

**146849**

PATENTE DE INVENCION

a favor de:

SCHERING, A. G.

Sociedad Alemana, domiciliada en Berlin, por

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL TESTOSTERON"Memoria descriptiva

Son ya conocidos diversos procedimientos para la obtención sintética del testosteron a partir del dehidro-androsteron. Uno de los procedimientos químicos se caracteriza, por ejemplo, por las siguientes reacciones:reducción del dehidroandrosteron transformándolo en androstendiol, esterificación del androstendiol para transformarlo en diester, semisaponificación de este último, transformándolo en un 17-monoester y oxidación del 17-monoester del androstendiol para transformarlo en ester del testos-




10 teron. Un perfeccionamiento de este procedimiento consiste en reducir el dehidroandrosteron a la forma de un monoester y obtener a continuación un ester mixto. La saponificación parcial se verifica mas facilmente que la diester citado en el primer procedimiento.

15 Un procedimiento bioquímico para la obtención del testosteron a partir del dehydroandrosteron consiste en oxidar primeramente el dehydroandrosteron, transformándolo en androstendion, reacción que puede verificarse tanto química como fitoquímicamente con ayuda de microorganismos, y transformar, luego, directamente el androstendion, con ayuda de microorganismos, en testosteron,
20 por medio de una reducción parcial. La ventaja de este procedimiento consiste en la corta duración del proceso de reducción y un rendimiento relativamente bueno.

25 A continuación se describe un nuevo procedimiento químico cuya ejecución es tambien notablemente mas sencilla que la de los procedimientos químicos antes citados y por lo menos es tan sencilla como la del procedimiento bioquímico. La ventaja de este procedimiento en comparación con el bioquímico consiste en que se consigue una transformación practicamente total del androstendion en testosteron.

30 Este procedimiento se caracteriza porque en los 3-mono-acetales ó 3-mono-enol-éteres del androstendion, que se obtienen facilmente a partir de este ultimo, se transforma por reducción el grupo carbonilo, que se encuentra en posición 17, en un grupo hidroxilo y a partir del producto de reducción se obtiene por
35 hidrólisis el testosteron.



La reducción de los derivados 3-mono no saturados, en los correspondientes alcoholes no saturados, puede tener lugar por métodos ya conocidos, por ejemplo, según el procedimiento de Meerwein y Ponndorf con alcoholes en presencia de alcoholatos de aluminio ó de magnesio. Resulta especialmente ventajosa la reducción con sodio metálico, en soluciones alcohólicas. Continuando con el proceso el producto de reducción, sin purificación ulterior, se disocia hidrolíticamente por medio de ácidos, obteniendo cuantitativamente y con un elevado grado de pureza, el testosteron.

Los 3-mono-acetales ó el 3-mono-enol-eter del androstendion puede obtenerse fácilmente, por ejemplo, tratando el androstendion con productos capaces de provocar la acetilación. Se ha observado de una manera sorprendente que la acción de estos productos sobre el androstendion conduce de preferencia a la formación de los 3-mono-acetales ó del 3-mono-enol-eter. Estos derivados se caracterizan por la facilidad con que cristalizan y pueden sin dificultad obtenerse en estado de pureza. Las demás porciones, relativamente pequeñas, del producto de reacción, sometidas a la hidrolización con ácidos, se disocian de nuevo en androstendion con lo que resulta posible transformar cuantitativamente el androstendion en el 3-mono-derivado.

Cómo producto capaz de provocar la acetilación se han obtenido muy buenos resultados con el ester del ácido o-fórmico. Se obtienen, asimismo, muy buenos resultados verificando la transformación con otros acetales, como el acetondietilacetal en cuyo caso se verifica la acetilación en presencia de catalizadores.

Una pequeña porción de cistestosteron que se produce en



4.

la reducción de los ~~ésteres~~ derivados del androstendion puede separarse fácilmente y sin perjuicio alguno en el rendimiento, por medio de una sencilla cristalización. Este cistestosteron puede transformarse por oxidación en androstendion y mas tarde en testosteron, transformándolo previamente en 3-mono-acetal ó en 3-mono-enol-eter y sometiéndolo luego a la reducción é hidrólisis.

Encomparación con los procedimientos antes citados para obtener sinteticamente el testosteron, el procedimiento objeto de esta patente tanto por su facil ejecución como por su elevado rendimiento constituye un notable progreso en la técnica.

EJEMPLO I.

