

181070

PATENTE DE INVENCION.

---

181070



MEMORIA DESCRIPTIVA

SOBRE:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE  $\Delta$  5,6 HIDROXI-3  
ESTEROIDES Y SUS DERIVADOS".

---

SOLICITANTES: N. V. ORGANON, residentes en :  
OSS - (Holanda).

---

A juzgar por su constitución, la efectividad de todas las hormonas esteroides conocidas depende de la presencia de un agrupamiento cetónico  $\alpha, \beta$ -no-saturado en el anillo, A. Hasta ahora, en la síntesis de estas hormonas, especialmente de las representativas que poseen cierta actividad, se emplearon como materiales de partida hidróxi-3 esteroides relativamente fáciles de conseguir, con anillos A y B saturados. La formación del grupo :

5.  $\Delta$  4,5-ceto-3 se realizaba luego sólomente en la fase fi-

10. nal de la síntesis por oxidación del grupo hidroxilo en el

181070



átomo de carbono nº 3, la halogenación del nuevo grupo ceto así obtenido en el lugar  $\alpha$  y la subsiguiente eliminación del hidrohálógeno (hidrácido). Esta introducción bien conocida de un doble enlace, sin embargo, solo da resultados satisfactorios en casos muy excepcionales. Son muchas las síntesis proyectadas que han fracasado completamente en la realización de la fase final citada, dado que la mezcla obtenida únicamente podía separarse con gran dificultad. Resulta por tanto más práctico partir de los compuestos  $\Delta$  5,6 hidroxil-3 correspondientes. En éstos, existe ya un doble enlace al principio de la síntesis, enlace que puede desplazarse al lugar deseado a la vez que se oxida el grupo hidroxil-3. En muchos casos, especialmente con representantes de la serie del ácido de la bilis, la producción de estos compuestos resultó ser muy molesta. Así, pues, un proceso que permita obtener  $\Delta$  5,6 hidroxil-3 esteroides con buen rendimiento y de un modo distinto, es una mejora importante.

Este invento se refiere a un procedimiento para la obtención de  $\Delta$  5,6 hidroxil-3 esteroides o sus derivados, que se caracteriza porque los esteroides que están saturados en los anillos A y B y que contienen un grupo hidroxilo libre o sustituido en los átomos de carbono números 3 y 6, se tratan con medios que eliminan el sustituyente en el átomo de carbono nº 6, a la vez que forman un doble enlace haciendo luego que los productos así obtenidos reaccionen con medios hidrolizadores y/o esterificadores o esterificadores, si así se desea.

Los materiales de partida pueden poseer cualquier configuración estereoquímica. Pueden tener una cadena



- lateral en el átomo de carbono nº 17 y además contener otros sustitutivos todavía tales como grupos carbonilo, hidroxilo, o carboxilo libres o sustituidos, fuera de los anillos A y B, por ejemplo, en los átomos de carbono números 11, 12 y/o 17 o en la cadena lateral. Así, por ejemplo, androstanotriol-3.6.17 o androstanobiol-3.6-onas-17, androstanotriol-3.6.17-onas-11 o -12, androstanotetroles-3.6.12.17 y compuestos análogos que en el átomo de carbono nº 17 contienen un radical hidrocarburado saturado o no saturado, sustituido o no sustituido, por ejemplo alquil-, alkanil- o alkinil-radicales tales como metil, vinil, etinil o alguna cadena lateral esteróica: pregnanodiol-3, 6-onas-20, pregnanodiol-3,6-dionas-11,20 o -12,20, pregnanotriol-3,6,12-onas-20, ácidos dihidroxi-3,6-ceto-11-, dihidroxi-3,6-ceto-12, trihidroxi-3,6,11-, trihidroxi-3-6-12-colánicos, ácidos norcolánicos, ácidos vinocolánicos o ácidos etiocolánicos; además, los compuestos correspondientes no saturados en el anillo C. En lugar de dichos compuestos pueden usarse también prácticamente los derivados correspondientes que están total o parcialmente sustituidos en los grupos hidroxil- y/o ácido-, en los que los grupos hidroxilo pueden haberse esterificado por ácidos carbónicos (orgánicos) tales como los ácidos acético, propiónico, succínico o benzoico, ácidos sulfónicos, tales como el ácido metano-sulfónico o paratolueno-sulfónico, y los ácidos hidro-halogenos (hidrácidos) o xantogénicos, o esterificados por alcoholes o fenoles.

