-  
rizado porque se efectúa la formación selectiva de las cis-modifi-  
caciones de los productos de la hidrogenación, verificando ésta en  
un medio ácido.

15 11.- Procedimiento conforme a las reivindicaciones 3, 5 a  
7 y 10, caracterizado por cambiar, mediante la oxidación, la hidró-  
xiquetona saturada trans-androsterona de la fórmula general  $C_{19}H_{28}O_2$   
a la diquetona saturada androstandiona de la fórmula general  
 $C_{19}H_{28}O_2$  y por someter dicha diquetona en un medio ácido a la ac-  
ción de aproximadamente un mol de hidrógeno en presencia de cata-  
lizadores de hidrogenación.

20 12.- Procedimiento conforme a las reivindicaciones 4 a 6, 8  
y 10, caracterizado por cambiar, mediante la oxidación, la hidróxi-  
quetona sin saturar dehidroandrosterona de la fórmula general  
 $C_{19}H_{28}O_2$  en la diquetona no saturada de la fórmula general  $C_{19}H_{26}O_2$   
y por someter dicha diquetona en un medio ácido a la acción de apro-  
ximadamente dos mols de hidrógeno en presencia de catalizadores de  
25 hidrogenación.

30 13.- Procedimiento conforme a 1, caracterizado porque se  
transforma una diquetona sin saturar de la serie ciclopentano-poli-  
hidro-fenantreno de la fórmula general  $C_{19}H_{26}O_2$  en dialcoholes sin  
saturar de la fórmula general  $C_{19}H_{30}O_2$  mediante la reacción de di-  
cha diquetona con un agente de hidrogenación.

14.- Procedimiento conforme a 13, caracterizado por cambiar,  
mediante la oxidación, la hidroxiquetona no saturada dehidroandros-  
terona de la fórmula general  $C_{19}H_{28}O_2$  en la diquetona sin saturar



de la fórmula general  $C_{19}H_{26}O_2$  y por someter dicha diquetona a la acción de agentes de hidrogenación.

15.- Procedimiento conforme a 13 y 14, caracterizado por emplear alcoholatos de metales como agentes de hidrogenación.

5 16.- Procedimiento conforme a las reivindicaciones 13 a 15, caracterizado porque los agentes de hidrogenación son alcoholatos de aluminio.

10 17.- Procedimiento conforme a 1, caracterizado porque se transforman diquetonas de la serie ciclopentano-polihidro-fenantreno de la fórmula general  $C_{19}H_mO_2$ , en la que m es igual a 28 o 26, en dialcoholes saturados de dicha serie de la fórmula general  $C_{19}H_{32}O_2$  mediante la reacción de dichas diquetonas con agentes de hidrogenación.

15 18.- Procedimiento conforme a 17, caracterizado porque se emplea como materia de salida una diquetona saturada de la serie ciclopentano-polihidro-fenantreno de la fórmula general  $C_{19}H_{28}O_2$ .

19.- Procedimiento conforme a 17, caracterizado porque se emplea como materia de partida una diquetona no saturada de la serie ciclopentano-polihidro-fenantreno de la fórmula general  $C_{19}H_{26}O_2$ .

20 20.- Procedimiento conforme a las reivindicaciones 17 a 19, caracterizado porque se emplea como agente de hidrogenación el hidrógeno en presencia de catalizadores de acción relativamente fuertes.

25 21.- Procedimiento conforme a las reivindicaciones 17 a 20, caracterizado porque se efectúa la hidrogenación a temperaturas relativamente elevadas.

22.- Procedimiento para la obtención de androsteronas respectivamente androstandioles.- Según se describe y reivindica en la presente memoria de descriptiva.

30 Consta esta memoria de páginas foliadas y escritas a máquinas por una sola cara.

Madrid, a 7 de Marzo de 1936.-

GUILLERMO BOEB  
D.P.