



1960

255441

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 16-METILEN-ESTEROIDES", a favor de la firma alemana E. MERCK Aktiengesellschaft, domiciliada en DARMSTADT (Alemania).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 16-metilen-esteroides.

Se ha demostrado que los 16-metilen-esteroides de la serie glucocorticoide poseen interesantes propiedades farmacológicas. En los procedimientos de fabricación conocidos hasta ahora para estos compuestos se emplea como material de partida 16alfa-hidroxi-hidrocortisona, la cual se transforma, por medio de toda una serie de etapas reaccionales (9 a 14, por lo menos) en un 16-metilen-esteroide. La propia 16alfa-hidroxi-hidrocortisona sólo es obtenible por

5.

10.

255441



medio de una infinidad de etapas reaccionales.

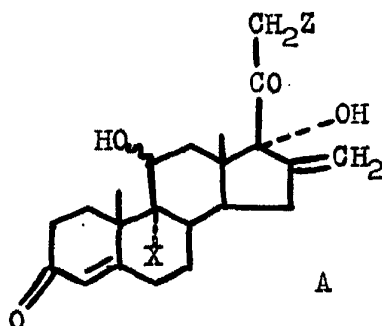
Por lo tanto, la síntesis conocida hasta ahora de los 16-metilen-corticoides no es todavía satisfactoria.

5. El invento que aquí se presenta tiene por misión hallar una síntesis para la preparación de 16-metilen-corticoides que evite las notables desventajas de la síntesis conocida.

10. Se ha descubierto que puede prepararse 16-metilen-corticoides con buen rendimiento si se emplea como material de partida la 16-metil-5,16-pregnadien-3beta-ol-20-ona o bien su 3-acetato (I) (véase el esquema de reacción que se adjunta), preparables por métodos conocidos.

15. Conforme al procedimiento de este invento se logra transformar el esteroide I inicial, por tratamiento con un agente epoxidante, en el correspondiente 16alfa,17alfa-oxido-esteroide (II) y a continuación dissociar el anillo óxido por tratamiento con ácido bromhídrico y reducción catalítica subsiguiente, o bien por acción de cantidades catalíticas de un ácido fuerte en un disolvente inerte, con formación del 16-metilen-17alfa-hidroxi-esteroide correspondiente.

20. Según la nueva síntesis es posible, entre otras cosas, llegar en 5 etapas de la conocida 16-metil-5,16-pregnadien-3beta-ol-20-ona (I) a la 16-metilen-sustancia de Reichstein-S (Va). Por combinación de otros procedimientos ya conocidos pueden prepararse ulteriormente los compuestos, derivados de este invento, de la fórmula general A:



Z = H o bien OR₁

R₁ = H o bien acilo

X = H o bien F,

pudiendo existir en posición 1,2 otro enlace doble más.

Las modalidades preferidas de realización del procedimiento a que se refiere este invento están representadas en el esquema de reacción que acompaña a esta memoria.

- El objeto del invento es un procedimiento para la
5. preparación de 16-metilen-esteroides de la fórmula A, el cual consiste en tratar con un agente epoxidante 16-metil-5,16-pregnadien-3beta-ol-20-ona o bien su 3-acilato y en el 16alfa,17alfa-oxido-esteroide II así preparado, en el orden de sucesión que se quiera,
 10. a) disociar el grupo 16beta-metil-16alfa,17alfa-óxido con formación de un grupo 16-metilen y de un grupo 17alfa-OH,
 - b) transformar por métodos corrientes el sistema 3beta-OR₁-5-eno en el sistema 3-ceto-4-eno,
 15. c) introducir en posición 11, por incubación con microorganismos hidroxilantes, un grupo hidroxilo,
 - d) reemplazar el sustituyente Z = H, mediante tratamiento consecutivo con bromo elemental o solución alcalina de yodo y acilato alcalino, por el radical Z = O-acilo, a fin de preparar el correspondiente esteroide con una función oxígeno en posición 21, y
 20. e) para preparar los correspondientes 1-dehidro-derivados,



ejemplo con una mezcla de anhídrido acético y piridina.

- La apertura del anillo 16alfa,17alfa-óxido del compuesto II según el método (HBr-ácido acético glacial) indicado por Julián (J. Am. Chem. Soc., tomo 71, pág. 3574, año 1.949) no da resultado en este caso. Pero se ha comprobado que empleando una solución etérea de ácido bromhídrico y temperaturas de reacción de -10°C aproximadamente, es posible dissociar el anillo óxido con buen rendimiento. También se ha revelado conveniente no aislar de la mezcla reaccional el compuesto de bromo que se origina al principio en dicho caso, sino incluirlo directamente en la desbromación consecutiva. En esta reacción, el ácido bromhídrico presente en la solución es eliminado por la adición de un agente fijador de ácidos, como por ejemplo el carbonato cálcico. A continuación se diluye la solución reaccional con etanol, por ejemplo, y se agrega un catalizador corriente, por ejemplo paladio/carbonato de calcio o paladio/óxido magnésico. Después de disociación hidratante del HBr y acabado corriente se obtiene con buen rendimiento el 3-acetato de 16-metilen-5-pregnen-3beta,17alfa-diol-20-ona (III).
5.
10.
15.
20.

- La apertura del anillo 16alfa,17alfa-óxido con formación del compuesto 16-metilen-17alfa-hidroxi correspondiente se obtiene también de otra manera. Se disuelve, por ejemplo, un 16beta-metil-16alfa,17alfa-oxido-esteroide (por ejemplo, XI) en benceno u otro disolvente inerte y se agregan cantidades catalíticas de un ácido fuerte, por ejemplo ácido p-toluolsulfónico o ácido bencensulfónico. Hirviendo esta solución se disocia el anillo 16alfa,17alfa en reacción fácil, con formación del 16-metilen-17alfa-hidroxi-esteroide (por ejemplo, XII) correspondiente.
25.
30.

257

307



- La transformación del sistema 3beta-OR₁-5-eno en un sistema 3-ceto-4-eno (por ejemplo, II → XI; IV → V) es posible, por ejemplo, por tratamiento con un agente de oxidación suave. Así, por ejemplo, puede transformarse 16beta-
5. -metil-16alfa,17alfa-oxido-5-pregnen-3beta-ol-20-ona (II) en 16beta-metil-16alfa,17alfa-oxido-4-pregnen-3,20-diona (XI) por acción de anhídrido del ácido crómico en piridina o de ácido sulfocrómico en acetona.
- Para esta reacción es también posible una deshidratación Oppenauer según los métodos usuales, por ejemplo por
10. tratamiento con isopropilato de aluminio en una solución de toluol que contenga ciclohexanol.
- Otra posibilidad para llevar a cabo esta oxidación con formación simultánea del enlace doble en 4 es la incubación
15. con un cultivo de *Flavobacterium dehydrogenans*. Como solución nutritiva para este microorganismo puede emplearse, por ejemplo, una solución tamponada a pH 7,0 de un extracto de levadura al 1%, en agua. Al cabo de unas 10 a 16 horas de desarrollo a 28° aproximadamente se agrega al cultivo
20. bacteriano el derivado de 5-pregnen. La incubación se prosigue durante unas 6 horas con aireación. De esta manera puede prepararse a base, por ejemplo, del 5-pregnen-3beta-OR₁-esteroide IV la 16-metilen-substancia de Reichstein-S (Va) en reacción llana.
25. La 16-metilen-substancia de Reichstein-S (Va) o el correspondiente derivado 21-desoxi (XIIa) pueden hidroxilar se microbiológicamente en posición 11 por métodos ya de sí conocidos. Para esta reacción pueden emplearse todos los microorganismos apropiados para ello. Para la hidroxilación
30. 11beta se prestan sobre los microorganismos del género *Curvularia*. Para la introducción del grupo 11alfa-hidroxilo



255441

se han acreditado, por ejemplo, los microorganismos de los géneros Absidia, Aspergillus, Fusarium, Mucor, Penicillium y Rhizopus.

5. La introducción de una función 21-oxígeno se efectúa convenientemente por medio del correspondiente 21-yodo-esteroides. Este puede componerse ventajosamente a base de compuestos que contienen un sistema 3beta-OR₁-5-eno por medio del correspondiente compuesto 5,6,21-tribrómico. Con tal fin se hacen actuar sobre el 21-desoxi-esteroides (por ejemplo el III) 2 moles por lo menos de bromo, para mayor conveniencia en un disolvente apropiado como, por ejemplo, ácido acético glacial/cloroformo, y con adición de una pequeña cantidad de halogenuro de hidrógeno como catalizador. El compuesto tribrómico que así se origina se trata consecutivamente con yoduro sódico, en solución de acetona por ejemplo, con lo que el átomo 21-bromo es reemplazado por yodo y se regenera el enlace doble 5,6.
- 10.
- 15.

20. De los 21-desoxi-esteroides que contienen un sistema 3-ceto-3-eno (por ejemplo, el XIV) puede obtenerse el correspondiente compuesto 21-yódico por tratamiento con yodo elemental. En esta reacción se mezcla el 21-desoxi-esteroides, por ejemplo, en un disolvente apropiado, como tetrahidrofurano/metanol, por ejemplo, con yodo elemental y a continuación se instila solución acuosa de hidróxido sódico.

25. Un 21-yodoesteroides que se haya preparado de este modo puede transformarse en el 21-acilato correspondiente del esteroides por ebullición con un acilato alcalino, de preferencia acetato potásico. Conforme a una modalidad preferida de realización del procedimiento a que se refiere el invento, el grupo 21-aciloxi se introduce en la etapa del
- 30.



255441

9,11-dehidro-esteroide (XIVa).

La introducción de un enlace doble en 1,2 puede efectuarse en la etapa reaccional que se quiera. Para esta deshidratación de 1,2 son aptos tanto el procedimiento químico como el microbiológico. En calidad de agente deshidratante químico puede emplearse, por ejemplo, el bióxido de selenio. En tal caso se opera en solución butanólica terciaria, por ejemplo, y se agregan pequeñas cantidades de ácido acético. La reacción se efectúa convenientemente por ebullición de la mezcla reaccional en reflujo. Después de la separación del selenio precipitado, se obtiene en el filtrado el producto de deshidratación 1,2.

5.
10.

