



BUZCOA

1 4696 1

PATENTE DE INVENCION

a favor de

S C H E R I N G A K T I E N G E S E L L S C H A F T

sociedad alemana, domiciliada en Berlin,

por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE LA

SERIE CICLO-PENTANO-POLI-HIDROFENANTRENICA"

M e m o r i a d e s c r i p t i v a

La presente invención se refiere a la obtención de cetomas o de sus derivados, de la serie ciclo-pentano-poli-hidrofenantrénica, en las cuales un grupo cetónico se encuentra en una cadena lateral, especialmente fijado al átomo de carbono 20.

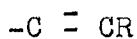
5. Se ha descubierto que en los compuestos ciclo-pentano-poli-hidrofenantrénicas, que contienen un grupo etilino en la molécula, se pueden fijar productos hidroxilados como el agua, los alcoholes, ácidos orgánicos, etc... De esta manera se obtienen, directamente, según la clase de los agentes empleados



10. para la fijación, las cetonas o sus derivados enólicos, inorgánicos u orgánicos, como son, por ejemplo, el ester de enol, el éter de idem, los halogenuros enólicos o bien acetales de cetona y compuestos análogos, los cuales por hidrólisis se pueden convertir en cetonas.

15. Como sustancias iniciales se utilizan compuestos de etinilo de la serie ciclo-pentano-poli-hidro-fenantrénica, (como se obtienen v.g., según las solicitudes de patentes 143.341, y 143.350), que podrán estar saturados o no en el sistema nuclear, con tal que contengan como mínimo un grupo etinilo

20.



representando R, hidrógeno o cualquier radical de un hidrocarburo sustituido o no, v.g. un alcoilo o arilo.

Este grupo etinilo puede encontrarse en cualquier posición del sistema nuclear, en el cual, puede existir un grupo etinilo que lleva un átomo de carbono, un grupo hidróxilo o un átomo de hidrógeno.

25.

Pero son de particular importancia aquellos compuestos en que el referido grupo se halla en el átomo de carbono 17.

En concepto de sustancias iniciales entran en consideración tanto los compuestos etinilos de las esterinas, ácidos biliares y análogos, como también las hormonas sexuales, v.g. de la serie androstánica, así como de la pregnánica y de la estránica. Podrán estar substituidas en la molécula de cualquier manera, v.g. por grupos hidroxílos, particularmente en los átomos de carbono 3 y 17. Como a materias primas convenientes para el procedimiento, mencionaremos, por ejemplo, las siguientes:

30.

35.



- 17-etio- androstendiol
17- " -testoteron
17- " -androstadienon
40. 17- " -estradiol
17- " -dihidroequilina
17- " -dihidro-equilenina
17- " -androstandiol
2- " -colestanona-3
45. 16- " -androstendiol.

El procedimiento según la invención podrá realizarse de alguna manera ya esencialmente conocida (véase p.e. Houben-Weyl, Die Methoden der organischen Chemie, 1922, tomo. 2, páginas 815-817). Así por ejemplo, la fijación de agua, podrá practicarse por la influencia de ácidos minerales y en particular del sulfúrico, eventualmente con la adición de catalizadores tales como los compuestos de mercurio o de sales de otros metales pesados, como son, las sales férricas o ferrosas o bien compuestos de manganeso.

55. Ha dado resultado especialmente bueno, el empleo de sales de mercurio, como, por ejemplo, el acetato mercúrico u el óxido de mercurio, en presencia de boro-trifluoruro o de sus productos de fijación, como, p.e. el eterato de boro-trifluoruro.

60. También el empleo de ácidos orgánicos y en especial de ácidos grasos, p.e. el fórmico, eventualmente con la adición de catalizadores, puede a veces ser ventajosa. Entonces, si acaso, pueden desdoblarse, al mismo tiempo, los grupos hidróxilos terciarios que pudieran estar presentes en la molécula.



Por último, podrá echarse mano igualmente de halogenuros de ácidos inorgánicos u orgánicos, como p.e. el cloruro de tío-
 65. nilo o cloruros de ácidos sulfónicos orgánicos, convenientemente con la adición de disolventes que fijan el ácido, tales como la piridina, la quinolina y análogos, para la fijación del agua por adición. Como resultado se obtendrán de un modo general halogenuros de enol que en forma esencialmente ya conocida, v.g.

70. por hidrolisis, se transforman en las cetonas según la fórmula:



Al emplear alcoholes mono o polivalentes, en concepto de compuestos hidroxilados para la fijación por adición a los compuestos de etinilo, como el metanol, el etanol, el glicol etc.,
 75. se emplean como catalizadores también boro-trifluoruro, óxido de mercurio, alcoholatos alcalinos y similares.

