

330941

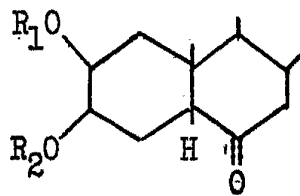


-65-

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
lidad alemana, domiciliada en l BERLIN
65, Müllerstrasse, 170-172 (Alemania);
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION
DE 5 β -H-6-CETOESTEROIDES 2 β , 3 β -DISUSTI-
TUIDOS".

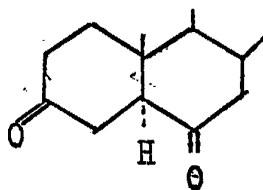
.....ooo000ooo.....

El presente invento se refiere a un procedimiento pa-
ra la fabricación de 5 β -H-6-cetoesteroides 2 β , 3 β -disustituídos
de la fórmula parcial



5

en la que R₁ y R₂ significan hidrógeno o un resto acilo, caracte-
rizado porque se bromuran selectivamente 5 α -H-3,6-dicetoesteroides
de la fórmula parcial



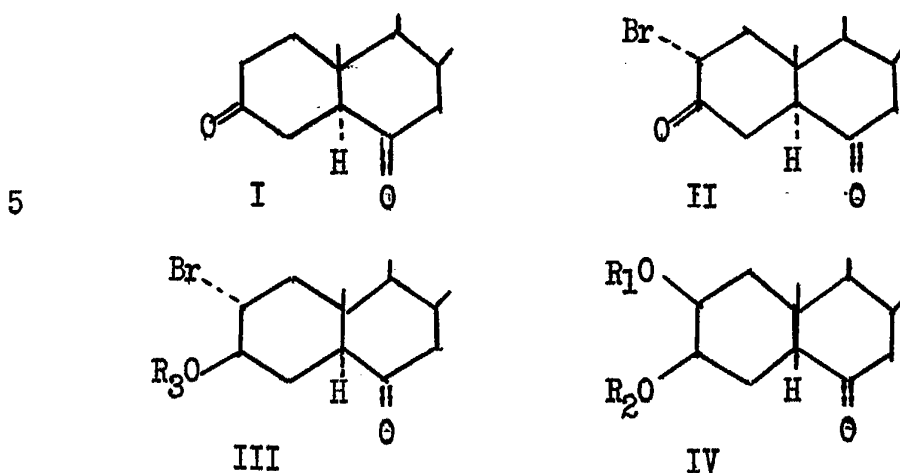
5 en posición 2α , el grupo 3-ceto del compuesto brómico 2α resul-
tante se reduce selectivamente, y el átomo de bromo 2α del com-
puesto 2α -bromo- 3β -hidroxi-6-ceto- 5α -H obtenido - en caso que
se quiera después de la previa esterificación del grupo hidro-
xilo 3β por métodos conocidos - se sustituye seguidamente - ba-
jo isomerización simultánea del átomo de hidrógeno 5α al estado
del átomo de hidrógeno 5β - por el grupo aciloxi 2β , si se desea
seguidamente se esterifican como de costumbre los grupos hidroxi
10 existentes o se saponifican los grupos aciloxi, y si interesa
se vuelven a esterificar de nuevo los grupos hidroxilo resultan-
tes.

Como restos acilo interesan todos los que se derivan
de ácidos que en la química esteroide se utilizan corrientemen-
te para esterificaciones. Estan particularmente apropiados los
15 restos acilo de los ácidos carboxílicos alifáticos principalmente
con 1 a 11 átomos de carbono en el resto ácido, como por ejem-
plo ácido acético, ácido propiónico, ácido caprónico, ácido
enántico, ácido undecílico, etc. Naturalmente, los ácidos pueden
20 estar también no saturados, ramificados, ser polibásicos o es-
tar sustituidos como de costumbre; se citan por ejemplo al res-
pecto el ácido trimetilacético, ácido n-butilacético, ácido
fenilacético, ácido ciclopentilpropiónico, ácido acético halo-



genado, ácido aminoacético, ácido oxipropiónico, ácido benzóico, ácido adípico, etc.

El procedimiento sugerido por el invento se desarrolla, pues, con arreglo al siguiente esquema de reacción:



(R₃ significa asimismo hidrógeno o un resto acilo).

