

153289

H/V.

153289

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 DESOXICORTICOSTERONA Y SUS ESTERES O ETHERES "



En la revista Helvética Química Acta t.20 p.1164(1937) se describe por M. Steiger y T.Reichstein un procedimiento para preparar desoxicorticosterona el cual consiste en que el ácido 3-acetoxi etioicolénico en forma de subcloruro se hace reaccionar con diafometano para formar una diazocetona y después la diazocetona tras saponificación del grupo acetilo se acetoliza con ácido acético en el acetato 21 de la 21-oxi-pregnenol-3-ona-20, el cual por oxidación se convierte en el acetato de la 21-oxi-pregnenodiona-3,20. Esta 21-oxi-pregnenodiona-3,20 se designa por desoxicorticosterona.

Ahora bien, se ha descubierto que la preparación de la desoxicorticosterona descrita por Reichstein puede mejorarse considerablemente bajo muchos aspectos.

Se ha comprobado que la preparación del halogenuro ácido por tratamiento del ácido 3-oxi-etioicolénico, cuyo grupo hidroxilo se protege por acilación, se realiza con los medios usuales de halogenación, por ejemplo cloruro de tionilo, preferentemente a temperatura baja prolongando el tiempo de duración y sin disolventes. Entonces se logra sin más rendimientos tan altos o mayores que por el procedimiento descrito anteriormente por Reichstein y al mismo tiempo se tiene la ventaja de que no se está expuesto a las eventualidades mencionadas en la publicación citada, que se manifiestan perturbadoramente en el método de trabajo allí señalado.

Además, según la publicación dicha se emplea un gran exceso de diafometano para preparar la diazocetona. Esto parece necesario atendiendo a que en la reacción del cloruro ácido con diazometano se deja en libertad ácido clorhídrico, que debe recogerse mediante un exceso de diazometano.

En forma sorprendente se ha descubierto que toda reducción del exceso de diazometano no da por resultado en la reacción al

153289



perjudicar los rendimientos en diazocetona, sino por el contrario se aumentan estos rendimientos. El máximo del rendimiento se alcanza empleando aproximadamente 2 equivalentes moleculares de diazometano y se encuentra por encima del 90%. En la publicación de Steiger y Reichstein se emplean por el contrario 12 equivalentes molares y se señala un rendimiento de 61%.

Se ha descubierto además que el aislamiento de la diazocetona de la disolución reaccionante se realiza muy ventajosamente con auxilio del método de absorción cromatográfico. Así se consigue por ejemplo empleando óxido de aluminio como medio adsorbente y éter como disolvente se logra con un solo paso una descomposición rápida del diazometano todavía contenido en la disolución reaccionante y una adsorción completa de las pequeñas cantidades de los productos de reacción resinosos de alto peso molecular, -de suerte que el filtrado procedente de la columna al concentrarse suministra una diazocetona extraordinariamente pura con el rendimiento arriba indicado.-

La última fase del método conocido para obtener desoxicorticosterona partiendo del ácido 3-oxi-etiocolénico consiste en la oxidación de un ester de la 21-oxi-pregnenol-3-ona-20 con auxilio de ácido crómico y protegiendo con bromo el enlace doble. El rendimiento obtenido por los autores en ester de desoxi-corticosterona no se señala, aunque siguiendo la descripción no se hacen ascender por encima de 50%.

Ahora bien, se ha descubierto que puede lograrse un rendimiento esencialmente mucho más elevado y simplificar al mismo tiempo el procedimiento por suprimirse la bromación y la reacción desbromadora y se logra un método independiente de incidencias, cuando las oxipregnenol-onas esterificadas en la posición 21 y en forma de alcoholatos metálicos, como alcoholatos de aluminio o de magnesio, o en presencia de las combinaciones de magnesio y



aluminio de otros alcoholes, como el alcohol isopropílico, alcohol butílico terciario etc., se tratan con un exceso de una acetona, por ejemplo de ciclohexanona, acetona y similares, según se describe por ejemplo en la patente (Sch. 110092 IVe/12 e).

5 La reacción reivindicada puede ejecutarse con cualesquier ester de la 21-oxi-pregnenolona, por ejemplo empleando el acetato, benzoato, palmitato y similares. De los esteres aqui obtenidos de la desoxi-corticosterona puede prepararse la desoxi-corticosterona libre por los métodos conocidos por ejemplo mediante hidrólisis.

10 Ejemplo 1

10 g. de ácido purísimo 3-acetoxi-etio-colénico se recubren con 50 cm³ de cloruro de tionilo enfriado con hielo y durante la noche se dejan reposar a 0°. Después de tratar con 100 cm³ de bencol se evaporan al vacío los dos disolventes y el residuo se seca durante algunas horas al vacío cerca de sesa cadética. El producto hermosamente cristalizado es cloruro casi puro del ácido 3-acetoxi-etio-colénico y sin otra purificación puede emplearse para obtener la diazoacetona.