En cuanto a los materiales iniciales todavía no conocidos, pueden obtenerse por ejemplo, de modo análogo al método indicado por Plattner y Lang Helv. Chim. Acta



- 27, 1872 (1944) para el colestano-3,6, partiendo de la colestano-4-ona-3 mediante el enolacetato correspondiente (obtenido por ejemplo de acuerdo con Westphal. Ber. 70, 2128 (1937)), bromo-6-colestano-4-ona-3 (ver Inhofen, Ber. 69, 2141 (1936) y Westphal Ber. 70, 2128 (1937)) y
75. Ber. 69, 2141 (1936) y Westphal Ber. 70, 2128 (1937)) y colestano-3,6 (Dana, Weng y Schalter, Z. Physiol. CH. 245, 80 (1936)). Los materiales iniciales adecuados para este procedimiento son, por tanto,  $\Delta$  4,5-ceto-3 esteroides. Su conversión en los materiales iniciales antes citados en combinación con las medidas, para las cuales se solicitan derechos exclusivos, es el único método practicable hasta ahora para su conversión en los compuestos  $\Delta$  5,6-hidroxi-3 correspondientes. Como es sabido, la reducción directa del grupo ceto solo conduce a 4,5 hidroxi-3
80. compuestos y los esfuerzos para desplazar el doble enlace a la posición 5,6 hasta ahora solo han dado por resultado la eliminación del grupo hidroxi-3 (ver Schoenheimer y Evans, J. Biol. Chem. 114, 567 - (1936)).
85. La separación del sustitutivo en  $C_6$  al formar un doble enlace entre  $C_5$  y  $C_6$  se realiza fácilmente, si es un grupo hidroxilo libre, por la acción de ácidos minerales, por ejemplo ácido clorhídrico en alcohol u oxiclورو de fósforo en piridina, así como por la acción de sales de ácido carbónico (orgánico), tales como acetato de plata o
90. de potasio y análogas. Este sustitutivo puede también separarse en forma de un grupo hidroxilo esterificado con ayuda de los últimos reactivos. Además, puede resultar práctico llevar a cabo la reacción a temperatura elevada y/o a presión reducida, si se desea en presencia de gases in-
95. diferentes o inertes. Los grupos hidroxilo o carboxilo sus-
- 100.



tituidos que pueden encontrarse presentes, si se desea pueden convertirse en grupos hidroxilo o carboxilo libres con ayuda de agentes hidrolizadores.

Por otra parte, los  $\Delta$  5,6-hidroxi-3 esteroides 105. obtenidos, pueden convertirse en los esteres y/o éteres correspondientes.

Las sustancias así preparadas pueden servir como productos intermedios para la obtención de hormonas esteroides de elevada eficacia.

110. EJEMPLO 1.- Se hierven durante 3 horas, con 5 partes de alcohol y 75 partes de ácido clorhídrico concentrado, 7, 1 partes en peso de colestano diol-3 $\beta$ .6 $\beta$  de un punto de fusión de 189-190°C. (ver Plattner y Lang, Helv. Chim. Acta 27, 1872 (1944)). Después de la adición de una gran cantidad
115. de agua, el líquido se extrae o rectifica con éter, la solución etérea se lava hasta que sea neutra, se seca y se concentra por evaporación. El residuo se calienta con dos partes de piridina y 2 partes de anhídrido acético durante 1 hora en un baño de vapor y se purifica por cromatografía
120. sobre óxido de aluminio, después de tratarlo del modo corriente. Las fracciones después de purificadas con éter de petróleo, por cristalización en éter-metanol, proporcionan acetato de colestero, punto de fusión 111-114°C., que
125. para los fines de identificación se convierten en el bi-bromuro. La cristalización en éter-metanol proporciona agujas de un punto de fusión de 112-114°C.

La deshidratación puede realizarse también con alcohol y ácido sulfúrico o con una mezcla de ácido acético glacial y ácido clorhídrico (4:1).

