



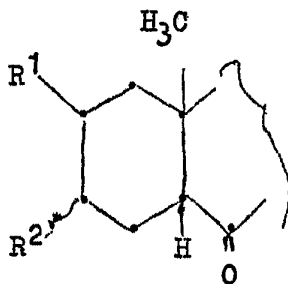
PATENTE 330192  
DE  
INVENCION

por "PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE 5BETA-H-6-CETO-  
ESTEROIDES", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA  
ROCHE & CIE. S.A., domiciliada en BASILEA (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para  
la síntesis de 5beta-H-6-cetoesteroides de la fórmula par-  
cial I



(I)

5. en la que



- $R^1$  representa un grupo hidroxílico de configuración beta, libre o esterificado,
- $R^2$  representa un grupo hidroxílico libre o esterificado y cuando el sustituyente  $R^2$  presenta configuración beta  $R^1$  y  $R^2$ , juntos, pueden representar también un grupo alquilendioxílico.
- 5.

El procedimiento de acuerdo con este invento consiste en: a) transponer un 5alfa-H-6-ceto-esteroide correspondiente, por adición de energía y en presencia o ausencia de catalizadores, o b) transponer un 5,6-óxido-esteroide correspondiente en presencia de un catalizador ácido, para formar un 5beta-H-6-ceto-esteroide de la fórmula parcial I y, si se desea, en saponificar los radicales acílicos presentes, disociar un grupo alquilendioxílico o acilar grupos hidroxílicos libres.

10.

Los radicales acílicos de los grupos de éster representados por los símbolos  $R^1$  y  $R^2$  se derivan, por ejemplo, de ácidos carboxílicos alifáticos como el ácido fórmico, el ácido acético o el ácido propiónico. Como ejemplo de un grupo alquilendioxílico cabe citar el grupo isopropilidendioxi-(acetono).

15.

Así pues, por el procedimiento de este invento es posible preparar 6-cetoesteroides 2,3-disustituídos, con un enlace cíclico A/B-cis, por simple isomerización de los correspondientes esteroides con enlace A/B-trans o por

20.



- transposición de un 5,6-óxido-esteroide correspondiente. Esto no era de esperar, en vista de las publicaciones de A. SCHUBERT "J. Prakt. Chem. 26, 159 (64)", H.B. HENBEST "J. Chem. Soc. 1957, 4596 y 4765" y N.L. Allinger "J. Org. Chem. 26, 3626 (61)". Estos autores describen en las publicaciones citadas la isomerización, que se desarrolla en condiciones de reacción ácidas o alcalinas, de 5beta-H-esteroides insustituídos en la posición 2, pasando a los correspondientes 5alfa-H-esteroides, de lo que se desprende que para los 6-cetoesteroides el enlace cíclico A/B-trans debe asumirse como la forma más estable.
- 5.
- 10.

Ha resultado por lo tanto sorprendente que, conforme al invento, de los esteroides de partida utilizados se originen 5beta-H-6-ceto-esteroides, los cuales son estables frente a los reactivos alcalinos o ácidos.

15. El procedimiento de este invento se lleva a cabo de la manera siguiente: Cuando se emplea un 5alfa-H-6-cetoesteroide como material de partida, se disuelve éste convenientemente en un disolvente orgánico (por ejemplo, en un alcohol. como el metanol, un éter, como el tetrahidrofurano o el dioxano, una cetona, como la acetona, ácido acético o un hidrocarburo, como el benceno), y a esta solución se añade el catalizador de la isomerización. En concepto de catalizador entran en cuenta los catalizadores ácidos y los básicos que de ordinario son aptos para las reacciones de isomerización. A título de
- 20.



- ejemplo, cabe citar como catalizadores ácidos el ácido sulfúrico, el ácido perclórico, el ácido p-toluensulfónico, el ácido selenoso y los ácidos Lewis (como el trifluoruro bórico, el bromuro de magnesio, el cloruro de mercurio y el cloruro de aluminio); y como catalizadores alcalinos, bases inorgánicas, como los hidróxidos alcalinos y alcalinotérreos, o bases orgánicas, como la trietilamina, la piridina o el tritón B. Además de eso, la isomerización de este invento puede lograrse también en medios de adsorción ácidos o alcalinos, como por ejemplo el ácido de aluminio o el gel de sílice.
- 5.
- 10.

La transposición puede efectuarse a la temperatura ambiente o, en alternativa, a temperaturas más altas o más bajas; de preferencia se realiza a 40-80°.

- La transposición puede además llevarse a cabo en ausencia de catalizadores, mediante calentamiento (por ejemplo, a 60-80° o más), de preferencia en presencia de uno de los disolventes que se han mencionado antes, o bien suscitarse por irradiación, especialmente con luz de onda corta, por ejemplo con luz de 280 milimicras de longitud de onda.
- 15.

- Si se emplea como material de partida un 5,6-  
-óxidoesteroide, lo más conveniente es disolver éste, con exclusión de la humedad, en un disolvente inerte respecto al catalizador de la isomerización y añadir a esta solución un catalizador ácido. En concepto de material de partida pueden emplear-
- 20.

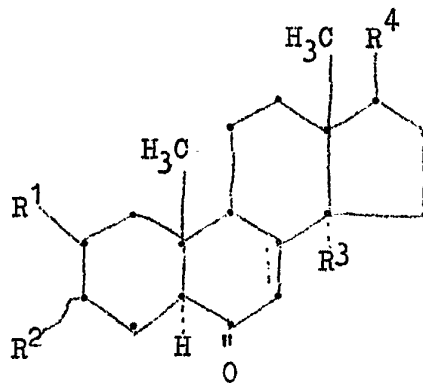


se tanto 5alfa,6alfa-óxidoesteroides como 5beta,6beta-óxidoesteroides.

Como disolventes entran en consideración los disolventes orgánicos que se han citado antes; y como catalizadores, los catalizadores ácidos del tipo antes descrito. La transposición del anillo 5,6-oxiránico se efectúa entonces preferentemente a temperaturas de  $-10^{\circ}$  a  $+30^{\circ}\text{C}$ .

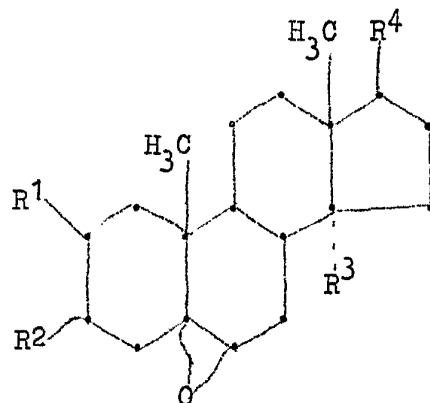
Materiales de partida preferidos para el procedimiento de este invento son los 5alfa-H-6-cetoesteroides, sus derivados 7-dehidro y los 5,6-óxidoesteroides de las fórmulas generales IIa y IIIa

15.



IIIa

= 6 =



IIIa

5.

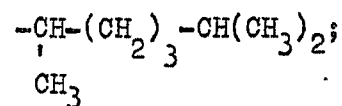
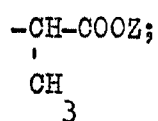
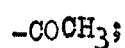
en las que el enlace de trazos puede también estar saturado,

10.

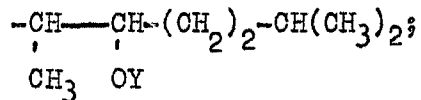
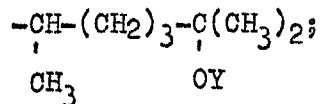
$R^1$  y  $R^2$  tienen el significado expuesto antes,

$R^3$  representa hidrógeno o un grupo hidroxílico y

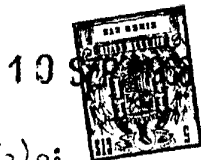
$R^4$  es un radical de la agrupación



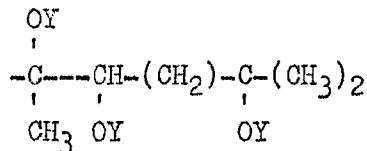
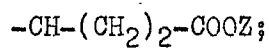
15.



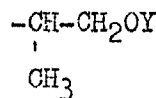
330192



5.



o bien



10.

donde

Z representa hidrógeno o un radical alquílico e

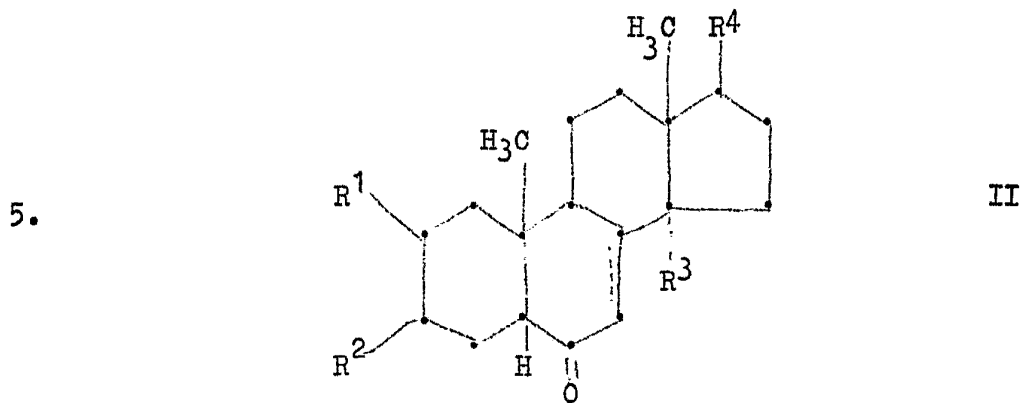
Y representa hidrógeno, un radical acílico o un radical etéreo,

15. o bien un radical  $\begin{array}{c} \text{---CH---CHO} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$  en forma libre o modificada funcionalmente.

= 8 =



Quando se usan en el procedimiento del invento estos materiales de partida preferidos, se obtienen compuestos de la fórmula general II



10.

en la que

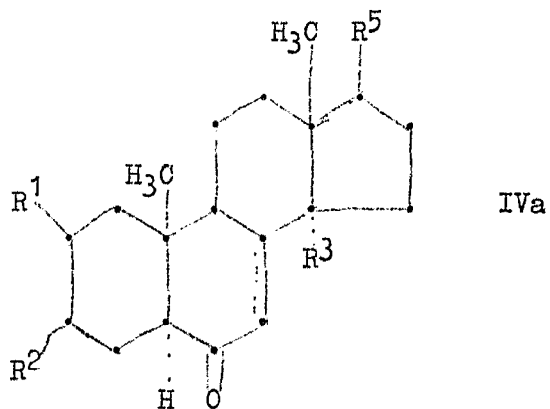
$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen el significado expuesto antes, mientras que el enlace de trazos puede también estar saturado.

15.



