

336022

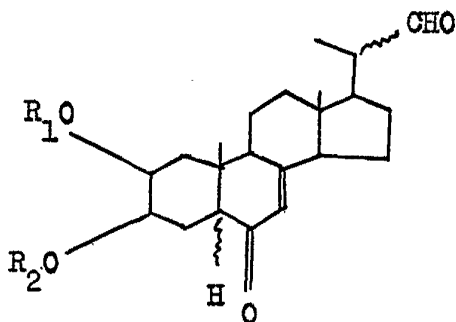


24 EN

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 DE PREPARACION DE ESTEROIDES  
ALDEHIDICOS QUE, ADEMAS DEL GRUPO ALDEHIDO,  
CONTIENEN TODAVIA POR LO MENOS UN GRUPO  
CETO EN LA MOLECULA".

=====

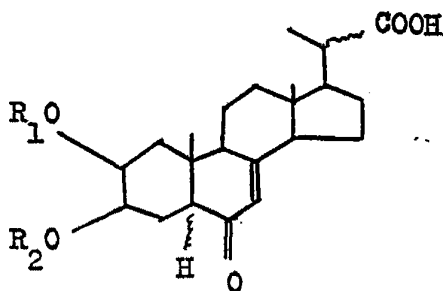
- El presente invento se refiere a un procedimiento de preparación de esteroides aldehídicos que, además del grupo aldehído contienen por lo menos un grupo ceto en la molécula, el cual está caracterizado porque un esteroide de ácido orgánico correspondiente
5. se hace reaccionar en presencia de un disolvente inerte con carbonildiimidazol, y el grupo de imidazolida de ácido orgánico resultante es reducido selectivamente al grupo aldehído mediante  $\text{Li Al}(\text{XO})_3\text{H}$ , significando ahí X un resto alquilo de cadena rectilínea o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono.
10. En particular se refiere también el invento a un procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula general



336022

5. en la que  $R_1$  y  $R_2$  significan hidrógeno o un resto alquilo o acilo de preferencia inferior, o juntos también un grupo alquileno, y tanto el átomo de hidrógeno 5-estable como el grupo aldehído 20-estable pueden tener la configuración  $\alpha$  ó  $\beta$ , que está caracterizado porque un compuesto de la fórmula general

10.



15. en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado señalado más arriba, se hace reaccionar con carbonildiimidazol en presencia de un disolvente orgánico inerte y el grupo de imidazolida de ácido orgánico 20 resultante es reducido selectivamente al grupo aldehído mediante  $Li Al(XO)_3H$ , significando ahí X un resto alquilo de cadena rectilínea o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono y seguidamente si interesa se saponifican como de costumbre restos aciloxi, o bien
20. se desdoblan restos éter o el resto alquileno o se acilan o eterifican grupos libres hidroxílicos.



En consecuencia el procedimiento sugerido por el invento ofrece un método de reducción selectiva de ácido esteroide-ceto-orgánico a cetonas esteroideas aldehídicas, que con miras a la capacidad de reacción del grupo aldehído representan valiosos productos intermedios para la preparación de hormonas esteroideas de gran eficacia.

El desarrollo sencillo del procedimiento según la idea del invento fué sorprendente e imprevisible, después que, como es sabido, por el agente reductor empleado corrientemente, o sea hidruro de litio y aluminio, se reducen asimismo los grupos ceto así como se desdoblan los grupos éster.

Para la ejecución del procedimiento según el invento se disuelve el ácido cetorgánico esteroide en un disolvente inerte y mediante carbonildiimidazol se transforma como de costumbre en la correspondiente imidazolida de ácido orgánico. El agente reductor que convenientemente se disuelve también en el disolvente inerte se agrega entonces a la mezcla reaccionante. La reacción se hace de preferencia en ausencia de oxígeno atmosférico, ventajosamente en presencia de un gas protector, tal como argón o nitrógeno. La temperatura preferente de reacción es de unos 20°C. (temperatura ambiente), lo que sin embargo no descarta que en caso dado se pueda trabajar también a mayor o incluso menor temperatura de reacción. Como disolvente interesan los que son inertes frente a los reactivos utilizados según la idea del invento, por ejemplo tetrahidrofurano, cloroformo, cloruro de metileno o de etileno, dioxano, benzol, etc.,

Si el ácido cetorgánico esteroide empleado como produc-

336022



to de partida contiene todavía uno o más grupos hidroxilo libres, es conveniente protegerlos antes de la reacción con carbonildimidazol. Como grupo protector interesan sobre todo los grupos éster, éter y alquilenoxi.