130. EJEMPLO 2.- Se disuelven en 100 partes de piridina 12 par-



- tes de monoacetato-3 de colestanodiol-3 $\beta$ .6 $\beta$ , punto de fusión 142-143°C. (ver Plattner y Lang. Helv. Chim. Acta 27, 1872 (1944)), y luego se añaden 40 partes de oxiclорuro de fósforo, después de lo cual el líquido se deja reposar durante 72 horas a la temperatura ambiente, evitando la humedad, se añade éter y agua a la mezcla de reacción que luego se agita, lavándose la solución etérea con ácido clorhídrico, solución de sosa y agua, secándose y concentrándose por evaporación. De este modo se obtienen 11,3 partes
135. de acetato de colesteroilo que cristalizado en éter-metanol funde a 113-114,5°C.
- 140.

- EJEMPLO 3.- Durante 30 minutos se hierven con 5 partes de acetato de plata y 200 partes de ácido acético glacial, 5 partes de dimesilato de colestanodiol-3 $\beta$ .6 $\beta$ , punto de fusión 130-131°C. (obtenido mediante colestanodiol-3 $\beta$ .6 $\beta$  tratado con cloruro de mesilo en piridina a 0°C.). Después de concentración por evaporación en vacío, el residuo se mezcla con éter y la solución se lava hasta que sea neutra, se seca y se concentra por evaporación. Se obtienen 3,85 partes del nuevo producto, que se calienta a 50-60°C. durante 2 horas con 5 partes de piridina y 5 partes de anhídrido acético. El tratamiento corriente y la ulterior cristalización en alcohol, producen 1,9 partes de acetato de colesteroilo, punto de fusión 114-115°C. El licor madre (1,95 partes) proporciona otras 0,6 partes purificándolo por cromatografía sobre óxido de aluminio. En lugar del acetato de plata puede usarse también acetato potásico.
- 145.
- 150.
- 155.

- EJEMPLO 4.- Se disuelven en 100 partes de piridina, 10 partes de metilester monosuccínico de colestanodiol-3 $\beta$ .6 $\beta$ , punto de fusión 127-128°C. (obtenido calentando colestanodiol-
- 160.



- 3 $\beta$ ,6 $\beta$  con ácido succínico anhídrido en piridina, y ulterior tratamiento con diazometano) después de lo cual se añaden 40 partes de oxiclорuro de fósforo. Después de reposo prolongado la mezcla se calienta finalmente durante 2 horas
165. a 60-70°C. El ulterior tratamiento de acuerdo con los Ejemplos anteriores, proporciona 8,8 partes del nuevo producto del cual, por cristalización en éter metanol y tratamiento de los licores madre se obtienen 6,9 partes de metil-ester colesteril-succínico, punto de fusión 100-101°C.
170. EJEMPLO 5.- Se encierran en un tubo de presión en vacío, con 50 partes de piridina y se calientan (en xileno hirviendo) a 135°C durante 20 horas, 5 partes de metilester-3, mesilato-6, succínico de colestano diol-3 $\beta$ , 6 $\beta$  de punto de fusión 75-76°C (obtenido mediante metilester-3 monosuccínico
175. de colestano diol-3 $\beta$ , 6 $\beta$  por tratamiento con mesilcloruro en piridina a 0°C. La mezcla de reacción se disuelve en éter y la solución se lava hasta que sea neutra, se seca y se concentra por evaporación. Las 3,8 partes obtenidas de producto bruto, producen 3,2 partes de metilester-colesteril-
180. succínico, punto de fusión 100-101°C. cuando se disuelve en metanol y luego se precipita.
- EJEMPLO 6.- Se disuelven en 100 partes de piridina 11 partes de metilester acetoxi-3 $\beta$ hidroxi-6 $\beta$  etioalcolánico, punto de fusión 161-163°C (obtenido del metilester del ácido
185. ceto-3 etiocoleno-4, punto de fusión 130-131°C, descrito por Steiger y Reichstein en Helv. Chim. Acta 20, 1040 (1937)) preparando primero el enolacetato, punto de fusión 142-145°C, bromando éste con ayuda de N-bromo-acetamida para pasar el metilester del ácido ceto-3 bromo-6 etiocoleno-4 de punto
190. de fusión 139-140°C que por tratamiento con ácido clorhídri-



