

Caso 241a

PATENTE DE INVENCION  
=====



253694

253694

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

"UN METODO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE 6-METIL-  
ESTEROIDES"

-----  
SOLICITANTE: LOVENS KEMISKE FABRIK VED A. KONGSTED,  
de nacionalidad danesa, domiciliada en  
11 Ballerup Byvej, BALLERUP (Dinamarca).-

Inventores: Wagn Ole GODTFREDSSEN, ingeniero civil, re-  
sidente en 19A Ved Bellahøj, Copenhaguen,  
de nacionalidad danesa, y,  
Sven LIISBERG, ingeniero, domiciliado en  
2 Eskevang, Trørød, Dinamarca.-  
-----

2536924

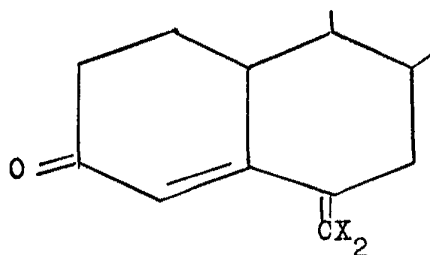


La presente invención se relaciona con un método para producir  $\Delta^4$ -3-ceto-6a-metil-androstanos y  $\Delta^4$ -3-ceto-6a-metil pregnanos. Cuando se hace referencia a androstanos, se comprenderá que se refiere a esteroides de la serie del androstano, y cuando se hace referencia a pregnanos se comprenderá que se refiere a esteroides de la serie del pregnano.

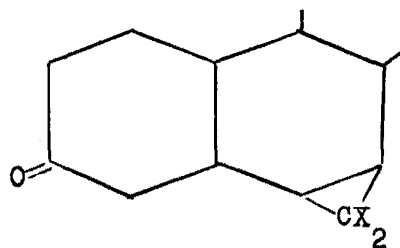
En los compuestos hasta ahora producidos por dicho método, el grupo 6-metilo ha sido siempre un grupo 6a-metilo. Se sabe que la introducción de un grupo metilo en la posición 6a refuerza la actividad biológica de los compuestos esteroides, J.A.C.S, 1956, vol. 78, pág. 6213 y 1958, vol. 80, pág. 2904.

De acuerdo con el método de la presente invención, se hidrogena catalíticamente un derivado  $\Delta^4$ -3-ceto-6a-dicloro-6,7-metileno o un derivado  $\Delta^4$ -3-ceto-6a-dibromo-6,7-metileno, de la serie del androstano o de la serie del pregnano, en presencia de una substancia fijadora de ácido, después de lo cual se trata el producto de hidrogenación con un ácido fuerte.

Los compuestos  $\Delta^4$ -3-ceto-dihalógeno-6,7-metileno esteroide, utilizados como materias primas en el método de la presente invención, eran hasta ahora substancias desconocidas cuya estructura aún no fué establecida, puesto que el átomo de carbono del grupo metileno dihalogenado puede estar conectado ya sea con el átomo de carbono en la posición 6 en la molécula esteroide mediante una doble ligadura (fórmula I) o tanto con los átomos de carbono 6 como 7 en la molécula esteroide, formando así un anillo de 3 miembros (fórmula II).



(I)



(II)

Por razones de conveniencia, los nuevos compuestos se designan de acuerdo con la fórmula II, con la reserva de que el establecimiento de la estructura puede posiblemente alterar la nomenclatura de los compuestos. De acuerdo con la nomenclatura adoptada aquí para estos compuestos, 6a indica un átomo de carbono que está conectado tanto con los átomos de carbono 6 como 7 de la molécula esteroide, y por lo tanto los compuestos se denominan 6a, 6a-dicloro- y 6a, 6a-dibromo-6,7-metileno esteroides.

La presente invención se relaciona también con un método para producir derivados 6a,6a-dicloro-6,7-metileno y 6a,6a-dibromo-6,7-metileno de los compuestos  $\Delta^4$ -3-ceto-esteroides de la serie del androstano y de la serie del pregnano. Este método comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto esteroide de esta clase, en que el grupo 3-ceto ha sido transformado en un grupo éter enólico o un grupo cetal, con un tetrahalógenometano, en que el halógeno es bromo o simultáneamente cloro y bromo.

Cuando se protege el grupo 3-ceto transformándolo en un grupo éter enólico o un grupo cetal, se desplaza la doble ligadura 4,5 hacia la posición 5,6. El tetrahalógenometano ataca la doble ligadura 5,6, principalmente bajo la formación de un derivado 6-trihalógenometilado. Estos derivados son más o menos inestables y se transforman lentamente en los

253694



55 correspondientes derivados 6a,6a-dihalogenados, y lo hacen rápidamente en presencia de una sustancia fijadora de ácido. En algunos casos es posible aislar el derivado 6-trihalógeno-  
60 metilado con respecto a la mezcla de reacción.

En general, la reacción del compuesto esteroide con el tetrahalógenometano avanzará lentamente a la temperatura ambiente, por lo menos cuando la mezcla de reacción está expuesta a la luz diurna difusa. Sin embargo, la reacción se ve considerablemente acelerada por irradiación con luz de longitudes de onda comprendidas entre 2,000 y 8,000 Å. Para  
65 la irradiación puede utilizarse ya sea una lámpara incandescente común, eléctrica, o una lámpara de cuarzo a mercurio, de intensidad apropiada.

Se ha comprobado además que la reacción se ve catalizada por las sustancias fijadoras de ácido, tales como piridina y colidina, por los peróxidos orgánicos o por la presencia de magnesio metálico en la mezcla de reacción. El tetrahalógenometano que se utiliza como reactivo puede servir también como solvente para el compuesto esteroide y como medio para la reacción. En algunos casos, resulta preferible una mezcla del tetrahalógenometano y un solvente  
75 inerte de punto apropiado de ebullición, por ejemplo dioxano. De manera similar, cuando se utiliza como sustancia fijadora de ácido una base orgánica tal como piridina o colidina, se podrá utilizar la base como medio de reacción, ya sea  
80 sola o mezclada con un solvente orgánico inerte.

El compuesto 6a,6a-dihalógeno-6,7-metileno esteroide deseado puede aislarse con respecto a la mezcla de reacción

253694



85 evaporando la mezcla a sequedad. La substancia deseada puede obtenerse en muchos casos a partir del residuo por recristalización. En otros casos es preferible disolver el residuo en un solvente inerte y eliminar las impurezas por absorción, o aislar el compuesto deseado a partir de la solución por cromatografía.

90 De acuerdo con el método de la presente invención, se hidrogena catalíticamente el derivado  $\Delta^4$ -3-ceto-6a,6a-dicloro-6,7-metilenado o el derivado  $\Delta^4$ -3-ceto-6a,6a-dibromo-6,7-metilenado de la serie del androstano y del pregnano, en presencia de una substancia fijadora de ácido, después de lo cual se trata el producto de hidrogenación, así producido, con un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico o 95 ácido sulfúrico.