Para la introducción del enlace doble 1,2 por vía microbiológica puede recurrirse a todos los microorganismos adecuados para ello, sobre todo al *Bacillus sphaericus*, el *Fusarium solani* y bacterias Coryne, de preferencia *Corynebacterium simplex*. La fermentación requiere, según el microorganismo, de 4 a 14 horas aproximadamente.

15.
20.

Para la introducción de un átomo de flúor en posición 9alfa pueden deshidratarse los 11-hidroxi-esteroides (VI a XIII) por métodos ya de sí conocidos, convirtiéndolos en los esteroides 9,11-insaturados VII o XIV. Para los 11beta-hidroxi-esteroides pueden emplearse todos los agentes trans-deshidratantes usuales, por ejemplo oxiclورو fosfórico o cloruro de tionilo en piridina. Cuando se emplean 11alfa-hidroxi-esteroides como material de partida, son apropiados los métodos usuales de deshidratación cis, por ejemplo la esterificación del grupo alfa-hidroxilo y consecutiva disociación básica o térmica del ácido correspondiente.

25.
30.



- Al enlace doble 9,11 de un 16-metilen-4,9(11)-pregnadieno o de un 16-metilen-1,4,9(11)-pregnadieno (por ejemplo, VII o XIV) así obtenidos pueden adicionarse ácidos hipohalogenados, de preferencia ácido hipocloroso o ácido hipobromoso. Los 11beta-hidroxi-9 alfa-cloro- o respectivamente -9alfa-bromo-esteroides que así se originan pueden transformarse a continuación, por acción, por ejemplo, de un agente básico, de preferencia un acilato alcalino como el acetato potásico, en los compuestos 9beta,11beta-óxido correspondientes. De estos se obtienen, por reacción con fluoruro de hidrógeno, los correspondiente 9alfa-fluor-11beta-hidroxi-esteroides (I).
- 5.
- 10.

- Los productos obtenidos en conformidad con este invento pueden transformarse, cuando contienen uno o varios grupos hidroxilo libres, en posición 11, 17 y/o 21 por ejemplo, en cualquier clase de ésteres, mediante métodos corrientes de esterificación o transesterificación, eventualmente parcial. En calidad de agentes de esterificación o transesterificación pueden emplearse, por ejemplo, los ácidos siguientes o bien sus derivados aptos para reacciones esterificadoras: ácido acético y sus homólogos superiores, por ejemplo ácido butil- o trimetilacético terciario, ácido palmítico, ácido undecilénico, ácido succínico y sus homólogos superiores, ácidos halogencarboxílicos como por ejemplo el ácido cloracético, ácidos amino- o alquilaminocarboxílicos como por ejemplo el ácido dietilaminoacético, el ácido tetrahidroftálico, los ácidos aminodicarboxílicos como por ejemplo el ácido aspártico, ácido ciclopentilpropiónico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.
- 15.
- 20.
- 25.

30. Por otra parte es posible transformar los productos



- obtenidos en conformidad con el invento y que contienen uno o varios grupos acilos, en posición 11, 17 y/o 21 por ejemplo, en los correspondientes esteroides con grupo hidroxilo libre, por tratamiento con un agente usual de saponificación, eventualmente selectivo. En calidad de agentes de saponificación resulta apta, por ejemplo, una solución acuosa de bicarbonato sódico. En estas reacciones se opera ventajosamente excluyendo el oxígeno.
- 5.
- El grupo 11-OH de los compuestos a que se refiere este invento (por ejemplo, VI y XIII) puede convertirse por oxidación en grupo 11-cetónico tratando con un agente oxidante suave, como por ejemplo el ácido crómico, una mezcla de ácido crómico y piridina, ácido crómico en acetona o ácido hipohalogenado.
- 10.
- El procedimiento a que se refiere el invento constituye un progreso técnico notable en comparación con el procedimiento conocido hasta ahora para la preparación de 16-metilen-esteroides. Mientras, por ejemplo, la 9alfa-fluor-16-metilen-prednisolona, según el procedimiento de la patente norteamericana 2.865.808, se prepara de la 16alfa-hidroxihidro cortisona pasando por 14 etapas de reacción, procediendo según el procedimiento del invento se logra preparar este fluor-esteroide en 11 etapas de reacción a base de 5, 16-pregnadien-3beta-ol-20-ona o de su 3-acetato. En esto merece consignarse, además, que puede obtenerse 16alfa-hidroxihidro cortisona a base de 5,16-pregnadien-3beta-ol-20-ona pasando únicamente por 10 otras etapas reaccionables más.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- La 16-metil-5,16-pregnadien-3beta-ol-20-ona o su 3-acetato (I), empleados como material de partida, pueden ob

2554



tenerse por el procedimiento descrito por Wettstein en Helv. chim. acta, tomo 27, pág. 1803 (1.944).

Los nuevos 16-metilen-corticoides tienen empleo como medicamentos antiflogísticos en todas las indicaciones

5. que se presentan en la Medicina humana, como por ejemplo en la artritis reumática. Son aptos, además, para combatir las alergias pertinaces.

EJEMPLOS

1. a) Epoxidación de I.

10. Se disuelven en 2,5 litros de metanol 15 g de 3-acetato de 16-metil-prenadienolona (preparadas según Wettstein, loc. cit.). A 10°C, se agregan 30 cc de lejía de sosa 4n y 60 cc de peróxido de hidrógeno al 30%. Después de 40 horas de reposo a +5°C aproximadamente, se vierte en agua la solución, se aspira el precipitado que se ha separado y se recristaliza en metanol. La 16beta-metil-16alfa,17alfa-oxido-5-pregnen-3beta-ol-20-ona (II, R₁ = H) funde a 185-186° (alfa)_D -24,6° (cloroformo).

b) Acetilación de II (R₁ = H).

20. El compuesto II así obtenido se calienta durante una hora en baño de vapor con 120 cc de piridina y 120 cc de anhídrido del ácido acético. Se vierte en agua la solución y se aspira el 3-acetato de 16beta-metil-16alfa,17alfa-óxido-5-pregnen-3beta-ol-20-ona (II, R₁ = acetilo). Punto de fusión, 178-180°, (alfa)_D -12,0° (cloroformo).

c₁) Disociación bromhídrica y desbromación de II (R₁ = acetilo).

30. Se disuelven en 50 cc de dioxano y 50 cc de éter 3 g de acetato de 16beta-metil-16alfa,17alfa-oxido-pregnenolona (II), se enfrían con agitación a -10° aproximadamente y



255441 00

se mezclan con 10 cc de una solución al 35% aproximadamente de ácido bromhídrico en éter. Al cabo de 4 horas de agitación a temperatura inferior a 0°C, se diluye con unos 200 cc de alcohol destilado sobre níquel Raney. Para eliminar el ácido bromhídrico excedente se agregan 5 g de carbonato de calcio. Se continúa la agitación durante 30 minutos todavía, a la misma baja temperatura.

La suspensión obtenida se vierte a otra suspensión de 9 g de un catalizador al 2% de paladio-carbonato de calcio, previamente reducido, en unos 200 cc de alcohol, y se hidrata a 0°, con presión normal o ligera sobrepresión, hasta el final de la absorción de hidrógeno. Se separa del catalizador por filtración, se lava con metanol, se concentra en vacío y se recristaliza en metanol y acetona el residuo, compuesto de 3-acetato de 16-metilen-5-pregnen-3beta,17alfa-diol-20-ona (III). Punto de fusión, 196-198°C (alfa)_D, -140° (cloroformo).

c₂) Disociación epóxida de II (R₁ = acetilo).

Una solución de 9,3 g del epóxido (II, R₁ = acetilo) en 350 cc de benceno anhidro se hierve durante 4 horas al reflujo después de agregarle 630 mg de ácido p-toluolsulfónico. Después del enfriamiento, se lava la solución bencénica con solución al 5% de bicarbonato sódico y con agua, se seca y se concentra. El 3-acetato cristalizado de 16-metilen-5-pregnen-3beta,17alfa-diol-20-ona (III, R₁ = acetilo) funde, después de recristalización en metanol, a 196-198°C.

d) 21-acetoxilación de III (R₁ = acetilo).

Se disuelven en 60 cc de ácido acético glacial y 15 cc de cloroformo 1,55 g de 3-acetato de 16-metilen-5-pregnen-3beta,17alfa-diol-20-ona. En el curso de 20 minutos se



- instilan a 5°C, después de adición de algunas gotas de una solución de ácido bromhídrico en ácido acético glacial, con agitación, 62 cc de una solución al 2% de bromo en ácido acético glacial. Se prosigue la agitación durante media hora todavía; luego se vierte en agua la solución, se extrae con éter y se lava la solución etérea con una solución acuosa de bicarbonato sódico hasta neutralidad. Se concentra en vacío la solución secada sobre sulfato sódico. Queda el 5,6,21-tribromuro en forma oleosa, que se prosigue elaborando sin purificación.
- 5.
- 10.
- Se le disuelven en 60 cc de acetona y, después de agregar 1,5 g de yoduro sódico y 6 g de acetato potásico anhidro, se hierve al reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, se le separa por filtración de la sal inorgánica y se concentra la solución en el vacío. Se disuelve el residuo en cloroformo, se sacude esta solución con agua por tres veces, se concentra en vacío, se disuelve el residuo en benceno y se cromatografía con Florisil (silicato de magnesio). El eluato de benceno y cloroformo (1:1) da por concentración el diacetato IV ($R_1 = R_2 = \text{acetilo}$), que se obtiene en forma pura por recristalización en acetona. Punto de fusión, 195-197°; $(\alpha)_D^{20}$, -65,7° (cloroformo).
- 15.
- 20.
- e) Saponificación y oxidación microbiológica de IV ($R_1 = R_2 = \text{acetilo}$).
- 25.
- 30.
- Se inocular con 200 cc de un cultivo suspendido en *Flavobacterium dehydrogenans* una solución nutritiva esterilizada, compuesta de 80 g de glucosa, 50 g de extracto de levadura, 30 g de cloruro amónico, completada hasta 10 litros con agua del grifo y ajustada a pH 7,0 con solución fosfática tamponada, 1/30 molar, según Sørensen. El culti-



