



168102

168102

EB/. -

MEMORIA DESCRIPTIVA

para unap patente de Invención, por 20 años, por: - Procedimiento para la desintegración de la cadena lateral de fitosterinas - a favor de la r. s. Schering Aktiengesellschaft, residente en Berlin N. 65 (Alemania) -

-§-§-§-§-§-§-

Si las esterinas se someten a la destrucción o desintegración oxidante, entonces las cadenas laterales unidas al átomo C-17 del esqueleto del ciclopentanofenantreno, se rompen total o parcialmente. Entonces por un lado se originan cetonas alifáticas y por otro combinaciones que contienen inalterado el sistema anular esterínico. Estas combinaciones han alcanzado los últimos años interés especial, pues ya de por sí son activas hormonalmente o pueden elaborarse en sustancias activas de clases diversas.

Un procedimiento para la desintegración oxidante de esterinas se ha descrito por ejemplo en las patentes números 139 703 y 139 704, el cual consiste en que las esterinas, protegiendo intermediariamente el enlace doble del anillo y en caso requerido también el grupo hidroxilo, se someten a la actuación de oxidantes que pueden disociar o separar enlaces sencillos de carbono-carbono. De las mezclas oxidantes pueden luego aislarse productos de desintegración neutros, que contienen grupos carbonilo y también productos ácidos, por ejemplo juntamente con otros, la dehidro-androsterina, la pregnenolona, el ácido 3-oxi-bisnortestosterónico y el ácido 3-oxi-etiotestosterónico.

168102

2. -



La parte desprendida de la cadena lateral también se ha aislado frecuentemente para poder deducir de ella conclusiones sobre la estructura de la cadena lateral de las esterinas. Así en primer lugar Dirscheerl y Nahm, Annalen Band 555 (1943), página 57-59 examinaron brevemente la naturaleza de las cetonas alifáticas originadas en la desintegración de las sitosterinas. Para obtener estas con un rendimiento utilizable, agregaron a su oxidante, anhídrido del ácido crómico en ácido acético al 50 %, persulfato potásico. Mientras que en la oxidación de 30 g de acetilcolesterina con anhídrido del ácido crómico sólo pudieron obtener 70 mg de una semicarbazona impura de la cetona alifática, agregando persulfato potásico al oxidante les fué posible aislar unos 300 mg de semicarbazona impura.

Ahora bien, se ha podido comprobar que de la mezcla oxidante obtenida por actuación de ácido crómico en presencia de persulfato alcalinos puede del dibromuro del acetato de colesteroína aislarse los productos neutros de la desintegración conteniendo carbonilo con un rendimiento no superior al obtenido por el empleo de ácido crómico únicamente. Frente a esto es sorprendente que empleando fitosterinas como material de partida en la oxidación con actuación simultánea de legítimas combinaciones peroxídicas, el rendimiento aumenta considerablemente tanto en productos neutros conteniendo grupos carbonilo como en productos ácidos de desintegración con el esqueleto esteroídico obtenido. Gracias a este descubrimiento se hace posible utilizar ahora también las fitosterinas para la obtención técnica de hormonas esteroídes, en lugar de la colesteroína.

Según el invento como materiales de partida se emplean fitosterinas, por ejemplo la sitosterina industrial o sus elementos isómeros, como la β - o γ sitosterina, estigmasterina y similares.

Como oxidantes se emplean disoluciones de anhídrido del ácido crómico en ácido acético juntamente con una disolución de peroxi-combinaciones legítimas, preferentemente persulfatos alcalinos, en ácido sulfúrico. Bajo este concepto se entienden los derivados del agua oxigenada.

168102

3.



genada que contienen el radical-O.O-. Véase el libro de W. Machu "Das Wasserstoffperoxyd und die Perverbindungen", Viena 1937, página 11.

La oxidación se realiza preferentemente en un disolvente orgánico inalterable a la misma o en mezcla de disolventes para el material de partida, por ejemplo en ácido acético.