2,86 gr. de Δ 4,5-androstendion-(3,17) se disuelven en 10 cc. de benzol y se añaden 5 gr. de ester del ácido ortofórmico y 1,4 de alcohol etílico absoluto. Finalmente se añaden 10 gotas de una solución a 8,4 % de ácido clorhídrico en alcohol absoluto. A continuación se calienta a 50° C. durante 2 horas. El producto de la reacción se alcaliniza luego con solución de sosa caústica en alcohol metílico, se echa en agua y se extrae el eter. La solución etérea se lava hasta que sea neutra, se seca y se evapora. El residuo de la evaporación cristaliza al mezclarlo con alcohol etílico que contenga una pequeña cantidad de piridina. Se aislan así 2,56 gr. de Δ 4,5-androstendion-(3,17)-eter enoletílico(3), de punto de fusión 152° C., (α)_D²⁰ = -89,3° (CHCl₃). Las aguas madres adicionadas de un poco de ácido clorhídrico acuoso 2N, se calientan durante 20 minutos a baño maria. Se añade luego agua y se extraen con eter. Por evaporación de la solución etérea previamente lavada hasta reacción neutra y seca se recuperan 0,49 gr. de Δ



5.

90 4,5-androstendion de punto de fusión 171° C. (α) $D_{20}^{20} = +$
193,9 $^{\circ}$ (CHCl₃). El rendimiento en eter enólico a partir del
 Δ 4,5-androstendion transformado, corresponde a 98,7 %.

2 gr. de eter 3-enol-etílico del androstendion, de
punto de fusión 152° C., se disuelven en alcohol propílico nor-
95 mal previamente destilado sobre magnesio metálico. A esta so-
lución calentada a 100° C. se añaden por pequeñas porciones 2
gr. de sodio metálico. Se continua calentando hasta que el sodio
se ha disuelto totalmente. A continuación esta solución se
echa en agua, separandose cuantitativamente en hermosas lamini-
100 llas, el eter enólico del testosteron. El producto se filtra,
se lava con agua hasta que presente reacción neutra, todavía
húmedo se disuelve en alcohol etílico, se adiciona de un poco
de ácido clorhídrico 2N y se calienta 20 minutos a baño maria.
A continuación la solución se echa de nueva en agua y se extrae
105 con eter. La solución etérea, lavada hasta reacción neutra y
seca abandona, al evaporarse, en rendimiento cuantitativo, el
testosteron de punto de fusión de 150° C. y rotación igual a
(α) $D_{20}^{20} = + 107,5^{\circ}$ (C₂H₅OH), que puede purificarse completa-
mente por una sola cristalización en hexano.

110

EJEMPLO II.

2,86 gr. de androstendion-(3,17) se disuelven en 10
cc. de benzol y se añaden 4,5 gr. de ester del ácido ortofórmi-
co, 1,4 gr. de alcohol etílico absoluto y 10 gotas de una solu-
ción a 8,4 % de ácido clorhídrico en alcohol absoluto. Se deja
115 reaccionar a la temperatura ambiente durante 24 horas y se proce-
de luego como el ejemplo anterior. Los cristales obtenidos



6.

(2,54 gr.) resultan ser una mezcla de Δ 4,5 androstendion-(3,17)-diethylacetal- Δ 4,5-androstendion-(3,17)-enol-etileter. Por una sencilla cristalización en alcohol etílico que contenga una pequeña cantidad de piridina puede obtenerse puro el androstendion-3-monoacetal con las características siguientes: Punto de fusión 96/97° C.; $(\alpha)_D^{20} = -26,2^\circ$ (CHCl₃). Las aguas madres, se tratan, como en el ejemplo I, con ácido clorhídrico diluido y se aísla puro el androstendion, punto de fusión 171° C.; $(\alpha)_D^{20} = +193^\circ$ (CHCl₃). El rendimiento en androstendion-(3,17)-diethylacetal-(3), es por tanto cuantitativo a partir del androstendion transformado.

2,0 gr. de Δ 4,5-androstendion-(3,17)-diethylacetal-(3), se disuelven en alcohol propílico normal. Se añaden a esta solución 2,0 gr. de sodio metálico. Una vez disuelto el sodio la solución se echa en agua separándose el testosteronacetal. Se filtra, se lava hasta reacción neutra y se somete, como en el ejemplo I, a la acción del ácido clorhídrico. De esta manera puede aislarse, en reacción cuantitativa, el testosteron de punto de fusión 150° C. y rotación $(\alpha)_D^{20} = +107,8^\circ$ (C₂H₅OH), que se purifica completamente como en el ejemplo I.