- vo se desarrolla durante 12 horas a 28° con agitación y aireación. Después de adición de una solución concentrada de 12 g del diacetato IV en acetona o acetona-dimetilformamida (1:1), las condiciones de desarrollo se mantienen inalteradas durante 10 horas más. Se extrae varias veces la solución con cloroformo, se seca la solución de cloroformo y se concentra. El residuo de la concentración se purifica por recristalización. Se obtiene: 19-metilen-4-pregnen-17alfa, 21-diol-3,20-diona (Va, R₂ = H), de punto de fusión 207°C, (alfa)_D + 46,6° (cloroformo), lambda_{máx} 240 milimicras, E_{1cm}^{1%} 480.
5. 2. a) 11beta-hidroxilación de Va (R₂ = H).
10. En un fermentador pequeño se inoculan con 800 cc de un cultivo agitado de *Curvularia lunata* (Wakker) Boadijn 15
15. litros de una solución nutritiva compuesta de 5% de extracto de malta, 1% de sacarosa, 0,2% de nitrato sódico, 0,1% de bifosfato potásico, 0,05% de sulfato magnésico, 0,05% de cloruro potásico y 0,005% de sulfato de hierro (II) (ajustado a pH 7,0) y se incuba a 28° con agitación y fuerte aireación.
20. Al cabo de 24 horas de desarrollo, se agregan 5 g de 16-metilen-sustancia de Reichstein-S (Va, R₂ = H) (preparada conforme al ejemplo 1), disuelta en 40 cc de dimetilformamida. La reacción se sigue en cromatografía de papel. Cuando no se percibe ya en el cromatograma de papel ningún
25. material de partida, se extrae por tres veces la solución de cultivo con el mismo volumen de cloroformo. Las soluciones de cloroformo, reunidas, se concentran y se cromatografía el residuo en gel silíceo para eliminar los productos de acompañamiento. El eluato obtenido con cloroformo-éster acético (1:3) contiene la 16-metilen-hidrocortisona (VIa, 11beta-
- 30.

255441 30



-OH, $R_2 = H$) deseada, que se obtiene de él de la manera acostumbrada. Punto de fusión, 224-225°; $(\alpha)_D^{20}$, +69,2° (dioxano), $\lambda_{\text{máx}}$ 241 milimicras, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 466.

b) Acetilación de VIa (11beta-OH, $R_2 = H$).

5. Se calientan durante una hora en baño de vapor 5 g de 16-metilen-hidro cortisona con 30 cc de piridina y 30 cc de anhídrido acético. Se vierte en agua y se aspira el acetato de 16-metilen-hidro cortisona (VIa, 11beta-OH, $R_2 = \text{aceto}$ tilo) precipitado. Después de la recristalización en acetona el punto de fusión es de 207-209°.

c₁) 1-deshidratación (química) de VIa (11beta-OH, $R_2 = \text{aceto}$ tilo).

15. 6 g de acetato de 16-metilen-hidro cortisona se deshidratan con bióxido de selenio según el método descrito en el ejemplo 3c₂. El 21-acetato de 16-metilen-prednisolona (VIb, 11beta-OH, $R_2 = \text{aceto}$ tilo) se obtiene en forma pura por recristalización en acetona. A veces los cristales retienen pertinazmente vestigios de selenio. Estos vestigios pueden eliminarse disolviendo el esteroide en metanol y agitando durante varias horas esta solución con mercurio metálico.

c₂) 1-deshidratación (microbiológica) de VIa (11beta-OH, $R_2 = H$).

25. Se deshidratan, en igual forma que en el ejemplo 3h₁, 5 g de 16-metilen-hidro cortisona con Bacillus sphaericus. La 16-metilen-prednisolona (VIb, 11beta-OH, $R_2 = H$) obtenida funde a 225-226°.

d) Saponificación de VIb (11beta-OH, $R_2 = \text{aceto}$ tilo).

30. La saponificación del 21-acetato de 16-metilen-prednisolona para convertirlo en 16-metilen-prednisolona (VIb,



251111

11beta-OH, $R_2 = H$) se efectúa según el mismo método que se ha indicado en el ejemplo 3g. Punto de fusión, 225-226°; $(\alpha)_D + 21,9^\circ$ (dioxano), $\lambda_{\text{máx}}$ 243 milimicras, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 427.

5. 3. a) 11alfa-hidroxilación de Va ($R_2 = H$).

En un fermentador pequeño se inoculan con 750 cc de un cultivo en agitación, bien desarrollado, de *Fusarium* sp. (colección E. Merck nº 2083) 15 litros de una solución nutritiva apropiada (por ejemplo, 5% de glucosa, 0,1% de extracto de levadura, 0,05% de harina de soja, 0,3% de NaNO_3 , 0,05% de $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$, 0,1% de KH_2PO_4 , 0,05% de KCl y 0,001% de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$). El cultivo se desarrolla con agitación y aireación intensas a 28°C y al cabo de 24 horas recibe una adición de 5 g de 16-metilen-substancia de Reichstein-S en 40 cc de dimetilformamida. Se sigue la transformación en cromatografía de papel. Cuando ya no se perciben en el cromatograma huellas de la substancia inicial, se suspende la prueba y se extrae la solución de cultivo con 10 litros de cloroformo por tres veces. El extracto clorofórmico reunido se concentra, se digiere el residuo con éter de petróleo y se recristaliza en acetona. Se obtiene 16-metilen-11-epi-hidrocortisona pura (VIa, 11alfa-OH, $R_2 = H$), de punto de fusión 199-201°, $(\alpha)_D + 41,7^\circ$ (dioxano), $\lambda_{\text{máx}}$ 241 milimicras, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 445.

b) 21-acetilación de VIa (11alfa-OH, $R_2 = H$).

25. Se disuelven en 10 cc de piridina 2 g de 16-metilen-11-epi-hidrocortisona y se agregan 0,36 g de anhídrido acético. Al cabo de 15 horas de reposo a temperatura ambiente se vierte en agua, se extrae por tres veces con cloroformo, se neutraliza la solución clorofórmica por sacudimiento con solución de bicarbonato sódico, se seca y se concentra en

30.



vacio. El residuo amorfo de 21-acetato de 16-metilen-11-
-epi-hidrocortisona (VIa, 11alfa-OH, R₂ = acetilo) se incorp
pora directamente a la reaccion siguiente.

5. c₁) Desdoblamiento de agua de VIa (11alfa-OH, R₂ = aceti
lo).

Se disuelven en 25 cc de cloroformo absoluto y 25
cc de piridina 5 g de 21-acetato de 16-metilen-11-epi-hidro
cortisona y se agregan, con enfriamiento a 0° y agitacion,
7 g de sulfocloruro de p-toluol. Al cabo de 2 horas de agi
10. tacion a 0°, se deja reposar hasta el día siguiente a la
temperatura ambiente. Se vierte en agua la mezcla, se ex-
trae repetidamente con cloroformo y se neutralizan y secan
las soluciones reunidas de cloroformo. Después de concen-
15. trar, se recristaliza en metanol el 11-tosilato-21-acetato
de 16-metilen-11-epi-hidrocortisona. Punto de fusion, 160-
-161°; (alfa)_D, +66,6° (cloroformo), lambda_{máx} 229 milimi-
cras, E_{1cm}^{1%} 433.

El éster obtenido de este modo se disuelve en 75 cc
de ácido acético glacial y, después de adicion de 9 g de
20. acetato sódico anhidro, se hierve durante 30 minutos al re-
flujo. Se mezcla el todo, agitando, en 500 cc de agua y se
aspira la precipitacion de 21-acetato bruto de 16-metilen-
-4,9(11)-pregnadien-17alfa,21-diol-3,20-diona (VIIa, R₂ =
= acetilo). Se recristaliza el producto en éster acético
25. para purificarlo. Punto de fusion, 210-212°; (alfa)_D, +42,6°
(dioxano), lambda_{máx} 238,5 milimicras, E_{1cm}^{1%} 421.

- c₂) Desdoblamiento de agua de VIa (11beta-OH, R₂ = aceti
lo).

Se disuelven en 8 cc de piridina absoluta, 0,8 g de
30. acetato de 16-metilen-hidrocortisona (preparado según el



30

- ejemplo 2b), se agregan 0,17 cc de cloruro de tionilo y se calienta la mezcla una hora en baño de vapor. Se mezcla el todo en agua, con agitación, y se recristaliza en acetona el 21-acetato bruto de 16-metilen-4,9(11)-pregnadien-17alfa, 21-diol-3,20-diona precipitado (VIIa, R₂ = acetilo). Punto de fusión, 211-212°.
5. d) Aposición de ácido hipobromoso a VIIa (R₂ = acetilo).
Se disuelven en 315 cc de dioxano y 40 cc de agua 7,8 g de 21-acetato de 16-metilen-4,9(11)-pregnadien-17alfa, 21-diol-3,20-diona, se agregan 4,55 g de N-bromosuccinimida y 1,68 cc de ácido perclórico al 70% y se deja reposar durante una hora a temperatura ambiente. Se vierte en agua la mezcla reaccional, se aspira el precipitado que se ha depositado, se lava con agua y se seca. El 21-acetato bruto de 16-metilen-9alfa-bromhidrocortisona (VIIIa, X = Br, R₂ = acetilo) se incorpora directamente a la etapa siguiente.
10. e) Disociación de bromuro de nitrógeno de VIIIa (X = Br, R₂ = acetilo).
El 21-acetato bruto de 16-metilen-9alfa-bromhidrocortisona se disuelve en 450 cc de etanol y se hierve al reflujo durante 2 horas con 19 g de acetato potásico. Se vierte en agua la mezcla, se extrae varias veces con cloroforno la emulsión que se origina y se elaboran en forma ordinaria las soluciones clorofórmicas reunidas. El residuo de concentración da, al ser recristalizado en metanol, 21-acetato puro de 16-metilen-9beta,11beta-oxido-4-pregnen-17alfa,21-diol-3,20-diona (IXa, R₂ = acetilo). Punto de fusión, 210-211°C; (alfa)_D, -34,7° (dioxano), lambda_{máx} 243 milimicras, E_{1cm}^{1%} 390.
15. f) Disociación de IXa (R₂ = acetilo) con fluoruro de hi-
- 20.
- 25.
- 30.



drógeno.