Los acetales que entonces se obtienen, son susceptibles de su transformación en cetonas de manera conocida v.g. por desprendimiento de ácido. Con este objeto, podrán utilizarse ventajosamente ácidos inorgánicos como el sulfúrico, en un disolvente adecuado, por ejemplo, en alcoholes. Pero es asimismo factible emplear, al objeto referido, ácidos orgánicos (véase p.e. Houben-
 80. Weyl, Die Methoden der organischen Chemie, 1923, tomo 3, página 161 y siguientes).

85. Los grupos hidróxilos existentes en la molécula de las substancias iniciales, podrán eventualmente protegerse adecuadamente, por ejemplo, mediante esterificación, eterificación etc., o por transformación en grupos tales que permitan la reconstitución posterior de los hidróxilos.

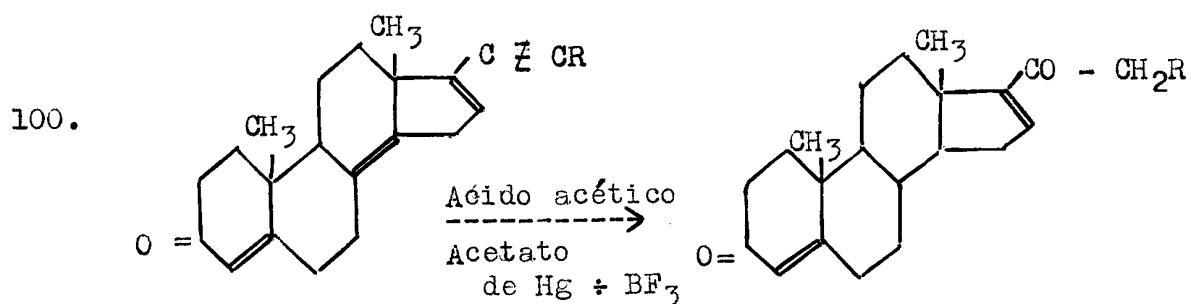


6.

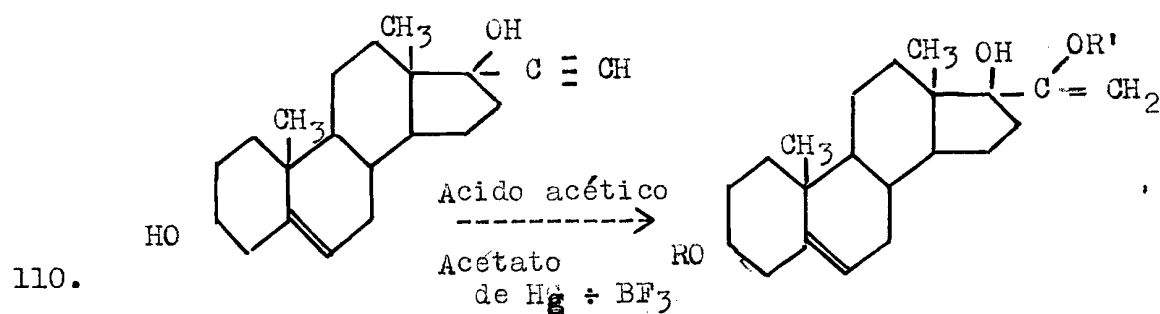
De la misma manera podrán protegerse grupos cetónicos reaccionables existentes en la molécula por conversión en ester de enol, éter enólico, etc.

