

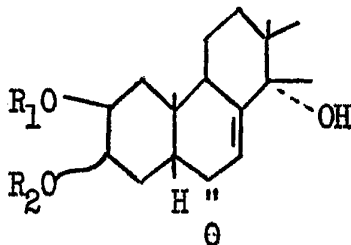
331507



MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
lidad alemana, domiciliada en BERLIN,
Müllerstrasse 170-172 (Alemania); por:
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 5 β -H-6-
CETO-14 α - Δ^7 -HIDROXISTEROIDES"

-----oo00oo-----

El presente invento se refiere a un procedimiento de
preparación de 5 β -H-6-ceto-14 α - Δ^7 -hidroxiesteroides de la fór-
mula parcial



en la que R₁ y R₂ significan hidrógeno o un resto alquilo o aci-
lo de preferencia inferior o, cuando OR₂ tiene configuración β ,



R₁ y R₂ juntos significan también un grupo alquileo, y en donde el sustituyente en posición 3 puede ser α - ó β -estable, caracterizado porque los correspondientes 5 α -H-6-ceto- Δ^7 -14-desoxiesterooides se hidroxilan en la configuración 5 β con dióxido de selenio bajo isomerización simultánea del átomo H 5 α , y si se desea seguidamente se saponifican los restos acilo existentes, o bien se disocian los restos etéreos o el resto alquileo o se acilan o eterifican los grupos hidroxilo libres.

Como restos acilo interesan todos aquéllos que se derivan de ácidos que en la química de esteroides se utilizan corrientemente para esterificaciones. Están particularmente indicados los restos acilo de los ácidos carboxílicos alifáticos, especialmente con 1 a 11 átomos de carbono en el resto ácido, como por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido caprónico, ácido enántico, ácido undecílico, etc. Los ácidos naturalmente, pueden estar también sustituidos sin saturar, ramificados, polibásicos o por métodos conocidos; pueden citarse al respecto, por ejemplo, el ácido trimetilacético, ácido n-butilacético, ácido fenilacético, ácido acético halogenado, ácido ciclopentilpropiónico, ácido aminoacético, ácido oxipropiónico, ácido benzoico, ácido adípico, etc.

Si R₁ y R₂ significan un resto alquilo, hay que citar entonces de preferencia el resto metilo, etilo o tetrahidropirani-
lo.

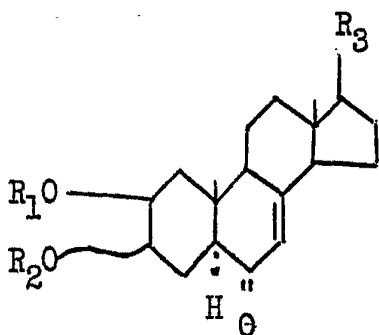


"J.chem. Soc." (1957), 4596 y N.L.ALLINGER "J.Org.chem." 26
(1961), 3626 describen en las citadas publicaciones la isomeriza-
ción que tiene lugar en condiciones de reacción ácidas o alcali-
nas, de 5β -H-6-cetoesteroides al estado de los correspondientes
5 5α -H-6-cetoesteroides, de donde se deduce que para los 6-cetoes-
teroides hay que considerar el enlace en anillo a/b-trans como
la forma más estable.

Por el procedimiento sugerido por el invento es posi-
ble, pues, preparar 14α -hidroxi-6-ceto-7-dehidroesteroides 2,3-
10 disustituídos con un enlace en anillo a/B-cis, mediante una sen-
cilla hidroxilación 14 de los correspondientes desoxiesteroides
14 enlazados A/B-trans, la cual está ligada sorprendentemente a
una isomerización del enlace A/B-trans.

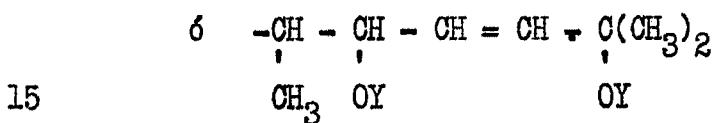
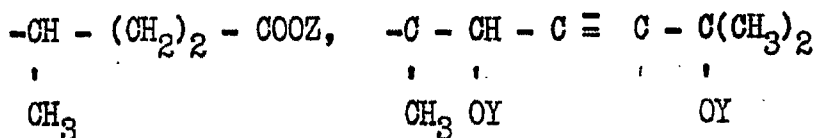
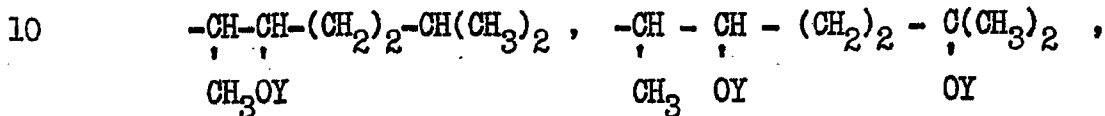
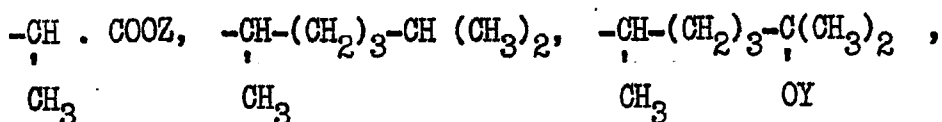
El procedimiento sugerido por el invento se realiza en
15 un disolvente, como por ejemplo éter alifático y alicíclico, de
preferencia tetrahidrofurano o dioxano o ácido acético. La simul-
tánea hidroxilación y transposición se hacen de preferencia a 50
hasta 120°C, pero también puede realizarse a temperatura ambiente
o más elevada.