10 En la primera fase de reacción I \longrightarrow II, la 5 α -H-3,6-dicetona I es bromada aplicando métodos conocidos. El desarrollo selectivo de la reacción, deseado según la idea del invento, para llegar al compuesto monobromo 2 α II es sorprendente, pues como es sabido la bromación correspondiente en la 3,6-colan-diona (L.H.Sarett J.Org.Chem. 8, 405 (1943) conduce a una mezcla a base de compuestos de polibromo. La bromación se hace convenientemente con bromo disuelto en ácido acético. El esteroide de partida se disuelve en un disolvente inerte frente a bromo, por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano, éter, benzol o cloroformo, y

15



la solución brómica se añade a gotas de preferencia a baja temperatura. Con el fin de neutralizar el ácido bromhídrico que se libera al mismo tiempo en el curso de la bromación, a la mezcla reaccionante se añade ventajosamente un amortiguador, como por ejemplo acetato potásico. Pero también es posible conseguir la bromación sugerida por el invento, por otros métodos usados corrientemente en la química esteroide.

En la segunda fase de reacción II \longrightarrow III se reduce selectivamente el grupo 3-ceto, por ejemplo mediante hidruro de litio-tri-terc.-butoxialuminio o de litio-tri-terc.-amiloxialuminio a una temperatura de reacción por debajo de la temperatura ambiente, de preferencia a -5 hasta $+15^{\circ}\text{C}$ en presencia de un disolvente inerte, tal como dioxano, tetrahidrofurano, cloroformo o éter. No era de prever que el sistema 3,6-diceto pudiese ser reducido selectivamente, y aparte de esto es asimismo igual de sorprendente que precisamente el grupo ceto existente en posición 3 fuese accesible a la reducción selectiva. Dado que el grupo 3-ceto se ve impedido, por una parte, por la ocupación de espacio del átomo contiguo de bromo 2α y, por otra, el propio agente reductor necesita una gran ocupación de espacio, cabría esperar, al contrario de lo que ha resultado en el desarrollo de la reducción sugerida por el invento, una reducción preferente del grupo ceto 6 aislado.

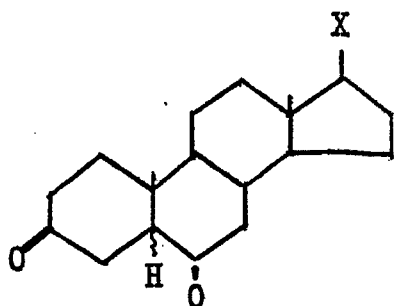
En la tercera fase de reacción III \longrightarrow IV, el átomo de bromo 2α del producto intermedio III, en donde el grupo hi-



droxilo 3-estable puede hallarse en forma libre o esterificada, es sustituido por el grupo aciloxi 2 β , de preferencia por el grupo acetoxi 2 β . La sustitución propiamente dicha se hace por los métodos empleados corrientemente para ello en la química esteroide. La sustitución de bromo 2 α se hace de preferencia con acetato alcalino o acetato de plata. Con la sustitución de bromo 2 α tiene lugar, de modo sorprendente, al mismo tiempo también la isomerización del átomo de hidrógeno 5 α (III) al estado del átomo de hidrógeno 5 β (IV). Esta isomerización simultánea es sorprendente porque A.SCHUBERT (J.prakt.chem.26 (1964), 159), H.B.HENBEST (J.chem.Soc. (1957), 4596) y N.L.ALLINGER (J. org. chem. 26 (1961) 3626) han descrito en las citadas publicaciones la isomerización - realizada en condiciones de reacción ácidas o alcalinas - de 5 β -H-6-cetoesteroides al estado de los correspondientes 5 α -H-6-cetoesteroides, de lo que se desprende que para el cetosteroide 6, el enlace de anillo A/B-trans tiene que considerarse como la forma más estable.

La esterificación realizada, si se quiere, en el curso del procedimiento sugerido por el invento, de los grupos hidroxilo presentes, o la saponificación de grupos aciloxi, se efectúa por métodos conocidos.