5. La esterificación o eterificación que en caso dado se realiza en el curso del procedimiento sugerido por el invento, de los grupos hidroxilo presentes, o la saponificación de grupos aciloxi o el desdoblamiento de grupos éter se lleva a cabo por métodos en sí conocidos.

10. La preparación de los productos de partida preferentes, no descritos hasta ahora, se hace por métodos de trabajo conocidos, por ejemplo, de la siguiente manera:

En una solución de 331 g de metiléster de ácido 3,3-etilendioxi- $\Delta^5$ -pregnen-20-orgánico [K.Morita C.A. 54, 4679 (60)]

15. en 3.300 ml de cloruro de metileno se añaden a gotas, agregando de paso 80 g de acetato potásico y 166 g de sulfato sódico, 275 ml de ácido peracético al 40 % bajo enfriamiento con hielo simultáneo. La mezcla reaccionante se remueve 2 horas a 22°C, se deslíe con agua y se diluye con cloruro de metileno, La fase de cloruro de metileno separada se lava con solución de carbonato sódico y con agua, se seca a través de sulfato sódico y se concentra en vacío. La mezcla de epóxido obtenida de esta manera se disuelve en 2.500 ml de tetrahidrofurano, se deslíe con 690 ml de ácido perclórico 3n y se calienta al reflujo durante 3,5 horas. La solución se introduce agitando en 30 l de agua helada, se neutraliza y el dion precipitado se aspira, se lava y se seca. El metiléster de ácido 5 $\alpha$ -pregnan-3,6-dion-20-orgánico se recristaliza a partir de acetato de etilo y funde a 212-214°C.

20.

25.



En 37,45 g de metilester de ácido 5 $\alpha$ -pregnan-3,6-dion-20-orgánico en 800 ml de tetrahidrofurano se añade a gotas, enfriando al mismo tiempo con hielo, una solución de 5,33 ml de bromo y 4,9 g de acetato potásico en 50 ml de ácido acético glacial.

5. La solución reaccionante se vierte en agua helada que contiene acetato sódico, se aspira el metil-éster de ácido 2 $\alpha$ -bromo-5 $\alpha$ -pregnan-3,6-dion-20-orgánico precipitado y se le recristaliza a partir de metanol. Punto fusión 161-162°C (desc).

10. 28 g de metiléster de ácido 2 $\alpha$ -bromo-5 $\alpha$ -pregnan-3,6-dion-20-orgánico se reducen en 240 ml de tetrahidrofurano a 0- 5°C con una solución de 33,8 g de tri-butoxhidruro terc. de litio y aluminio en 160 ml de tetrahidrofurano. Se introduce agitando en agua helada sulfúrica, se aspira el precipitado y se recristaliza a partir de acetato de etilo. El metiléster de ácido 2 $\alpha$ -bromo-5 $\alpha$ -pregnan-3 $\beta$ -ol-6-on-20-orgánico obtenido de esta manera funde a 211 - 212°C.

15. 19,4 g de metiléster de ácido 2 $\alpha$ -bromo-5 $\alpha$ -pregnan-3 $\beta$ -ol-6-on-20-orgánico se dejan reposar en 80 ml de piridina con 40 ml de acetanhidrido durante 20 horas a temperatura ambiente y se introducen agitando en agua helada. El precipitado obtenido se aspira y se le recristaliza a partir de acetona-hexano. El metiléster de ácido 2 $\alpha$ -bromo-5 $\alpha$ -pregnan-3 $\beta$ -ol-6-on-20-orgánico acetato 3 obtenido de esta manera funde a 196 - 197°C.

20. 81,2 g de metiléster de ácido 2 $\alpha$ -bromo-5 $\alpha$ -pregnan-3 $\beta$ -ol-6-on-20-orgánico acetato 3 se calientan al reflujo durante 20 horas en 800 ml de ácido acético glacial y 16,2 ml de agua con 50 g de acetato de plata. El precipitado se aspira y el filtrado se introduce agitando en agua helada. El producto resultante de la reacción se aspira, se lava a neutralidad... y se seca. Después de la recristalización a partir de metanol se obtienen 58,6 g de metiléster de



ácido 2 $\beta$ ,3 $\beta$ -diacetoxi-pregnan-6-on-20-orgánico en forma de mezcla isómera 5.