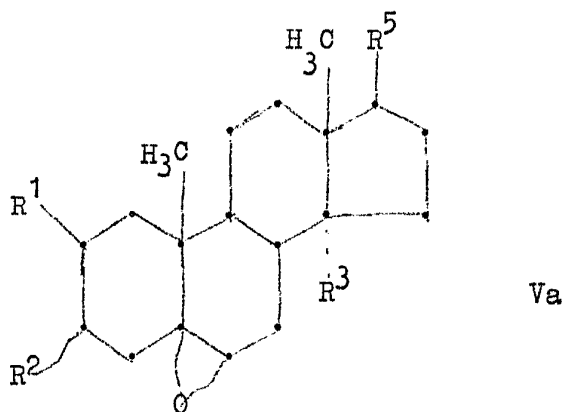
Los compuestos de las fórmulas generales IVa y Va

5.



10.

15.

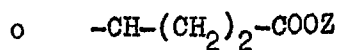
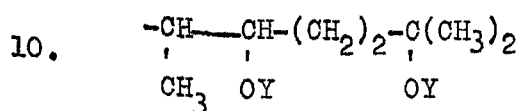
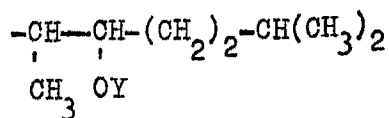
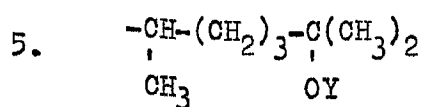
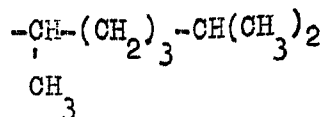
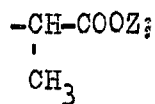
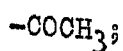


20.

25.

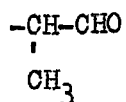
en las que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y el enlace de trazos tienen el significado expuesto antes, mientras que  $R^5$  es un radical de la agrupación

= 10 =



o un radical

15.



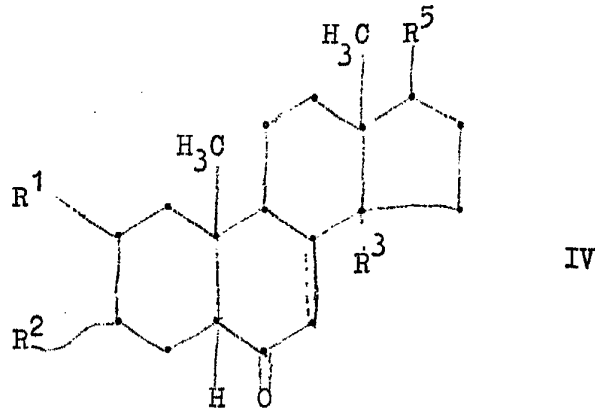
en forma libre o modificada funcionalmente, representan otro grupo preferido de materiales de partida.

20.

Cuando se usan en el procedimiento del invento estos materiales de partida preferidos, se obtienen compuestos de la fórmula general IV



5.

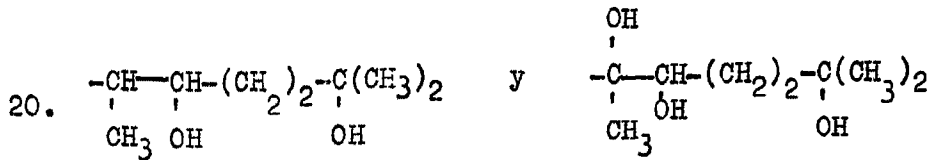


10.

en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  y el enlace de trazos tienen el significado que se ha expuesto antes.

15.

Grupos preferidos de los compuestos abarcados por las fórmulas II y IV anteriores son los compuestos en los que  $R^4$  y  $R^5$ , respectivamente, son una de las agrupaciones  $R^4$  y  $R^5$ , respectivamente, que se han definido antes, salvo las agrupaciones



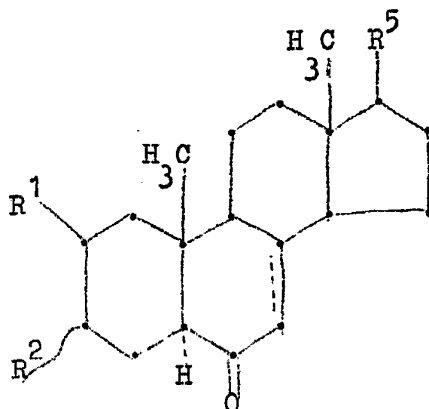
= 12 =



donde  $R^3$  es hidroxilo y el enlace de trazos no está saturado.

Otro grupo todavía de materiales de partida preferidos son los compuestos de las fórmulas generales VIa y VIIa

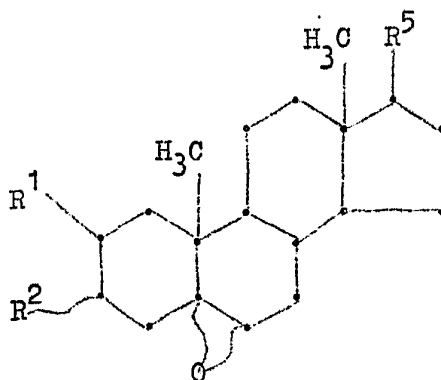
5.



10.

VIa

15.



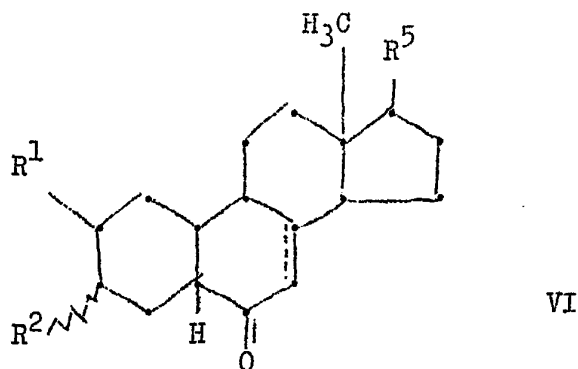
VIIa

20.

en las que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  y en enlace de trazos tienen el significado que se ha expuesto antes.

Cuando se usan en el procedimiento del invento estos materiales de partida preferidos, se obtienen compuestos de la fórmula general VI

5.



10. en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  y el enlace de trazos tienen el significado expuestos antes.

Un radical alquilico representado en los grupos anteriores por el símbolo Z es, por ejemplo, un radical alquilico inferior, como metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo;

15. y un radical acílico representado por el símbolo Y se derivan por ejemplo, de ácidos carboxílicos alifáticos, como el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico o el ácido caprónico. Un radical etéreo es, por ejemplo, el radical tetrahidropiranílico. Un grupo aldehídico funcionalmente modificado

20. es, por ejemplo, un acetal.



Los productos del procedimiento de este invento se distinguen por gran eficacia como hormonas para la metamorfosis de los insectos. Así, la metamorfosis de los insectos puede inducirse en un momento en que es perjudicial para la ulterior pululación de los insectos, al paso que, a causa de la naturaleza hormonal de los productos del procedimiento, no puede crearse resistencia. Al mismo tiempo, los productos del procedimiento despliegan profunda influencia en el metabolismo celular de otros organismos vivos, en particular de los animales de sangre caliente y de los crustáceos. Es así posible, con ayuda de estas nuevas substancias, inducir en los últimos el estadio de la muda o caída de la piel, en el cual los animales sirven particularmente de gusano o cebo para los peces y por otra parte están expuestos a diezmo natural mucho mayor, lo cual a su vez evita o remedia los perjuicios ocasionados por la aparición en masa de los animales. Asimismo se observan efectos sobre el sistema nervioso central. De ello se deduce un aprovechamiento técnico en muchos aspectos, por ejemplo como productos farmacéuticos en la medicina hormonal y la medicina veterinaria o como agentes antiparasitarios en la protección de las plantas. Además, los productos del procedimiento sirven de productos intermediarios para la preparación de valiosos agentes medicinales o también fitoprotectores.

Los productos del procedimiento pueden hallar empleo en forma de preparados que los contengan en mezcla con un



vehículo inerte apropiado, orgánico o inorgánico, como por ejemplo agua, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialkilenglicoles, etc.

En los ejemplos que siguen, todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

5.

EJEMPLO 1.

Se calentaron en ebullición, durante 4 horas, 500 mg de 2beta,3beta-dihidroxicolestan-6-ona en 20 cc de etanol y 5 cc de ácido clorhídrico 3-n. Después de enfriamiento y de dilución con agua, se extrajo la solución con cloroformo, se lavó el extracto con agua, se le secó sobre sulfato sódico y se le concentró en vacío, con lo cual se obtuvo 2beta,3beta-dihidroxicoprostan-6-ona, de punto de fusión 167-168° (después de recristalización en acetonitrilo/acetona).

10.

15.

El material de partida se prepara como sigue:

A una solución de 2 g de delta<sup>2</sup>-coleston-6-ona en 270 cc de ácido acético glacial y 3,7 cc de agua, se añaden 3,2 g de acetato de plata y, con agitación intensa, 1,9 g de yodo. Se calienta la mezcla reaccional a 45° durante 3 horas, se la trata a continuación con un exceso de sal común, se prosigue la agitación durante 5 minutos y luego se filtra. La solución, de color obscuro, se concentra en vacío hasta sequedad.

20.



Se recoge el residuo en acetato de etilo, se lava con agua, con solución de tiosulfato y con agua, se seca y se concentra, Se obtiene 2beta-acetoxi-3beta-hidroxi-colestan-6-ona, de punto de fusión 217-218° (en cloruro de metileno/acetonitrilo).

5. 2,2 g de la 2beta-acetoxi-3beta-hidroxi-colestan-6-ona se agitan durante 15 horas, a la temperatura ambiente, con 1,1 g de carbonato potásico en 200 cc de metanol absoluto. Luego se concentra la solución en vacío, se la recoge en acetato de etilo y se refina el extracto. Se obtiene 2beta,3beta-
10. -dihidroxi-colestan-6-ona, de punto de fusión 212-213° (en acetonitrilo).

EJEMPLO 2.

15. Se disolvió 1 g de 2beta,3beta-dihidroxi-coprostan-6-ona en 20 cc de anhídrido acético y 10 cc de piridina. Se dejó reposar la solución a la temperatura ambiente, durante la noche, y luego se la descompuso con hielo y se la extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico diluido y con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró en vacío. Se obtuvo la 2beta,3beta-diacetoxi-coprostan-6-ona,
20. de punto de fusión 148-149° (en éter de petróleo).



EJEMPLO 3.

Se trató con 0,5 g de carbonato potásico una solución de 1 g de 2beta,3beta-diacetoxi-coprostan-6-ona en 100 cc de metanol absoluto y se la agitó durante la noche a 5. la temperatura ambiente. Luego se virtió la solución reaccional en agua y se extrajo con cloroformo. Después de la refinación del extracto, se obtuvo la 2beta,3beta-dihidroxi-coprostan-6-ona, que resultó idéntica al preparado obtenido según el ejemplo 1.