El producto de partida preferente del procedimiento sugerido por el invento son los 5 α -H-3,6-dicetoesteroides de la fórmula



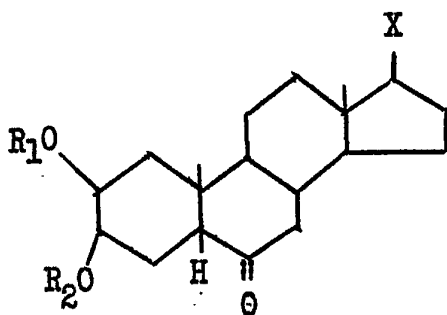
en la que representan X $\begin{matrix} \text{OY} \\ \diagup \\ \text{---OY} \\ \diagdown \end{matrix}$ alquilo inf. , $\begin{matrix} \text{---CH---CH}_2\text{OH} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$

$\begin{matrix} \text{---CH---COOZ} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$, $\begin{matrix} \text{---CH---(CH}_2\text{)}_3\text{---} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ $\begin{matrix} \text{CH---(CH}_3\text{)}_2 \\ | \\ \text{OY} \end{matrix}$, $\begin{matrix} \text{---CH---(CH}_2\text{)}_3\text{---C---(CH}_3\text{)}_2 \\ | \quad | \\ \text{CH}_3 \quad \text{OY} \end{matrix}$, $\begin{matrix} \text{---CH---CH---(CH}_2\text{)}_2\text{---} \\ | \quad | \\ \text{CH}_3 \quad \text{OY} \end{matrix}$

$\begin{matrix} \text{CH---(CH}_3\text{)}_2 \\ | \\ \text{OY} \end{matrix}$, $\begin{matrix} \text{---CH---CH---(CH}_2\text{)}_2\text{---C---(CH}_3\text{)}_2 \\ | \quad | \quad | \\ \text{CH}_3 \quad \text{OY} \quad \text{OY} \end{matrix}$ ó $\begin{matrix} \text{---CH---(CH}_2\text{)}_2\text{---COOZ} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ y Z

5 hidrógeno o un resto alquilo e Y hidrógeno o un resto acilo.

Si se emplean estos materiales de partida preferentes, por el procedimiento según la idea del invento se obtienen compuestos no descritos hasta ahora de la fórmula



10

en la que R₁, R₂ y X tienen el significado señalado más arriba.

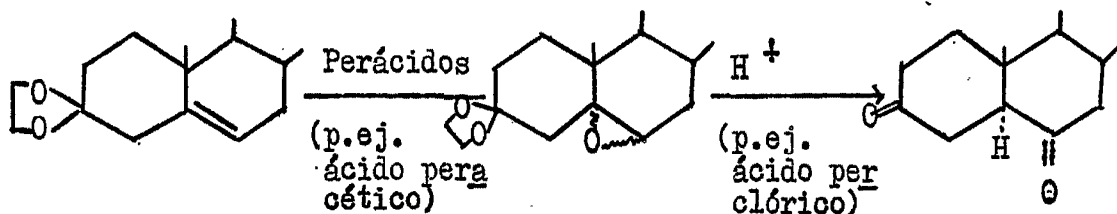
Los productos del procedimiento se distinguen por una



gran eficacia como hormonas de metamorfosis de insectos. De paso muestran una influencia radical del metabolismo celulósico en otros animales, sobre todo de sangre caliente. Además se observan efectos en el sistema nervioso central. De lo expuesto resulta una múltiple utilidad técnica, por ejemplo como productos farmacéuticos para la medicina humana y veterinaria o como productos antiparasitarios en la protección de plantas. Además, los productos del procedimiento sirven también de productos intermedios para preparar valiosos medicamentos o también fungicidas agrícolas.

Para las fases del procedimiento I \longrightarrow II, II \longrightarrow III y III \longrightarrow IV se reivindican dentro de la idea del presente invento la protección de elementos, dado que tienen carácter inventivo no sólo la combinación general sino también - como se ha descrito detalladamente en la memoria - cada una de las referidas fases del procedimiento.

La preparación de los 5 α -H-3,6-dicetoesteroides no descritos hasta ahora y empleados como producto de partida se realiza por métodos conocidos, por ejemplo de la siguiente manera:



A continuación se explica con más detalle el esquema de la reacción tomando como ejemplo la preparación del éster metílico del ácido 5 α -pregnan-3,6-dion-20-carboxílico:

En una solución de 331 g de éster metílico del ácido 3,3-etilendioxi- Δ^5 -pregnen-20-carboxílico [K.Morita C.A. 54, 4679 (60)] en 3300 ml de cloruro de metileno se echan a gotas, enfriando al mismo tiempo con hielo, 275 ml de ácido peracético al 40 % después de haber añadido 80 g de acetato potásico y 166 g de sulfato sódico. La mezcla reaccionante se agita 2 horas a 22°C, se deslíe con agua y se diluye con cloruro de metileno. La fase separada de cloruro de metileno se lava con solución de carbonato sódico y con agua, se seca a través de sulfato sódico y se concentra por evaporación al vacío. La mezcla epoxido obtenida de esta manera se disuelve en 2500 ml de tetrahidrofurano, se deslíe con 690 ml de ácido perclórico 3n y durante 3,5 horas se calienta bajo reflujo. Se introduce la solución agitándola en 30 l de agua helada, se la neutraliza y el dion precipitado se aspira, se lava y se seca.