- co en metanol, puede convertirse en el metil-ester del ácido diceto-3.6 etio-allocolánico de punto de fusión 151-143°C., del cual por hidrogenación con óxido de platino en ácido acético glacial puede obtenerse el metil-ester
195. de ácido dihidroxi-3 $\beta$ .6 $\beta$  etio allocolánico de punto de fusión 227-231°C., que solo puede acetilarse parcialmente, después de lo cual se añaden 40 partes de oxiclorigeno de fósforo a la solución que se calienta a 50-60°C., después de haberla dejado reposar durante un tiempo considerable.
200. La mezcla de reacción se disuelve luego en éter y agua y se agita, después de lo cual la solución etérea se lava hasta neutralizarla y se seca y se concentra por evaporación. 14 partes del producto bruto así obtenido se purifican por cromatografía sobre óxido de aluminio por cuyo medio con ayuda de mezclas benceno-petróleo, éter, pueden
205. separarse 1,9 partes del metil-ester del ácido acetoxi-3 $\beta$  etiocolénico-5, punto de fusión 152-155°C. Por saponificación del grupo acetoxi se obtiene de dicho cuerpo el metil-ester del ácido hidroxio-3 $\beta$  etiocolénico-5, punto de fusión
210. 187-189°C.
- EJEMPLO 7.- Se hierven durante 1 hora, con 15 partes de acetato de plata en 500 partes de ácido acético glacial, 14,8 partes del dimesilato del metil-ester del ácido di-
215. hidroxio-3 $\beta$ .6 $\beta$  etioallocolénico (obtenido tratando el metil-ester del ácido dihidroxio-3 $\beta$ -6 $\beta$  etioallocolénico, punto de fusión 227-231°C., descrito en el Ejemplo 6, con clorigeno de metilo en piridina). La mezcla de reacción se concentra por evaporación, el residuo se disuelve en éter; la solución etérea se filtra, se lava hasta neutralizarla, se seca y se
220. concentra por evaporación. Por sublimación a vacío elevado



a 180°C y purificación subsiguiente sobre óxido de aluminio, el residuo proporciona 4,7 partes de acetoxi-3 $\beta$  etio-  
colénico-5 metil-ester, que después de cristalización en  
éter-éter de petróleo, tiene un punto de fusión de 152-

225. 155°C.

EJEMPLO 8.- Se disuelven en 100 partes de piridina 8 par-  
tes del metil-ester-3-monosuccínico del metil-ester dihi-  
droxi-3 $\beta$ .6 $\beta$  etiocolénico de punto de fusión 202-205°C. (ob-  
tenido calentando el dihidroxi-ester libre de punto de fu-  
sión 227-231°C. con anhídrido succínico en piridina y sub-  
siguiente metilación con diazometano); se añaden a la solu-  
ción 40 partes de oxiclورو de fósforo y la mezcla se deja  
reposar durante una noche a la temperatura ambiente, después  
de lo cual se calienta durante 2 horas a 60-70°C. El trata-  
miento corriente proporciona 8,8 partes de un producto bru-  
to oleaginoso que puede sublimarse en vacío elevado a 200-  
210°C. El metil-ester succínico del metil-ester hidroxí-3 $\beta$   
etioallocalénico-5, así obtenido, después de cristalización  
en metanol tiene un punto de fusión de 104-105°C. El rendi-  
miento es de 6,3 partes de sustancia pura.

El mismo producto puede obtenerse partiendo del  
mesilato-6 del metil-ester-3 succínico del metil-ester dihi-  
droxi-3 $\beta$ .6 $\beta$  etioallocalénico, punto de fusión 140-142°C.  
(obtenido tratando el antes mencionado metil-ester-3 mono-  
succínico del metil-ester dihidroxí-3 $\beta$ .6 $\beta$  etioallocalénico  
con mesilcloruro en piridina a 0°C.) calentando en un tubo  
en vacío, con piridina.

EJEMPLO 9.- A 31 partes de dimetil-ester succinoxí-3 $\beta$ hidro-  
xi-6 $\beta$ ceto-11 etioallocalénico, punto de fusión 225-231°C.,  
(obtenido del bien conocido metil-ester-diceto-3.11 etio-  
colénico-5 metil-ester, que después de cristalización en  
éter-éter de petróleo, tiene un punto de fusión de 152-

250.