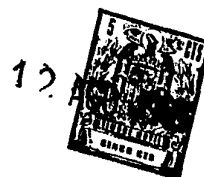
10.

EJEMPLO 4.

Se calentó en reflujo durante 4 horas una solución de 1 g de 2beta-acetoxi-3beta-hidroxi-colestan-6-ona en 40 cc de etanol y 10 cc de ácido clorhídrico 3-n. Después del enfriamiento, se diluyó con agua la mezcla reaccional y se la 15. extrajo con acetato de etilo. Con la refinación del extracto se obtuvo 2beta,3beta-dihidroxi-coprostan-6-ona, que resultó idéntica al preparado obtenido según el ejemplo 1.

EJEMPLO 5.

Se calentaron en reflujo durante 1 hora 600 mg 20. de 2beta,3beta-dihidroxi-colestan-6-ona con 500 mg de hidró-



5. xido potásico, en 10 cc de metanol. Después del enfriamiento, se trató con agua la mezcla reaccional y se la extrajo con cloroformo. Después de la refinación del extracto se obtuvo 2beta,3beta-dihidroxi-coprostan-6-ona, que resultó idéntica al preparado obtenido según el ejemplo 1.

EJEMPLO 6.

10. Se disolvieron 1,3 g de 2beta,3beta-dihidroxi-colestan-6-ona en 70 cc de acetona que contenían 1% de ácido clorhídrico. Después de agregar 7 g de cloruro cálcico, se agitó la mezcla reaccional a la temperatura ambiente durante 16 horas y a continuación se la virtió en agua. Después de extracción con acetato de etilo y lavado del extracto con agua, solución diluída de bicarbonato sódico y con agua, secado del extracto y evaporación del disolvente, se obtuvo la 2beta,3beta-
15. -isopropilidendioxi-coprostan-6-ona. Punto de fusión, 171° (en acetonitrilo).

EJEMPLO 7.

20. Se calentó en reflujo durante 2 horas 1 g de 2beta-acetoxi-3beta-hidroxi-colestan-6-ona con 1 g de hidróxido potásico en 20 cc de metanol. Después del enfriamiento, se diluyó con agua la mezcla reaccional y se la extrajo con acetato de etilo. La refinación del extracto dio la 2beta,3beta-



-dihidroxi-colestan-6-ona, que resultó idéntica al preparado obtenido según el ejemplo 1.

EJEMPLO 8.

5. Se agitaron durante 20 horas a la temperatura ambiente 100 mg de éster metílico de ácido 2beta,3beta-dihidroxi-5,6beta-óxido-pregnan-20-carboxílico en 10 cc de benceno con 0,1 cc de eterato de trifluoruro bórico. Después de añadir 0,5 cc de piridina, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, con ácido clorhídrico 1-n y con agua, se secó y se concentró.
10. Del residuo se aisló, mediante cromatografía preparatoria de capa delgada, el éster metílico de ácido 2beta,3beta-dihidroxi-5-beta-pregnan-6-on-20-carboxílico, que se recristalizó de éter isopropílico/cloruro de metileno; punto de fusión, 181,5-183°.

15. El éster metílico de ácido 2beta,3beta-dihidroxi-5,6beta-óxido-pregnan-20-carboxílico empleado como material de partida se prepara de la manera siguiente:

20. En una solución de 331 g de éster metílico de ácido 3,3-etilendioxi-delta<sup>5</sup>-pregnen-20-carboxílico (K. Morita C.A. 54, 4679 (60)) en 3300 cc de cloruro de metileno, a la que se han añadido 80 g de acetato potásico y 166 g de sulfato sódico, se instilan con refrigeración por hielo 275 cc de ácido peracético al 40%. Se agita la mezcla reaccional a 22°C durante 2



horas, se la trata con agua y se la diluye con cloruro de metileno. La fase de cloruro de metileno separada se lava con solución de carbonato sódico y con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío.

5. La mezcla epóxido así obtenida se disuelve en 2500 cc de tetrahidrofurano, se trata a 0-5°C con 690 cc de ácido perclórico 3-n y se deja reposar 16 horas a 5°. Luego se deslía la solución en 30 litros de agua helada, se la neutraliza, se separa por succión el diol precipitado, se lava éste y se le seca. Después de recristalización en acetona, se obtiene éster metílico de ácido 5alfa,6beta-dihidroxi-pregnan-3-on-20-carboxílico, de punto de fusión 233-235°C.

10. En una solución de 10 g de éster metílico de ácido 5alfa,6beta-dihidroxi-pregnan-3-on-20-carboxílico en 128 cc de tetrahidrofurano seco se instilan con refrigeración por hielo 1,365 cc de bromo en 15 cc de ácido acético glacial, en el curso de 8 minutos, y se prosigue agitando durante 5 minutos. Se vierte luego la solución reaccional en agua helada que contiene acetato sódico y se extrae con cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se lava hasta neutralidad y se concentra en vacío a 30°C y el residuo se tritura con éter isopropílico, 8,9 g del éster metílico de ácido 2alfa-bromo-5alfa,6beta-dihidroxi-pregnen-3-on-20-carboxílico así obtenido se reducen en 80 cc de tetrahidrofurano seco, a 0-5°C y con una solución de 9,6 g de hidruro de litio-triper-



sibutoxialuminio en 50 cc de tetrahidrofurano. Se deslie con agua helada que contiene ácido sulfúrico, se extrae con acetato de etilo, se lava hasta neutralidad y se concentra en vacío. Por recristalización en éter isopropílico y en acetona, se obtiene el éster metílico de ácido 2alfa-bromo-3beta,5alfa,6beta-trihidroxipregnan-20-carboxílico, de punto de fusión 217-218°C (descomposición).

8,5 g del éster metílico de ácido 2alfa-bromo-3beta,5alfa,6beta-trihidroxipregnan-20-carboxílico se tratan en 85 cc de ácido acético glacial con 17 cc de anhídrido acético y 850 mg de ácido p-toluensulfónico y se dejan reposar a la temperatura ambiente durante 48 horas. Se deslie la solución en agua helada, se separa por succión el sedimento precipitado, se le lava hasta neutralidad y se le seca. El éster metílico de ácido 2alfa-bromo-3beta,5alfa,6beta-triacetoxipregnan-20-carboxílico así obtenido se recristaliza en éter isopropílico; punto de fusión 211-213°C (descomposición).

7,1 g del éster metílico de ácido 2alfa-bromo-3beta,5alfa,6beta-triacetoxipregnan-20-carboxílico se calientan en reflujo durante 22 horas en 145 cc de ácido acético glacial con 5 g de acetato de plata y 3 cc de agua. Se separa por succión el precipitado, se vierte el filtrado en agua helada, se separa por succión el producto reaccional precipitado, se le lava hasta neutralidad y se le seca. Después de cromato-



grafía en gel de sílice y recristalización en acetona/hexano, se obtiene el éster metílico de ácido 2beta,3beta,5alfa,6beta-tetraacetoxi-pregnan-20-carboxílico, de punto de fusión 202-203°C.

5. 15,74 g del éster metílico de ácido 2beta,3beta,5alfa,6beta-tetraacetoxi-pregnan-20-carboxílico se calientan en reflujo durante 2 horas en 315 cc de metanol y 79 cc de agua con 11,8 g de hidróxido potásico y se neutralizan con ácido acético. Se destila el metanol en vacío, se trata el residuo con 200 cc de agua, se separa por succión el producto de reacción precipitado, se le lava con agua y se le seca. El ácido carboxílico bruto que así se obtiene se deja reposar durante 1 hora a la temperatura ambiente en 200 cc de cloruro de metileno con 200 cc de solución etérea de diazometano (preparada a base de 30 g de nitrosometilurea). Después de concentrar en vacío, cromatografiar el residuo en gel de sílice y recristalizar en acetona/hexano, se obtiene el éster metílico de ácido 2beta,3beta-dihidroxi-5,6beta-óxido-pregnan-20-carboxílico, de punto de fusión 185,5-186°C.
- 10.
- 15.
20. EJEMPLO 9.

100 mg de éster metílico de ácido 2beta,3beta-isopropilidendioxi-5,6beta-óxido-pregnan-20-carboxílico se



- agitan durante 1 hora, a la temperatura ambiente, en 5 cc de acetona con 0,2 cc de eterato de trifluoruro bórico, se tratan con 0,5 cc de piridina y se concentran en vacío. Se calienta el residuo en baño de vapor en 10 cc de ácido acético al 61%,
5. con una gota de ácido sulfúrico 2-n, durante 2 horas, se le deslie en agua y se le extrae con cloroformo. Se lava con agua el extracto, se concentra éste y se recristaliza el residuo en éter isopropílico. El éster metílico de ácido 2beta,3beta-dihidroxi-5beta-pregnan-6-on-20-carboxílico así obtenido es
10. idéntico al compuesto preparado según el ejemplo 8.

El éster metílico de ácido 2beta,3beta-isopropilidendioxi-5,6beta-óxido-pregnan-20-carboxílico empleado como material de partida se prepara de la manera siguiente:

- Se dejan en reposo a la temperatura ambiente,
15. durante 16 horas, 300 mg de éster metílico de ácido tetraacetoxi-pregnan-20-carboxílico (preparado tal como se ha descrito en el ejemplo 8) con 6 cc de solución metanólica de hidróxido potásico al 10%. Se acidifica la solución con ácido clorhídrico 1-n, se la diluye con acetato de etilo, se la lava hasta neutralidad y se la concentra. Se deja que el residuo repose durante 2 horas con 30 cc de solución etérea de diazometano
20. (preparada a base de 2 g de nitrosometilurea), se concentra la solución en vacío y se purifica el producto bruto mediante cromatografía preparatoria de capa delgada. El éster metílico
25. de ácido 2beta,3beta,6beta-trihidroxi-5alfa-acetoxi-pregnan-20-carboxílico así obtenido funde a 220-221,5°C.



2,55 g del éster metílico de ácido 2beta,3beta,6beta-trihidroxi-5alfa-acetoxi-pregnan-20-carboxílico se dejan reposar a la temperatura ambiente en 100 cc de acetona seca, con 0,4 cc de eterato de trifluoruro bórico, durante 30 minutos. Después de añadir 2 cc de piridina, se concentra en vacío y se precipita el residuo con agua helada. El precipitado separado por succión se seca y se recristaliza en acetona/hexano. El éster metílico de ácido 2beta,3beta-isopropilidendioxi-5alfa-acetoxi-6beta-hidroxi-pregnan-20-carboxílico así obtenido funde a 192,5-193°C.

