

1 532 88

H/V.

153288

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 OBTENCION DE ALCOHOLES POLIVALENTES DE LA SERIE DEL ETIOCOLANO "

=====



El objeto del presente invento es la preparacion u obten -
cion de alcoholes polivalentes de la serie del etiocolano.

Para este objeto se procede del modo que se hagan actuar
medios hidrolizadores sobre oxidos de combinaciones a modo de alque-
nilicas de la serie del etiocolano, como las que se pueden obtener
5 por ejemplo por adicion de oxigeno a combinaciones alquenilicas de
la serie del etiocolano, que en una cadena lateral contienen un do -
ble enlace carbono-carbono en el atomo de carbono 17.

En lugar de emplear los oxidos de las combinaciones al -
quenilicas de la serie del etiocolano para preparar combinaciones
10 a modo de glicoles, se puede tambien convertir directamente en es -
tas ultimas combinaciones de la serie del etiocolano las mismas
combinaciones correspondientes alquenilicas, haciendo actuar sobre
ellas por ejemplo agua oxigenada, acido peracetico u otros medios
15 analogos, que se consideran adecuados para unir dos grupos OH al
doble enlace carbono-carbono, habiendo dado especiales buenos re -
sultados para esto el tetroxido de osmio utilizado por primera vez
en estos dias para tales aplicaciones (vease Criegee, Anales de la
Quimica 522 (1936) pag. 75).

Las combinaciones a modo de alquenilicas que sirven en
20 estos casos como materiales de partida, de la serie del etiocolano,
pueden tambien obtenerse de cualquier modo, por ejemplo por actua -
cion de combinaciones organometalicas alquenilicas sobre 17-ceto-
etio-colanos o por hidrogenacion parcial de combinaciones alqueni -
25 licas de la serie del etiocolano, como las que se obtienen cuando
sobre 17-cetioetio-colanos se hacen actuar acetilenos en presencia
de metales alcalinos.

Por la expresion "combinaciones de la serie del etioce -
lano" deben entenderse en el presente caso las combinaciones de la
30 serie del etiocolano propiamente tal, saturadas y no saturadas

153288



respecto al sistema anular, y tambien las de la indicada serie del etioaloccolano, especialmente las que en el atomo 3 de carbono llevan un sustituyente, un grupo hidroxilo, ester o eter o halogeno o similar.

5 En la practica la hidrolisis de los oxidos de las combinaciones a modo de alquenilicas se realiza por ejemplo de modo que se caliente en medio acuoso en el tubo cerrado a la lampara la correspondiente combinacion, por ejemplo el oxido etilenico, de un 17-vinil-androstanodiol-3,17.-

10 La transformacion directa de las combinaciones alquenicilicas en las correspondientes combinaciones glicolicas se efectua entre otros modos de manera que se haga actuar cantidades equivalentes de una combinacion alquilenica, por ejemplo de un 17-vinil-androstanodiol-3,17 y tetroxido de osmio en eter absoluto y el ester de osmio formado se saponifique reductivamente con una disolucion acuoso-alcoholica de sulfito neutro de sodio. En la ulterior elaboracion se obtiene luego en el caso escogido como ejemplo, el glicol de 17-vinil-androstanodiol-3,17.

15 Si para la preparacion de las combinaciones a modo de glicol se emplean como materiales de partida, oxidos de combinaciones alquenicilicas, que ademas del puente de oxigeno en la cadena lateral contiene en el atomo de carbono 17 tambien un puente de oxigeno en el sistema anular, o aquellas combinaciones alquenicilicas que ademas del doble enlace carbono-carbono en la cadena lateral poseen
25 todavia un doble enlace carbono-carbono en el sistema anular, entonces al llevar a la practica el procedimiento segun el invento se pueden obtener productos con dos grupos glicolicos en la molecula.

30 Como se desprende de esto, con auxilio del procedimiento segun el invento se pueden tambien preparar combinaciones glicolicas.