Como catalizadores de hidrogenación resultan apropiados los catalizadores de metal noble del Grupo VIII del Sistema Periódico, como así también el níquel de Raney. Los 100 catalizadores apropiados de metal noble incluyen paladio sobre carbonato de estroncio, óxido de platino prerreducido, paladio sobre carbón activado, y paladio sobre carbonato de calcio. Un carbonato de metal alcalinotérreo resulta muy satisfactorio como substancia portadora para el catalizador 105 de metal noble. Una substancia portadora de esta clase modifica la actividad del catalizador paladio hasta el punto que no se reducen los grupos ceto. Se puede utilizar también otros catalizadores de metal noble, cuya actividad se ha modificado en esta manera mediante otras substancias portadoras tales como carbón activado o por otros medios ya conocidos 110 de por sí, por ejemplo por tratamiento con una ferrosal.

253894



115 Se comprenderá que se requiere 3 moléculas de hidrogeno para la hidrogenación de acuerdo con la presente invención. Durante la hidrogenación se forma un 6a-metil- $\Delta^5$ -3-ceto-esteroide que tiene un espectro ultravioleta que no manifiesta absorción específica.

120 Por tratamiento de este producto de hidrogenación con el ácido fuerte, la doble ligadura se desplaza desde la posición 5,6 a la posición 4,5, formando así el 6a-metil-esteroide deseado.

125 El halogenuro de hidrógeno que se forma durante la hidrogenación produciría en cierta manera, sino se le neutralizara mediante la sustancia fijadora de ácido que está presente, la formación de la doble ligadura 4,5 durante la hidrogenación, y la doble ligadura así formada quedaría hidrogenada, puesto que se conjuga con el grupo 3-ceto. Las sustancias fijadoras de ácido apropiadas son sustancias inorgánicas y orgánicas reactivas alcalinas que no contaminan el catalizador utilizado y que no reaccionan con el esteroide que se emplea, siendo solubles en el solvente indiferente en el cual se lleva a cabo la hidrogenación. Por consiguiente, se puede utilizar como sustancias fijadoras de ácido los hidróxidos y carbonatos de metales alcalinos tales como potasio, sodio o litio, y las aminas terciarias no aromáticas, tales como etilpiperidina, etilmorfolina, metilpirrolidina, benciletilamina, metildietilamina o dimetildodecilamina. Las aminas alifáticas terciarias, especialmente las aminas inferiores, constituyen sustancias fijadoras de ácido preferidas.

140 Es posible aislar el producto de hidrogenación a partir de la solución, aunque en la mayoría de los casos es



preferible someter la solución al tratamiento ácido y luego aislar el compuesto deseado a partir de la solución.

Los materiales de partida para el método de acuerdo con la presente invención son cetales y éteres enólicos de los  $\Delta^4$ -3-ceto-esteroides. La producción de dichos cetales ha sido descrita por H.J. Dauben y otros en J.A.C.S., 76, 1359, mientras que la producción del éter etil enólico del compuesto S y cortisona ha sido descrita por P.L. Julian y otros en J.A.C.S., 73, 1984.

Algunos de los éteres 3-etil enólicos de los compuestos  $\Delta^4$ -3-ceto-esteroides eran hasta ahora sustancias desconocidas. Sin embargo, se los puede producir por el método utilizado para la producción de éter  $\Delta^4$ -androsteno-3,17-diona-3-etil enólico descrito en Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, vol. 71, pág. 1769 (1938).

La producción de los éteres etil enólicos hasta ahora desconocidos de los  $\Delta^4$ -3-ceto-esteroides, de acuerdo con el método descrito más arriba, o la producción de éteres etil enólicos, que no habían sido hasta ahora producidos de acuerdo con dicho método, se efectúa en la siguiente manera:

Preparación de Eter Testosterona-3-etil Enólico.

Se disuelve testosterona (37 g) en benceno seco (130 ml) y, después de agregar el éster etílico del ácido ortofórmico (22 g), etanol (18 g) y ácido p-toluensulfónico (300 mg) como catalizador, se hace hervir la mezcla bajo reflujó durante 2 hr. Después de enfriar a 20°C, se agrega una solución de hidróxido de potasio (4 g) en metanol (80 ml). Luego se vierte la solución en 1 lt de agua y se extrae la mezcla resultante mediante éter (1,5 lt). Se recoge la fase etérea,



170 se le seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evapora bajo presión reducida.  
Se recristaliza el residuo a partir de metanol (250 ml) que  
contiene vestigios de piridina. De esta manera, se aísla el  
compuesto deseado con p.f. = 113-115°C y se obtiene un ren-  
dimiento de 30-33 g. Por recristalización subsiguiente a par-  
175 tir de metanol, se aísla la sustancia con p.f. = 123-126°C.  
El espectro U.V. muestra un máximo de absorción a 241 m $\mu$   
( $\epsilon$  = 15.100).

Preparación del Éter 17 $\alpha$ -metil-testosterona-3-etil-Enólico.

180 Siguiendo el procedimiento descrito más arriba,  
pero substituyendo la testosterona por 17 $\alpha$ -metil-testosterona,  
se obtiene el correspondiente éter etil enólico del éter  
17 $\alpha$ -metil-testosterona-3-etil enólico con p.f. = 98-99°C.  
El espectro U.V. muestra un máximo de absorción a 241 m $\mu$   
( $\epsilon$  = 15.000).

185 Preparación del Ester Progesterona-3-etil Enólico.

Se disuelve progesterona (104 g) y una cantidad ca-  
talítica de ácido p-toluensulfónico (0,5 g) en benceno (800  
ml). Luego se destila 150 ml de benceno y se agrega una mez-  
cla de éster trietílico del ácido ortofórmico (54,5 ml) y 99,9%  
190 de etanol (50 ml). Se repite la ebullición bajo reflujo duran-  
te 3 hr, después de lo cual se destila 200 ml del benceno.  
Después de agregar piridina (5 ml), se evapora la mezcla bajo  
presión reducida. Se recristaliza el residuo a partir de me-  
tanol caliente y, después de enfriar, se recoge el éter enó-  
lico, se le lava con metanol y se le seca. De esta manera  
195 se obtiene 60 g de la sustancia deseada de p.f. = 98-100°C.

33694



Por recristalización subsiguiente a partir de metanol que contiene 0,5% de piridina, se obtiene 55 g del éter enólico con p.f. = 101-103° C.

200 Análisis:

Calculado: C 80,65; H 10,01

Hallado: C 80,56; H 10,04

Preparación del Éter 17-hidroxi-progesterona-3-etil Enólico.

205 Siguiendo el método descrito más arriba, pero substituyendo la progesterona por 17-hidroxi-progesterona, se obtiene el correspondiente éter etil enólico de 17-hidroxi-progesterona con p.f. = 172-175° C.

Preparación del Éter Desoxicorticosterona-21-acetato-3-etil Enólico.