600 mg del éster metílico de ácido 2beta,3beta-isopropilidendioxi-5alfa-acetoxi-6beta-hidroxi-pregnan-20-carboxílico se calientan en reflujo durante 3 1/4 horas en 48 cc de metanol y 12 cc de agua, con 1,8 g de hidróxido potásico. Se deslía por agitación en agua helada, se acidifica con ácido clorhídrico, se separa por succión el precipitado, se lava hasta neutralidad y se seca. El ácido carboxílico bruto se disuelve en 5 cc de tetrahidrofurano y se deja reposar durante 2 horas en 30 cc de solución etérea de diazometano. Se concentra la solución en vacío y, mediante cromatografía preparatoria de capa delgada, se separa el residuo. Se aíslan el éster metílico de ácido 2beta,3beta-isopropilidendioxi-5,6-beta-óxido-pregnan-20-carboxílico, de punto de fusión 149,5-150°C, y el éster metílico de ácido 2beta,3beta-isopropilidendioxi-5alfa,6beta-dihidroxi-pregnan-20-carboxílico, de punto de fu-



sión 266-267°C.

EJEMPLO 10.

Se agitan a la temperatura ambiente, durante 5 horas, 200 mg de éster metílico de ácido 2beta,3beta-isopropilidendioxi-5,6alfa-óxido-pregnan-20-carboxílico en 10 cc de benceno con 0,2 cc de eterato de trifluoruro bórico. Luego se acaba de la manera que se ha descrito en el ejemplo 8. El éster metílico de ácido 2beta,3beta-isopropilidendioxi-5beta-pregnan-6-on-20-carboxílico así obtenido funde a 196,5-198°C (éter isopropílico).

El éster metílico de ácido 2beta,3beta-isopropilidendioxi-5,6alfa-óxido-pregnan-20-carboxílico empleado como material de partida se prepara del modo siguiente:

Se calientan a 5°C, durante 16 horas, 200 mg de éster metílico de ácido 2beta,3beta-isopropilidendioxi-5alfa,6beta-dihidroxi-pregnan-20-carboxílico (sintetizado tal como se ha expuesto en el ejemplo 9) en 5 cc de piridina con 0,5 cc de cloruro de ácido metansulfónico. Se vierte en agua helada, se separa por succión y se seca. El 6-mesilato bruto se calienta en reflujo durante 30 minutos en 10 cc de piridina y 10 cc de agua, con 3 g de hidrocarbonato sódico, se deslie en agua y se extrae con cloruro de metileno. La solución de cloruro de



metileno se lava con ácido clorhídrico diluido y con agua y se concentra. Después de recrystalizar en acetona, se obtiene el éster metílico de ácido 2beta,3beta-isopropilidendioxi-5,6--alfa-óxido-pregnan-20-carboxílico, de punto de fusión 199-5. -2012.

EJEMPLO 11.

Se dejan reposar a 202, durante 24 horas, 200 mg de éster metílico de ácido 2beta,3beta-dihidroxi-5beta-pregnan-6-on-carboxílico con 2 cc de ácido acético glacial y 0,4 cc de anhídrido acético con 20 mg de ácido p-toluensulfónico. Se deslie en agua y se extrae con cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se lava hasta neutralidad, se concentra y se recrystaliza en éter isopropílico. El éster metílico de ácido 2beta,3beta-diacetoxi-5beta-pregnan-6-on-20-carboxílico así obtenido funde a 176,5-177,52C.

EJEMPLO 12.

Se dejan reposar a la temperatura ambiente 150 mg de éster metílico de ácido 2beta,3beta-dihidroxi-5beta-pregnan-6-on-20-carboxílico en 10 cc de acetona con 0,03 cc de ete-rato de trifluoruro bórico, durante 30 minutos, y se acaba tal como se ha descrito en el ejemplo 9. El éster metílico de ácido



2beta,3beta-isopropilidendioxi-5beta-pregnan-6-on-20 carboxílico así obtenido es idéntico al compuesto sintetizado según el ejemplo D.

EJEMPLO 13.

5. Se calientan en ebullición, durante 20 horas, 500 mg de 2beta,3beta-dihidroxi-delta<sup>7</sup>-colestén-6-ona en 25 cc de etanol y 5 cc de ácido clorhídrico 3-n. Después del enfriamiento, se vierte en agua helada, se separa el sedimento precipitado y se le recoge en cloruro de metileno. Se lava con
10. agua la solución orgánica, se la seca con sulfato sódico y se la concentra en vacío. Recristalizando en éter diisopropílico el residuo que queda, se obtiene 2beta,3beta-dihidroxi-delta<sup>7</sup>-coprosten-6-ona, de punto de fusión 207-209°.

El material de partida se prepara como sigue:

15. A una solución de 11 g de 3beta-hidroxi-delta<sup>7</sup>-colestén-6-ona en 250 cc de piridina, se añaden a 0°C 15 g de ácido p-toluensulfónico. Se agita la mezcla reaccional durante 24 horas a la temperatura ambiente y a continuación se la vierte en agua helada. Se separa por filtración el precipitado originado, se le disuelve en cloruro de metileno, se lava
20. la solución orgánica con agua, se la seca y se la concentra hasta sequedad. Del residuo se obtiene, después de recristalización en éter diisopropílico, 3beta-tosiloxi-delta<sup>7</sup>-colestén-



-6-ona, de punto de fusión 153-154°C.

4 g de la 3beta-tosiloxi-delta<sup>7</sup>-coleston-6-ona se calientan a 120°C en 200 cc de dimetilformamida, con 1 g de bromuro lítico y 1,5 g de carbonato lítico, durante 5 horas.

5. Después del enfriamiento, se vierte en agua helada, se acidifica ligeramente con ácido clorhídrico, se separa por filtración el precipitado originado y se le disuelve en cloruro de metileno. La solución orgánica se lava con agua, se seca y se concentra. Se obtiene así delta<sup>2,7</sup>-colestadien-6-ona, que se
10. somete como producto bruto a la elaboración ulterior.

- La delta<sup>2,7</sup>-colestadien-6-ona obtenida precedentemente se disuelve en 250 cc de ácido acético, a 60°C. Se añaden consecutivamente 3,9 cc de agua, 3,1 g de acetato argéntico y 2 g de yodo finamente triturado en el mortero y, agitando enérgicamente, se mantiene la mezcla reaccional a 60°C durante 5 horas más. Luego se la trata con un exceso de sal común, se la agita 5 minutos más y se la filtra. El filtrado, de color rojo oscuro, se concentra en vacío hasta sequedad. Se recoge el residuo en éter, se lava la fase etérea con agua, con
15. solución de bicarbonato y con agua, se seca y se concentra. Después de recrystalizar en éter diisopropílico el residuo aislado, se obtiene 2beta-acetoxi-3beta-hidroxi-delta<sup>7</sup>-coleston-6-ona, de punto de fusión 215-217°C.
- 20.



- A la temperatura ambiente, se agita durante 40 minutos 1 g de la 2beta-acetoxi-3beta-hidroxi-delta<sup>7</sup>-colest-en-6-ona en 100 cc de metanol con 1 g de carbonato potásico. Luego se vierte en agua la mezcla reaccional, se separa por filtración el precipitado originado y se le disuelve en cloruro de metileno. El acabado de esta solución da 2beta,3beta-dihidroxi-delta<sup>7</sup>-colest-en-6-ona, de punto de fusión 208-210° (en acetona).
- 5.

EJEMPLO 14.

10. Se disuelve 1 g de 2beta,3beta-dihidroxi-delta<sup>7</sup>-coprosten-6-ona en 30 cc de anhídrido acético y 15 cc de piridina y se guarda la solución a la temperatura ambiente durante 4 horas. Luego se vierte la mezcla reaccional en agua helada y se la extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica separada se lava con ácido sulfúrico diluido y con agua se seca y se concentra. Se obtiene 2beta,3beta-diacetoxi-delta<sup>7</sup>-coprosten-6-ona, de punto de fusión 166-168° (después de recristalización en petano).
- 15.

EJEMPLO 15.

20. Se agita a la temperatura ambiente, durante 40 minutos, 1 g de 2beta,3beta-diacetoxi-delta<sup>7</sup>-coprosten-6-ona en 100 cc de metanol, con 1 g de carbonato potásico. A conti-



5. nuación se vierte en agua la mezcla reaccional y se la extrae con cloruro de metileno. La solución orgánica separada se lava con agua, se seca y se concentra. Del residuo se obtiene 2beta, 3beta-dihidroxi-delta<sup>7</sup>-coprosten-6-ona, que es idéntica a la substancia obtenida según el ejemplo 13.

EJEMPLO 16.

10. Se disuelven en 100 cc de acetona 400 mg de 2beta, 3beta-dihidroxi-delta<sup>7</sup>-coleston-6-ona. Se enfría la solución hasta 0°C, se la trata con 1 gota de eterato de trifluoruro bórico y se la guarda 15 minutos a 0°C. A continuación se vierte en agua la mezcla reaccional, se la extrae con cloruro de metileno, se lava con agua la fase orgánica separada, se la seca y se la concentra. Se obtiene así 2beta,3beta-isopropilidendioxi-delta<sup>7</sup>-coprosten-6-ona, que después de recristalización en metanol, funde a 163-163,5°.
- 15.

EJEMPLO 17.

20. Se calienta en ebullición durante 20 horas 1 g de 2beta-acetoxi-3beta-hidroxi-delta<sup>7</sup>-coleston-6-ona en 50 cc de etanol y en presencia de 10 cc de ácido clorhídrico 3-n. Después del enfriamiento, se vierte en agua helada la mezcla reaccional, se separa el sedimento precipitado y se recoge éste en cloruro de metileno. La solución orgánica, elaborada



tal como se ha descrito, da 2beta,3beta-dihidroxi-delta<sup>7</sup>-coprosten-6-ona, que es idéntica a la substancia obtenida según el ejemplo 13.

EJEMPLO 18.

5. Se calientan en reflujo durante 4 horas 500 mg de 2beta-acetoxi-3beta-hidroxi-delta<sup>7</sup>-coleston-6-ona con 500 mg de hidróxido potásico en 30 cc de metanol. Después del enfriamiento, se vierte en agua helada la mezcla reaccional y se elabora el precipitado tal como se ha descrito en el ejemplo 13.
10. 13. Se obtiene 2beta,3beta-dihidroxi-delta<sup>7</sup>-coprosten-6-ona, que es idéntica a la substancia obtenida según el ejemplo 13.

EJEMPLO 19.

15. Se calientan en reflujo durante 2 horas 500 mg de 2beta,3beta-dihidroxi-delta<sup>7</sup>-coleston-6-ona con 500 mg de hidróxido potásico en 20 cc de metanol. Después del enfriamiento, se vierte en agua helada la mezcla reaccional y se elabora como en el ejemplo 13 el sedimento que se precipita. Se obtiene 2beta,3beta-dihidroxi-delta<sup>7</sup>-coprosten-6-ona, que es idéntica a la substancia obtenida en el ejemplo 13.
- 20.



EJEMPLO 20.