5. Se disuelven en 42 cc de cloroformo absoluto 4,2 g de 21-acetato de 16-metilen-9beta,11beta-oxido-4-pregnen-17alfa,21-diol-3,20-diona y se agregan a -60° a 25 cc de una mezcla de 40 cc de tetrahidrofurano, 15 cc de cloroformo y 25 g de fluoruro de hidrógeno. Se deja reposar la solución reaccional a -30° durante 4 horas y luego a 0° durante 4 horas más. Se vierte en solución de bicarbonato sódico la mezcla reaccional, se extrae con cloroformo, se seca la solución de cloroformo y se concentra. El residuo se recrystaliza en acetona. El 21-acetato de 9alfa-fluor-16-metilen-hidro cortisona (Xa, R₂ = acetilo) funde a 209-211°C; (alpha)_D, +71,4° (cloroformo); lambda_{máx}, 238 milimicras; E_{1cm}^{1%} 399.
10. g) Saponificación de Xa (R₂ = acetilo).
15. Se calienta hasta ebullición en 25 cc de metanol 1 g de 21-acetato de 9alfa-fluor-16-metilen-hidro cortisona, luego se aña de a la solución hirviente una solución caliente de 0,23 g de bicar bonato sódico en 5 cc de agua y se calienta la mezcla reaccional hasta ebullición durante 7 minutos. Se vierte en unos 300 cc de agua y se aspira el producto bruto de saponificación depositado.
20. Después de recrystalización en acetona, se obtiene 9alfa-fluor-16-metilen-hidro cortisona pura (Xa, R₂ = H. Punto de fusión, 242-244°; (alpha)_D +80° (dioxano); lambda_{máx}, 238 milimicras; E_{1cm}^{1%}, 449.
- h₁) 1-deshidratación (microbiológica) de Xa (R₂ = H).
25. En un fermentador pequeño se inoculan con 0,5 litros de cultivo agitado de Bacillus sphaericus (Colección E. Merck nº 1001) 15 litros de una solución nutritiva de 1% de extracto de levadura, con pH 6,8. El cultivo se desarrolla con agitación constante y ai reación intensa a 28° y al cabo de unas 10 horas recibe una adición de 7,5 g de 9alfa-fluor-16-metilen-hidro cortisona disueltos en 300
30. cc de metanol. La deshidratación se sigue en cromatografía de papel y queda terminada al cabo de 28 a 36 horas. Se extrae por tres ve-

255441



ces la solución de cultivo con el mismo volumen de cloroformo y se concentran las soluciones clorofórmicas reunidas. La 9alfa-fluor-16-metilen-prednisolona bruta (Xb, $R_2 = H$) se obtiene pura después de recristalización en etanol. Punto de fusión, 241-243°; $(\alpha)_D$, +26,6° (dioxano); $\lambda_{\text{máx}}$, 238,5 milimicras; $E_{1\text{cm}}^{1\%}$, 410.

5. h₂) 1-deshidratación (química) de Xa ($R_2 = \text{acetilo}$).

Se disuelven en 150 cc de butanol terciario 3 g de acetato de 9alfa-fluor-16-metilen-hidrocortisona, se agregan 1,5 cc de ácido acético y 1 g de bióxido de selenio y se hierve al reflujo durante 48 horas, agregando sin embargo todavía al cabo de 24 horas

10. 1 g de bióxido de selenio. Se separa el disolvente en el vacío, se recoge el residuo en éster acético, se lava hasta neutralidad con solución de bicarbonato sódico; se seca y se concentra. El residuo, de color pardo oscuro, se filtra a través de una columna de Florisil. Del eluato de benceno-cloroformo (1:4) se aísla el

15. 21-acetato de 9alfa-fluor-16-metilen-prednisolona (Xb, $R_2 = \text{acetilo}$) y, por recristalización en acetona, se obtiene en forma pura. Punto de fusión, 223-224°; $\lambda_{\text{máx}}$, 238 milimicras; $E_{1\text{cm}}^{1\%}$, 379.

1) Saponificación de Xb ($R_2 = \text{acetilo}$).

20. Por saponificación conforme al ejemplo 3g, se obtiene del acetato la 9alfa-fluor-16-metilen-prednisolona libre (Xb, $R_2 = H$). Punto de fusión, 241-243°.

4. a) Deshidratación (microbiológica) de Va ($R_2 = H$).

25. 7,5 g de 16-metilen-sustancia S de Reichstein se deshidratan en 15 litros de una solución de cultivo de Bacillus sphaericus, tal como se ha descrito en el ejemplo 3h₁. Después de recristalizar en acetona, se obtiene 1-dehidro-16-metilen-sustancia S de Reichstein pura (Vb, $R_2 = H$). Punto de fusión, 224-226°C; $(\alpha)_D$, -16° (cloroformo); $\lambda_{\text{máx}}$, 244 milimicras; $E_{1\text{cm}}^{1\%}$, 473.

b) 11beta-hidroxilación de Vb ($R_2 = H$).

30. Análogamente al ejemplo 2a, 5 g de 1-dehidro-sustancia de Reichstein S se transforman en 16-metilen-predni-



solona (VIb, 11beta-OH, $R_2 = H$) por medio de Curvularia lunata. Punto de fusión, 225-226°C.

c) Acetilación de VIb (11beta-OH, $R_2 = H$).

5. Análogamente al ejemplo 2b, 5 g de 16-metilen-prednisolona se transforman en el correspondiente 21-acetato (VIb, 11beta-OH, $R_2 =$ acetilo).

5. a) 11alfa-hidroxilación de Vb ($R_2 = H$).

10. En un fermentador pequeño se inoculan con 800 cc de cultivo agitado de hongo nº 2168 (colección E. Merck) 15 litros de una solución nutritiva compuesta de 5% de glucosa, 0,2% de extracto de levadura, 0,3% de nitrato sódico, 0,05% de sulfato magnésico, 0,001% de sulfato de hierro (II) y 1/30 mol de amortiguador fosfático según Sörensen (pH 5,6). El cultivo se desarrolla con agitación e intensa aireación y al cabo de 24 horas recibe una adición de 5 g de 1-dehidro-16-metilen-substancia S de Reichstein disueltos en 40 cc de dimetilformamida. Terminada la reacción, se elabora como en el ejemplo 2a. Por recristalización en acetona se obtiene 16-metilen-11-epi-prednisolona pura (VIb, 11alfa-OH, $R_2 = H$).

15. b₁) Desdoblamiento de agua de VIb (11alfa-OH, $R_2 = H$). Análogamente al ejemplo 3c₁, se prepara a base de 16-metilen-11-epi-prednisolona (pasando por el 21-acetato y el 11-tosilato-21-acetato) el 21-acetato de 16-metilen-1,4,9(11)-pregnatrien-17alfa,21-diol-3,20-diona (VIIb, $R_2 =$ acetilo).

20. b₂) Desdoblamiento de agua de VIb (11beta-OH, $R_2 =$ acetilo).

25. Análogamente al ejemplo 3c₂, se deshidrata 1 g de 21-acetato de 16-metilen-prednisolona convirtiéndolo en 21-



27-4-44

-acetato de 16-metilen-1,4,9(11)-pregnatrien-17alfa,21-diol-3,20-diona (VIIb, $R_2 = \text{acetilo}$).

c) Aposición de ácido hipobromoso a VIIb ($R_2 = \text{acetilo}$).

5. Análogamente al ejemplo 3d, se prepara a base de 21-acetato de 16-metilen-1,4,9(11)-pregnatrien-17alfa,21-diol-3,20-diona el 21-acetato de 9alfa-bromo-16-metilen-prednisolona (VIIIb, $X = \text{Br}$, $R_2 = \text{acetilo}$).

d) Disociación de bromuro de hidrógeno de VIIIb ($X = \text{Br}$, $R_2 = \text{acetilo}$).

10. Análogamente al ejemplo 3e, se prepara a base de 21-acetato de 9alfa-bromo-16-metilen-prednisolona el 21-acetato de 16-metilen-9beta,11beta-oxido-1,4-pregnadien-17alfa,21-diol-3,20-diona (IXb, $R_2 = \text{acetilo}$).

15. e) Disociación de IXb ($R_2 = \text{acetilo}$) con fluoruro de hidrógeno.

20. Análogamente al ejemplo 3f, se prepara a base de 21-acetato de 16-metilen-9beta,11beta-oxido-1,4-pregnadien-17alfa,21-diol-3,20-diona el 21-acetato de 9alfa-fluor-16-metilen-prednisolona (Xb, $R_2 = \text{acetilo}$). Punto de fusión, 223-224°C.

6. a) Oxidación de VIa (11alfa-OH, $R_2 = \text{acetilo}$).

25. El residuo de 21-acetato de 16-metilen-11-epi-hidrocortisona obtenido según el ejemplo 3b se disuelve en 20 cc de piridina y se agrega a una mezcla de 2 g de anhídrido crómico y 20 cc de piridina. La mezcla, que pronto toma color pardo muy obscuro, se deja reposar durante 8 horas a la temperatura ambiente, se vierte en 150 cc de éster acético caliente, se hierve al reflujo durante 5 minutos y se pasa por el nuche. Después de un buen lavado del voluminoso residuo con éster acético caliente, se lavan hasta neutralidad con

30.



- ácido sulfúrico diluido los filtrados reunidos, se secan y se concentra en el vacío. El residuo de 21-acetato bruto de 16-metilen-cortisona (VIc, R₂ = acetilo) se obtiene en forma pura por recristalización en metanol. Punto de fusión, 213-214°; (alfa)_D, +140° (dioxano); lambda_{máx}, 237 milimicras; E_{1cm}^{1%}, 409.

5. La saponificación del 21-acetato de 16-metilen-cortisona para convertirlo en 16-metilen-cortisona (VIc, R₂ = H) se efectúa según el método indicado en el ejemplo 3g. Punto de fusión, 219-220°; (alfa)_D, + 136° (dioxano); lambda_{máx}, 237 milimicras; E_{1cm}^{1%}, 453.

b) Oxidación de VIb (11beta-OH, R₂ = acetilo).

- Se disuelven en 24 cc de piridina 2,4 g de 21-acetato de 16-metilen-prednisolona y se añaden a una mezcla, preparada de antemano, de 2,4 g de anhídrido crómico y 24 cc de piridina. Se deja reposar la mezcla hasta el día siguiente y a continuación se la elabora tal como está descrito en el ejemplo 6a. Se obtiene 21-acetato de 16-metilen-prednisolona (VIId, R₂ = acetilo).