210 Se disuelve 21-acetato de desoxicorticosterona (5 g) en dioxano (36 ml), después de lo cual se agrega éster trietílico del ácido ortofórmico (5 ml) y 99,9% de etanol (0,36 ml). Se agrega además 1,42 ml de una solución de 0,67 ml de ácido sulfúrico concentrado en 135 ml de dioxano y se  
215 deja reposar la mezcla durante 30 min a una temperatura no superior a 35° C. Después de neutralizar la mezcla de reacción mediante el agregado de piridina (3,3 ml), se la evapora bajo presión reducida y se recristaliza el residuo a partir de 15 ml de metanol. De esta manera se obtuvo 4,2 g de la sus-  
220 tancia deseada con p.f. = 138-140° C. El espectro U.V. muestra un máximo de absorción a 241 mμ ( $\epsilon = 15.100$ ).

Preparación del Éter 19-nor-testosterona-3-etil Enólico.

225 Se disuelve 10 g del éter 19-nor-androstenediona-etil enólico, preparado en la manera descrita por Djerassi y otros (J.A.C.S. 76, 4092, (1954), en 500 ml de éter, después de lo cual se agregó una solución de 3 g de  $\text{LiAlH}_4$  en 500 ml

253694



de éter. Se hizo hervir la mezcla a reflujo durante 1 hr y, luego de enfriarla, se la extrajo con una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se la secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se la evaporó. Se recristalizó el residuo en metanol, obteniéndose así 9,9 g de la sustancia deseada con p.f. =  $111-113^\circ \text{C}$ . El espectro U.V. muestra un máximo de absorción a  $241 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 15.000$ ).

230

Se ilustrará ahora la presente invención mediante los siguientes ejemplos.

235

EJEMPLO I

Producción de 6a-metil-testosterona

Se disuelve 31,6 g de éter testosterona-3-etil enólico en 250 ml de 2,4,6-colidina recién destilada. Se agrega 66,4 g de tetra-bromo-metano, y, después de reposar durante 48 hr a la temperatura ambiente, se separa por filtración un precipitado que consiste de bromhidrato de colidina  $\text{CBr}_4$ .

240

Bajo agitación se vierte el filtrado en ácido clorhídrico diluido enfriado, y se recoge sobre un filtro la 6-tribromometil-testosterona cristalina así precipitada, se la tritura con éter, se la lava con metanol y se la seca a la temperatura ambiente, de manera de obtener 45 g de 6-tribromometil-testosterona de p.f. =  $215-216^\circ \text{C}$  (desc.). El espectro U.V. muestra un máximo de absorción en  $238 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 12.900$ ), y el espectro I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ) muestra un máximo a  $1.600$  y a  $1.672 \text{ cm.}^{-1}$ .

245

250

Calculado: C 44,55; H 5,05; Br 44,47

Hallado: C 44,60; H 5,19; Br 44,32

253694



255 Sobre baño de vapor, durante 30 min, se calienta  
5,39 g de 6-tribrometil-testosterona preparada en la manera  
descrita más arriba, disuelta en 100 ml de piridina. Después  
de enfriar, se agrega agua y se recoge el precipitado cris-  
talino, para recristalizarlo entonces a partir de etanol para  
obtener 4,05 g de 6a,6a-dibromo-6,7-metilentestosterona de  
260 p.f. = 230-231° C. Una muestra, obtenida por recristalización  
adicional a partir de etanol, tenía p.f. = 232-233° C y [a]  
<sup>20</sup><sub>D</sub> = + 210° C. Máximo del espectro U.V. 250 mμ (ε = 10.400);  
espectro I.R. (KBr) 1.578, 1.607 y 1.660 cm<sup>-1</sup>.

265	Calculado:	C 52,42;	H 5,72;	Br 34,88
	Hallado:	C 52,17;	H 5,72;	Br 34,88

Se preparó de la siguiente manera un catalizador  
de paladio para la hidrogenación de la 6a,6a-dibromo-6,7-meti-  
len-testosterona. Se disuelve 4 g de cloruro de paladio en 8  
ml de ácido clorhídrico concentrado y se diluye la solución  
270 con 800 ml de agua. Se agrega carbonato de estroncio, en pe-  
queñas cantidades mientras se sacude, hasta que se detiene  
el desprendimiento de CO<sub>2</sub>. Se agrega 120 g de carbonato de  
estroncio y se sacude mecánicamente la mezcla durante la noche.  
Se separa por filtración el sólido, se le lava completamente  
275 con agua destilada, luego con metanol y éter, y finalmente se  
seca a 50° C.

Se suspende 6,0 g del catalizador, así preparado,  
en 50 ml de dioxano anhidro libre de peróxido, y se hidrogena  
a la presión atmosférica y a la temperatura ambiente. Se agre-  
280 ga entonces una solución de 9,17 g de 6a,6a-dibromo-6,7-metilen-  
testosterona y 5,6 ml de trietilamina pura en 200 ml de dioxa-  
no anhidro libre de peróxido, y se continúa la hidrogenación.

238884

24



Durante 1 hr se absorbe 1.440 ml de hidrógeno, lo que corresponde a 3 moles de  $H_2$  por cada mol del esteroide después  
285 de lo cual cesa por completo la absorción. Se separa entonces por filtración el catalizador y se evapora el filtrado bajo presión reducida a una temperatura no superior a 40° C. Se recristaliza el residuo sólido grasoso de color amarillo claro a partir de 30 ml de éter y se le seca. Se obtiene  
290 4,55 g de la sustancia de hidrogenación con p.f. = 150-152° C.

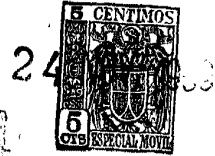
Se disuelve 4,5 g de esta sustancia en 100 ml de etanol y a esta solución se agrega 10 ml de HCl 1N. Se deja reposar la solución durante 18 hr, período durante el cual adopta un color azul fuerte. Se agrega una solución  
295 saturada de  $NaHCO_3$  hasta reacción neutra y desaparece el color azul. Se evapora la solución hasta un pequeño volumen y se extrae la solución concentrada mediante 200 ml de éter. Se seca la solución etérea mediante  $Na_2SO_4$  y se evapora bajo presión reducida hasta sequedad. Se recristaliza el residuo  
300 a partir de 10 ml de etanol y luego a partir de 8 ml de acetona. Se obtiene 3,8 g de 6a-metil-testosterona de p.f. = 157-158° C. El espectro U.V. muestra un máximo a 242  $\mu$  ( $\epsilon = 15.800$ ).

#### EJEMPLO II

305

#### Producción de 6a-metil-testosterona

A) Se disuelve 9,5 g de éter testosterona-3-etil enólico en 165 ml de cloroformo y a esta solución se agrega 9,6 g de tetrabromometano. Se hace hervir la solución bajo reflujo durante 20 hr. Durante esta ebullición, se  
310 irradia la solución con una lámpara incandescente eléctrica fotográfica de 500 W (3.800°K). Luego se evapora la so-



lución a sequedad bajo presión reducida, se amasa el residuo con 30 ml de etanol, y se separa por filtración los cristales así formados, recristalizándolos entonces a partir de etanol. De esta manera se obtiene 5,4 g de 6a,6a-dibromo-6,7-metilen-testosterona de p.f. = 229-230° C.