5. Se calientan en reflujo durante 2 horas 10 g de éster metílico de ácido 2beta,3beta-diacetoxi-delta<sup>7</sup>-5alfa-pregnen-6-on-20-carboxílico en 100 cc de lutidina, con 12 g de yoduro de litio anhidro. Se precipita en agua helada, se acidifica con ácido clorhídrico y se satura con cloruro sódico. Luego se separa por succión el producto reaccional precipitado, se le disuelve en cloruro de metileno y se le cromatografía dos veces en gel de sílice. Después de recristalizar de acetona/hexano, se obtiene ácido 2beta,3beta-diacetoxi-delta<sup>7</sup>-5beta-pregnen-6-on-20-carboxílico. Punto de fusión 245-247°. UV:  $\epsilon_{246} = 14800$ . El material de partida se prepara así:

15. En una solución de 331 g de éster metílico de ácido 3,3-etilendioxi-delta<sup>5</sup>-pregnen-20-carboxílico en 3300 cc de cloruro de metileno, después de añadir 80 g de acetato potásico y 166 g de sulfato sódico, se instilan, mientras se refrigera con hielo, 275 cc de ácido paracético al 40%. Se agita la mezcla reaccional a 22° durante 2 horas, se la trata con agua y se la diluye con cloruro de metileno. La fase de cloruro de metileno, separada, se lava con solución de carbonato sódico y con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. La mezcla de epóxido así obtenida se disuelve en 2500 cc de tetrahidrofurano, se trata con 690 cc de ácido perclórico 3-n y se calienta en reflujo durante 3  $\frac{1}{2}$  horas.

20. Luego se deslía la solución en 30 litros de agua helada, se la

25.



neutraliza, se separa por succión la diona precipitada, se la lava y se la seca. El éster metílico de ácido 5alfa-pregnan-3,6-dion-20-carboxílico, después de recristalizado de acetato de etilo, funde a 212-214°.

5. En 37,45 g de éster metílico de ácido 5alfa-pregnan-3,6-dion-20-carboxílico en 800 cc de tetrahidrofurano se instila, mientras se refrigera con hielo, una solución de 5,33 cc de bromo y 4,9 g de acetato potásico en 50 cc de ácido acético glacial. Se vierte la solución reaccional en agua helada
10. que contiene acetato sódico, se separa por succión el éster metílico de ácido 2alfa-bromo-5alfa-pregnan-3,6-dion-20-carboxílico precipitado y se recristaliza éste en metanol. Punto de fusión, 161-162° (descomposición).
15. 28 g del éster metílico de ácido 2lafa-bromo-5alfa-pregnan-3,6-dion-20-carboxílico se reducen en 240 cc de tetrahidrofurano, a 0-5° con una solución de 33,8 g de hidruro de litio-tritercibutoxi-aluminio en 160 cc de tetrahidrofurano. Se deslíe en agua helada que contiene ácido sulfúrico, se separa por succión el precipitado y se le recristaliza en acetato de etilo. El éster metílico de ácido 2alfa-bromo-5alfa-pregnan-3beta-cl-6-on-20-carboxílico así obtenido
20. funde a 211-212°.



- 19,4 g del éster metílico de ácido 2alfa-bromo-5alfa-pregnan-3beta-ol-6-on-20-carboxílico se dejan 20 horas en reposo a la temperatura ambiente en 80 cc de piridina, con 40 cc de anhídrido acético, y luego se deslía en agua helada. Se separa por succión el sedimento precipitado y se la recristaliza de acetona/hexano. El éster metílico de ácido 2alfa-bromo-3beta-acetoxi-5alfa-pregnan-6-on-5-carboxílico así obtenido funde a 196-197°.
- 5.
10. 81,2 g del éster metílico de ácido 2lafa-bromo-3beta-acetoxi-5alfa-pregnan-6-on-20-carboxílico se calientan en reflujo durante 20 horas en 800 cc de ácido acético glacial y 16,2 cc de agua con 50 g de acetato argéntico. Se separa por succión el precipitado y se deslía el filtrado en agua helada. Se separa por succión el producto reaccional precipitado, se le lava hasta neutralidad y se le seca. Después de recristalización en metanol, se obtienen 58,6 g de éster metílico de ácido 2beta,3beta-diacetoxi-pregnan-6-on-20-carboxílico en forma de mezcla isomérica 5xi.
- 15.
20. 29,3 g de la mezcla isomérica anterior se disuelven en 500 cc de ácido acético glacial. Se trata la solución a gotas con 3,3 g de bromo en 50 cc de ácido acético glacial y se agita durante 2 horas a 50°. Se deslía en solución de acetato potásico y hielo, se separa por suc-



ción el sedimento precipitado, se lava éste hasta neutralidad y se le seca. Después de recrystalizar de acetona/hexano, se obtienen 28,5 g de éster metílico de ácido 2beta,3beta-diacetoxi-7alfa-bromo-5alfa-pregnan-6-on-20-

5. -carboxílico. Punto de fusión, 152-153°.

38 g de éster metílico de ácido 2beta,3beta-diacetoxi-7alfa-bromo-pregnan-6-on-20-carboxílico se calientan a 120-125° en 380 cc de dimetilformamida, con 10,3 g de carbonato lítico y 6,2 g de bromuro lítico, durante 4 ½ horas y

10. bajo nitrógeno. Se separan por filtración las sales líticas no filtradas y se deslie el diltrado en agua helada. Se separa por succión el producto reaccional precipitado, se le seca y se le cromatografía en gel de sílice. Después de

15. recrystalización en éter isopropílico/cloruro de metileno, se obtienen 15,7 g de éster metílico de ácido 2beta,3beta-diacetoxi-delta<sup>7</sup>-5alfa-pregnan-6-on-20-

-carboxílico. Punto de fusión 195-196°; U.V.: épsilon<sub>243</sub> = 12800.

EJEMPLO 21.

20. 500 mg de éster metílico de ácido 2beta,3beta-diacetoxi-delta<sup>7</sup>-5alfa-pregnen-6-on-20-carboxílico (sintetizado tal como se ha descrito en el ejemplo 20) se calientan en reflujo en 20 cc de etanol, con 1,5 cc de ácido



5. clorhídrico 3-n, durante 20 horas, y luego se procede a la elaboración final como en el ejemplo 1. El éster metílico de ácido 2beta,3beta-dihidroxi-delta<sup>7</sup>-5beta-pregnen-6-on-carboxílico así obtenido (punto de fusión 192-195°, de acetona/hexano) se acetila tal como se ha descrito en el ejemplo 2.

Después de recristalización en acetona/hexano, el éster metílico de ácido 2beta,3beta-diacetoxi-delta<sup>7</sup>-5beta-pregnen-6-on-20-carboxílico funde a 176-178°. UV:  $\epsilon_{247}$  = 14300.

10. EJEMPLO 22.

15. Se calientan en ebullición durante 20 horas 21 g de 2beta-acetoxi-3beta-hidroxi-delta<sup>7,22</sup>-5alfa-ergostadien-6-ona en 100 cc de etanol y 20 cc de ácido clorhídrico 3-n. Después del enfriamiento, se diluye con agua, se separa el sedimento que se precipita y se le recoge en cloruro de metileno. La solución orgánica se lava con agua, se seca con sulfato sódico y se concentra en vacío. Se obtiene 2beta,3beta-dihidroxi-delta<sup>7,22</sup>-5beta-ergostadien-6-ona, en forma de acetate (UV en metanol:  $\epsilon_{248}$  = 13500).

20. El diol antes descrito se acetila a la temperatura ambiente en 5 cc de piridina y 2,5 cc de anhídrido acético, durante 16 horas. Luego se diluye con agua la mezcla reaccional, se separa el sedimento que se precipita y se le



- disuelve en cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica hasta neutralidad, se la seca y se la concentra en vacío. Del residuo se obtiene, por recristalización en acetona/hexano, 2beta,3beta-diacetoxi-delta<sup>7,22</sup>-5beta-ergostadien-6-ona, de punto de fusión 148-150° (UV en metanol:  $\epsilon_{248} = 14,500$ ).
- 5.

El material de partida se prepara como sigue:

- Se disuelven en 2 litros de metanol 11,7 g de 3beta-acetoxi-delta<sup>7,22</sup>-5alfa-ergostadien-6-ona y se calienta en ebullición esta solución con 11,7 g de carbonato potásico, durante 30 minutos. Después del enfriamiento, se vierte en agua, se separa el precipitado, se recoge en cloroformo, se lava la fase orgánica, se seca y se concentra.
- 10.

- El producto bruto de la saponificación se guarda a la temperatura ambiente en 200 cc de piridina, con 13,5 g de cloruro de ácido p-toluensulfónico, durante 24 horas. Se diluye con agua la mezcla reaccional, se separa el sedimento que se precipita y se le disuelve en cloruro de metileno. Esta solución se lava, se seca y se concentra. La 3beta-tosiloxi-delta<sup>7,22</sup>-5alfa-ergostadien-6-ona que queda cristaliza de éter diisopropílico y funde a 148-149°.
- 15.
- 20.

2,2 g de la 3beta-tosiloxi-delta<sup>7,22</sup>-5alfa-ergostadien-6-ona se calientan a 200° en 10 cc de dimetilanilina, durante 20 minutos. Después del enfriamiento, se vierte la so-



- lución reaccional en ácido sulfúrico diluido, se separa por succión el sedimento que se precipita y se le recoge en cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica hasta neutralidad, se la seca y se la concentra. Se obtiene la delta<sup>2,7,22</sup>-5alfa-ergostatrien-6-ona, que se somete en forma de producto bruto a la ulterior elaboración.

- La delta<sup>2,7,22</sup>-5alfa-ergostatrien-6-ona antes descrita se disuelve a 45°C en 130 cc de ácido acético. Se añaden consecutivamente 2,1 cc de agua, 1,8 g de acetato argéntico y 1,09 g de yodo finamente triturado en el mortero y, agitando enérgicamente, se mantiene la mezcla reaccional a 45°C durante 50 minutos. Después de añadir un exceso de sal común se prosigue la agitación 5 minutos más, se filtra y se concentra el filtrado hasta sequedad, en vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía preparatoria de capa delgada y, después de cristalización en éter diisopropílico, da 2beta-acetoxi-3beta-hidroxi-delta<sup>7,22</sup>-5alfa-ergostadien-6-ona, de punto de fusión 208-210°C.

EJEMPLO 23.

20. a) 1,5 g de éster metílico de ácido 2beta,3beta-diacetoxi-delta<sup>7</sup>-5alfa-pregnen-6-on-20-carboxílico (sintetizado tal como se ha descrito en el ejemplo 20) se agitan a 90°C con 1,5 g de dióxido de selenio en 107 cc de dioxano; durante



- 30 minutos. Se separa por filtración el selenio precipitado y se agita en agua helada el filtrado. Se separa por succión el producto de reacción precipitado, se le leva hasta neutralidad y se le seca. Después de recristalización en metanol, se obtienen 1,4 g de éster metílico de ácido 2beta,3beta-diacetoxi-14alfa-hidroxi-delta<sup>7</sup>-5alfa-pregnen-6-on-20-carboxílico. Punto de fusión 248-249,5°C. UV:  $\epsilon_{239} = 11900$ .
5. b) 300 mg del éster metílico de ácido 2beta,3beta-diacetoxi-14alfa-hidroxi-delta<sup>7</sup>-5alfa-pregnen-6-on-20-carboxílico se calientan en reflujo en 10 cc de metanol, con 0,5 g de hidróxido potásico, durante 1 hora y luego se someten a elaboración final tal como se ha expuesto en el ejemplo 1. El éster metílico de ácido 2beta,3beta,14alfa-trihidroxi-delta<sup>7</sup>-5beta-pregnen-6-on-20-carboxílico así obtenido (165 mg) se recristaliza de acetona. Punto de fusión, 238-240°C. UV  $\epsilon_{241} = 11700$ .
- 10.
- 15.

