

153216



S/E.-

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una patente de Invención por veinte años en España, a favor de la r.s. :SCHERING A.G., residente en Berlin (Alemania), Müllerstrasse, 170/172.-

p o r

" PROCEDIMIENTO PARA LA REDUCCION DE HORMONAS DE LAS GLANDULAS GENITALES, SATURADAS Y NO SATURADAS, QUE CONTIENEN AL MENOS UN GRUPO CETO Y PARA REDUCCION DE SUS ISOMEROS O DE SUS DERIVADOS "

.X.X.X.X.X.X.X.X.X.

153216



Es sabido que las combinaciones que contienen grupos ce -
to, del tipo de las hormonas de las glándulas/masculinas y femeni -
genitales
nas pueden por reduccion convertirse en combinaciones que respecto
a los materiales de partida presentan una actividad fisiologica ma -
5 yor.

Para realizar la reduccion se emplea hidrogeno activado
cataliticamente o hidrogeno en estado naciente.

10 Pero los metodos de reduccion hasta hoy utilizados pre -
sentan toda una serie de defectos. Asi por ejemplo la reduccion en
presencia de un catalizador de platino con hidrogeno si no se rea -
liza cuidadosamente puede tambien conducir a la hidrogenacion de
los enlaces dobles C=C eventualmente existentes en la molecula. En
este caso, partiendo por ejemplo de la hormona folicular y pasando
por la hormona dihidrofolicular, se obtendra la hormona cotohidro -
15 folicular, que no presenta ya la actividad de la hormona sexual fe -
menina, sino la de la hormona masculina, caso verdaderamente sor -
prendente. Se debe por eso tener cuidado, calculando conveniente -
mente la cantidad que se introduzca de hidrogeno, de que la reduc -
cion no llegue hasta la saturacion del grupo ceto.

20 Por otro lado si se trabaja por ejemplo con amalgama de
aluminio como medio reductor, entonces en ciertas circunstancias
se requieren mayores y, segun el grado de pureza del material de
partida empleado, cantidades diversas del mismo, pues una parte del
hidrogeno desarrollado escapa sin utilizarse. Por esto en este ca -
25 so se necesita determinar mediante ensayos previos especiales las
condiciones mas favorables para cada material de partida. Este de -
fecto se presenta en general cuando se emplean todos los metodos
en que se utiliza hidrogeno naciente.

30 Aun cuando cualquier quimico puede por ensayos previos
sencillos determinar facilmente por las instrucciones conocidas
las condiciones para la reduccion del grupo ceto en los materiales

153216



3. -

de partida en el grupo alcoholico secundario, se ha comprobado sin embargo que el metodo de reduccion a continuacion descrito constituye en la practica el mas rapido y sencillo imaginable, debiendo ademas tenerse en cuenta la ulterior ventaja de que los rendimientos son muy buenos.

El metodo del presente invento consiste en que la reduccion se realiza con auxilio de hidrogeno activado cataliticamente, empleandose como catalizador los llamados catalizadores de esqueleto de la aleacion. Estos catalizadores son por ejemplo los descritos en las notas de la Sociedad Quimica Alemana t. 67, p. 255, 1934 y tambien en el Journ de la Soc. Quim. A., t. 54. p. 4116. 1932. Especialmente el catalizador señalado en esta ultima publicacion, el llamado catalizador Raney, se ha comportado como excelentemente practico, aunque tambien pueden emplearse otros catalizadores de esqueleto de aleaciones, como los que se obtienen por ejemplo del cromato de cobre por calcinacion.

Se ha comprobado ser conveniente mantener la temperatura durante la reduccion por bajo de 50°; aunque esto depende de la actividad del catalizador empleado y de la mayor o menor hidrogenabilidad del material de partida. Preferentemente la reaccion se lleva a cabo en presencia de disolventes, conviniendo especialmente aquellos que no pueden atacar al catalizador, por ejemplo alcoholes, hidrocarburos saliciclicos, como ciclohexano y similares.

Como materiales de partida para el metodo de reduccion reivindicado se podran emplear, no solo las hormonas foliculares saturadas y no saturadas de la formula $C_{18}H_{22}O_2$, $C_{18}H_{20}O_2$, $C_{18}H_{18}O_2$ o las androstanolonas saturadas y no saturadas de la formula $C_{19}H_{30}O_2$ y $C_{19}H_{28}O_2$, sino tambien sus isomeros e igualmente que los derivados de estas combinaciones, en los que el grupo hidroxilo esta sustituido por un grupo convertible nuevamente en el grupo hidroxilo, por ejemplo en los esterres, eteres, combinaciones halogenadas y similares.

153216



4 -

Tambien se puede proceder sometiendo los alcoholes obtenidos por el metodo de reduccion reivindicado, simultaneamente a la actuacion de medios afiladores. Asi se llega por ejemplo, cuando se parte de los esterios de las indicadas hormonas, a obtener combinaciones diacilicas con grupos acilo diversos entre si.