- lénico 4, punto de fusión 176-178°C., mediante el metil-ester acetoxi-3 ceto-11 etiocoladiénico-3,5, punto de fusión 164-165°C., el metil-ester bromo-6 diceto-3.11 etiocolénico-4, punto de fusión 125-126°C y el correspondiente
255. metil-ester triceto-3.6.11 etioallocalánico, punto de fusión 236-238°C., cuyo compuesto se hidrogena para pasar al metil-ester trihidroxi-3 $\beta$ .6 $\beta$ .11 $\beta$  -etioallocalénico, punto de fusión 234-238°C. que puede convertirse, por acetilación en parte y subsiguiente oxidación con ácido crómico, en el
260. metil-ester diacetoxi-3 $\beta$ .6 $\beta$  ceto-11 etioallocalánico, punto de fusión 184-185°C., que luego se saponifica con hidrato potásico en metanol para pasar al metil ester dihidroxi-3 $\beta$ .6 $\beta$  ceto-11 etioallocalánico, punto de fusión 231-232°C., que finalmente se esterifica a 100°C, con anhídrido succínico en piridina y con diatometano) se añaden 120 partes de oxicloriguro de fósforo muy puro en 350 partes de piridina pura, calentándose luego la mezcla a 45°C. durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentra por evaporación en vacío a 40°C. y después de la adición de una pequeña cantidad de
270. agua, el residuo se agita con cloroformo y éter. Los extractos se lavan separadamente con una pequeña cantidad de ácido clorhídrico diluido y solución de bicarbonato potásico y luego con una pequeña cantidad de agua; la solución se seca con una pequeña cantidad de sulfato sódico y se concentra por
275. evaporación. El residuo amorfo (35,8 partes) puede destilarse a una presión de 0,01 mm. y una temperatura del baño de 190-210°C. El destilado (30,7 partes) está constituido por el dimetil-ester succinoxí-3 ceto-11 etiocolénico-5 que, después de cristalización en una pequeña cantidad de éter,
280. tiene un punto de fusión de 118-119°C.



- Para saponificar los grupos esterificados, 21 partes de este compuesto se hierven durante 3 horas con ayuda del refrigerador de reflujo, con 40 partes de hidrato potásico en 400 partes de metanol. Se añaden luego 200
285. partes de agua; el metanol se evapora en vacío y el residuo se agita dos veces con éter. Se añade a gotas ácido clorhídrico concentrado, a 0°C., a la fase alcalina acuosa, hasta que ésta presenta una reacción ácida con respecto al "Congo"; el residuo formado se apura, se lava repetidamente con agua y se seca en vacío. De este modo se obtiene el
290. ácido hidroxí-3 ceto-11 etiocolénico-5 libre. Después de cristalización en dioxano-éter, forma gránulos brillantes, punto de fusión 249-250°C. Por acetilación con ayuda de anhídrido acético en piridina, se obtiene ácido acetoxi-3
295. ceto-11 etiocolénico-5, punto de fusión 214-215°C.; por otra parte puede obtenerse el metil-ester del ácido hidroxí-3 ceto-11 etiocolénico-5, por tratamiento con diazometano. Además, por tratamiento con medios esterificadores, pueden obtenerse, por ejemplo, los correspondientes alco-
300. xi-3 compuestos.

- N O T A -

- Habiendo ya descrito ampliamente la naturaleza del invento, así como la manera de llevarlo a cabo en la práctica, se hace constar que los procedimientos anteriormente descritos son susceptibles de ligeras modificaciones de detalle, sin que por ello se altere el principio fundamental del invento. También se hace constar que dicho
305. invento se refiere a una Patente presentada en Suiza con fecha 1º de Marzo de 1946 Nº 9-729, acogiéndose, por lo
310. tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Inter-



nacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia de dicho invento y por lo que se solicita Patente de Invención por veinte años en España: "Procedimiento para la obtención de  $\Delta$  5,6 hidroxí-3 esteroides y sus derivados";

315. caracterizándose por lo siguiente:

1º - Procedimiento para la obtención de  $\Delta$  5,6 hidroxí-3 esteroides y sus derivados, caracterizado por tratarse esteroides saturados en los anillos A y B y que contienen un grupo hidroxilo, libre o sustituido, en los átomos de carbono números 3 y 6, con medios que eliminan el sustitutivo del átomo de carbono número 6 a la vez que establecen un doble enlace, y haciendo luego que los productos así obtenidos reaccionen con medios hidrolizadores y/o esterificadores o eterificadores, si así se desea.

320. 2º - Procedimiento para la obtención de  $\Delta$  5,6 hidroxí-3 esteroides y sus derivados, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria, que consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 22 de Diciembre de 1947

N. V. ORGANON

Por Poder de J. GONZÁLEZ ACEBO