EJEMPLO 24.

- 30 mg de éster metílico de ácido 2beta,3beta,14alfa-trihidroxi-delta<sup>7</sup>-5beta-pregnen-6-on-20-carboxílico se hacen reaccionar en 1 cc de piridina con 0,5 cc de anhídrido acético, de la manera que se ha expuesto en el ejemplo 2. Después de recristalización de acetona/hexano, se obtienen 22 mg de éster metílico de ácido 2beta,3beta-diacetoxi-14alfa-hidro-
- 20.



xi-delta<sup>7</sup>-5beta-pregnen-6-on-20-carboxílico. Punto de fusión, 241-242°C.

EJEMPLO 25.

- Se saponifica y epimeriza 2beta,3beta-diacetoxi-14alfa-hidroxi-delta<sup>7</sup>-colestén-6-ona de manera análoga a la del ejemplo 23, apartado b), convirtiéndola en 2beta,3beta,14alfa-trihidroxi-delta<sup>7</sup>-coprosten-6-ona, de punto de fusión 207-209° (de éter/hexano).

El material de partida puede obtenerse de este modo:

10. Se acetila 2beta-acetoxi-3beta-hidroxi-delta<sup>7</sup>-colestén-6-ona de manera análoga a la del ejemplo 2, convirtiéndola en 2beta,3beta-diacetoxi-delta<sup>7</sup>-colestén-6-ona, de punto de fusión 196-198° (de metanol). A partir del último compuesto se obtiene, de manera análoga a la del ejemplo 23, apartado a), la 2beta,3beta-diacetoxi-14alfa-hidroxi-delta<sup>7</sup>-colestén-6-ona, de punto de fusión 231-232° (de metanol).

EJEMPLO 26.

- A partir de 2beta,3beta,14alfa-trihidroxi-delta<sup>7</sup>-coprosten-6-ona, se obtiene, de manera análoga a la del ejemplo 2, 2beta,3beta-diacetoxi-14alfa-hidroxi-delta<sup>7</sup>-coprosten-6-ona, de punto de fusión 189-191° (en éter isopro-



pílico).

EJEMPLO 27.

- Se calientan en reflujo durante 24 horas, bajo nitrógeno y en 100 cc de metanol acuoso al 90%, 2,5 g de
5. 2beta-acetoxi-3beta-hidroxi-delta<sup>7,22</sup>-5alfa-ergostadien-6-ona y 0,5 g de carbonato potásico. La mezcla reaccional, enfriada, se diluye con 400 cc de agua y se extrae por dos veces con 200 cc de cloroformo cada vez. Por su parte, los
10. extractos clorofórmicos se lavan hasta neutralidad con 50 cc de agua y luego se secan sobre sulfato sódico y se evaporan en vacío. El producto bruto cristalino, disuelto en benceno, se cromatografía en 75 g de óxido de aluminio (neutro, de actividad III). La columna se eluye dos veces con 4,1 cc de éter que contienen 1% y luego 2% de metanol. De la segunda
15. fracción se obtiene 2beta,3beta-dihidroxi-delta<sup>7,22</sup>-5beta-ergostadien-6-ona, que muestra el punto de fusión 205-206<sup>o</sup> (descomposición) después de recristalización en metanol y acetonitrilo. Espectro ultravioleta (en alcohol rectificado):
20.  $\lambda_{\text{max}}$  247 milimicras ( = 14.800); absorción infrarroja en 1664  $\text{cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 28.

Se disuelven en 60 cc de metanol y 5 cc de agua



- 1,3 g de 2beta,3beta-diacetoxi-14alfa-hidroxi-delta<sup>7,22</sup>-  
-ergostadien-6-ona. Se añaden 0,5 g de carbonato potásico  
y se calienta la mezcla reaccional en ebullición durante una  
noche, en atmósfera inerte. Luego se diluye con agua la  
5. mezcla reaccional y se la extrae con cloroformo. El extracto  
se lava hasta neutralidad, se seca y se evapora. El producto  
bruto de la reacción se hace reaccionar con anhídrido acético  
en piridina según el procedimiento que se ha descrito en el  
ejemplo 2. Después de la elaboración final, el producto  
10. bruto se cromatografía en 30 g de alúmina. La elución con  
benceno/éter (1:1) da 2beta,3beta-diacetoxi-14alfa-hidroxi-  
-delta<sup>7,22</sup>-5beta-ergostadien-6-ona, de punto de fusión  
202-203°C (en metanol); UV:  $\epsilon_{243} = 13.000$ .

El material de partida puede obtenerse así:

15. Se disuelven en 80 cc de piridina absoluta y 80 cc  
de anhídrido acético 5,8 g de 2beta-acetoxi-3beta-hidroxi-  
-delta<sup>7,22</sup>-5alfa-ergostadien-6-ona. Se deja reposar la  
mezcla reaccional durante una noche a la temperatura ambiente  
y luego se la descompone con agua helada y se la extrae con  
20. cloroformo. Los extractos se lavan hasta neutralidad y se  
evaporan, lo que da 2beta,3beta-diacetoxi-delta<sup>7,22</sup>-5alfa-  
-ergostadien-6-ona, de punto de fusión 195-196°C (en metanol).



- 9 g de la 2beta,3beta-diacetoxi-delta<sup>7,22</sup>-5alfa-ergostadien-6-ona se disuelven en 120 cc de dioxano absoluto y se calienta la solución a 80° en atmósfera inerte. Se añaden 6,1 g de dióxido de selenio a la solución caliente y luego
5. se agita ésta durante 15 minutos. se la filtra, se la diluye con agua y se la extrae con éter. Se lava con agua el extracto y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía en 100 g de alúmina, utilizando como agente eluyente benceno que contiene 10% de éter. La 2beta,3beta-diacetoxi-14alfa-
10. -hidroxi-delta<sup>7,22</sup>-5alfa-ergostadien-6-ona funde, después de recristalización en éter isopropílico, a 226-227°; UV:  $\epsilon_{241} = 12.200$ .

EJEMPLO 29.

- Una solución de 600 mg de 2beta-acetoxi-3beta-14alda-
15. -dihidroxi-delta<sup>7,22</sup>-5alfa-ergostadien-6-ona en 45 cc de metanol y 5 cc de agua se trata con 250 mg de carbonato potásico según el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 28. Después de la elaboración final, se obtiene la 2beta,3beta-diacetoxi-
20. -14alfa-hidroxi-delta<sup>7,22</sup>-5beta-ergostadien-6-ona, que es idéntica al producto que se ha descrito en el ejemplo 28.



El material de partida puede obtenerse así:

- Se agitan a la temperatura ambiente, durante 24 horas, 1 g de 2beta-acetoxi-3beta-hidroxi-delta<sup>7,22</sup>-5alfa-ergostadien-6-ona y 2 g de dióxido de selenio en 30 cc de dioxano absoluto. Luego se filtra la mezcla reaccional y se agita el filtrado con 0,5 g de níquel de Raney desactivado. Después de filtrar y evaporar, se obtiene 2beta-acetoxi-3beta,14alfa-dihidroxi-delta<sup>7,22</sup>-5alfa-ergostadien-6-ona, de punto de fusión 254-256° (descomposición) (en acetonitrilo).

5.

EJEMPLO 30.

- Se agitan a la temperatura ambiente, durante 24 horas, 2 g de 2beta-acetoxi-3beta-hidroxi-delta<sup>7,22</sup>-5alfa-ergostadien-6-ona y 4 g de dióxido de selenio en 100 cc de dioxano absoluto. Se filtra la mezcla reaccional y se agita el filtrado con 1 g de níquel de Raney desactivado. Se vuelve a filtrar, se evapora, se recoge el residuo en 150 cc de metanol y 15 cc de agua y después de añadir 1,5 g de carbonato potásico, se elabora y se acetila tal como se ha descrito en el ejemplo 28.
- 15.
20. Se obtiene 2beta,3beta-diacetoxi-14alfa-hidroxi-delta<sup>7,22</sup>-5beta-ergostadien-6-ona, que es idéntica al producto obtenido según el ejemplo 28.



EJEMPLO 31.

- Se calienta en reflujo durante 2 horas una solución de 1 g de (22R)-2beta,3beta-diacetoxi-14alfa,22-dihidroxi-25-(tetrahidropiram-2-iloxi)-delta<sup>7</sup>-coleston-6-ona y 200 mg de carbonato potásico en 20 cc de metanol. Se diluye la mezcla reaccional con 200 cc de acetato de etilo, se la lava con salmuera saturada, se seca y se evapora. El residuo se disuelve en 16 cc de metanol y se deja reposar con 4 cc de ácido clorhídrico 2-n durante 15 minutos, a la temperatura ambiente. Luego se neutraliza la mezcla con 8 cc de hidróxido sódico 1-n y, después de añadir etanol, se evapora hasta sequedad. Se disuelve el residuo en tetrahidrofurano, se filtra la solución y se evapora. La recristalización en metiletilcetona da (22R)-2beta,3beta,14alfa,22,25-pentahidroxi-delta<sup>7</sup>-coprosten-6-ona, de punto de fusión 233° (descomposición) y después de ulterior recristalización en metanol/acetona, punto de fusión de 241° (descomposición). UV: épsilon<sub>242</sub> 12,400,  $\alpha_{589}^{25}$  +76°.
- 5.
- 10.
- 15.

El material de partida puede obtenerse así:

- Una solución de 4 g de 2betam3beta-diacetoxi-delta<sup>7,22</sup>-5alfa-ergostadien-6-ona en 750 cc de cloruro de metileno y 500 cc de metanol se trata a -70° y en el curso de 75 minutos con 10 milimoles de ozono, que se suministra en una corriente de oxígeno. Luego se añaden 15 cc de trimetoxi-
- 20.