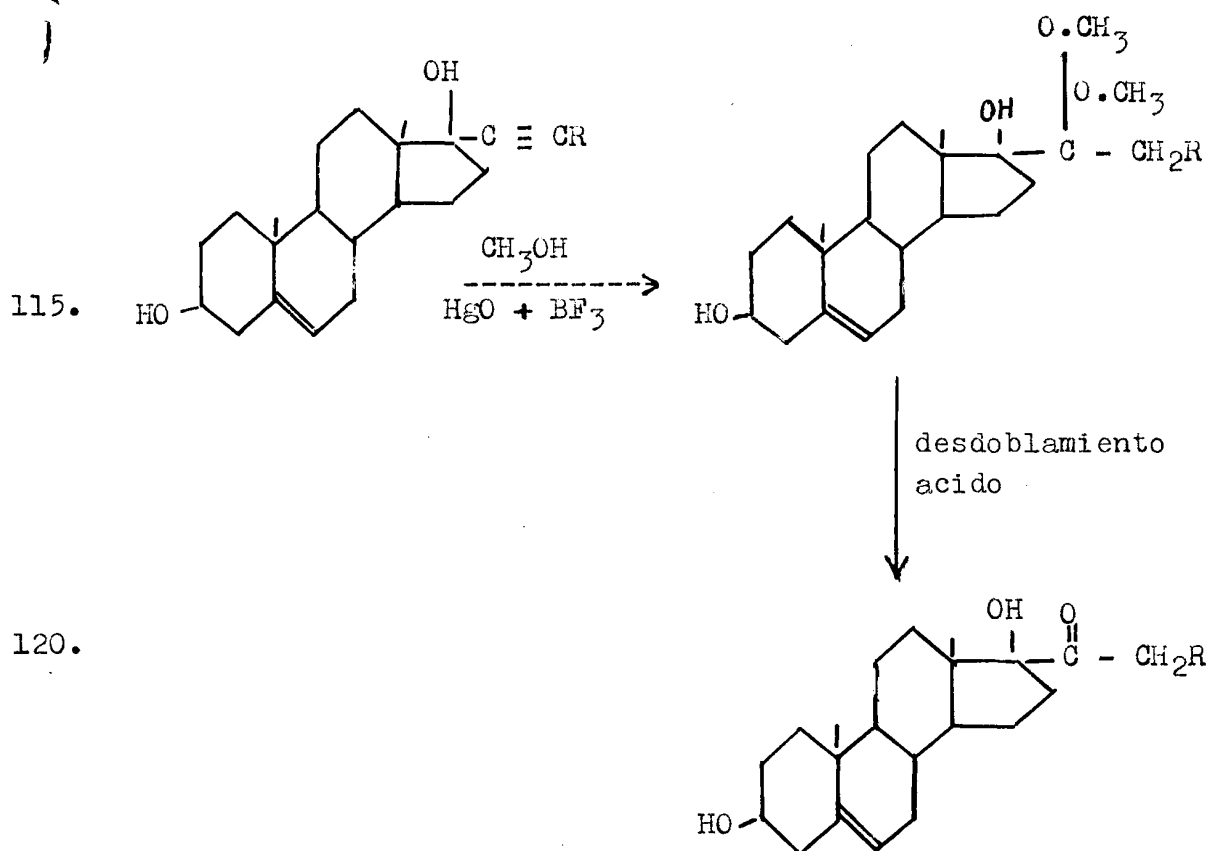
En las fórmulas que siguen se especifica la sucesión de las reacciones, representando R, hidrógeno o un radical orgánico,

95. nico, por ejemplo, un resto de hidrocarburo:



105.





125. Los productos conseguidos de esta manera, constituyen valiosos preparados intermedios para la obtención de sustancias que obran fisiológicamente, o son de efectos fisiológicos directos.

EJEMPLO 1

130. 1,8 gr. de etinil-androstendiol se ponen en disolución con 20 gr. de alcohol etílico absoluto hirviendo y luego se complementa con 150 gr. de una disolución catalizadora caliente, preparada conforme a las indicaciones que se dan más abajo. Se precipita instantáneamente un polvo gris, que consiste en Hg metálico. Se calienta durante 2 1/2 horas bajo reflujo, se separa por destilación el alcohol, al vacío, a una temperatura del baño lo más baja posible, se concentra a un volumen de aprox. 70 cm cúbicos y tras la adición de 630 cmc. de agua se a-

135.



- gota detenidamente al éter. El éter copiosamente lavado con agua y luego secado se destila con precauciones, se disuelve el residuo en 30 cmc. de alcohol absoluto, se añaden 3 cmc. de HCl acuosa concentrado y se hierve durante 1 hora al reflujo de una atmósfera de CO₂. Luego se vierte en 300 cmc. de agua, se agota el éter con el máximo detenimiento y se lava el éter con disolución de bicarbonato y agua destilada. El éter secado con sulfato sódico deja 1,97 g. de una substancia oleosa en la cual están contenidas las cetonas formadas. Estas se aislan, separándolas de manera consabida por transformación con el reactivo T de Girard (= Dimetilamino-hidrazidolormetilato acético) de las substancias no cetónicas que se engendraron simultáneamente, se les acetila en forma conocida con piridina de anhídrido acético y se obtienen, entonces, en forma de un aceite pardo cristalizante. Las cetonas brutas pueden convertirse por análisis cromatográfico en substancias incoloras cristalizantes, que se obtienen con buen rendimiento y constituyen los acetatos de las cetonas formadas. También las no cetonas constituidas pueden transformarse por el mismo tratamiento en substancias incoloras cristalizantes (rendimiento de acetatos de cetona : 0,96 g.; idem de no cetonas acetiladas : 0,93 g).

