

145069

PATENTE DE INVENCION

a favor de SCHERING , A. G.



149069

PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a favor de SCHERING, A.G., Sociedad Alemana residente en Berlín,
Muellerstrasse 170-172.-----

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMBINACIONES DE LA SERIE
DEL CICLOPENTANOPOLIHIDROFENANTRENO".-----

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha descubierto que las combinaciones quetónicas de la serie del androstano y del oestrano, en las que junto al grupo quetónico hay un grupo metileno apto para reaccionar, pueden condensarse con oxocombinaciones, tales como quetonas, en presencia
5 de cuerpos de reacción alcalina, tales como los metales alcalinos y alcalino-térreos, por ejemplo, sodio, potasio, magnesio, alcoholatos metálicos tales como alcoholato sódico, etc., como vez
bigracia están descritos en la obra "Die Methoden der orga. Chemie, 1922, tomo 2, páginas 695 y siguientes, de Houben-Weyl. En
10 este caso la condensación tiene efecto también en el grupo meti-

149089*1



2

leno vecino al grupo quetónico, y así se obtienen combinaciones que en lugar del grupo metileno tienen un enlace $C = C -$.

Se obtienen combinaciones especialmente valiosas cuando, como materias primas se emplean combinaciones del ciclopentanopoli-
15 hidrofenantreno en las que se encuentra un grupo quetónico en posición 17. La condensación tiene efecto entonces en el átomo de carbono 16.

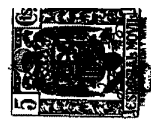
Como quetonas pueden emplearse indistintamente quetonas simétricas, como la acetona, y quetonas mixtas, por ejemplo la metil-etil-quetona, la metil-propil-quetona, etc., así como queto-
20 nas aromáticas, como la benzofenona o la acetofenona y análogas. Sin embargo, también pueden emplearse otras oxocombinaciones, por ejemplo, aldehidos.

Los productos de condensación obtenidos, se someten luego, a
25 un procedimiento de oxidación, por ejemplo, con ozono, por el cual se rompe el doble enlace originado en la condensación. En lugar del ozono también pueden emplearse otros oxidantes enérgicos capaces de romper el doble enlace carbono-carbono, por ejemplo el ácido crómico, los tetraacetatos de plomo y manganeso, los perman-
30 ganatos alcalinos, y el ácido peryódico; en ciertos casos la oxidación también puede realizarse alojando primeramente y en forma conocida dos grupos hidroxilos en el doble enlace, verbigracia, mediante tetróxido de osmio, y completando luego la oxidación con uno de los agentes oxidantes antes mencionados. De esta manera se
35 obtienen diquetonas α, β .

Estas diquetonas pueden en ciertos casos transformarse por reducción, verbigracia con cinc-ácido acético glacial, en quetoalcoholes y por ulterior hidrogenación, por ejemplo con níquel Raney, en los correspondientes glicoles α, β .

40 Para la oxidación, es conveniente proteger los grupos hidro-

149069 *



xilos u otros grupos sensibles existentes en el sistema cíclico,³
por esterificación, eterificación o transformación en aquellos
grupos que pueden volver a transformarse en grupos hidroxilo o
análogos.

45

EJEMPLO I

Condensación del acetato de dehidro-androsterona con metil-
etilquetona.

10 gramos de acetato de dehidro-androsterona se disuelven en
45 centímetros cúbicos de metil-etilquetona y 30 centímetros cú-
50 bicos de éter y la mezcla se vierte sobre 9 gramos de sodio en 30
centímetros cúbicos de éter. Se calienta a la ebullición durante
media hora. Luego se añaden 25 centímetros cúbicos de ácido acéti-
co glacial y a continuación agua, hasta que todo quede disuelto.
Se separa la capa de éter y se lava con agua, lejía de sosa y agua.
55 Al residuo obtenido después de evaporado el éter, se añaden 15 gr.
de reactivo Girard T y 60 centímetros cúbicos de alcohol, 2 cen-
tímetros cúbicos de agua y 2 cm.³ de ácido acético glacial. La
mezcla se hierve durante media hora. De esta manera se obtienen
productos que se originan por condensación de la metil-etilqueto-
60 na consigo misma, mientras que el producto de condensación de la
dehidroandrosterona no reacciona con el reactivo de Girard. La
solución obtenida en la reacción se vierte en 1 $\frac{1}{2}$ litros de agua,
se extrae con éter y se lava sucesivamente con agua, lejía de so-
sa y agua. El residuo que queda después de la desecación, da por
65 cristalización en acetona, 3,8 gramos de un producto de punto de
fusión 161/68°. Las aguas madres se destilan a 130° con alto grado
de vacío. Primeramente pasan fracciones volátiles, que se separan
entre sí. Prosiguiendo la destilación con alto grado de vacío pa-
sa todavía a 180°, 1 gramo de producto de condensación. El rendi-

149089



70 miento total es de 4,8 gramos. El punto de fusión del producto
puro es de 174/76°.

La condensación con dehidroandrosterona efectuada en las
mismas condiciones suministra el mismo producto. Empleando mag-
nesio en solución benzólica como agente de condensación se obtie-
75 ne el mismo resultado.