Si la oxidación de las esterinas se realiza protegiendo entre tanto el doble enlace por fijación de halógenos, entonces conviene servirse de intermediarios de la disolución, por ejemplo de hidrocarburos alifáticos halogenados. De la mezcla oxidante pueden obtenerse por los métodos conocidos los productos de desintegración que contienen el núcleo esteroídico y dividirlos en elementos aislados, de tal modo que en los productos neutros pueden aislarse combinaciones de la serie del androstano y del pregnano, y en los ácidos por ejemplo el ácido 3-oxi-etioicolénico. El progreso logrado por el invento se comprende por el siguiente ejemplo:

29,8 g de dibromuro de acetato de colesteroína se disuelven en 900 cm³ de ácido acético cristalizante y en el agitador y en un baño maría de 18° se trata en el decurso de dos horas con una disolución de 47 g de ácido crómico en 60 cm³ de agua y 500 cm³ de ácido acético. Al mismo tiempo se incorporan a gotas 40 cm³ de ácido sulfúrico concentrado (d:1,84). En el segundo ensayo que se empezó del mismo modo, se disuelven en este ácido sulfúrico primero 10 g de persulfato amónico. Después de agregar las disoluciones oxidantes se sigue todavía agitando durante 15 horas y después de incorporar 10 cm³ de metanol a 18° se sigue agitando otras dos horas. Luego se agregan 20 g de polvo de cinc con objeto de deshacer la halogenación, se agita todavía unas 7 horas a 25°, se separa por filtración la porción no disuelta y se concentra intensamente después de agregar 5 g de acetato sódico, no debiendo pasar la temperatura de 35°. La disolución residual de ácido acético se mezcla con agua y se separa hasta agotamiento agitando con benzol. El extracto benzólico se priva de los ácidos lavando con le

168102



4. -

jía de sosa caústica hasta reacción neutra y luego se seca a presión reducida. El aceite viscoso remanente en la porción neutra. Se la disuelve en 15 cm³ de alcohol y se trata con una disolución alcohólica de acetato de semicarbacida, preparada con 3 g de hidrocloreuro de semicarbacida y 2 g de acetato sódico en 15 cm³ de alcohol. Después de calentar durante una hora a 75° y dejar reposar dos horas a 55°, se separa por aspiración la semicarbazona precipitada del acetato originado de trans-dehidroandrosterona. En el primer ensayo sin adición de persulfato se obtuvieron 1,41 g y en el segundo ensayo con adición de persulfato 1,39 g.

Si en lugar del dibromuro de acetato de colessterina se emplea la cantidad equivalente de dibromuro de acetato de sitosterina, entonces sin agregar persulfato se obtienen 0,50 g de trans-dehidroandrosterona-acetato-semicarbazona, y con adición de persulfato, 0,90 g.

N O T A

La presente patente, consta de las siguientes reivindicaciones:

1. - Procedimiento para la desintegración de la cadena lateral de fitosterinas, caracterizado porque estas o especialmente sitosterinas, se oxidan si se quiere con protección intermedia del enlace de doble anular y dado el caso también del grupo hidroxilo, mediante ácidos crómicos agregando peroxi-combinaciones legítimas y preferentemente ácido sulfúrico en disolventes orgánicos inalterables a la oxidación o en mezcla de disolventes, dado el caso utilizando un intermediario de la disolución para el material de partida, y de la mezcla de oxidación se aíslan y purifican lo mismo los productos ácidos que los neutros de la desintegración que contienen grupos carbonilo, con el armazón esteroídico obtenido y por los métodos conocidos.

2. - Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque la oxidación se realiza mediante ácido crómico con cooperación de persulfatos alcalinos en ácido sulfúrico.

168102

5. -



3. - Procedimiento para la desintegración de la cadena lateral de fitosterinas -

Según se describe y reivindica en esta memoria descriptiva y la cual consta de cinco hojas, foliadas y escritas por una sola cara.

Madrid, 18 de Noviembre de 1944.