153288

4 -

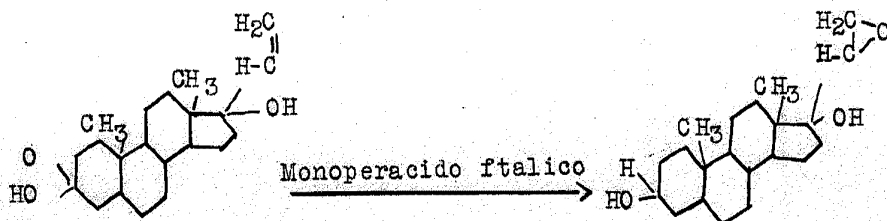


cas de la serie del etiocolano, que se deben señalar como superiores a las combinaciones a modo de glicerina, cuando se emplean materiales de partida que en el átomo de carbono 17, además de la cadena lateral, poseen todavía un grupo hidroxilo o sea sustancias de la clase de los 3,17-díoles antes mencionados.

Los procesos de reacción explicados aquí a título de ejemplo, se entenderán mejor por las siguientes fórmulas:

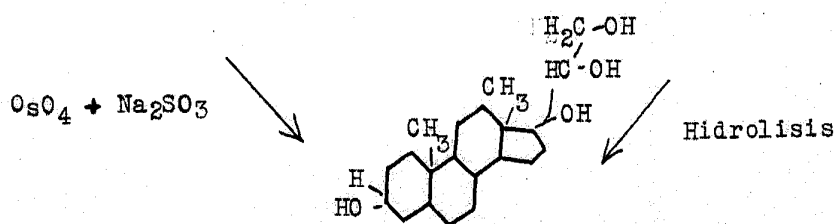
(Vease las fórmulas en la hoja siguiente)

1-53288

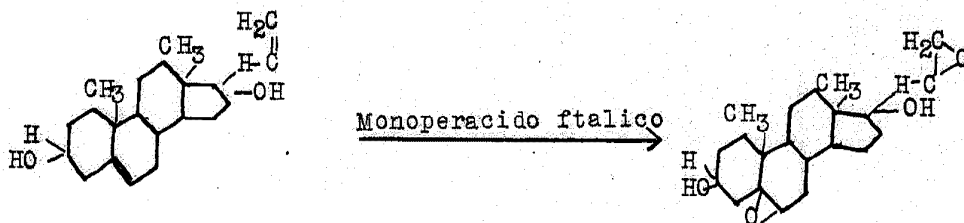


17-vinil-androstanediol-3,17

Oxido des 17-vinil-androstanediol-3,17

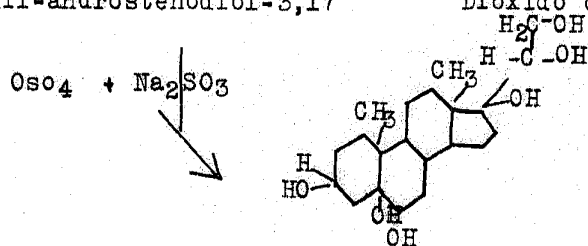


Glicol del 17-vinil-androstanediol-3,17



17-vinil-androstenodiol-3,17

Dioxido del 17-vinilandrostenodiol-3,17



Diglicol del 17-vinil-androstenodiol-3,17



Mas detalles sobre la parte metodica de las medidas aqui indicadas para llevar a la practica el procedimiento, pueden verse en los manuales corrientes, por ejemplo en Houben - Weyl, Metodos de la quimica organica, 2 vol., 2 ed. (1922), pag. 109 ss. como tambien en la publicacion antes mencionada de Crigee, anaales de Quimica 522 (1936) t. 75.

Las combinaciones que pueden obtenerse por el presente procedimiento, son productos valiosos que ya por si mismos poseen una actividad fisiologica o permiten convertirse en sustancias fisiologicamente activas. Los productos son solubles en agua y tienen buena actividad propinados por la boca. Para la preparacion de las sustancias de partida no se pretende ninguna proteccion que caiga dentro de la presente solicitud.