315 B) Se disuelve 3,3 g de testosterona-3-cetal-(bióxido de 3-etileno-4<sup>5</sup>-androsteno-17-ol) en 50 ml de cloroformo y se agrega 3,3 g de tetrabromometano. Se hace hervir la solución con reflujo durante 20 hr, y durante esta ebullición se irradia la solución con una lámpara incandescente eléctrica común 250 W. Se trabaja la mezcla de reacción en la manera descrita en A. De esta manera se obtiene 920 mg de 6a,6a-dibromo -6,7-metilen-testosterona de p.f. 229-230°C.

320 C) Se disuelve 3,2 g de éter testosterona-3-atil enólico en 50 ml de dioxano y a esta solución se agrega 3,3 g de tetrabromometano. Se hace hervir la solución durante 2 hr con reflujo, mientras se la irradia con una lámpara incandescente eléctrica fotográfica de 50<sup>0</sup> W (3.800° K). Luego se evapora la solución a sequedad bajo presión reducida y se amasa el residuo con 10 ml de metanol. Se separa por filtración la sustancia sólida así obtenida y se la recristaliza a partir de metanol. De esta manera se obtiene 1,6 g de 6a,6a-dibromo-,6,7-metilen-testosterona de p.f. = 228-230°C.

330 Luego se hidrogena la 6a,6a-dibromo-6,7-metilen-testosterona, en la manera descrita en el Ejemplo I, para obtener la 6a-metil-testosterona deseada.

EJEMPLO III

Producción de 6a-metil-testosterona

340 Se disuelve 20 g de éter testosterona-3-etil enó-



lico en 60 ml de dioxano, se agrega a la solución 5 ml de piridina y 10 ml de bromotricloro-metano, y se deja reposar la mezcla a la temperatura ambiente durante 20 hr. Después de filtración, se vierte el filtrado en una cantidad grande de agua, con lo cual se separa un aceite que, después de decantarlo, se tritura con éter. De esta manera se obtiene 12,5 g de triclorometil-testosterona de p.f. = 212-215° C (desc.). El espectro U.V. tiene un máximo a 242 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 12.500).

350                    Calculado:    C 59,19;    H 6,70;    Cl 26,21  
                      Hallado:      C 59,87;    H 6,84;    Cl 26,90

Se disuelve 10 g de 6-triclorometil-testosterona, preparada en la manera descrita más arriba, en 150 ml de piridina, y se calienta la solución sobre baño de vapor durante 30 min. Después de enfriar, se agrega agua y, por raspado de la pared del recipiente con una espátula, se cristaliza la 6a,6a-dicloro-6,7-metilen testosterona. Se la recoge y se la recristaliza a partir de etanol. De esta manera se obtiene 7,6 g de esta sustancia de p.f. = 208-210° C, [  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 264° C. El espectro U.V. tiene un máximo a 246 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 10.400).

360                    Calculado:    C 65,03;    H 7,08;    Cl 19,19  
                      Hallado:      C 65,15;    H 7,20;    Cl 19,23

Se disuelve 7,38 g de 6a,6a-dicloro-6,7-metilen-testosterona, preparada en la manera descrita más arriba, en 100 ml de dioxano y 5,6 ml de trietilamina. Se hidrogena la mezcla a la presión atmosférica y a la temperatura ambiente, después de agregar 6 g de un catalizador de paladio



253-94

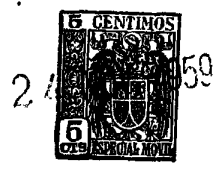
370 prerreducido que contiene 2% de paladio sobre carbonato  
de estroncio. Durante el transcurso de 45 min, se absorben  
3 moles de hidrógeno (1.440 ml). Se elimina el catalizador  
y se acidifica el filtrado mediante 10 ml de HCl 4N. Des-  
pués de dejar reposar durante 15 min a la temperatura am-  
biente, se agrega una solución de carbonato de sodio para  
375 ajustar el pH a 7,0 y se elimina el dioxano por destilación  
bajo presión reducida. Durante la evaporación se cristali-  
za la 6a-metil-testosterona. Después de enfriar se separa  
por filtración y se recrystaliza a partir de 16 ml de ace-  
tona al 60% para obtener 4,7 g de la sustancia deseada de  
380 p.f. = 156-158° C, con un máximo en el espectro U.V. en  
242 mμ ( $\epsilon = 14.900$ ).

#### EJEMPLO IV

##### Producción de 6a-metil-testosterona

385 Se disuelve 3,2 g de éter testosterona-3-etil  
enólico en 50 ml de cloroformo y se agrega 2,6 g de diclo-  
ro-dibromo-metano. Se hace hervir la solución con reflujo  
durante 20 hr, y durante esta ebullición se la irradia con  
la lámpara incandescente eléctrica fotográfica de 500 W  
(3.800° K). Luego se evapora a sequedad bajo presión redu-  
cida y sobre un baño de vapor la solución pardusca y se  
390 amasa el residuo grasoso con 25 ml de éter. Después de repo-  
sar durante 1 hr, se separa el material solido por filtración  
y se disuelve en una cantidad lo menor posible de metanol.  
Se deja reposar a 0°C la solución así obtenida. Se separa  
395 por filtración los cristales así formados y se los seca.

113894



Se obtiene 2,0g de 6a,6a-dicloro-6,7-metilen-testosterona de p.f. = 210-211° C.

400 Por evaporación a sequedad del licor madre metanólico y recristalización del residuo a partir de éter, se puede recuperar testosterona de p.f. = 150 - 152° C.

Luego se hidrogena la 6a,6a-dicloro-6,7-metilen-testosterona en la manera descrita en el Ejemplo III, para obtener a 6a-metil testosterona deseada.

EJEMPLO V

405 Producción de 6a-metil-testosterona

Se disuelve 3,3 g de testosterona-3-cetal en 50 ml de tricloro-bromo-metano y a esta solución se agrega 200 mg de tiras de magnesio (Grignard). Se calienta la mezcla a 100° C durante 5 hr en la oscuridad bajo agitación. Luego se separa por filtración las tiras de magnesio y se evapora la solución a sequedad. Se trabaja el residuo grasoso en la manera descrita en el Ejemplo IV. De esta manera se obtiene 1,1 g de 6a,6a-dicloro-6,7-metilentestosterona de p.f. = 209-210° C.

415 Luego se hidrogena la 6a,6a-dicloro-6,7-metilen-testosterona en la manera descrita en el Ejemplo III, para obtener la 6a-metil-testosterona deseada.

EJEMPLO VI

Producción de 6a-metil-testosterona

420 Se disuelve 302 mg de 6a,6a-dibromo-6,7-metilen-testosterona, preparada en la manera descrita en el Ejemplo I, en 20 ml de dioxano y se agrega 0,175 ml de trietilamina.

258694



En presencia de 200 mg de níquel de Raney, se hidrogena la mezcla a la presión atmosférica y a la temperatura ambiente. Durante 35 min se absorbe 73 ml de hidrógeno y se trabaja la mezcla de reacción en la manera descrita en el Ejemplo I para obtener 6a-metil-testosterona con un rendimiento de 50%.