15. 1,5 g de 21-acetato de 16-metilen-prednisolona se saponifican con 0,34 g de bicarbonato sódico en forma análoga a la del ejemplo 3g, con lo que se obtiene 16-metilen-prednisolona (VIId, R₂ = H). Punto de fusión, 218-219°; (alfa)_D, +103° (dioxano); lambda_{máx}, 238 milimicras; E_{1cm}^{1%}, 434.

20. c) Oxidación de Xa (R₂ = acetilo).

Análogamente al ejemplo 6a, se obtiene a base de 21-acetato de 9alfa-fluor-16-metilen-hidrocortisona el 21-acetato de 9alfa-fluor-16-metilen-cortisona.

25. Análogamente al ejemplo 3g, se obtiene 9alfa-fluor-16-metilen-cortisona por saponificación a base del corres-



255441

pondiente 21-acetato.

d) Oxidación de Xb (R_2 = acetilo).

Análogamente al ejemplo 6a, se obtiene a base de 21-acetato de 9alfa-fluor-16-metilen-prednisolona el 21-acetato de 9alfa-fluor-16-metilen-prednisona.

5.

Análogamente al ejemplo 3g, se saponifica el 21-acetato de 9alfa-fluor-16-metilen-prednisona para convertirlo en 9alfa-fluor-16-metilen-prednisona.

e) Oxidación de VIa (11alfa-OH, R_2 = acetilo).

10.

Se disuelven en 100 cc de acetona 2,7 g de 21-acetato de 16-metilen-11-epi-hidrocortisona y se enfrían a una temperatura entre 0 y 10°. Con agitación y refrigeración, se instilan 1,92 cc de una solución de ácido cromosulfúrico acuoso (1 cc = 0,25 g de CrO_3) (temperatura máxima, 10°).

15.

Terminada la adición, se continúa la agitación durante 30 minutos todavía, luego se vierte en agua y se sacude con cloroformo. Se lava a neutralidad la solución clorofórmica, se seca y se concentra. El residuo bruto de acetato de 16-metilencortisona (VIc, R_2 = acetilo) se obtiene en forma pura por recristalización en éter-acetona. Punto de fusión, 213-214°.

20.

f) Oxidación de XIIIa.

Se disuelven en 23 cc de piridina absoluta 2,3 g de 16-metilen-4-pregnen-11alfa,17alfa-diol-3,20-diona y se combinan a 0° con una mezcla de 2,3 g de anhídrido crómico y 23 cc de piridina. Al cabo de 12 horas se vierte la mezcla reaccional en 250 cc de éster acético, se aspira el precipitado y se le lava bien con éster acético. Se concentran las soluciones de éster acético reunidas, con lo que recristaliza la 16-metilen-4-pregnen-17alfa-ol-3,11,20-triona

30.



(XIII c). λ_{\max} , 238 milimicras.

De la misma manera se puede oxidar la 16-metilen-4-pregnen-11beta,17alfa-diol-3,20-diona para convertirla en 16-metilen-4-pregnen-17alfa-ol-3,11,20-triona (XIIIc).

5. g) Oxidación de XIIIb.

Análogamente al ejemplo 6f, puede prepararse, tanto a base de la 16-metilen-1,4-pregnadien-11alfa, 17alfa-diol-3,20-diona como a base del correspondiente compuesto 11beta, la 16-metilen-1,4-pregnadien-17alfa-ol-3,11-20-triona (XIIIId).

10.

7. a) 1-deshidratación (microbiológica) de VIc ($R_2 = H$).

En un fermentador pequeño de 20 litros de capacidad se inoculan con 1,5 litros de cultivo agitado de *Corynebacterium simplex* (colección E. Merck, nº 1002) 15 litros de una solución nutritiva a base de 0,1% de extracto de levadura, pH 6,8. El cultivo se desarrolla con agitación constante y aireación intensa a 28° y al cabo de unas 4 a 8 horas recibe una adición de 7,5 g de 16-metilen-cortisona disueltos en 300 cc de metanol. Se sigue la deshidratación en cromatografía de papel hasta que queda terminada, lo que ocurre en general a las 10 a 14 horas. Después de la elaboración usual y la recristalización en acetona, se obtiene 16-metilen-prednisona (VIId, $R_2 = H$) libre de productos secundarios. Punto de fusión, 218-219°.

15.

20.

25. b) 1-deshidratación (química) de VIc ($R_2 = \text{acetilo}$).

3 g de acetato de 16-metilen-cortisona se deshidratan en la forma descrita en el ejemplo 3h₂ con bióxido de selenio en solución de butanol terciario. Después de la elaboración, se obtiene por recristalización en acetona 21-acetato de 16-metilen-prednisona puro (VIId, $R_2 = \text{acetilo}$).

30.



c) Deshidratación.

Análogamente al ejemplo 7a, se deshidrata la 9alfa-fluor-16-metilen-cortisona para convertirla en 9alfa-fluor-16-metilen-prednisona.

5. 8. a) 11alfa-hidroxilación microbiológica de XIIa.
- Análogamente al ejemplo 5a, 5 g de 16-metilen-17alfa-hidroxi-progesterona se transforman microbiológicamente en 16-metilen-4-pregnen-11alfa,17alfa-diol-3,20-diona (XIIIa, 11alfa-OH). Punto de fusión, 208-210°; $(\alpha)_D$, -8,4 (cloroformo); $\lambda_{\text{máx}}$, 241-242 milimicras; $E_{1\text{cm}}^{1\%}$, 462.
10. b) Deshidratación de XIIIa (11alfa-OH).
- Se disuelven en 92 cc de piridina 9,2 g de 16-metilen-4-pregnen-11alfa-17alfa-diol-3,20-diona y se combinan, refrigerando con hielo y agitando, con 11,2 g de cloruro p-toluolsulfónico. Se deja reposar la mezcla hasta la mañana siguiente y luego, refrigerando con hielo, se la incorpora removiendo en ácido nítrico al 5%. Se aspira la sedimentación del tosilato, se lava con agua, se seca y se recristaliza en éster acético. Punto de fusión, 162°; $(\alpha)_D$, -2° (cloroformo); $\lambda_{\text{máx}}$, 229,5 milimicras; $E_{1\text{cm}}^{1\%}$, 499.
15. 11 g del tosilato se calientan al reflujo durante 30 minutos en 125 cc de ácido acético glacial y con 10,3 g de acetato sódico anhidro. Se vierte en agua la mezcla reaccional, se aspira la 16-metilen-4,9(11)-pregnadien-17alfa-ol-3,20-diona (XIVa) precipitada y se recristaliza en éster acético. Punto de fusión, 227-228°; $(\alpha)_D$, -23° (cloroformo); $\lambda_{\text{máx}}$, 238-239 milimicras; $E_{1\text{cm}}^{1\%}$, 530.
20. c) 21-acetoxilación de XIVa.
- A una solución de 4,6 g de 16-metilen-4,9(11)-pregnadien-17alfa-ol-3,20-diona en una mezcla de 100 cc de te-
- 30.



5. trahidrofurano y 12 cc de metanol se añaden a 0° y con agitación 7,3 g de yodo. Luego se instila gota a gota en el curso de una hora una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico, hasta que desaparece el color yodado. Al cabo de otra hora más, se vierte en agua, se recoge en éter el precipitado depositado en forma resinosa, se lavan con agua los extractos etéreos reunidos, se seca sobre sulfato sódico y se destila a temperatura ambiente en el vacío. El compuesto bruto de 21-yodo se calienta al reflujo durante 24 horas en 300 cc de acetona con 13,5 g de acetato potásico anhidro. A continuación se concentra la solución reaccional hasta un pequeño volumen y se combina con agua. El 21-acetato de 16-metilen-4,9(11)-pregnadien-17alfa,21-diol-3,20-diona precipitado (VIIa, R₂ = acetilo) se aspira y se recristaliza en acetona o metanol. Punto de fusión 210-212°.
10. 9. a) 11beta-hidroxilación microbiológica de XIIIa.
- Análogamente al ejemplo 2a, 5 g de 16-metilen-17alfa-hidroxi-progesterona se transforman en 16-metilen-4-pregnen-11beta,17alfa-diol-3,20-diona (XIIIa, 11beta-OH). Punto de fusión, 216-217°; (alfa)_D, +43° (cloroformo): lambda máx, 241-242 milimicras; E_{1cm}^{1%}, 454.
15. b) Deshidratación de XIIIa (11beta-OH).
- Se disuelven en 300 cc de piridina 25,3 g de 16-metilen-4-pregnen-11beta,17alfa-diol-3,20-diona, se combinan con 4,25 cc de cloruro de tionilo y se calientan a 100° durante 30 minutos. Se vierte luego en agua la mezcla reaccional, se aspira el precipitado, se lava y se seca. La 16-metilen-4,9(11)-pregnadien-17alfa-ol-3,20-diona obtenida (XIVa) se recristaliza en éster acético. Punto de fusión, 227-228°.
20. 25.

255444 GOR



10. a₁) 1,2-deshidratación microbiológica de XIIa.
Análogamente al ejemplo 3h₁, 8,0 g de 16-metilen-4-pregnen-17alfa-ol-3,20-diona se deshidratan para convertirlos en 16-metilen-1,4-pregnadien-17alfa-ol-3,20-diona (XIIb).
5. Lambda_{máx}, 243 milimicras.
- a₂) 1,2-deshidratación química de XIIa.
8,3 g de 16-metilen-4-pregnen-17alfa-ol-3,20-diona se deshidratan análogamente al ejemplo 3h₂ con 5,6 g de bióxido de selenio. Se obtiene 16-metilen-1,4-pregnadien-17alfa-ol-3,20-diona pura (XIIb).
10. b) 11-hidroxilación de XIIb.
Análogamente al ejemplo 8a, se prepara a base de XIIb 16-metilen-1,4-pregnadien-11alfa,17alfa-diol-3,20-diona (XIIIb, 11alfa-OH).
15. Análogamente al ejemplo 9a, se prepara a base de XIIb 16-metilen-1,4-pregnadien-11beta,17alfa-diol-3,20-diona (XIIIb, 11beta-OH).
- c) Deshidratación de XIIIb.
Análogamente al ejemplo 8b o al 9b, se prepara a base de XIIIb (11alfa- o bien 11beta-OH) 16-metilen-1,4,9(11)-pregnatrien-17alfa-ol-3,20-diona (XIVb). Lambda_{máx}, 238 milimicras.
20. d) 21-acetoxilación de XIVb.
Análogamente al ejemplo 8c, se prepara a base de XIVb 21-acetato de 16-metilen-1,4,9(11)-pregnatrien-17alfa,21-diol-3,20-diona (VIIb, R₂ = acetilo). Lambda_{máx}, 238 milimicras.
25. 11. a) Oxidación de II (R₁ = H).
De una solución de 50 g de 16beta-metil-16alfa-17alfa-oxido-5-pregnen-3beta-ol-20-ona en una mezcla de 400 cc
- 30.