El empleo de los catalizadores reivindicados permite de modo sencillo y sin grandes precauciones llegar de las correspondientes combinaciones no saturadas que contienen grupos ceto, a los correspondientes alcoholes no saturados, sin que se hidrogenen simultaneamente los dobles enlaces eventualmente existentes.

E J E M P L O - 1

5 g de catalizador Raney se reducen previamente a unos 50° en 70 cm³ de etanol. Se agregan 5 g de androstenolona y a 20° y presion normal se introduce hidrogeno hasta que se detenga la fijacion del mismo o sea hasta fijar 1 mol. de hidrogeno. Despues se separa por aspiracion del catalizador, se evapora el disolvente y se cristaliza el residuo en alcohol diluido. Se obtiene con un rendimiento de 80-85 % un androstenodiol con punto de fusion, 176 - 178°.

E J E M P L O - 2

5 g de catalizador esqueletico de niquel-cobalto se reducen previamente a 50° en 60 cm³ de etanol. Despues de agregar 5 g de acetato de androstenolona, se agita la disolucion con hidrogeno a la temperatura del local y a presion normal. Despues de fijar un mol. de hidrogeno, se detiene la reduccion. Se separa el catalizador por filtracion, se evapora el disolvente y se recristaliza en eter. Se obtiene el monoacetato del androstenodiol de punto de fusion 144° y con un rendimiento de 80 %.

E J E M P L O - 3

3 g de benzoato de androsterona se reducen como se ha des -

153216



5 -

crito en el ejemplo 2. Se obtienen 2,5 g del monobenzoato de andros -
tenodiol con punto de fusion 215-220°.

EJEMPLO - 4

2 g de benzoato de androstenolona se agitan a la tempera -
tura del local en 70 cm³ de ciclohexano con hidrogeno en presencia de
2 g de catalizador Raney, hasta que se fije 1 mol. de hidrogeno. Se
separa el catalizador por aspiracion, se evapora el disolvente y se
recristaliza en etanol diluido. El rendimiento es de unos 1,5 g de
monobenzoato de androstenodiol-3.

EJEMPLO - 5

3 g de benzoato de hormona folicular se reducen como se
ha descrito en el ejemplo 1. De alcohol diluido se obtiene el monoben -
zoato de la hormona dihidrofolicular con punto de fusion de 190° y
con un rendimiento de unos 80 %.

EJEMPLO - 6

3 g de androstanodiona en 30 cm³ de etanol se agitan con
hidrogeno y con 1 g de catalizador Raney hasta que no se fije mas hi -
drogeno. Despues de filtrar, se evapora el disolvente y se recristali -
za el residuo en alcohol diluido. Asi se obtienen unos 2,5 g de andros -
tanodiol trans con punto de fusion 161°.

EJEMPLO - 7

3 g de androstanodiona en 30 cm³ de etanol se tratan con
1 g de catalizador Raney previamente reducido a la temperatura del lo -
cal con hidrogeno hasta que se fije un mol. de este. Se trabaja como
se ha descrito en el ejemplo 6 y recristalizando en eter, se obtienen
unos 2 g. de androsterona trans con punto de fusion 170°.

153116

1.-



N O T A
.....

La presente patente de Invención comprende las siguientes reivindicaciones:

5 1.- Un procedimiento para la reducción de hormonas de las glándulas genitales saturadas y no saturadas, que contienen al menos un grupo ceto y para reducción de sus isómeros y de sus derivados en las oxicombinaciones correspondientes saturadas y no saturadas y en sus derivados, caracterizado porque los materiales de partida en presencia de catalizadores esqueléticos de aleación del tipo del catalizador Raney y en presencia de disolventes que no puedan atacar al catalizador, se tratan con hidrógeno y dado el caso durante el proceso de reacción se someten a la acción de medios aciladores.

15 2.- Un procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque la temperatura se mantiene preferente por bajo de 50°.

20 3.- Un procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 y 2, caracterizado porque como catalizador se emplea un catalizador producido según Raney (journal of The Am. Chem. Soc. t.54, t. 4116, 1932).

25 4.- Un procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 a 3, caracterizado porque los productos de la reducción obtenidos empleando las combinaciones acílicas correspondientes como material de partida, se someten a una ulterior acilación del grupo hidroxilo nuevamente formado.

30 5.- " PROCEDIMIENTO PARA LA REDUCCIÓN DE HORMONAS DE LAS GLÁNDULAS GENITALES, SATURADAS Y NO SATURADAS, QUE CONTIENEN AL MENOS UN GRUPO CETO Y PARA REDUCCION DE SUS ISOMEROS O DE SUS DERIVADOS.- Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva.

153216



2.-

Consta esta memoria de hojas foliadas y escritas
a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 14 de Junio de 1941.