- Solución catalizadora: 180 g de alcohol etílico absoluto se hierven con 12 de HgO amarillo seco y 5,6 cmc. de eterato de boro-trifluoruro con exclusión de humedad durante 4 horas al reflujo. Se deja enfriar, se absorbe o aspira del HgO de coloración gris y se conserva el filtrado claro en una botella oscura.



165.

4.5;16,17-

Una disolución de 0,5 g de 17-etinil- Δ

androstadienona-3 en 50 cm. cúbicos de ácido acético a 70%, es calentada durante 4 horas con la adición de 0,5 g. de ácido sulfúrico concentrado y 0,5 g. de sulfato de mercurio. Luego de la aclaración con agua se recoge el material orgánico en éter y se lava la solución éterica con disolución de sosa y agua. El producto obtenido, tras la evaporación del éter, se destila al vacío elevado para purificarlo todavía más, obteniéndose la $\Delta^{4,5;16.17}$ -pregnadiendiona-3.20 como aceite claro susceptible de mayor purificación.

175.

Ejemplo 3

A una disolución a 0,5 g. $\Delta^{5,6}$ -17-etinil-androstendiol-3.17 en una mezcla de 50 cmc. de ácido acético glacial y 5 cmc. de anhídrido acético, se añade 0,5 g. de acetato de mercurio y 5 gotas de eterato de boro-trifluoruro. Tras de un reposo de 124 horas se aclara con agua, se recoge en éter el producto separado, y el residuo obtenido, luego de lavar con ácido clorhídrico diluido, disolución de sosa y agua y evaporación del éter, se hierve durante media hora con 50 cmc. de solución al 5% de carbonato de potasa con alcohol metílico acuoso. Se vierte la solución en agua se recoge en éter el producto de la saponificación y se lava en forma neutra la solución de éter; en la capa separativa se ha desprendido ya una parte del producto reaccional difícilmente soluble. Se concentra y enfria la solución etérea juntamente con el material cristalizado. El producto cristalizado se aspira y se re-

180.
185.
190.



cristaliza a partir del cloroformo de metanol. Se obtiene el producto de la reacción en hermosos cristales de punto de fusión a 267°; rendimiento a 0,1 g. En lugar de acetato de mercurio es factible emplear el óxido de mercurio.

195

Ejemplo 4

A una disolución de 0,5 g. Δ ^{4,5} -17-etinil-androstenol-17-ona-3 en una mezcla de 150 cmc. de ácido acético glacial y 15 cmc. de anhídrido acético, se añaden 3 g. de acetato de mercurio y 2 cmc. de eterato de boro-trifluoruro, produciéndose enseguida una coloración roja. Al cabo de 24 horas se diluye con agua, se recoge en éter el producto obtenido y el residuo existente después de lavar y evaporar el éter, se purifica por destilación en vacío elevado a 190-200°, 0,0004 mm Hg y mediante adsorción cromatográfica fraccionada, obteniéndose el 20- acetato de la ^{4,5, 20-21}
205 Δ Pregnadienol-17,20-ona-3, en forma de aceite claro susceptible de purificación todavía mas acentuada.

Ejemplo 5

A una disolución de 0,5 g. Δ ^{5.6; 16.17-} 17-etinil-androstadien-ol-3 en una mezcla de 50 cmc. de ácido acético cristalizable y 5 cmc. de anhídrido acético, se añaden 0,5 g. de óxido de mercurio y 5 gotas de eterato de boro-trifluoruro. Después de agitar durante 24 horas se diluye con agua, se recoge en éter el producto precipitado y el residuo obtenido, tras lavado con ácido clorhídrico aclarado, disolución de sosa y agua, así como evaporación del éter, se hierve, con una disolución de 1 g. de potasa cáustica en 10 cmc. de metanol, durante dos horas al reflujo. Se diluye con agua, se recoge el producto de la saponificación en éter y se evapora el éter después de lavar. El residuo oleoso se purifica por destila-



ción al vacío elevado de 180^o y 0,0003 mm Hg y por adsorción
cromatográfica fraccionada. Se obtiene la
pregnadien-ol-3-ona-20.