El éster metílico del ácido 5 α -pregnan-3,6-dion-20-carboxílico es recristalizado a partir de acetato de etilo y funde a 212-214° C.



EJEMPLO 1

En 37,45 g de éster metílico del ácido 5 α -pregnan-3,6-dion-20-carboxílico en 800 ml de tetrahidrofurano se echa a gotas, enfriando con hielo al mismo tiempo, una solución de 5,33 ml de bromo y 4,9 g de acetato potásico en 50 ml de ácido acético glacial. La solución reaccionante se vierte en agua helada que contiene acetato sódico, el éster metílico del ácido 2 α -bromo-5 α -pregnan-3,6-dion-20-carboxílico precipitado es aspirado y recristalizado a partir de metanol; punto de fusión 161-162 $^{\circ}$ C (Descomposición).

28 g de éster metílico del ácido 2 α -bromo-5 α -pregnan-3,6-dion-20-carboxílico se reducen en 240 ml de tetrahidrofurano, a 0 - 5 $^{\circ}$ C, con una solución de 33,8 g de hidruro de litio-terc.-butoxi-aluminio en 160 ml de tetrahidrofurano. Se introduce agitando en agua helada sulfatada, el precipitado se aspira y se recristaliza a partir de acetato de etilo. El éster metílico del ácido 2 α -bromo-5 α -pregnan-3 β -ol-6-on-20-carboxílico obtenido de esta manera funde a 211 - 212 $^{\circ}$ C.

19,4 g de éster metílico del ácido 2 α -bromo-5 α -pregnan-3 β -ol-6-on-20-carboxílico se dejan reposar en 80 ml de piridina con 40 ml de acetanhídrido durante 20 horas a temperatura ambiente y se introducen agitando en agua helada. El precipitado separado es aspirado y recristalizado a partir de acetona/hexano. El 2 α -bromo-5 α -pregnan-3 β -ol-6-on-20-metiléster de ácido carboxílico-3-acetato obtenido de esta manera funde a 196 - 197 $^{\circ}$ C.

6 SEP



38 g de 2 α -bromo-5 α -pregnan-3 β -ol-6-on-20-metiléster de ácido carboxílico-3-acetato se calientan bajo reflujo durante 20 horas en 380 ml de ácido acético glacial y 7,6 ml de agua con 24,5 g de acetato de plata. El precipitado se aspira y el filtra-
5 do se vierte en agua helada. El éster metílico del ácido 2 β ,3 β -diacetoxi-5 β -pregnan-6-on-20-carboxílico precipitado es aspirado, secado y recristalizado a partir de éter isopropílico; punto de fusión 176,5 a 177,5 $^{\circ}$ C.

10 EJEMPLO 2

500 mg de éster metílico del ácido 2 β ,3 β -diacetoxi-5 β -pregnan-6-on-20-carboxílico se calientan en 20 ml de etanol con 1,5 ml de ácido clorhídrico 3n durante 20 horas bajo reflujo. Después de enfriar se vierte la mezcla reaccionante en agua helada, el precipitado resultante se aspira, se lava a neutralidad y
15 se seca. Después de la recristalización a partir de cloruro de metileno/éter isopropílico se obtiene éster metílico del ácido 5 β -pregnan-2 β ,3 β -diol-6-on-20-carboxílico del punto de fusión de 181,5 a 183 $^{\circ}$ C.

EJEMPLO 3

20 Colestan-3,6-diona [K.Tanabe Chem.Pharm.Bull.9,7 (61)]
se hace reaccionar análogamente al ejemplo 1 por intermedio de



-6 SEP

2 α -bromo-3 β -acetoxi-colestan-6-ona (punto fusión 188-188,5; éter isopropílico) al estado de 2 β ,3 β -diacetoxi-coprostan-6-ona; rendimiento 25 % del teórico; punto fusión 148-149 $^{\circ}$ C (a partir de éter de petróleo).