E J E M P L O - 1 -

1,6 g de 3,17-dioxi-17-etenil-androstano se tratan en disolucion eterea con 1,3 g de tetroxido de osmio. Despues de algunas horas precipita un sedimento negro fino que despues de dos dias se separa por filtracion. Este ester filtrado de osmio se calienta con refrigerante de reflujo durante una hora en disolucion alcoholica con sulfito de sodio. Se filtra y se hierve y separa el precipitado con alcohol. Los filtrados alcoholicos se recogen en eter y se lavan repetidas veces con alcali y agua. De la disolucion eterea precipita el 3,17,20,21-tetraoxi-alopregnano (punto de fusion 227°). Per recristalizacion en eter o en acetona diluida puede todavia purificarse mas. De las aguas madres puede aislarse el 3,17-dioxi-17-aldehido-androstano, que se ha originado por ruptura del doble enlace etenilico. Rendimiento 70-80 %.

E J E M P L O - 2 -

3,69 g de 3,17-dioxi-17-etenil-androstano se disuelven en

1 532 88



7 -

5 cloroformo y despues de agregar 7 g de monoperacido ftalico en 90
cm³ de cloroformo se deja reposar en la obscuridad a la temperatura
del local. Despues de este tiempo se ha consumido la cantidad teori -
ca de 2,1 g de perácido. Ahora se recoge en eter y el eter se lava
con alcali diluido. Despues de evaporar el eter se recristaliza el
residuo en metanol diluido. El rendimiento es de 2,6 g. del cerres -
pendiente oxido con punto de fusion 182^o.

E J E M P L O - 3 -

10 0,2 g de 3,17-dioxi-17-oxido etilenico-androstano se ca -
lentarón con cuatro cm³ de agua durante 20 horas en el tubo cerra -
do a la lampara a 190-200^o. El producto de la reaccion se recoge
en eter, se seca el eter y se evapora en su mayor parte. Durante
la concentracion se separa el glicol originado que se filtra. Pue -
de purificarse por recristalizacion en eter o en metanol-eter. Ren -
15 dimiento, 50 %.

E J E M P L O - 4 -

20 1,1 g de 17-etenil-3,17-dioxi-androsteno (5,6) se disuel -
ven en 100 cm³ de tetracloruro de carbono y 70 cm³ de eter. A la
disolucion se incorporan en el decurso de 60 minutos 0,5687 g de
bromo (2 atomes) disueltos en 26 cm³ de tetracloruro de carbono,
a una temperatura de 5-12^o. Despues de agregar 1 g de tetroxido de
osmio, se deja reposar durante cuatro dias la mezcla de reaccion.
Despues de este tiempo se separa por aspiracion del precipitado.
El rendimiento es de 2 g. El precipitado se calienta a ebullicion
25 durante una hora en 100 cm³ de etanol con 8 g de polvo de zinc.
Luego se separa por filtracion del polvo de zinc y el filtrado se
hierve todavia durante dos horas despues de agregar una disolucion
acuoso-alcoholica de sulfito de sodio. Luego se filtra y el filtra -
do se precipita con eter. El eter se lava con agua, se seca y des -

1 532 88

8 -



pues de evaporar el eter se recristaliza el residuo en ester aceti -
co. El tetroxipregneno obtenido funde a 229°. La sustancia tiene
plena actividad en el ensayo con gato privado de las capsulas su -
prarrenales. Rendimiento, 60 %.

E J E M P L O - 5 -

2 g de 3--ceto-17-oxi-17-etenil-androsteno se disuelven
en 300 cm³ de eter y se tratan con 1 mol (1,63 g) de tetroxido de
osmio. Despues de breve tiempo se precipita el ester de osmio de
color verde oliva. Despues de un reposo de dos dias, se separa por
filtracion y se disocia el ester de osmio. Para este objeto se ca -
lienta dicho ester durante dos horas a ebullicion con 5 g de sulfi -
to sodico en 42 cm³ de agua y 170 cm³ de alcohol. Las aguas madres
del sulfito de osmio y sodio separado se concentran al vacio y el
residuo se precipita repetidas veces con eter. El residuo obtenido
despues de evaporar el eter, proporciona el 3-ceto-17-21-dioxi-preg -
nenol-(20) que recristalizado en ester acetico, funde a 232°.