Ejemplo 6

A una disolución de 0,5 g. Δ 4,5;16.17-
17-etinil-andros-
tadien-ona-3 en una mezcla de 50 cmc. de ácido acético glacial
y 5 cmc. de anhídrido acético, se añaden 0,5 g. de óxido de
mercurio y 10 gotas de eterato de boro-trifluoruro. Previa
agitación durante 24 horas se diluye con agua, se recoge en
éter el producto precipitado y el residuo obtenido, después de
lavado con ácido clorhídrico diluido, lejía de sosa y agua
y de la evaporación del éter, se hierve durante dos horas al
reflujo con una solución de 1 g. de potasa cáustica en 10 cmc.
de metanol. Se aísla el producto de la saponificación por di-
lución y agotamiento al éter. Partiendo del aceite obtenido
se aísla, tras purificación sucesiva mediante destilación al
vacío elevado y adsorción cromatográfica fraccionada, la
4.5;16.17
 Δ -pregnadien-diona-3.20.

Ejemplo 7

Una solución de 2 gramos de 17-etinil-androstendiol-3,17 y
4 gramos de mercuriacetamida en 40 cmc. de alcohol se hierve
con refrigerante de reflujo durante 20 horas. Después se con-
duce a la misma, hidrógeno sulfurado, con lo cual se separa el
mercurio en forma de sulfuro. La solución se filtra y concen-
tra y el residuo se agota con éter. El residuo obtenido por
la evaporación del éter se filtra a través de óxido de aluminio
en una solución de benzol y después de evaporar el disolvente
se hace cristalizar en metanol o éter acético, obteniéndose
así la Δ 5,6;16-17 -pregnadienol-3-ona-20 en cristales que se
funden a 214-215^o.



250

N O T A

Se reivindica como objeto de esta patente:

1. Procedimiento para la preparación de compuestos de la serie ciclo-pentano-poli-hidro-fenantrénica, caracterizado porque se tratan, en presencia de catalizadores, esteroides que contienen grupos de etinilo con compuestos hidroxilados.

2. Procedimiento para la preparación de compuestos de la serie ciclo-pentano-poli-hidro-fenantrénica, según la reivindicación 1, caracterizado porque en concepto de materias iniciales se emplean esteroides saturados o no en el sistema nuclear, que contienen por lo menos un grupo etinilo de la fórmula $\text{-C}\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array}\text{CR}$, en la cual, R significa hidrógeno o cualquier radical de hidrocarburo.

3. Procedimiento para la preparación de compuestos de la serie ciclo-pentano-poli-hidro-fenantrénica, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque como sustancia inicial se emplean esteroides, en los cuales, el átomo de carbono conteniendo el grupo etinilo, presenta además, un grupo hidróxilo o un átomo de hidrógeno.

4.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la serie ciclo-pentano-poli-hidro-fenantrénica, según reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el grupo etinilo en las sustancias iniciales, se encuentra fijado al átomo de carbono 17.

5. Procedimiento para la preparación de compuestos de la serie ciclo-pentano-poli-hidro-fenantrénica, según reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque en concepto



de compuestos conteniendo un grupo hidroxilo, se utilizan alcoholes en presencia de catalizadores, y porque los acetales de cetona originados, se convierten eventualmente en las cetonas correspondientes, por ejemplo, mediante ácidos.

6. Procedimiento para la preparación de compuestos de la serie ciclo-pentano-poli-hidro-fenántrénica, según reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque como a compuestos conteniendo grupos hidroxilos, se emplean ácidos orgánicos en presencia de catalizadores.

7. Procedimiento para la preparación de compuestos de la serie ciclo-pentano-poli-hidro-fenantrénica, según reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque a título de catalizador se usa el boro-trifluoruro y/o anhídrido acético.

8. Procedimiento para la preparación de compuestos de la serie ciclo-pentano-poli-hidro-fenantrénica, según reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque en calidad de catalizador se emplean ácidos minerales, v.g. del sulfúrico, eventualmente con adición de compuestos mercurícos.

9. Procedimiento para la preparación de compuestos de la serie ciclo-pentano-poli-hidro-fenantrénica, según reivindicación 1, caracterizado porque se emplean halogenuros de ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como el cloruro de tionilo, convenientemente con adición de disolventes fijadores de ácidos, p.e., la piridina y que los halogenuros enólicos que entonces se originan se convierten eventualmente en las cetonas de manera



13.

esencialmente conocida, v. g. por hidrólisis.

10. PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS
DE LA SERIE CICLO-PENTANO-POLI-HIDRO-FENANTRENICA.

Consta la presente Memoria Descriptiva de trece
hojas, foliadas, numeradas, mecanografiadas y escritas
por una sola cara.

San Sebastian, 13 Mayo 1939.

SCHERING A.G.

P. A.

Hamberstapf
— 7. —