Ejemplo 2

20 El cloruro ácido obtenido de 10 g. del ácido 3-acetoxi-etio-colénico se disuelve en 750 cm³ de éter absoluto y se agregan a 750 cm³ de una disolución etérea seca enfriada a - 20° de 100-120 milimol de diazometano, que puede prepararse con 20 g. de nitroso-metil-urea. Después de algunas horas se deja la disolución reaccio-
25 nante ponerse a la temperatura del local y después de otras 10 horas se filtra la disolución a través de una capa de óxido de aluminio (óxido de aluminio Merck según Brockmann) cuya altura es de 10 cm. y su diámetro de 5 cm.; se lava con 500 cm³ de éter y se concentran las disoluciones purificadas después de agregar

1153289

5.-



100 cm³ de hexano sin hacer caso de la cristalización que se inicia, hasta eliminar casi todo el éter. Después de separar por aspiración se obtiene de la lejía madre por concentración nuevas cristalizaciones, de suerte que la diazocetona pura, muy hermosamente cristalizada, con punto de fusión 145-147° (no corregido) se obtiene con un rendimiento de 9,41 g. en total.

Ejemplo 3

340 mg. de 21-acetoxi-pregnenol-3-ona-20 se disuelven en 10 cm³ de toluol y 1 cm³ de ciclo-hexanona. Después de agregar 160 mg. de butilato de aluminio terciario se calienta a ebullición durante unas 5 horas con refrigerante de reflujo. A continuación se diluye con éter, se agita con ácido clorhídrico diluido y agua y la disolución etérea se somete a una destilación por vapor de agua para eliminar los disolventes. El residuo se recoge en éter y se seca sobre sulfatos de magnesio y últimamente sobre un poco de carbonato potásico y se filtra a través de una columna de óxido aluminico (óxido aluminico Merck según Brockmann, altura = 5 cm., diámetro = 2 cm), se vuelve a lavar con 200 cm³ de éter absoluto y se concentra hasta cristalización. Después de separar por aspiración se pueden obtener de la lejía madre otras cristalizaciones. El rendimiento es en total de 263 mg. de acetato puro de desoxicorticosterona (78% del teórico) con punto de fusión 155-156 grados (sin corregir).

Ejemplo 4

434 mg. de 21-benzoxi-pregnenolona se disuelven en una mezcla de 10 cm³ de toluol y 1 cm³ de ciclohexanona y después de agregar 156 mg. de isopropilato de aluminio se calienta a ebullición durante 4 horas con refrigeración de reflujo. La elaboración se realiza como se ha indicado en el ejemplo 3. Se obtienen 331 mg.

11 53289

6.- 20



de 21-benzoxi-pregnenolona (benzoato de desoxicorticosterona) con punto de fusión 201-203° (sin corregir), 76% del teórico.

Ejemplo 5

570 mg. de 21-palmitoxi-pregnenolona disueltos en una mezcla de 10 cm³ de toluol y 1 cm³ de ciclohexanona, se tratan con 235 mg. de isopropilato de aluminio y se calientan a ebullición durante 4 horas con refrigeración de reflujo. La elaboración se realiza como en el ejemplo 3. Se obtienen 456 mg. de palmitato de desoxicorticosterona con puntos de fusión de 55-58° o sea un rendimiento de 80%.

53289

1- 15289

N O T A

La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones:

5 1.- Procedimiento para la obtención de desoxicorticoste-
rona y sus esteres y éteres a partir del halogenuro del ácido
3-oxi-etioclénico, cuyo grupo hidroxilo se protege mediante aci-
lación, por tratamiento con diazometano en la correspondiente dia-
zocetona, hidrólisis y acidólisis en un ester de la 21-oxi-preg-
nenol-3-ona-20 con subsiguiente oxidación en el ester correspon-
10 diente de la 21-oxi-pregnediona-3,20, caracterizado mediante las
siguientes medidas:

a) Halogenación del ácido 3-oxi-etioclénico con clo-
ruro de tionilo a baja temperatura y sin disolvente.

15 b) Empleo de unas 4 mol. de diazometano por 1 mol. de clo-
ruro de ácido.

c) Cromatografiado de la diazocetona obtenida por reacción
del halogenuro del ácido 3-oxi-etioclénico con diazometano.

20 d) Tratamiento del ester 21 o del ester de la 21-oxi-preg-
nenol-3-ona-21 en forma de alcoholatos metálicos como los alco-
holatos de aluminio o de magnesio o en presencia de combinacio-
nes de magnesio y aluminio de otros alcoholes, como alcohol iso-
propílico, alcohol butílico terciario, etc., con un exceso de
una cetona.

25 2.- Procedimiento para la obtención de desoxicorticoste-
rona y sus esteres o éteres.- 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, a 20 de Junio de 1941.