20 Un material de partida preferente del procedimiento
según el invento son los 5α -6-ceto-7-dehidroesteroides de la
fórmula



en la que R_1 y R_2 tienen el significado apuntado más arriba, y

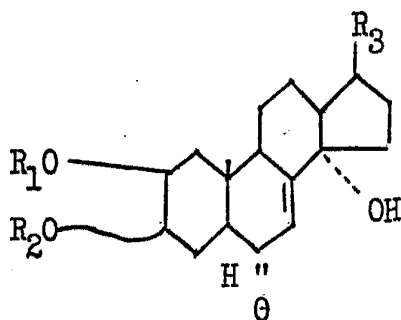
5 R_3 representa $-\text{COCH}_3$, $-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CHO}$ en donde el grupo aldehído puede existir en forma libre o funcionalmente modificada,



y Z hidrógeno o un resto alquilo e Y hidrógeno, un resto acilo o resto alquilo.

Con el empleo de estas sustancias de partida preferentes se obtienen por el procedimiento sugerido por el invento, unos compuestos no descritos hasta ahora de la fórmula

22 SEP 



en la que R_1 a R_3 tienen el significado apuntado más arriba.

Los productos del procedimiento se distinguen por su
5 gran eficacia como hormonas de metamorfosis de insectos. De pa-
so ejercen gran influencia en el metabolismo celular de otros se-
res vivientes, sobre todo también de animales de sangre caliente.
Además se observan también efectos sobre el sistema nervioso
central. De lo expuesto resulta una múltiple utilidad técnica,
10 por ejemplo como productos farmacéuticos en la medicina hormonal
y veterinaria, o como productos antiparasitarios en la protección
de plantas. Los productos del procedimiento sirven además de
productos intermedios para la preparación de medicamentos o tam-
bién de productos protectores de plantas.

15 EJEMPLO

Una solución de 1 g de Δ^7 -colestén- $2\beta,3\beta$ -diol-6-on-2-acetato en 100 cc de dioxano absoluto se calienta hasta 80°C , y bajo remoción simultánea se mezcla en el transcurso de 30 minutos dos veces con 1 g cada vez de dióxido de selenio recién su-



blimado y luego se remueve otras 2 1/2 horas a 80°C. La mezcla reaccionante filtrada en caliente se concentra seguidamente en vacío, se deslíe con agua, se separa el precipitado obtenido y se disuelve en cloruro de metileno. La solución orgánica se lava con agua, se seca y se concentra. Se obtiene de esta manera
5 Δ^7 -coprosten-2 β ,3 β ,14 α -triol-6-on-2-acetato que después de recristalizar a partir de éter dietílico funde a 233 hasta 235°C.

El material de partida no descrito hasta ahora se prepara de la siguiente manera:

10 En una solución de 11 g de Δ^7 -colestén-3 β -ol-6-ona- en 250 ml de piridina se añaden a 0°C, 15 g de ácido p-toluolsulfónico. La mezcla reaccionante se remueve 24 horas a temperatura ambiente y a continuación se vierte en agua helada. El precipitado resultante se filtra, se disuelve en cloruro de metileno y la
15 solución orgánica se lava con agua, se seca y se concentra a sequedad. Del residuo se obtiene, después de la recristalización a partir de éter diisopropílico, Δ^7 -colestén-3 β -ol-6-on-tosilato del punto de fusión de 153 a 154°C.

20 4 g de Δ^7 -colestén-3 β -ol-6-on-tosilato se calientan en 200 ml de dimetilformamida con 1 g de bromuro de litio y 1,5 g de carbonato de litio durante 5 horas hasta 120°C. Después de enfriar se vierten en agua helada, se acidulan débilmente con ácido clorhídrico, se filtra el precipitado resultante y se le disuelve en cloruro de metileno. La solución orgánica se lava con agua, se seca y concentra. Se obtiene así $\Delta^{2,7}$ -colestadién-6-ona, que como
25



producto en bruto se destina al tratamiento posterior.