#### EJEMPLO VII

##### 430 Producción de 6a-metil-testosterona

Se disuelve 302 mg de 6a,6a-dibromo-6,7-metilen-testosterona, preparada en la manera descrita en el Ejemplo I, en 20 ml de dioxano y se agrega 0,173 ml de trietilamina. Se hidrogena la mezcla en presencia de 100 mg de un catalizador de paladio que contiene 5% de paladio sobre carbón activado. Durante 25 min. se absorbe 72 ml de hidrógeno. Se trabaja la mezcla en la manera descrita en el Ejemplo I para obtener la sustancia deseada.

#### EJEMPLO VIII

##### 440 Producción de 6a-metil-testosterona

En la manera descrita en el Ejemplo I se hidrogena 9,17 g de 6a,6a-dibromo-6,7-metilen-testosterona, preparada en la manera descrita también en dicho Ejemplo I. Después de la hidrogenación, se separa el catalizador por filtración y se agrega al filtrado 2 ml de HCl 4N, después de lo cual se deja reposar la solución a la temperatura ambiente durante 2 hr. Se evapora la solución bajo presión reducida hasta un volumen de 15 ml y se la diluye luego con 300 ml de agua. Se separa por filtración la sustancia así precipitada y se la lava con agua, se la seca y se la



recristaliza a partir de 10 ml de etanol. De esta manera se obtiene 4,3 g de 6a-metil-testosterona de p.f. = 157-158° C.

EJEMPLO IX

Producción de 6a-metil-testosterona

455 Se disuelve 302 mg de 6a,6a-dibromo-6,7-metilen-testosterona, preparada en la manera descrita en el Ejemplo I, en 20 ml de dioxano y se agrega 0,173 ml de trietilamina. Se hidrogena la mezcla en presencia de 100 mg de un catalizador de óxido de platino prerreducido. A través de 45 min. se  
460 absorbe 72 ml de hidrógeno y se trabaja la mezcla en la manera descrita en el Ejemplo mencionado más arriba, para obtener 60% de rendimiento de la sustancia deseada.

EJEMPLO X

Producción de 6a-17a-dimetil-testosterona

465 Se disuelve 12 g del éter 3-etil enólico de 17a-metil-testosterona en una mezcla de 65 ml de dioxano anhidro y 4 ml de piridina anhidra, se agrega 12 g de tetrabromometano y se hace hervir la solución bajo reflujo durante 2 hr y, durante esta ebullición, se la irradia con una lámpara incandescente eléctrica fotográfica de 250 W. Después de enfriar,  
470 se separa por filtración la materia no disuelta y se evapora el filtrado a sequedad bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en 5 ml de etanol anhidro y se agrega hexano hasta precipitación. De esta manera se obtiene 8 g de 6a,6a-dibromo-6,7-metilen-17a-metil-testosterona de p.f. = 194-195°C. El espectro  
475 U.V. muestra un máximo a 251 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 10.600).

Se disuelve 8,5 g de 6a,6a-dibromo-6,7-metilen-17a-metil-testosterona, preparada en la manera descrita más arriba, en 175 ml de dioxano y se agrega 5 ml de trietilamina. Se mezcla la solución con 5 g de un catalizador de paladio prerreducido  
500

203894 2



que contiene 2% de paladio sobre carbonato de estroncio.  
Se sacude la mezcla con hidrógeno a la presión atmosférica  
y a la temperatura ambiente. Durante 30 min. se absorbe 1285  
ml de hidrógeno. Se separa por filtración el catalizador y  
505 se acidifica el filtrado con 5 ml de HCl 2N. Se deja reposar  
la solución a la temperatura ambiente durante 15 min. se la  
neutraliza con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y se evapora bajo presión redu-  
cida hasta pequeño volumen. Se extrae el residuo mediante  
éter y se seca la solución etérea para evaporarla entonces  
510 bajo presión reducida.

Se recristaliza el residuo a partir de una mezcla  
de 90% de éter y 10% de éter de petróleo (gama de ebullición  
40-60°C). De esta manera se obtiene 4,2 g de la sustancia  
deseada de p.f. = 136-137°C, máximo U.V. a 241 mμ (ε = 15.000),  
515 [ a ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 66° (1% en CHCl<sub>3</sub>).

#### EJEMPLO XI

##### Producción de 17-acetato de 6a-metil-19-nortestos- terana.

Para preparar el intermediario 17-acetato de 6a,6a-  
520 dibromo-6,7-metilen-19-nor-testosterona, se prepara el deriva  
do 6-tribromo-metilado en analogía al Ejemplo I, y sin purifi-  
cación se lo convierte al acetato de 6a,6a-dibromo-6,7-metilen-  
19-nor-testosterona, con un rendimiento de 35%, por calenta-  
miento en piridina en la manera descrita en el Ejemplo I. Des-  
525 pués de recristalización a partir de metanol, se obtiene la  
sustancia con p.f. = 146-147°C, máximo U.V. a 250 mμ (ε = 13.900)

Calculado: C 51,86; H 5,38; Br 32,86

Hallado: C 51,93; H 5,38; Br 32,79

253694



Se disuelve 9,5 g de 17-acetato de 6a,6a-dibromo-  
530 6,7-metilen-19-nor-testosterona, obtenido en la manera des-  
crita más arriba, en 100 ml de dioxano y se agrega 5,6 ml  
de trietilamina. En presencia de 6 g de un catalizador de  
paladio prerreducido, que contiene 2% de paladio sobre car-  
bonato de estroncio, se hidrogena la mezcla a la presión  
535 atmosférica y a la temperatura ambiente. A través de 45 min.  
se absorbe 3 moles de hidrógeno. Se separa el catalizador  
por filtración y se trabaja el filtrado en la manera descrita  
en el Ejemplo I. Se recristaliza el producto crudo a partir  
de éter de petróleo - éter (2:1) para obtener 4,7 g de sus-  
540 tancia deseada de p.f. = 126-128°C, máximo U.V. a 241 mμ  
( $\epsilon = 15.000$ ),  $[\alpha]_D^{20} = + 82$ .

#### EJEMPLO XII

##### Producción de 6a-metil-progesterona

Se disuelve 34,2 g de éter progesterona-3-etil  
545 enólico en una mezcla de 200 ml de dioxano anhidro y 16,1  
ml de piridina. Se agrega 66,4 g de tetrabromo-metano y se  
deja reposar a la temperatura ambiente durante 24 hr la solu-  
ción amarilla resultante.

Se separa por filtración un precipitado cristalino  
550 que consiste de un compuesto de adición 1 mol de bromhidrato  
de piridina 1 mol de tetrabromo-metano, y se calienta el fil-  
trado sobre baño de vapor durante 3-4 hr.

Después de enfriar, se separa por filtración un  
precipitado que consiste principalmente en bromhidrato de  
555 piridina, se diluye el filtrado con 500 ml de éter, se le  
lava completamente con agua y se le seca, después de lo cual

24  
253694



se destila el solvente bajo presión reducida. Se cristaliza el residuo mediante el agregado de metanol y el producto crudo, así obtenido, se recrystaliza a partir de metanol, con  
560 lo cual se obtiene 6a,6a-dibromo-6,7-metilenprogesterona de p.f. = 201-202°C con un rendimiento de 36%,  $[\alpha]_D^{22} = + 242^\circ$ . El espectro U.V. muestra un máximo a 250 mμ ( $\epsilon = 9.750$ ) y un escalón a 285 mμ ( $\epsilon = 5.600$ ). El espectro I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ) muestra máximos a 1.570, 1.622, 1678 y 1.700  $\text{cm}^{-1}$ .