- fosfina y se agita la mezcla durante 30 minutos, a lo que sigue descomposición con agua y extracción con éter. La elaboración de los extractos etéreos proporciona un producto bruto, que se cromatografía rápidamente en alúmina. Se obtiene
5. (20S)-2beta,3beta-diacetoxi-20-formil-delta<sup>7</sup>-5alfa-pregnen-6-ona, de punto de fusión 211--212<sup>o</sup> (en cloruro de metileno/éter). UV:  $\epsilon_{243} = 13.700$ . Espectro infrarrojo: 2730  $\text{cm}^{-1}$  (-CHO).
10. A una solución de bromuro etílico de magnesio (preparada a base de 2 g de magnesio y 6,4 cc de bromuro de etilo en 100 cc de éter) se añade a gotas una solución de 16 cc de éter 2-metil-3-butin-2-el-tetrahidropiránfilico en 100 cc de tetrahidrofurano. Se agita la solución reaccional a la temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se la añade, a
15. gotas y agitando, a una solución de 4,7 g de (20S)-2beta,3beta-diacetoxi-20-formil-delta<sup>7</sup>-5alfa-pregnen-6-ona en 200 cc de tetrahidrofurano, enfriada hasta -10<sup>o</sup>. Se deja que la temperatura de la mezcla reaccional suba hasta 0<sup>o</sup> y luego se descompone la mezcla añadiéndole solución de cloruro amónico. La extracción con éter proporciona un producto bruto, que se cromatografía en 200 g de alúmina. Se desechan las fracciones obtenidas por elución con 2 litros de benceno/éter de petróleo (1:1) y luego se eluye el producto con cloroformo que contiene 10% de metanol y se vuelve a cromatografiar en 140 g de alúmina. Des-
- 20.



- pués de eliminar los productos secundarios indeseables, se eluye la (22R)-2beta,3beta-diacetoxi-22-hidroxi-25-(tetrahidropiran-2-iloxi)-delta<sup>7</sup>-colestén-23-in-6-ona con benceno y con benceno que contiene 1% de éter. Punto de fusión: 188° (en éter isopropílico). UV:  $\epsilon_{243} = 14.600$ .
- 5.
- 1 g de (22R)-2beta,3beta-diacetoxi-22-hidroxi-25-(tetrahidropiran-2-iloxi)-delta<sup>7</sup>-colestén-23-in-6-ona en 50 cc de metanol se hidrogena, en presencia de 200 mg de platino prehidrogenado, hasta la absorción de 75 cc de hidrógeno.
10. Después de la elaboración final, se obtiene la (22R)-2beta,3beta-diacetoxi-22-hidroxi-25-(tetrahidropiran-2-iloxi)-delta<sup>7</sup>-colestén-6-ona, de punto de fusión 155-156° (en éter isopropílico); UV:  $\epsilon_{244} = 14,400$ .
- Se agita durante 15 horas a 20°, con 6 g de dióxido de selenio, una solución de 3 g de la (22R)-2beta,3beta-diacetoxi-22-hidroxi-25-(tetrahidropiran-2-iloxi)-delta<sup>7</sup>-colestén-6-ona en 150 cc de dioxano absoluto. Se filtra la suspensión y se añade al filtrado 1 g de níquel de Raney desactivado. Después de agitar durante 30 minutos y de filtrar la solución, se la diluye con cloroformo, se la lava con agua y se la evapora. La recristalización del residuo en éter proporciona (22R)-2beta,3beta-diacetoxi-14alfa-22-dihidroxi-25-(tetrahidropiran-2-iloxi)-delta<sup>7</sup>-colestén-6-ona, de punto de fusión 194-195°. UV:  $\epsilon_{240} = 12,700$ .
- 15.
- 20.



EJEMPLO 32.

- Se calienta en ebullición, durante 50 minutos, una solución de 500 mg de 2beta,3beta-diacetoxi-14alfa,20,22,25-tetrahidroxi-delta<sup>7</sup>-colestén-6-ona y 250 mg de carbonato potásico en 100 cc de metanol. Luego se neutraliza la mezcla reaccional con ácido acético y se la evapora hasta sequedad, en vacío. El aislamiento y la purificación del producto de la reacción se efectúa mediante cromatografía de capa preparatoria, en gel de sílice, empleando cloroformo/metanol. Se obtiene 2beta,3beta,14alfa,20,22,25-hexahidroxi-delta<sup>7</sup>-coprosten-6-ona, de punto de fusión 237,5-239,5°. UV:  $\epsilon_{242} = 12.400$ .

- El material de partida puede prepararse a base de 3alfa-hidroxi-20-etilendioxi-5alfa-pregnan-6-ona (J. prakt. Chem. 26, 159 - 1964 ) por oxidación del grupo 3-hidroxílico a 3-cetona, bromación en posición 2, reducción con hidruro (butoxílico terciario) de litio-aluminio, acetilación a 3beta-acetato, cambio con acetato argéntico para formar el 2beta,3beta-diacetato, bromación en posición 7, deshidrobromación y escisión acidocetálica para formar la 2beta,3beta-diacetoxi-delta<sup>7</sup>-5alfa-pregnen-6,20-diona; reacción de Wittig de este último compuesto con 2-metil-2-tetrahidropirani-5-bromo-pentano, para formar el correspondiente derivado de delta<sup>7,20</sup> (22)-colestánico, epoxidación del enlace doble



delta<sup>20(22)</sup>, hidrólisis del epóxido y oxidación alílica en posición 14alfa.

EJEMPLO 33.

- Se calienta en ebullición, durante 30 minutos, una
5. solución de 550 mg. de 2,3,22-triacetato de 2beta,3beta,14alfa-trihidroxi-20-hidroximetil-delta<sup>7</sup>-5alfa-pregnen-6-ona en 27,5 cc de hidróxido potásico al 1% en metanol. Se trata la mezcla reaccional de modo análogo a como se ha descrito en el ejemplo 1 t se obtiene 2beta,3beta,14alfa-trihidroxi-20-
10. -hidroximetil-delta<sup>7</sup>-5beta-pregnen-6-ona, de punto de fusión 255-257° (en tetrahidrofurano/acetato de etilo); UV:  $\epsilon_{242} = 11.900$ .

El material de partida puede obtenerse así:

15. Se epoxida de manera análoga a la del ejemplo 20, segundo párrafo, 3-etilendioxi-20-hidroximetil-delta<sup>5</sup>-pregneno con ácido peracético, a lo que sigue el tratamiento con ácido perclórico para formar 20-hidroxi-5alfa-pregnan-3,6-diona (de punto de fusión 180-181°). Este último compuesto se hace
20. reaccionar luego según los procedimiento que se han descrito en los párrafos tercero a quinto del ejemplo 20, para obtener



- 3,22-diacetato de 2alfa-bromo-20-hidroximetil-5alfa-pregnan-3beta-ol-6-ona (de punto de fusión 208-209<sup>o</sup>), que a su vez se hace reaccionar con acetato argéntico y luego con bromo, según los procedimientos descritos en los párrafos sexto y séptimo del ejemplo 20. El 2,3,22-triacetato de 2beta,3beta-dihidroxi-7alfa-bromo-20-hidroximetil-5alfa-pregnan-6-ona así obtenido (punto de fusión, 147-148<sup>o</sup>) se deshidrobroma para formar el 2,3,22-triacetato de 2beta,3beta-dihidroxi-20-hidroximetil-delta<sup>7</sup>-5alfa-pregnen-6-ona, de punto de fusión 20<sup>o</sup>-209<sup>o</sup>, que según los párrafos último y primero del ejemplo 20, se somete a oxidación alílica utilizando dióxido de selenio, para formar el 2,3,22-triacetato de 2beta,3beta,14alfa-trihidroxi-20-hidroximetil-delta<sup>7</sup>-5alfa-pregnen-6-ona, de punto de fusión 253-254<sup>o</sup>.

EJEMPLO 34.

15. 200 mg de 2beta,3beta,14alfa-trihidroxi-20-hidroximetil-delta<sup>7</sup>-5beta-pregnen-6-ona se hacen reaccionar en 50 cc de acetona con 0,2 cc de eterato de trifluoro bórico y se procede a la elaboración que se ha descrito en el ejemplo 16. Se obtiene 2beta,3beta-isopropilidendioxi-14-  
20. alfa-hidroxi-20-hidroximetil-delta<sup>7</sup>-5beta-pregnen-6-ona, de punto de fusión 240-241<sup>o</sup> (en acetona/hexano). UV: épsilon<sub>241</sub> = 11.800.

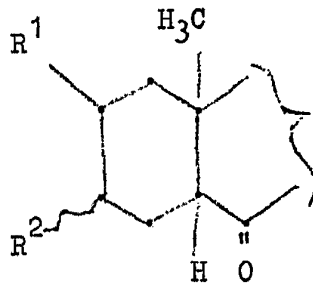


N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades suizas nº 11430/65 del 13.8.65; nº 13907/65 del 8.10.65; nº 1231/66 del 28.1.66 y nº 4336/66 del 24.3.66, existiendo en ellas unidad de invención:

5. 1. Procedimiento para la síntesis de 5beta-H-6-ceto-esteroides, de la fórmula parcial I

10.



(I)

15.

en la que



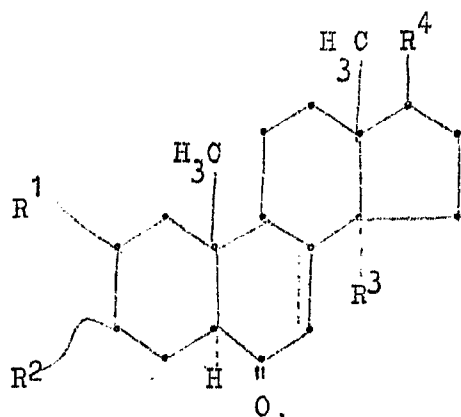
5.  $R^1$  representa un grupo hidroxílico con configuración beta, libre o esterificado,
- $R^2$  representa un grupo hidroxílico, libre o esterificado, y, cuando el sustituyente  $R^2$  presenta configuración beta,
- $R^1$  y  $R^2$  juntos, pueden representar también un grupo alquilendioxílico,

caracterizado por transponerse:

10. a) un 5alfa-H-6-cetoesteroide correspondiente, por aporte de energía en presencia de catalizadores o en ausencia de ellos,  
o
- b) un 5,6-óxidoesteroide correspondiente, en presencia de un catalizador ácido,

15. para formar un 5beta-H-cetoesteroide de la fórmula parcial I y, si se quiere, por saponificarse a continuación los radicales acílicos presentes, disociarse un grupo alquilendioxílico o acilarse grupos hidroxílicos libres.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que un 5beta-H-6-cetoesteroide de la fórmula general IIa



(IIa)

5.

en la que

$R^1$  y  $R^2$  tienen el significado expuesto en la reivindicación 1,

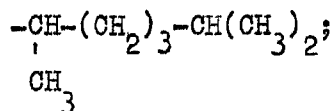
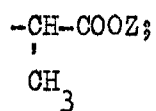
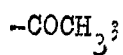
10.

el enlace representado por puntos pueden también estar saturado,

$R^3$  significa hidrógeno o un grupo hidrofílico y

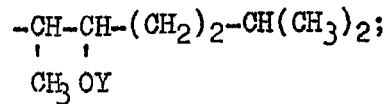
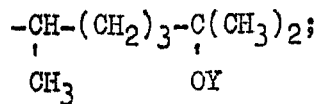
15.