EJEMPLO 2

Condensación del acetato de dehidro-androsterona con ace-
tona.

Por condensación del acetato de dehidro-androsterona con
80 acetona se obtiene un producto de punto de fusión 222/23° que
cristaliza en agujas en una mezcla de agua y alcohol.

EJEMPLO 3

Acetato del producto de condensación con metil-etil-que-
tona.

85 4 gramos del producto de condensación se hierven durante
10 minutos con 10 cm³ de anhídrido acético. A la disolución ca-
liente se añade agua hasta que se produzca enturbamiento. Al en-
friar cristaliza el acetato. Después de filtrar y lavar el preci-
pitado con agua se obtienen, por cristalización en acetona, 3,9
90 gramos de acetato II en agujas de punto de fusión 148°.

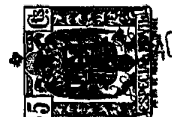
EJEMPLO 4

Transformación del producto de condensación en dióles 16,17.

Ozonización del acetato 3 del producto de condensación de
la dehidro-androsterona con metil-etil-quetona.

95 3 gramos del acetato del producto de condensación (II) se
ozonizan por porciones de a 200 miligramos siguiendo las siguien-
tes instrucciones: 200 gramos de acetato se disuelven en 5 cm.³
de cloroformo, se añaden 2 cm.³ de solución de bromo (correspon-

149089



dientes a 1 molécula de bromo) y a través de la disolución se
100 hace pasar ozono durante 3 minutos (en cantidad aproximadamente
de 100 cm.³ de ozono al 6 por ciento). Se expulsa el cloroformo
en frío mediante una corriente de aire y el residuo se hierve du-
rante 10 minutos con 5 cm.³ de ácido acético glacial en presencia
de 500 gramos de polvo de cinc. Se separa por filtración el cinc
105 y la disolución se vierte en agua. Las porciones reunidas se ex-
traen con éter juntas y la disolución etérea se lava sucesivamente
con lejía de sosa y agua. Al residuo que queda después de evaporado
el éter se añaden 30 cm.³ de alcohol, 3 gramos de reactivo de Gi-
rard T y 3 cm.³ de ácido acético glacial y la mezcla se hierve du-
110 rante media hora. Después se vierte en 300 cm.³ de agua enfriada
con hielo que contenga tanto carbonato sódico como sea necesario
para que el bromotimol todavía no vire al azul y se extrae con
éter. Se separa la capa de agua y se acidula con tanto ácido sul-
fúrico como sea necesario para que la disolución sea n/1 en ácido.
115 Pasadas 2 horas se separa por filtración el producto precipitado
(o bien se extrae con éter), se lava con lejía de sosa y agua y se
deseca. Después de la cristalización en metanol se obtienen 330
gramos de una sustancia que tiene por punto de fusión 187/90°. El
producto químicamente puro para análisis tiene un punto de fusión
120 de 190/192°. Cristaliza con 1 molécula de agua. Se trata de la
3-acetoxi- Δ^5 -androsteno-1-(16)-ona-(17) (IV) o de la 3-acetoxi-
 Δ^5 -androsteno-1-(17)-ona-(16) (V). En la desbromuración con pol-
vo de cinc ha quedado reducido al mismo tiempo uno de los grupos
quetónicos de la diketona 16,17 (III) formada primariamente por
125 la ozonización, quedando transformado en un grupo alcohólico. (En
la solución acuosa alcalina que se emplea para agitar la disolución
etérea del producto de ozonización existe un ácido acetodicarboxí-
lico originado al romperse el anillo 5).

148069



6

Haciendo reaccionar mutuamente la acetoxi-androstenolona
130 (IV ó V) con acetato de hidroxilamina disuelta en alcohol se ob-
tiene la monoxima, la cual por cristalización en alcohol forma
hojuelas de punto de fusión 244°, (con descomposición).

Haciendo actuar en frío la mezcla anhídrido acético-piridina,
se obtiene el diacetato de la 3-oxi- Δ^5 -androstenolona, la cual
135 forma agujas de punto de fusión 123°.

EJEMPLO 5

Reducción de la 3-acetoxi- Δ^5 -androsten-ol-ona

100 miligramos del acetato (IV ó V) disueltos en éter acéti-
co se hidrogenan hasta saturación con níquel Raney. Después de ha-
140 ber filtrado el níquel y evaporado el éter acético, por cristali-
zación en acetona se obtiene el 3-acetoxi- Δ^5 -androstendiol-(16,17)
(VI) en hojuelas de punto de fusión 179°. Se deja en reposo du-
rante una noche con piridina y anhídrido acético a la temperatu-
ra ordinaria y de esta manera se transforma en el triacetato de
145 Δ^5 -androsten-triol-(3,13,17), (VII) el cual cristaliza en agu-
jas prismáticas de punto de fusión 222/24°.