255441 301

- de ciclohexanona y 2,5 litros de toluol, se destilan a presión ordinaria 400 cc de disolvente. Se combina el residuo con 50 g de isopropilato de aluminio y se hierve al reflujo durante 2 horas. Después de tratamiento agotador con vapor de agua, se aspira sobre tierra de infusorios la porción no volátil. El residuo del filtro se hierve varias veces con cloroformo, se lavan los extractos clorofórmicos reunidos con ácido sulfúrico al 3%, con solución de sosa al 3% y con agua, se seca sobre cloruro cálcico, se filtra y se concentra en el vacío. El residuo, compuesto de 16beta-metil-16alfa,17alfa-oxido-4-pregnen-3,20-diona (XI), se recristaliza en metanol. Punto de fusión, 159-161°; (alfa)_D, +151,5° (cloroformo); lambda_{máx}, 240 milimicras; E_{1cm}^{1%}, 514.
- b) Disociación epóxida de XI.
15. Análogamente al ejemplo 1c₂, se transforman 34 g de 16-metil-16alfa,17alfa-oxido-4-pregnen-3,20-diona en 16-metilen-4-pregnen-17alfa-ol-3,20-diona (XIIa). Punto de fusión, 223°; (alfa)_D, -10,7° (cloroformo); lambda_{máx}, 240-241 milimicras; E_{1cm}^{1%}, 503.
20. c) 21-acetoxilación de XIIa.
- Análogamente al ejemplo 8c, se transforman 15 g de 16-metilen-4-pregnen-17alfa-ol-3,20-diona en 21-acetato de 16-metilen-4-pregnen-17alfa,21-diol-3,20-diona (Va, R₂ = acetilo) (21-acetato de 16-metilen-sustancia S de Reichstein). Punto de fusión, 159-162°; (alfa)_D, + 52° (cloroformo).
- d) Saponificación de Va (R₂ = acetilo).
- Se disuelven en 960 cc de metanol 12 g de 21-acetato de 16-metilen-4-pregnen-17alfa,21-diol-3,20-diona y se combinan con 480 cc de solución al 5% de bicarbonato potásico. Al cabo de 3 horas de hervor al reflujo y después de
- 30.

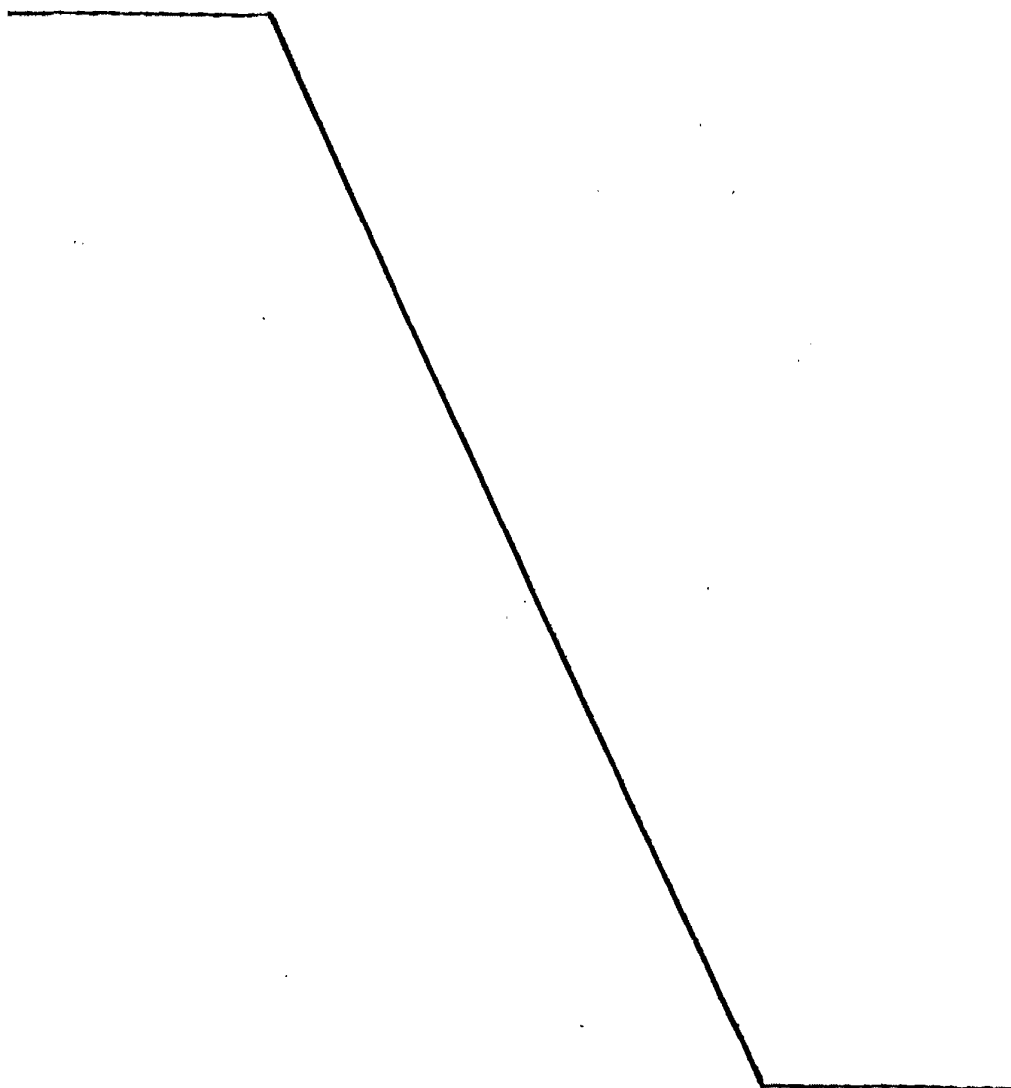


257491

refrigeración, se separan cristales de 16-metilen-4-pregnen-
-17alfa,21-diol-3,20-diona (16-metilen-substancia S de Reichs-
tein) (Va, R₂ = H), que se purifican por recristalización en
acetona. Punto de fusión, 206-207°.

5. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser de-
sarrollada en otras formas de realización que difieran en de-
talle de la indicada a título de ejemplo en la descripción, a
las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba.
Podrá, pues, llevarse a cabo con los medios y aparatos más
adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu
de las reivindicaciones.

= . =





30 E

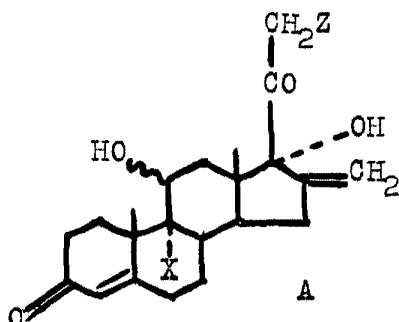
NOTA

255441

Descrito el invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades alemanas núms. M. 40 369 IVb/12 o, del 31 enero 1.959; M 41 596, IVb/12 o, del 22 mayo 1.959 y M 42 830 IVb/12 o, del 23 septiembre 1.959, existiendo en ellas unidad de invención :

5.

1. Procedimiento para la preparación de 16-metilen-esteroides de la fórmula A



Z = H o bien OR₁

R₁ = H o bien acilo

X = H o bien F

10. y sus derivados 1-dehidro, caracterizado por el hecho de que se trata con un agente epoxidante 16-metil-5,16-pregnadien-3 beta-ol-20-ona o bien su 3-acilato y en el 16alfa,17alfa-oxido-esteroide II así preparado, en el orden de sucesión que se quiera,

15. a) se disocia el grupo 16beta-metil-16alfa,17alfa-óxido por tratamiento con ácido, con formación de un grupo 16-metilen y de un grupo 17alfa-OH,

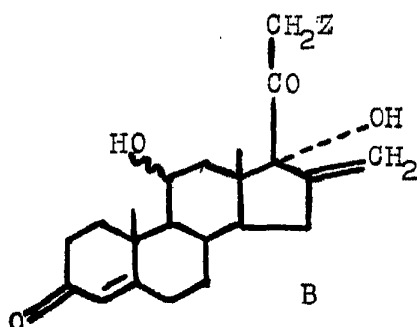
b) se transforma por métodos corrientes el sistema 3beta-OR₁-5-eno en el sistema 3-ceto-4-eno,

c) se introduce en posición 11, por incubación con microorganismos hidroxilantes, un grupo hidroxilo,

25 54 4 1³⁰

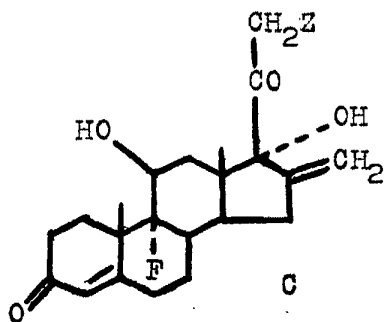


- d) a fin de preparar los correspondientes esteroides con una función oxígeno en posición 21, se reemplaza el substituyente $Z=H$, mediante tratamiento consecutivo con bromo elemental o solución alcalina de yodo y acilato alcalino, por el radical $Z = O$ -acilo, y
5. e) a fin de preparar los correspondientes 1-dehidro-derivados, se transforma el enlace 1,2 saturado, mediante tratamiento con agentes de deshidratación corrientes, químicos o microbiológicos, en un enlace doble 1,2
10. con formación de un compuesto de la fórmula B



en la cual X y R_1 tienen el significado anteriormente indicado y puede existir en posición 1,2 otro enlace doble más,

- y por el hecho de que, cuando hay que preparar un 16-metilen-esteroide de la fórmula A en el que $X = F$, se introduce en el compuesto B, por métodos corrientes, un átomo de flúor en posición 9alfa, con formación de un compuesto de la fórmula C
- 15.



en la cual Z tiene el significado anteriormente indicado y puede existir en posición 1,2 otro enlace doble más.