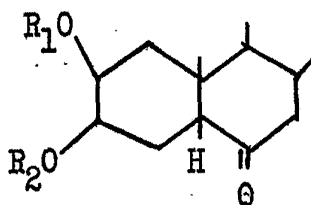
5 EJEMPLO 4

5 α -androstan-17 β -ol-3,6-dion-acetato [Clarke, Am.Soc. 82, 4629 (1960)] se hace reaccionar análogamente al ejemplo 1 a través de 2 α -bromo-5 α -androstan-3 β ,17 β -diol-6-on-17-acetato (punto fusión 238-240 $^{\circ}$ C; acetato de etilo) y de 2 α -bromo-5 α -androstan-3 β ,17 β -diol-6-on-diacetato (punto fusión 245-247 $^{\circ}$ C; cloruro de metileno/éter isopropílico) al estado de la mezcla epimérica 5 del androstan-2 β ,3 β ,17 β -triol-6-on-triacetato (punto fusión 165-195 $^{\circ}$ C; cloruro de metileno/éter isopropílico). Por cromatografía de capa preparatoria en el sistema cloroformo/tetracloruro de carbono (revelado múltiple) se puede aislar puramente el 5 β -androstan-2 β ,3 β ,17 β -triol-6-on-triacetato.

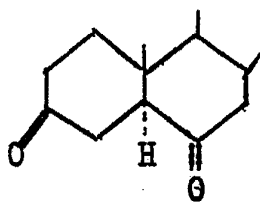
----- N O T A -----

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la fabricación de 5 β -H-6-cetosteroides 2 β ,3 β -disustituídos de la fórmula parcial

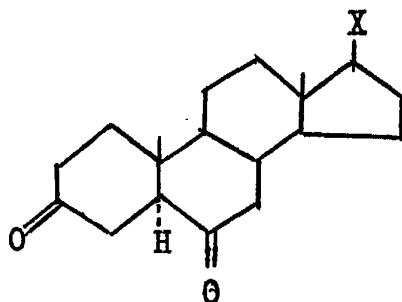


5 en la que R_1 y R_2 significan hidrógeno o un resto acilo, caracterizado porque se bromuran selectivamente 5α -H-3,6-dicetoesteroides de la fórmula parcial

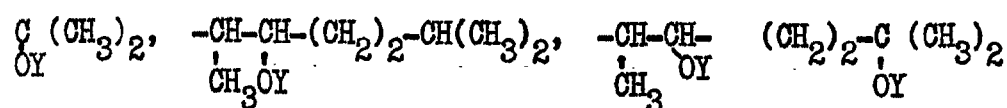
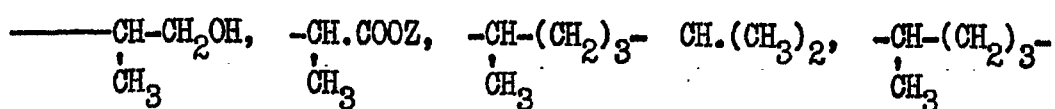


10 en posición 2α , el grupo 3-ceto del compuesto bromico 2α resultante se reduce selectivamente, y el átomo de bromo 2α del compuesto 2α -bromo- 3β -hidroxi-6-ceto- 5α -H obtenido- si se desea después de la previa esterificación del grupo hidroxilo 3β por métodos conocidos - se sustituye seguidamente - por isomerización simultánea del átomo de hidrógeno 5α al estado del átomo de hidrógeno 5β - por el grupo aciloxi 2β , y seguidamente, si se desea, se esterifican como de costumbre los grupos hidroxilo existentes
15 o se saponifican los grupos aciloxi, y si interesa se vuelven a esterificar de nuevo los grupos hidroxilo resultantes.

2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque como producto de partida se emplea un compuesto de la fórmula



en la que representan X — OY, $\begin{cases} \text{OY} \\ \text{alquilo inf.} \end{cases}$



5 6 $\text{—CH—(CH}_2\text{)}_2\text{.COOZ}$ y Z hidrógeno o un resto alquilo e Y hidrógeno o un resto acilo.

10 3.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque la bromación se hace con bromo elemental en ácido acético glacial y en presencia de acetato potásico.

4.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como agente de reducción se emplea hidruro de litio-tri-terc.-butoxialuminio o de litio-tri-terc.-amiloxialuminio.

15 5.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque la sustitución de bromo 2 α por



el grupo acetoxi 2 β se hace con acetato alcalino o acetato de plata en ácido acético glacial.

6.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE 5 β -H-6-CETOESTEROIDES 2 β , 3 β -DISUSTITUIDOS.

5 Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, -6 SEP. 1966

León J. Rodríguez