565 Se disuelve 14,53 g de 6a,6a-dibromo-6,7-metilenprogesterona, preparada en la manera descrita más arriba, en 200 ml de metil cellosolve (2-metoxi-etanol), y 8,4 ml de trietilamina. En presencia de 20 g de un catalizador de paladio prerreducido, que contiene 2% de paladio sobre carbonato  
570 de estroncio, se hidrogena la mezcla a la presión atmosférica y a la temperatura ambiente. Durante 1 1/2 hr se absorbe 3 moles de hidrógeno, después de lo cual cesa el consumo de hidrógeno. Se elimina el catalizador y se acidifica el filtrado mediante el agregado de HCl 1N. Después de dejar reposar du-  
575 rante 1 hr, a la temperatura ambiente, se agrega agua. Después de raspar la pared del recipiente con una espátula, se cristaliza el producto y se le recoge sobre un filtro, se le lava con metanol diluido y se le seca. Por recrystalización a partir de hexano, se obtiene 7,1 g de la 6a-metil-progesterona pura  
580 de p.f. = 122-123,5°C, máximo del espectro U.V. a 242 mμ ( $\epsilon = 16.200$ ),  $[\alpha]_D^{20} = + 177^\circ$ .

EJEMPLO XIII

Producción de 6a-metil-17a-acetoxi-progesterona

Se disuelve 2,87 g de éter 17a-hidroxiprogestero-

253694

2



585 3-etil enólico en una mezcla de 20 ml de dioxano anhidro  
y 2 ml de piridina anhidra. Se agrega 5,30 g de tetrabromo-  
metano y se deja reposar la solución a la temperatura  
ambiente durante 3 1/2 hr, expuesta a la luz diurna difusa,  
Se separa por filtración el precipitado así formado, que se  
590 cree que es un complejo de tetrabromo-metano y bromhidrato  
de piridina, y se hace hervir el filtrado bajo reflujo du-  
rante 1 hr. Después de enfriar y separar por filtración un  
precipitado que consiste sustancialmente de bromhidrato  
de piridina, se vierte el filtrado en una solución acuosa  
595 de sulfato de amonio y se extrae varias veces mediante éter  
la mezcla resultante. Se lava los extractos etéreos combi-  
nados mediante una solución acuosa de sulfato de amonio y  
se los seca, después de lo cual se separa el solvente por  
destilación bajo presión reducida. Se disuelve el residuo  
600 aceitoso en una mezcla de 20 ml de metanol y 1,5 ml de  
 $H_2SO_4 4N$ , y se hace hervir la solución resultante con reflujo  
durante 30 min. Después de enfriar, se separa por filtración  
los cristales así formados y se los lava con metanol y lue-  
go con éter. Después de dos recristalizaciones a partir de  
605 acetona, se obtiene la 6a,6a-dibromo-5,7-metilen-17a-hidroxi-  
progesterona en estado sustancialmente puro, de p.f. = 230,5-  
231°C. Después de recristalización a partir de metil cellosol  
ve se obtiene la sustancia en una modificación de p.f. =  
246-247°C,  $[\alpha]_D^{22} = + 169^{\circ}$  (cloroformo) máximo del espectro  
610 U.V. 252 mu ( $\epsilon = 10.250$ ).

Calculado:	C 52,81;	H 5,64;	Br 31,95
Hallado:	C 52,64;	H 5,97;	Br 31,79

253694



Se prepara el 17a-acetato en la siguiente manera, a partir del compuesto así producido.

620 Se suspende 2,34 g de 6a,6a-dibromo-6,7-metilen-17a-hidroxi-progesterona en una mezcla de 60 ml de ácido acético glacial y 15 ml de anhídrido de ácido acético. Se agrega 2,30 g de ácido p-toluensulfónico y se sacude la mezcla durante 16 hr a la temperatura ambiente. Se vierte la solución clara, así resultante, en 500 ml de agua y se separa por filtración el precipitado así formado, se le lava con agua y se le seca sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Por recristalización a partir de benceno-hexano, se obtiene 2,48 g (rendimiento 97%) del compuesto deseado que cristaliza con 1 mol de benceno, p.f. = 114-117°C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 143° (cloroformo), máximo del espectro U.V. 249 mμ (ε = 10.200) y un escalón a 280-285 mμ (ε = 6.200).

630

Calculado: C 58,00; H 5,85; Br 25,80

Hallado: C 58,14; H 6,06; Br 25,72

635 Para producir la 6a-metil-17a-acetoxi-progesterona deseada, se suspende 2,0 g de un catalizador de paladio, preparado en la manera descrita en el Ejemplo I, en 15 ml de dioxano anhidro y se hidrogena a la presión atmosférica. Luego se agrega una solución de 2,47 g de 6a,6a-dibromo-6,7-metilen-17a-acetoxi-progesterona en una mezcla de 20 ml de dioxano anhidro y 1,3 ml de trietilamina, y se continua la hidrogenación sacudiendo la mezcla con hidrógeno a la presión atmosférica. Después de haberse absorbido 3 moles de hidrógeno por cada mol del compuesto esteroide, se separa el catalizador por filtración y se acidifica el filtrado con 1 ml de HCl 4N.

640

645 Después de dejar reposar durante 1 hr, se precipita el producto

258794 24



de hidrogenación mediante el agregado de agua y se separa por filtración el precipitado, lavándolo entonces con agua. De esta manera se obtiene 1,30 g de la sustancia deseada de p.f. = 190-195°C. Por recristalización a partir de isopropanol se eleva el punto de fusión a 205-207°C, máximo del espectro U.V. a 241 mμ ( $\epsilon = 15.550$ ) en etanol,  $[\alpha]_D^{22} = + 60,8^\circ$  (1° en CHL<sub>3</sub>).

Aplicando el procedimiento descrito más arriba, pero sustituyendo la 6a,6a-dibromo-6,7-metilen-17a-acetoxi-progesterona por el caproato, fenilacetato, propionato o β-ciclopentil-propionato de 6a,6a-dibromo-6,7-metilen-17a-acetoxi-progesterona, se obtiene el correspondiente éter de 6a-metil-17a-hidroxi-progesterona de p.f. = 105-107°C,  $[\alpha]_D^{20} = + 46^\circ$  para el caproato; p.f. = 164-166°C,  $[\alpha]_D^{20} = + 62^\circ$  para el fenilacetato; p.f. = 155-157°C,  $[\alpha]_D^{20} = + 45^\circ$  para el propionato y p.f. = 135-137°C,  $[\alpha]_D^{20} = + 44^\circ$  para el β-ciclopentil-propionato.

EJEMPLO XIV

Producción del 21-acetato de 6a-metil-17a-hidroxi-11-desoxicortisosterona.