2. Procedimiento en conformidad con la reivindi-

255441



cación 1, caracterizado por el hecho de que en un compuesto de la fórmula B se introduce en posición 9alfa un átomo de flúor por tratamiento corriente consecutivo con un agente de deshidratación, ácido hipohalogenado, un agente básico y fluoruro de hidrógeno.

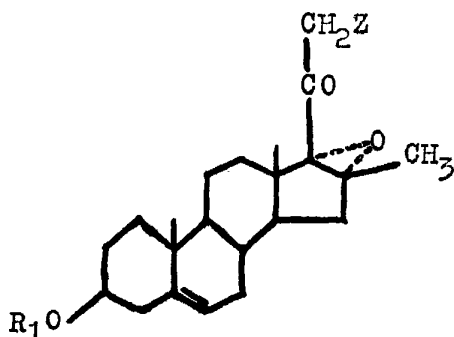
5.

3. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se trata con un agente de deshidratación un esteroide de la fórmula B en el que Z = H, se transforma el 9,11-dehidro-esteroide así obtenido, mediante tratamiento consecutivo con solución alcalina de yodo y acilato alcalino, en el correspondiente esteroide con un grupo 21-O-acilo, y se introduce en este esteroide, por métodos corrientes un átomo de flúor en posición 9alfa, con formación de un compuesto de la fórmula C en el cual Z = OR₁ y R₁ tiene el significado indicado en la reivindicación 1.

10.

15.

4. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se transforma un compuesto de la fórmula



en la cual R₁ y Z tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

20.

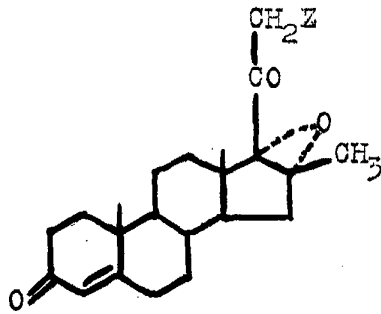
por tratamiento con un ácido, de preferencia un ácido sulfónico, como por ejemplo el p-toluolsulfónico o el bencensulfónico, en el correspondiente 16-metilen-17alfa-hidroxi-es-



25441

teroiide.

5. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se transforma un compuesto de la fórmula



en la cual Z tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

5. por tratamiento con un ácido, de preferencia un ácido sulfónico, como por ejemplo el p-toluolsulfónico o el bencensulfónico, en el correspondiente 16-metilen-17alfa-hidroxi-esteroide.

10. 6. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que, en una etapa reaccional cualquiera, se transforma en un compuesto de la fórmula B o C, el grupo 11-hidroxilo en un grupo 11-ceto, por tratamiento con agentes oxidantes.

15. 7. Procedimiento para la preparación de 16-metilen-esteroides.

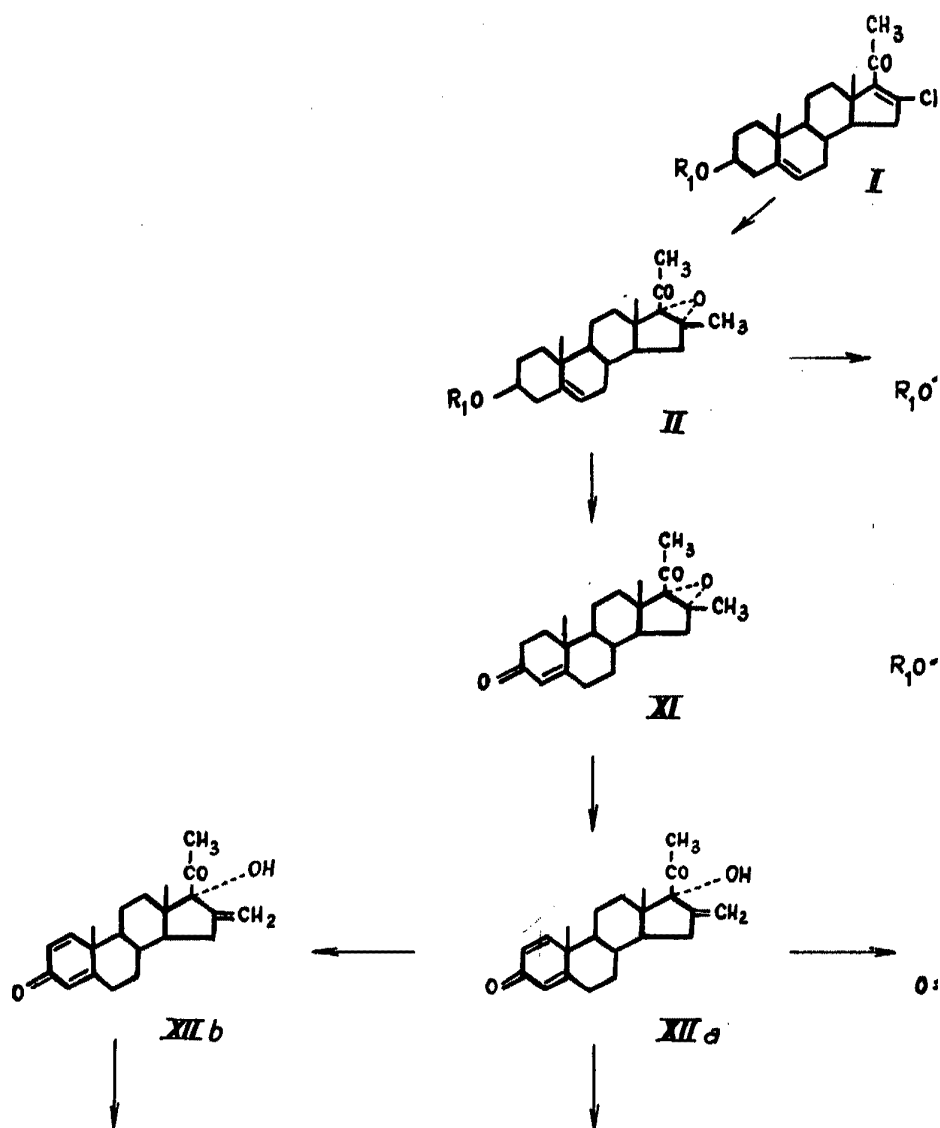
Según se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de treinta y cuatro hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara, acompañadas de un esquema de reacción.

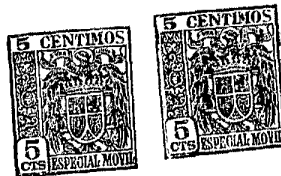
Madrid, a 30 de enero de 1.960.

p. a.

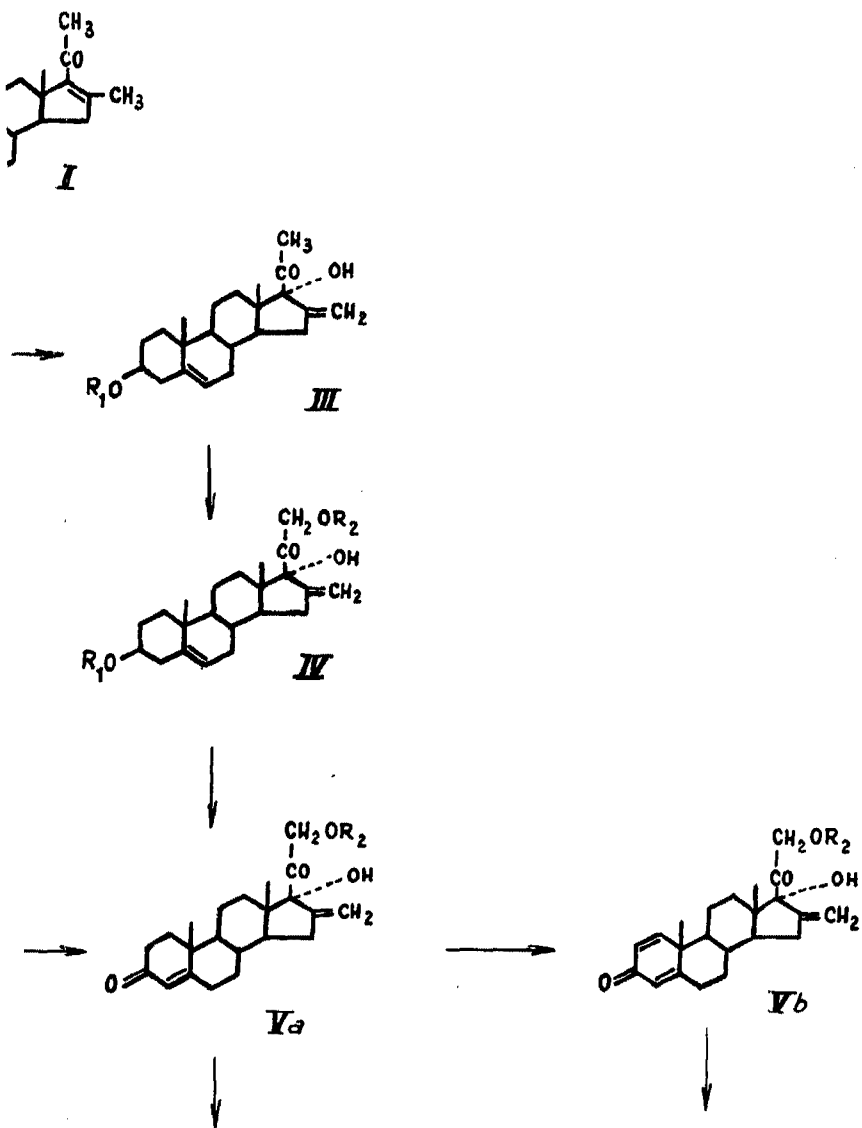
tr : sb
R/.ag.