EJEMPLO III

2,86 gr. de androstendion se disuelven en 20 cc. de benzol, se añaden 4 gr. de acetondietilacetal P. E. 114° y 10 gotas de una solución de ácido clorhídrico a 8,4 % en alcohol absoluto. La acetona que queda libre en la reacción efectuada durante 2 horas a 75° C., puede separarse y valorarse por destilación. El proceso se continua luego, después de la adición



7.

145 previa de sosa caústica con solución alcohólica, en igual forma que se ha dicho en los ejemplos I y II. Los cristales aislados, recristalizados una sola vez en alcohol conteniendo piridina, suministran el eter-enol-androstendion de punto de fusión 152° C.; $(\alpha)_D^{20} = -89,2^\circ$ (CHCl₃). De las aguas madres de la cristalización puede recuperarse androstendion puro en
150 rendimiento casi cuantitativo por un sencillo tratamiento con ácido, de modo que el rendimiento en andróstendion-(3,17)-enol-eter-(3), es casi cuantitativo con relación al androstendion transformado.

155 2 gr. de androstendion-(3,17)-enol-eter de punto de fusión 152° C. se disuelven en caliente en 20 cc. de alcohol isopropílico absolutamente anhidro y se añaden luego 2 gr. de propilato de aluminio en polvo. A continuación y en un aparato destilatorio protegido de la humedad del aire, se destila la anterior mezcla de reacción, separándose por destilación la
160 acetona producida y alcohol isopropílico. Por medio de un embudo de llave se va añadiendo alcohol isopropílico anhidro para substituir de una manera constante al que destila. En el producto destilado se determina la acetona por descomposición con clorhidrato de hidroxilamina y valoración del ácido clorhídrico que queda en libertad. Después de prolongar la reacción
165 durante 4 $\frac{1}{2}$ horas se obtuvo el 94,9 % de la cantidad teórica de acetona y al cabo de 2 horas mas, la reacción estaba practicamente terminada, habiéndose obtenido el 97,9 % de la acetona.

170 El producto de la reacción se adiciona a continuación de 20 cc. de ácido clorhídrico 2N y se hierve durante $\frac{1}{2}$ hora.



8.

A continuación se añade agua y se extrae con eter. La solución etérea se lava hasta reacción neutra, se seca y se evapora. En la evaporación se produce la cristalización. El producto bruto obtenido se separa por cristalización en alcohol etílico del 17-cistestosteron que también se ha producido obteniéndose 17-transtestosteron puro con un punto de fusión de 153° C.;
175 (α) $D_D^{20} = + 109,2^\circ$ (C₂H₅OH). El cistestosteron que se obtiene como producto secundario se transforma por oxidación en androstendion en la forma ya conocida (Véase Helv.chim. acta, Tomo 19
180 pag.842).

No es necesario purificar ó separar el producto de acetilación producido en la primera fase del proceso, sino que puede someterse directamente a la reducción la mezcla resultante de androstendion-3-enol-eter y androstendion-3-acetal.

185

N O T A

Se reivindica como objeto de esta patente:

1) Procedimiento para la obtención de testosteron caracterizado por transformar por reducción el grupo carbonilo libre en posición 17 en los 3-monoacetales ó 3-mono-enoléteres del androstendion, en un grupo hidroxilo y obtener el testosteron
190 por hidrolisis del producto resultante de la reducción.

2) Procedimiento para la obtención de 3-monoacetales ó 3-mono-enoléteres del androstendion caracterizado por que el androstendion se somete a la acción de productos capaces de producir la acetilación.
195

3) Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por que la acetilación se efectúa con ayuda de esteres del



ácido ortofórmico.

200

4) Procedimiento ~~según~~ la reivindicación 2, caracterizado por que la acetilación se efectúa por medio de otros acetales, especialmente diacetales quetónicos en presencia de catalizadores.

205

5) Procedimiento para la obtención del testosteron caracterizado por tratar el androstendion con productos capaces de producir la acetilación, reducir en los 3-monoacetales ó 3-mono-enoléteres producidos , el grupo carbonilo libre en posición 17, transformándolo en un grupo hidroxilo y obtener el testosteron por hidrolisis del producto obtenido en la reducción.

6) Procedimiento para la obtención del testosteron.

SAN SEBASTIAN, 12 de Abril de 1939 - Año Victoria

S C H E R I N G , A.G.
p.a.

MANUEL DE RAFAEL