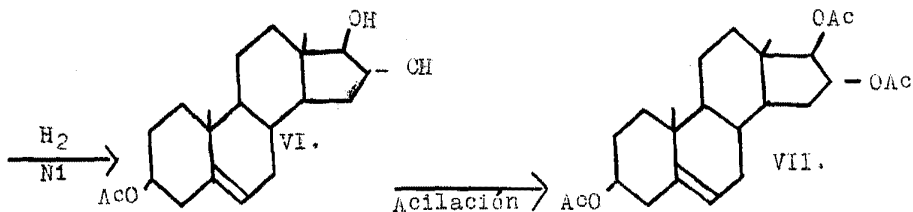
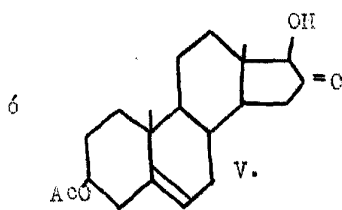
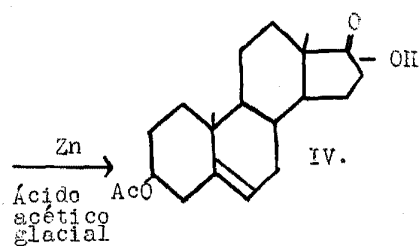
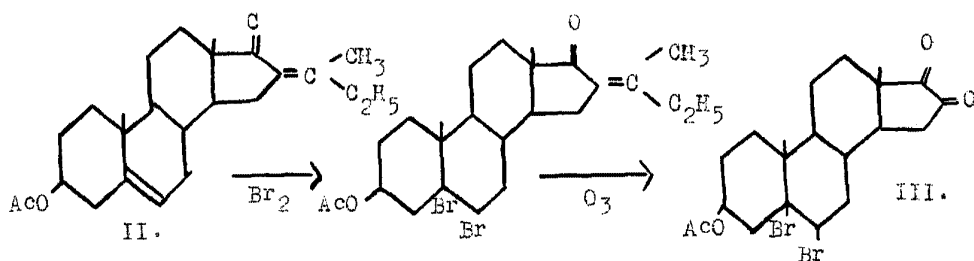
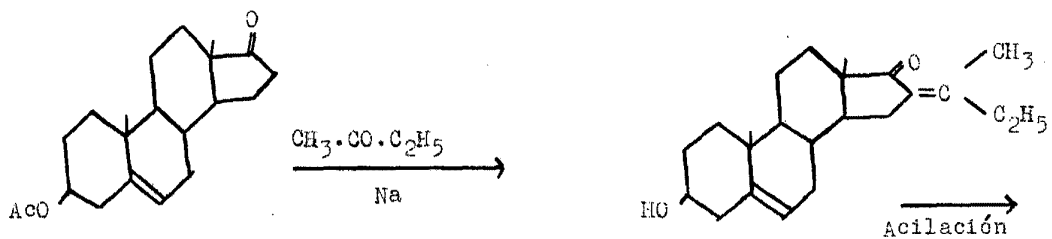
La reacción se explica mediante las siguientes fórmulas
que representan la transformación de la androstenolona en la
androstenoldiona y en el androsten-triol respectivamente:

49089



40

7





La presente Patente de Invención deberá recaer sobre las reivindicaciones siguientes:

1.-Un procedimiento para preparar combinaciones de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno, caracterizado por el hecho de que se condensan quetonas no saturadas o saturadas de las series del androstano y el oestrano con oxocombinaciones, convenientemente en presencia de sustancias de reacción alcalina, los productos de condensación se someten a un proceso de oxidación, y en ciertos casos las diquetonas α, β así obtenidas se someten a un proceso de reducción.

2.- Un procedimiento para preparar combinaciones de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que como materias primas se emplean quetonas de la serie del androstano, por ejemplo la dehidro-androsterona.

3.- Un procedimiento para preparar combinaciones de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que como agentes de condensación se emplean metales alcalinos, por ejemplo sodio.

4.- Un procedimiento para preparar combinaciones de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que los dobles enlaces existentes en el sistema cíclico se protegen alojando aquellos grupos que pueden desdoblarse de nuevo, reproduciéndose el doble enlace.

5.-Un procedimiento para preparar combinaciones de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno según las reivindicaciones 1-4 caracterizado por el hecho de que empleando materias primas que contengan grupos hidroxilo, éstos se protegen transformándolos

149069



9

180 en grupos, que por ejemplo puedan transformarse de nuevo en grupos hidroxilo por hidrólisis.

6.- Un procedimiento para preparar combinaciones de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno según las reivindicaciones 1-5 caracterizado por el hecho de que como agente de oxidación se emplea ozono.

185 7.- Un procedimiento para preparar combinaciones de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que las diketonas obtenidas por oxidación se transforman, mediante agentes reductores, verbigracia: cinc-ácido acético glacial, en quetonas alcoholes y éstos por ulterior
190 hidrogenación, verbigracia con níquel Raney, se transforman en glicoles.

8.- UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMBINACIONES DE LA SERIE DEL CICLOPENTANOPOLIHIDROFENANTRENO.

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

Barcelona, 1^a de Febrero de 1940.

SCHERING, A. G.

F. A.

Manuel de Saavedra