Esquema de 1

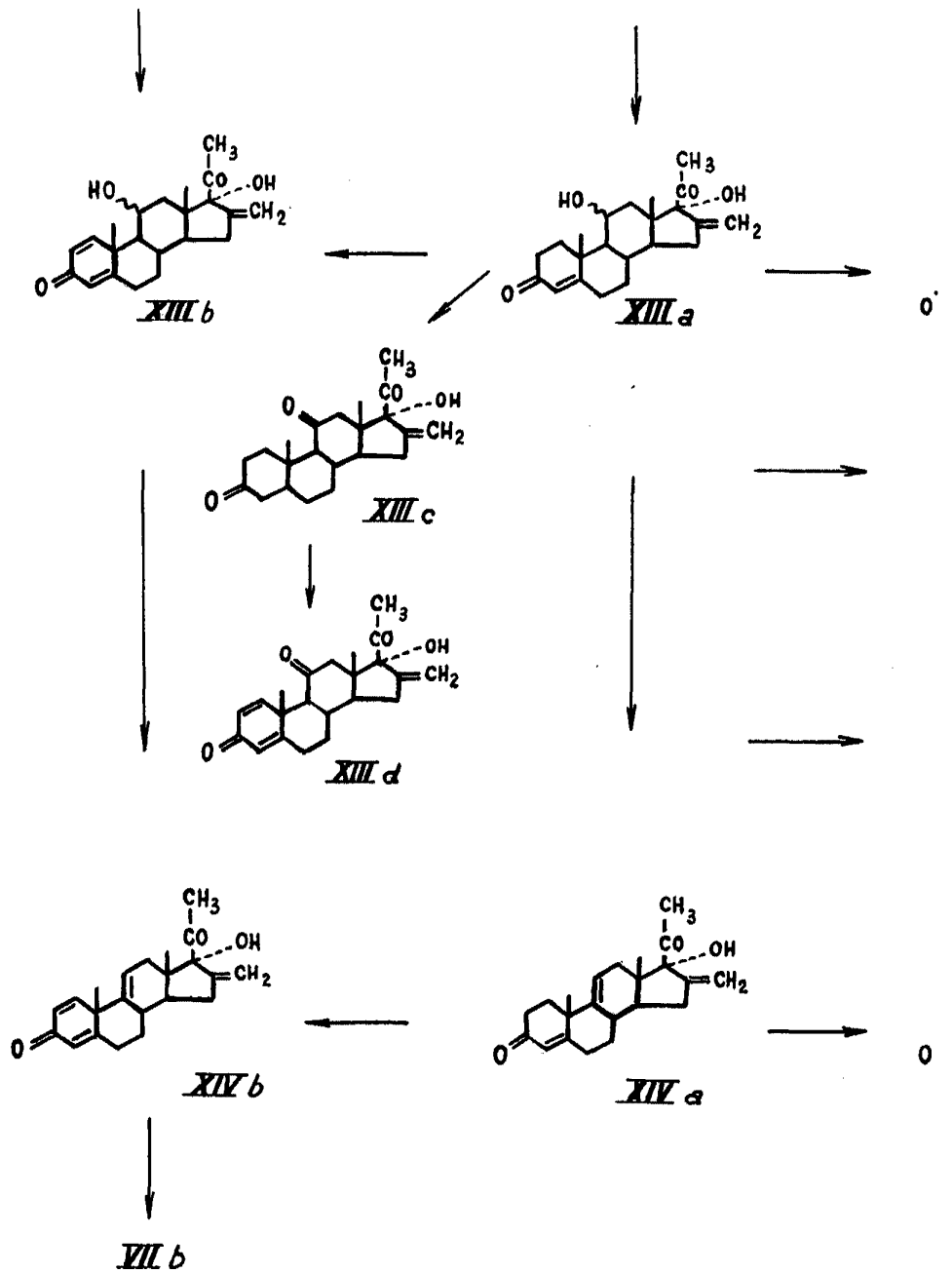


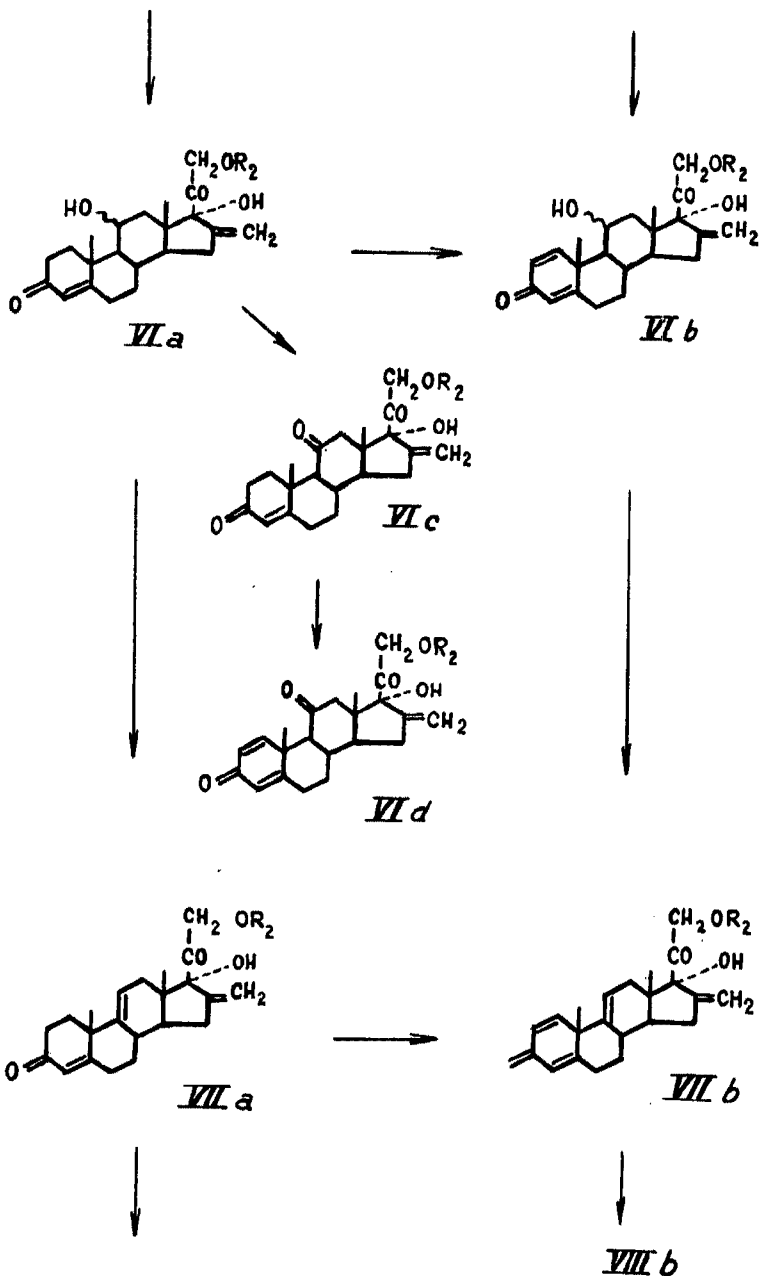


Reacción

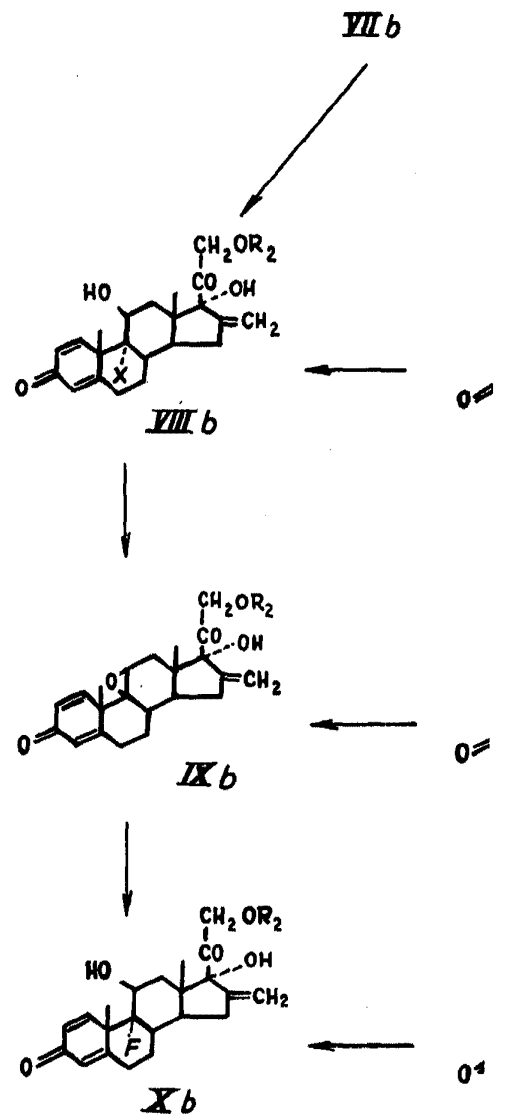


Madrid, 30 Enero de 1960
p.p. Jaime Isern





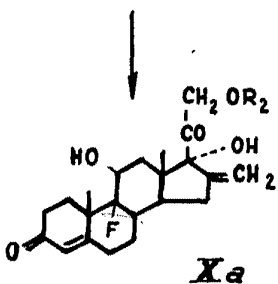
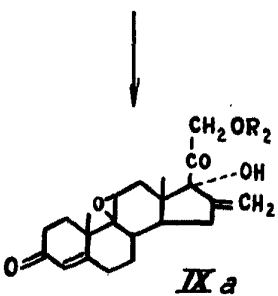
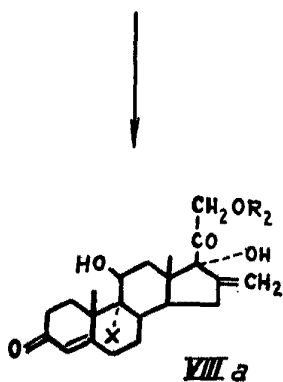
Madrid, 30 Enero de 1960
p.p. Jaime Isern



$R_1 = H ; \text{ acilo}$
 $R_2 = H ; \text{ acilo}$
 $X = Br ; Cl$



VII b



4 ; acilo
4 ; acilo
Br ; Cl

Madrid, 30 Enero de 1960
p.p. Jaime Isern