R significa uno de los radicales

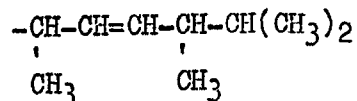
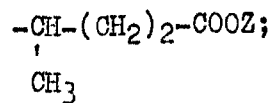
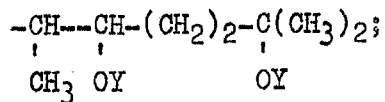


20.

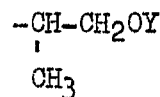
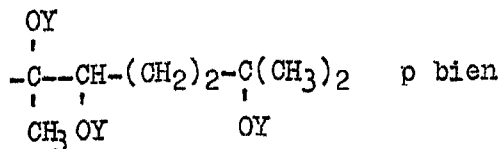
330192<sub>70</sub>



5.



10.



donde

15.

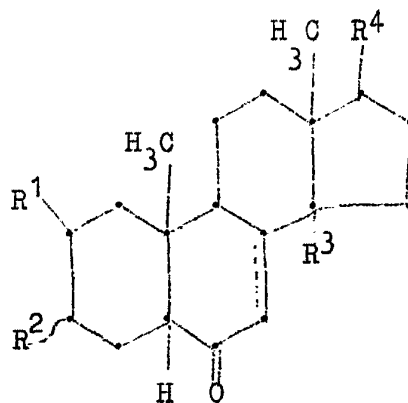
Z representa hidrógeno o un radical alquílico e  
 Y representa hidrógeno, un radical acílico o un  
 radical etéreo, o un radical  $\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CHO} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$  en forma

libre o funcionalmente modificada,



se emplea como material de partida para formar un 5alfa-H-6-cetoesteroide de la fórmula general II

5.



(II)

10.

en la que

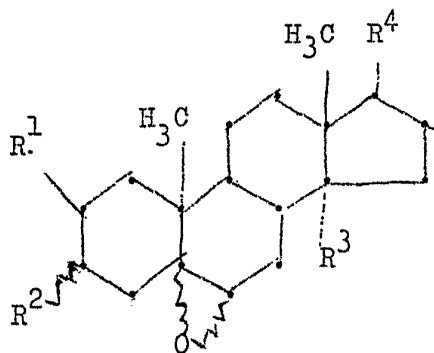
15.

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen el significado expuesto antes y el enlace doble  $\delta^7$ , representado por puntos, puede también estar saturado.

20.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que un 5beta-H-6-cetoesteroide de la fórmula general IIIa

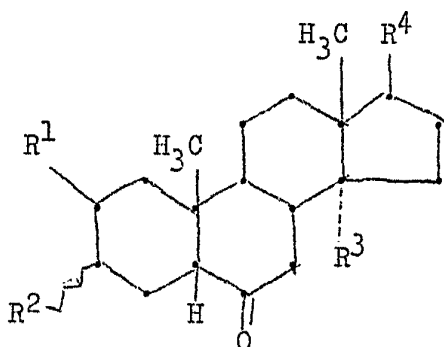
330192



en la que

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado expuesto en las reivindicaciones 1 y 2,

se emplea como material de partida para formar un 5beta-H-  
10. -6-cetoesteroide de la fórmula general III



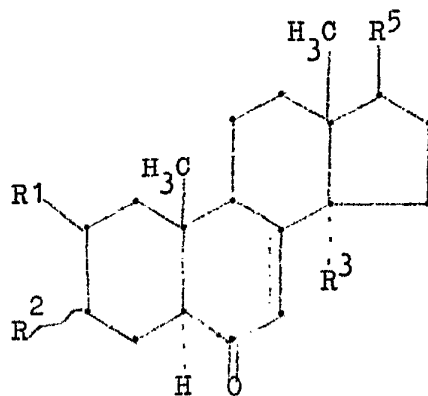


en la que

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen el significado expuesto antes.

4. Procedimiento según la reivindicación 1,  
5. en el que un 5alfa-H-6-cetoesteroide de la fórmula general IVa

10.



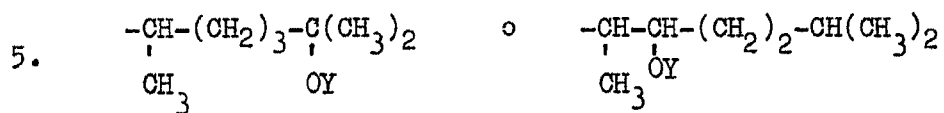
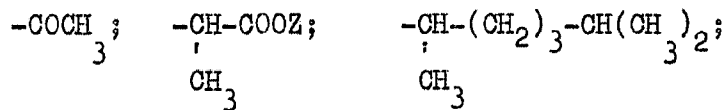
(IVa)

15.

20.

en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y el enlace de trazos tienen el significado expuesto en las reivindicaciones 1 y 2, mientras  $R^5$  es uno de las ocupaciones

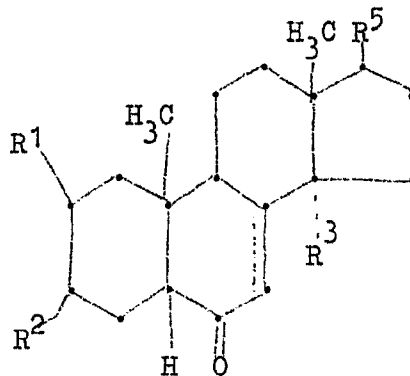
= 58 =



10. (donde Z e Y tienen el significado expuesto en la reivindicación 2)

o una grupación  $-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CHO}$  en forma libre o funcionalmente modificada,

15. se usa como material de partida para formar un 5beta-H-6-ceto-esteroide de la fórmula general IV



(IV)

20.

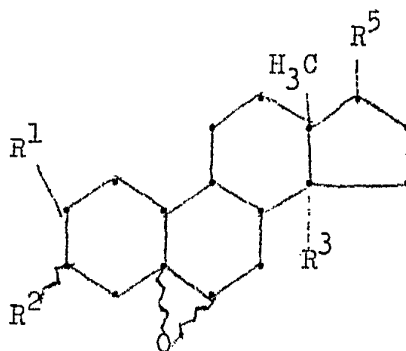


330192

en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  y el enlace de trazos tienen el significado que se ha expuesto antes. <sup>1965</sup>

5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que un 5,6-óxido esteroide de la fórmula general Va

5.



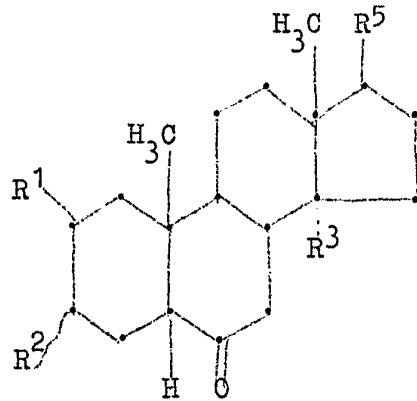
(Va)

10.

en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^5$  tienen el significado expuesto en las reivindicaciones 1 a 4,

se usa como material de partida para formar un 5beta-H-6-ceto-  
15. -esteroide de la fórmula general V

= 60 =



(V)

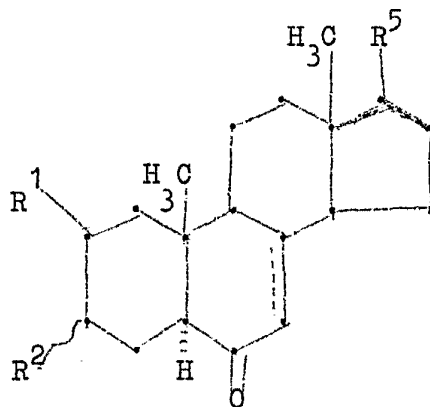
5.

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> tienen el significado expuesto antes.

10.

6. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que un 5alfa-H-6-ceto-esteroide de la fórmula general VIa

15.



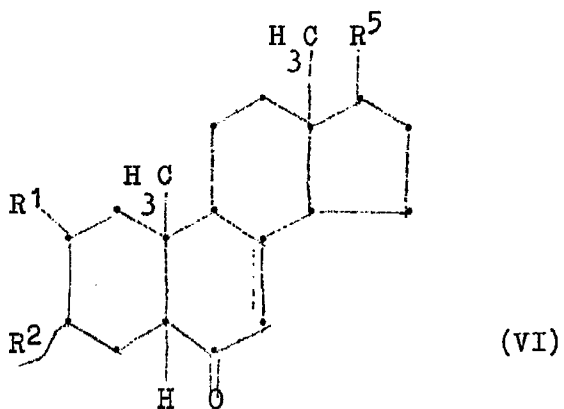
(VIa)

20.



en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  y el enlace de trazos tienen el significado expuesto en las reivindicaciones 1 y 4,

5. se usa como material de partida para formar un 5beta-H-6-ceto-esteroide de la fórmula general VI

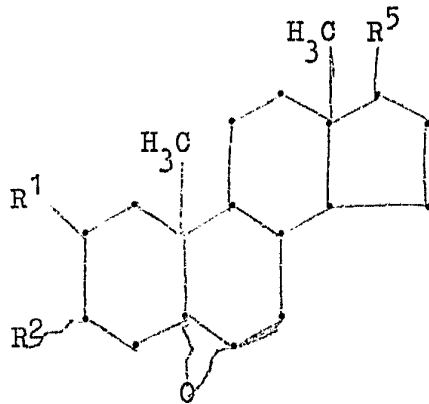


10.

en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  y el enlace de trazos tienen el significado expuesto antes.

15.

7. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que un 5,6-óxido-esteroide de la fórmula general VIIa



(VIIIa)

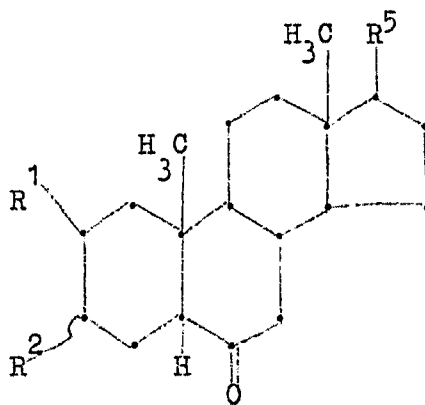
5.

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> tienen el significado expuesto antes en las reivindicaciones 1 y 4,

10.

se usa como material de partida para formar un 5beta-H-6-ceto-esteroide de la fórmula general VII

15.



(VII)

20.



en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^5$  tienen el significado expuesto antes.

8. Procedimiento para la síntesis de 5beta-H-6-ceto-esteroides.

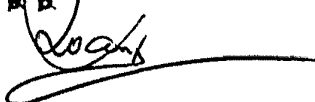
5. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 63 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 12 de Agosto de 1966

p.a.

**JAIME ISERN**

**R. D.**

  
Firmado: JOSE RODRIGUEZ