Esta $\Delta^{2,7}$ -colestadien-6-ona obtenida se disuelve en 250 ml de ácido acético a 60°C. Se añaden sucesivamente 3,9 ml de agua, 3,1 g de acetato de plata y 2 g de yodo finamente machacado en el mortero, y removiendo intensamente se conserva la mezcla reaccionante otras 5 horas a 60°C. Se mezcla ahora con un exceso de cloruro sódico, se sigue removiendo otros 5 minutos y se filtra. El filtrado de color rojo subido se concentra en vacío a sequedad. El residuo se recoge en éter, la fase etérea se lava con agua, solución de bicarbonato y con agua, se seca y se concentra. Después de la recristalización del residuo aislado a partir de éter diisopropílico se obtiene Δ^7 -colestén-2 β ,3 β -diol-6-on-2-acetato, del punto de fusión de 212 a 213,5°C.

EJEMPLO 2:

1 g de Δ^7 -colestén-2 β ,3 β -diol-6-on-diacetato (p.f. 196 a 198°C; preparado a base de 3-monoacetato por esterificación) se hidroxila de forma análoga a como se explica en el ejemplo 1. Después de la recristalización a partir de hexano o éter diisopropílico se obtiene Δ^7 -coprosten-2 β ,3 β ,14 α -triol-6-on-2,3-diacetato del punto de fusión de 189 a 191°C.

EJEMPLO 3:

Análogamente al ejemplo 1 500 mg de Δ^7 -colestén-2 β ,3 β -diol-6-ona (187 a 189°C); preparada a base del 3-monoacetato por



22 SEP

saponificación) se hidroxilan en posición 14 α . Después de recristalizar el producto bruto aislado a partir de éter/hexano, se obtiene Δ^7 -coprosten-2 β ,3 β ,14 α -triol-6-ona del punto de fusión de 195 a 200°C.

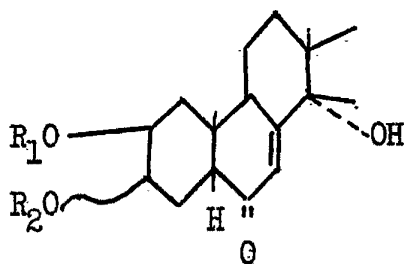
5

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

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento de preparación de 5 β -H-6-ceto- Δ^7 -14 α -hidroxiesteroides de la fórmula parcial

10



15

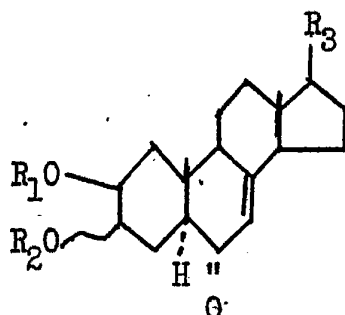
en la que R₁ y R₂ significan hidrógeno o un resto alquilo o acilo de preferencia inferior o, cuando OR₂ tiene configuración β , R₁ y R₂ juntos significan también un grupo alquileno, y en donde el sustituyente en posición 3 puede ser también α - ó β -estable, caracterizado porque los correspondientes 5 α -H-6-ceto- Δ^7 -14-dexosiesterooides se hidroxilan en la configuración 5 β con dióxido de selenio bajo isomerización simultánea del átomo H 5 α , y seguidamente, si se desea, se saponifican los restos acilo existentes, o bien se disocian los restos etéreos o el resto alquileno o se acilan



o eterifican los grupos hidroxilo libres.

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

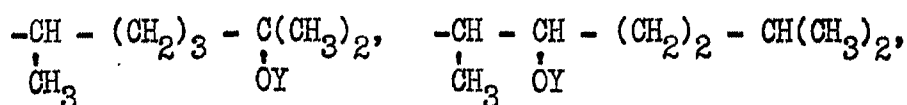
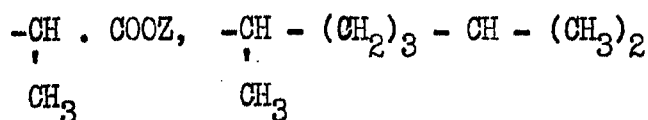
5



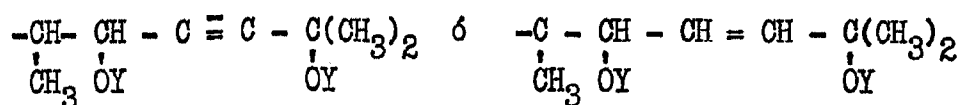
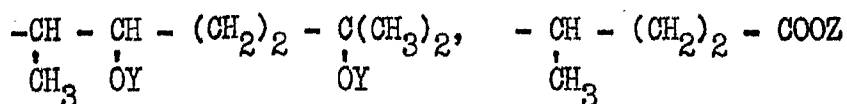
en la que R_1 y R_2 tienen el significado indicado más arriba y R_3

representa $-\text{COCH}_3$, $-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}} - \text{CHO}$ (en donde el grupo aldehído puede existir en forma libre o funcionalmente modificada)

10



15



y Z hidrógeno o un resto alquilo e Y hidrógeno, un resto acilo o



22 SEP

resto alquilo.

3.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como disolvente se emplea dioxano.

5 4.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque la reacción se hace a 50 hasta 120°C. de preferencia a 80°C.

5.-PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 5 β -H-6-CETO-14 α - Δ^7 -HIDROXISTEROIDES.

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

Madrid, 22 SEP. 1966

de Juncos