Se disuelve 45 g del éter 3-etil enólico del 21-acetato de 17a-hidroxi-11-desoxicortisosterona en una mezcla de 200 ml de dioxano anhidro, y se agrega 20 ml de piridina y 73 g de tetrabromo-metano, y se deja reposar entonces la solución a la temperatura ambiente durante 16 hr. Se separa por filtración el precipitado así formado y se hace hervir el filtrado con reflujo durante 2 hr. Después de enfriar y separar por filtración otro precipitado, se diluye la solución con 500 ml de éter, se lava con agua, se seca y se concentra por evaporación bajo presión reducida. Se disuelve el residuo aceitoso en metanol caliente, y después de enfriar, se recoge sobre un filtro el producto crudo que se

253694



precipita. Por recristalización a partir de 2-metoxi-etanol,  
 675 se obtiene el 21-acetato de 6a,6a-dibromo-6,7-metilen-17a-  
 hidroxil-11-desoxi-corticosterona en estado sustancialmente  
 puro de p.f. = 228-229°C, máximo del espectro U.V. a 251 mμ  
 (ε = 9.950) y un escalón a 280-285 mμ (ε = 5.800).

Calculado: C 51,63; H 5,42; Br 28,63

680 Hallado: C 51,61; H 5,49; Br 28,70

Para preparar el compuesto deseado se suspende  
 8 g de un catalizador, preparado en la manera descrita en  
 el Ejemplo I, en 60 ml de metil cellosolve y se hidrogena a  
 la presión atmosférica y a la temperatura ambiente. Se prepa  
 685: ra entonces en la manera descrita más arriba una solución de  
 9,0 g de 21-acetato de 6a,6a-dibromo-6,7-metilen-17a-hidroxil-  
 11-desoxi-corticosterona y se agrega 4,5 ml de trietilamina  
 en 75 ml de metil cellosolve, continuándose entonces la hidro  
 genación. Durante 1 hr se absorben 1.160 ml de hidrógeno  
 690 (3,0 moles por cada mol de esteroide), después de lo cual  
 cesa la absorción. Se separa por filtración el catalizador,  
 se agrega 1,5 ml de HCl 4N y se deja reposar la solución a  
 la temperatura ambiente durante 30 min. Se precipita la sus-  
 tancia deseada mediante el agregado de agua y se seca. Se ob  
 695: tiene 5,3 g de la sustancia de p.f. = 193-194°C. Después de  
 recristalización a partir de acetona-hexano, p.f. = 198,5-200°C.

Calculado: C 71,57; H 8,87

Hallado: C 71,23; H 8,64

EJEMPLO XV

700

Producción de acetato de 6a-metil-cortisona

Se disuelve 60,0 g del éter 3-metil-enólico de ace-  
 tato de cortisona en 300 ml de dioxano anhidro y a esta so-



lución se agrega 60,0 g de tetrabromo-metano y 30 ml de  
piridina anhidra. Se hace hervir la mezcla con reflujo duran  
705 te 2 hr y, durante la ebullición, se la irradia con una lám-  
para incandescente eléctrica fotográfica de 250 W (2800°K).  
Se agrega la piridina para ligar el bromuro de hidrógeno que  
se ha formado por la reacción y que queda retenido en su ma-  
yor parte en un medio de la composición utilizada. Después  
710 de enfriar, se separa por filtración la materia no disuelta,  
que consiste principalmente en bromhidrato de piridina, y se  
evapora el filtrado a sequedad bajo presión reducida. Se di-  
suelve el residuo en éter y se lava la solución etérea con  
agua, se seca con  $MgSO_4$  y se evapora a sequedad. Se trata el  
715 residuo con éter de petróleo para eliminar un exceso de te-  
trabromo-metano, y se disuelve en metanol caliente la mate-  
ria sólida restante que contiene 65 g de sustancia seca. Des-  
pués de dejar reposar la solución durante la noche, se separa  
por filtración 20,0 g de acetato de cortisona. Se vapora el  
720 filtrado a sequedad bajo presión reducida y se disuelve el  
residuo en acetona caliente. Después de enfriar la solución  
y separar por filtración una pequeña cantidad de acetato de  
cortisona, se agrega agua con lo cual se precipita 19,0 g  
del acetato de 6a,6a-dibromo-6,7-metilen-cortisona. El pro-  
725 ducto crudo tiene p.f. = 226-228°C. Por recristalización a  
partir de acetato de etilo se obtiene 16,0 g de la sustancia  
de p.f. = 232-234°C. Mediante una recristalización adicional  
a partir de acetato de etilo, se eleva el punto de fusión  
a 234-235°C.

730                    Para preparar el compuesto deseado se suspende 5,0  
g de un catalizador, preparado en la manera descrita en el



- 27 - 253694

Ejemplo I, en 40 ml de metil cellosolve y se hidrogena a la presión atmosférica y a la temperatura ambiente. Se agrega una solución de 5,72 g de acetato de 6a,6a-dibromo-  
735 6,7-metilen-cortisona, preparado en la manera descrita más arriba, y 2,8 ml de trietilamina en 50 ml de metil cellosolve, y se continua la hidrogenación. Durante 1 hr se absorbe 740 ml de hidrógeno (3,08 moles por cada mol de esteroide). Hacia el término de este período, el régimen de  
740 absorción disminuyó aproximadamente a 2% del régimen inicial. Se separa por filtración el catalizador y se agrega 1 ml de HCl 4N, después de lo cual se deja reposar la solución durante 30 min bajo nitrógeno a la temperatura ambiente. Mediante el agregado de agua se precipita el compuesto  
745 deseado a partir de la solución. Se obtiene 3,58 g de la sustancia seca. Después de recristalización a partir de etanol absoluto, el producto tiene p.f. = 232-237°C y, después de recristalización adicional a partir de etanol absoluto, p.f. = 237-238°C, máximo del espectro U.V. a 238 mμ ( $\epsilon =$   
750 15.000).

Calculado: C 69,21; H 7,74

Hallado: C 68,99; H 7,90

#### EJEMPLO XVI

##### Producción de acetato de 6a-metil-cortisona

755 Se disuelve 17,2 g de acetato de 6a,6a-dibromo-6,7-metilen-cortisona, preparada en la manera descrita en el Ejemplo XV, en una mezcla de 300 ml de 2-etoxi etanol y 9 ml de trietilamina, y se hidrogena a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica en presencia de 10 g  
760 de catalizador de paladio comercialmente disponible que contiene 5% de paladio sobre carbonato de calcio. Cuando se ha absorbido 3 moles de hidrógeno por cada mol del compuesto

253694



765 esteroide, se separa por filtración el catalizador y se aci-  
 difica el filtrado mediante 5 ml de HCl 4N. Después de repo-  
 sar durante 30 min, bajo nitrógeno y a la temperatura ambiente,  
 se precipita el producto de reacción mediante el agregado de  
 agua. De esta manera se obtiene 10,5 g de la sustancia dessa-  
 da, de p.f. = 234-235,5°C, y mediante una recristalización a  
 partir de etanol absoluto, se obtiene la sustancia esencialmen-  
 770 te pura de p.f. = 237-239°C,  $[\alpha]_D^{22} = + 204^\circ$  (1% en CHCl<sub>3</sub>).