E J E M P L O - 6 -

2 g de alil-testosterona se disuelven en 120 cm³ de eter
absoluto y se tratan con 168 cm³ de disolucion de tetroxido de os -
mio en eter absoluto (1 g de OsO₄ en 100 cm³ de eter absoluto). Des -
pues de un reposo de 48 horas a unos 20° se evapora el eter al va -
cio y el residuo se hierve durante dos horas, con una disolucion
de 15 g de sulfito sodico en 150 cm³ de agua y 75 cm³ de alcohol.
El precipitado formado se vuelve a hervir repetidas veces con al -
cohol y todos los filtrados reunidos se agitan con cloroformo. Con
un rendimiento de 70,5 % puede obtenerse una mezcla de dos produc -
tos de reaccion (a y b) que gracias a su diversa solubilidad en
cloroformo, ester acetico de cloroformo y acetona, pueden separar -
se.

153288

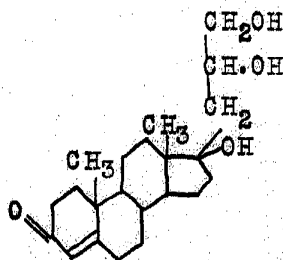


9 -

El componente (a) menos soluble se compone de cristales prismáticos con punto de fusión de 224-225° y con una rotación óptica de $\alpha_D^{20} + 53,9^\circ$.

El componente (b) más soluble se compone de cristales cúbicos con punto de fusión 198°, que pueden también presentarse en una modificación lábil, que funde a 168°; $\alpha_D^{20} + 48,3^\circ$.

Estas combinaciones tienen la constitución:



250 mg de la trioxicetona con punto de fusión de 224-225° se conservan durante 48 horas a la temperatura del local junto con 194 mg (correspondiente a 1 mol) de cloruro de tritilo en 1,2 cm³ de piridina seca y gota a gota se vierten en agua de hielo agitando energicamente. Se origina un producto de precipitación floculoso bien filtrable, que lavado radicalmente con agua, se recoge en eter. La disolución eterea, después de lavar con agua, secar y concentrar por evaporación, proporciona un residuo que cristaliza en ester acetico y metanol diluido en hojitas con punto de fusión de 197,5°. El rendimiento, es de 62 %.

La trioxicetona (b) que funde a 198° no proporciona en condiciones correspondientes eter de tritilo, y aun durando la reacción 75 horas, no se ha podido observar ninguna transformación. Un ensayo para forzar la reacción calentando durante dos horas al baño maria, vuelve a proporcionar el material de partida.

EJEMPLO - 7 -

0,79 g de $\Delta_{4,17}$ pregnadienol-(21)-ona(3) se disuelven en

153288



10 -

80 cm³ de eter absoluto y durante 48 horas se dejan reposar con 0,57 g de OsO₄. El ester osmico precipitado se separa por filtracion y del modo usual se disocia con una disolucion acuoso - alcoholica de sulfite de sodio.

5 El producto de disociacion se recrystaliza en eter de petroleo y acetona. El punto de fusion es de 189 - 190° y la rotacion optica $[\alpha]_D^{20} = 63^\circ$ en dioxano.

10 Si la $\beta - \Delta_4$ pregnenotriol-(17,20,21)-ona-(3) se acetila en frio con anhídrido del acido acetico y piridina, se obtiene el correspondiente acetato. El punto de fusion es de 189 - 190° y la rotacion optica $[\alpha]_D^{20} = 125^\circ$ en dioxano.

1 532 88

1.-

N O T A.-
=====

La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones;

5 1.- Un procedimiento para la obtención de alcoholes polivalentes de la serie del etiocolano, caracterizado porque combinaciones alquénlicas de la serie del etiocolano, que en una cadena lateral contienen un doble enlace carbono-carbono en el átomo de carbono 17, o se convierten directamente en las correspondientes combinaciones a modo de glicol por medios adecuados para la adición de dos grupos OH a un enlace doble carbono-carbono, o por actuación de medios para fijar oxígeno se transforman primeramente en los óxidos correspondientes y enseguida éstos se convierten en los correspondientes glicoles con auxilio de medios hidrolizadores.

15 2.- Un procedimiento para la obtención de alcoholes polivalentes de la serie del etiocolano según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque se emplea tetróxido de estaño.

20 3.- Procedimiento para la obtención de alcoholes polivalentes de la serie del etiocolano.- Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva.

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

Madrid, 20 de Junio de 1941.



153288