EJEMPLO XVII

Producción de 6a-metil-progesterona

775 Se disuelve 3,4 g de éter progesterona-3-etil enó-  
 lico en 75 ml de cloroformo y se agrega 2,4 g de dicloro-di-  
 bromo-metano. Se hace hervir la mezcla con reflujo durante  
 4 hr y, durante esta ebullición, se la irradia con una lámpa-  
 ra incandescente eléctrica fotográfica de 500 W (3.800° K).  
 Luego se evapora la solución a sequedad bajo presión reducida  
 y se disuelve el residuo grasoso en 50 ml de éter. Se hace  
 780 pasar la solución a través de una columna de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> que tiene  
 un diámetro de 2 cm y una altura de 10 cm, después de lo cual  
 se lava la columna con 500 ml de éter. Se evapora a sequedad  
 la solución etérea así obtenida y se recristaliza el residuo  
 a partir de metanol. De esta manera se obtiene 1,65 g de 6a,  
 785 6a-dicloro-6,7-metilen-progesterona de plf. = 168-170° C. El  
 espectro U.V. muestra un máximo a 246 mμ (ε= 11.000).

Calculado: C 66,83; H 7,11; Cl 17,90

Hallado: C 67,09; H 7,21; Cl 17,85

790 Se disuélvó 3,9 g de 6a,6a-dicloro-6,7-metilen-pro-  
 gesterona en 50 ml de dioxano y se agrega 2,8 ml de trietila-  
 mina. Se hidrogena la mezcla a presión atmosférica y a la tem-



795 temperatura ambiente en presencia de 3 g de un catalizador de paladio prerreducido que contiene 2% de paladio sobre carbonato de estroncio. Después de la absorción de 3 moles de hidrógeno por cada mol de esteroide se separa el catalizador por filtración y se acidifica el filtrado mediante 5 ml de HCl 4N.

800 Después de dejar reposar durante 45 min. a la temperatura ambiente, se trabaja la mezcla en la manera descrita en el Ejemplo XII. De esta manera se obtiene 6a-metil-progesterona de p.f. = 120-122°C.

EJEMPLO XVIII

Producción de 6a-metil-progesterona

8:05 Se disuelve 4,0 g de progesterona-3,20-dietilenglicol-cetal en 75 ml de tricloro-bromo-metano. Se hace hervir la solución con reflujo durante 2 hr y, durante esta ebullición, se la irradia con una lámpara incandescente eléctrica fotográfica (3.800° K). Luego se vapora la mezcla de reacción a sequedad bajo presión reducida, se disuelve el residuo en 100 ml de acetona y, para eliminar el grupo cetal en la posición 20, se agrega 10 ml de ácido sulfúrico al 8% y se hace hervir la solución con reflujo durante 1 hr. Se diluye entonces la solución con 500 ml de éter. Se lava la fase eterea con 200 ml de agua, tres veces, se la seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se la evapora a sequedad. Por recristalización a partir de metanol se obtiene 450 mg de 6a,6a-dicloro-6,7-metilen-progesterona de p.f. = 166-170° C.

8:20 Para producir la 6a-metil-progesterona deseada se hidrogena la sustancia, obtenida de acuerdo con lo descrito más arriba, en la manera que se especifica en el Ejemplo XVII.



N O T A

La Patente de Invención que se solicita por veinte años para España de acuerdo con la vigente legislación, deberá recaer sobre: "UN METODO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE 6-METIL-ESTEROIDES", de acuerdo con las siguientes,

R E I V I N D I C A C I O N E S

1ª.- Un método para la producción de derivados de 6-metil-esteroides; caracterizado por el hecho de que se hidrogena catalíticamente, en presencia de una sustancia fijadora de ácido, un derivado  $\Delta^4$ -3-ceto-6a,6a-dicloro-6,7-metileno o un derivado  $\Delta^4$ -3-ceto-6a,6a-dibromo-6,7-metileno, de la serie del androstano o de la serie del pregnano, después de lo cual se trata el producto de hidrogenación con un ácido fuerte.

2ª.- Un método para la producción de derivados de 6-metil-esteroides, según 1ª reivindicación, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un compuesto, elegido del grupo que consiste en éteres enólicos y cetales de  $\Delta^4$ -3-ceto-esteroides, con un tetrahalógeno-metano en que el halógeno es bromo o al mismo tiempo cloro y bromo, después de lo cual se aísla el  $\Delta^4$ -3-ceto-6a,6a-dihalógeno-6,7-metilen-esteroide, así formado, y se hidrogena luego catalíticamente en presencia de una sustancia fijadora de ácido, y finalmente se trata el producto de hidrogenación con un ácido fuerte.

3ª.- Un método para la producción de derivados de 6-metil-esteroides, según la reivindicación 2ª, carac-



850 terizado por el hecho de que se hace reaccionar un compuesto, elegido del grupo que consiste en éteres enólicos y cetales de  $\Delta^4$ -3-ceto-esteroides con un tetrahalógeno-metano en que el halógeno es bromo o al mismo tiempo cloro y bromo, en presencia de una sustancia fijadora de ácido.

855 4ª.- Un método para la producción de derivados de 6-metil-esteroides, según las reivindicaciones 2ª y 3ª, caracterizado por el hecho de que se acelera la formación de los  $\Delta^4$ -3-ceto-6a,6a-dihalógeno-6,7-metilen-esteroides mediante el agregado de peróxidos orgánicos.

860 5ª.- Un método para la producción de derivados de 6-metil-esteroides, según reivindicación 2ª, caracterizado por el hecho de que se acelera la formación de los  $\Delta^4$ -3-ceto-6a,6a-dihalógeno-6,7-metilen-esteroides mediante el agregado de metal magnesio.

865 6ª.- Un método para la producción de derivados de 6-metil-esteroides, de acuerdo con las reivindicaciones 2ª, 3ª 4ª y 5ª, caracterizado por el hecho de que se acelera la formación de los  $\Delta^4$ -3-ceto-6a,6a-dihalógeno-6,7-metilen-esteroides por irradiación con luz de longitudes de onda comprendidas entre 2.000 y 8.000 Å

870 7ª.- Un método para la producción de derivados de 6-metil-esteroides, según las reivindicaciones 1ª y 2ª, que comprende la hidrogenación en presencia de un catalizador de metal noble del Grupo VIII del Sistema Periódico.

875 8ª.- Un método para la producción de derivados de 6-metil-esteroides, según las reivindicaciones 1ª y 2ª, que comprende hidrogenación en presencia de un catalizador de níquel Raney.

253694



880 9ª.- Un método para la producción de derivados de 6-metil-esteroides, de acuerdo con las reivindicaciones 1ª, 2ª, 7ª y 8ª que comprende hidrogenación en presencia de una amina alifática terciaria.

10.-"Un método para la producción de derivados de 6-metil-esteroides"

Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de treinta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24 Noviembre 1959

LOVENS KEMISKE FABRIK VED A. KONGSTED,

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO  
B. P.

A large, stylized handwritten signature in black ink, appearing to read "Francisco Garcia Cabrerizo".