5. 29,3 g de la mezcla isómera anterior se disuelven en 500 ml de ácido acético glacial, se mezclan a gotas con 3,3 g de bromo en 50 ml de ácido acético glacial y se remueven 2 horas a 50°C. Se introduce agitando en una solución helada de acetato potásico, el precipitado obtenido se aspira, se lava a neutralidad y se seca. Después de la recristalización a partir de acetona-hexano se obtienen 28,5 g de metiléster de ácido 7 $\alpha$ -bromo-2 $\beta$ ,3 $\beta$ -diacetoxi-5 $\alpha$ -pregnan-6-on-20-orgánico. Punto de fusión 152-153°C.

10. 38 g de metiléster de ácido 7 $\alpha$ -bromo-2 $\beta$ ,3 $\beta$ -diacetoxi-5 $\alpha$ -pregnan-6-on-20-orgánico se calientan en 380 ml de dimetil-formamida con 10,3 g de carbonato de litio y 6,2 g de bromuro de litio durante 4,5 horas bajo nitrógeno hasta 120-125°C. Se filtran las sales de litio no disueltas y el filtrado se introduce agitando en agua helada. El producto de la reacción resultante se aspira, se seca y se cromatografía en gel de sílice. Después de la recristalización a partir de éter isopropílico-cloruro de metileno se obtienen 15,7 g de metiléster de ácido 2 $\beta$ ,3 $\beta$ -diacetoxi-

20.  $\Delta^7$ -5 $\alpha$ -pregnen-6-on-20-orgánico. Punto fusión 195-196°C; UV:  $\epsilon_{243} = 12800$ .

25. 10 g de metiléster de ácido 2 $\beta$ , 3 $\beta$ -diacetoxi- $\Delta^7$ -5 $\alpha$ -pregnen-6-on-20-orgánico se calientan durante 2 horas al reflujo en 100 ml de lutidina con 12 g de yoduro de litio anhidro. Se precipita en agua helada, se acidula con ácido clorhídrico y se satura con cloruro sódico. El producto de la reacción obtenido se aspira, se disuelve en cloruro de metileno y se cromatografía dos



veces en gel de sílice. Después de la recristalización a partir de acetona-hexano se obtiene ácido  $2\beta, 3\beta$ -diacetoxi- $\Delta^7$ - $5\beta$ -pregnen-6-on-20-orgánico.

Punto fusión 245 a 247°C; UV  $\epsilon_{246} = 14800$ .

5. Los productos obtenibles por el procedimiento según la idea del invento tienen en parte por sí mismos valiosas propiedades farmacológicas, o como productos intermedio sirven para preparar sustancias activas de la más distinta actividad hormonal. Los productos del procedimiento están muy indicados como producto intermedio para la preparación de hormonas de metamorfosis de insectos de gran actividad, tales como por ejemplo Ecdyson.
- 10.

EJEMPLO 1

15. a) 1,9 g de  $2\beta, 3\beta$ -diacetoxi- $\Delta^7$ - $5\alpha$ -pregnen-20-ácido orgánico se calientan 20 minutos al reflujo en 38 ml de tetrahidrofurano abs. con 10 g de carbonildiimidazol. La solución reaccionante se vierte en agua helada, se acidula con ácido clorhídrico y se satura con cloruro sódico. La imidazolida precipitada se aspira y se seca. Rendimiento 2,012 g.
20. b) 2 g de la imidazolida obtenida de esta manera se remueven 1 hora a temperatura ambiente en 40 ml de tetrahidrofurano con 2 g de tri-butoxhidruro terc. de litio y aluminio. Se introduce agitando en agua helada, se acidula con ácido clorhídrico y después de amortiguar con acetato sódico se extrae con cloruro de metileno. Después de destilar el disolvente, de cromatografiar en gel de sílice, y de recristalizar a partir de acetona-hexano se obtienen 1,02 g de 20-formil- $\Delta^7$ - $5\beta$ -pregnen-
- 25.



2 $\beta$ ,3 $\beta$ -diol-6-ona diacetato. Punto fusión 200-202°C.

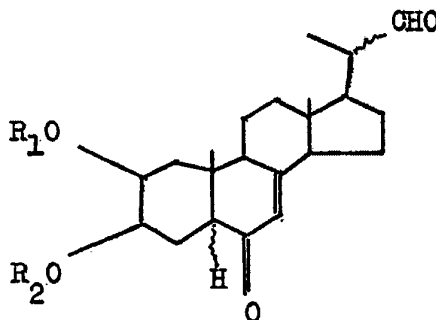
N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

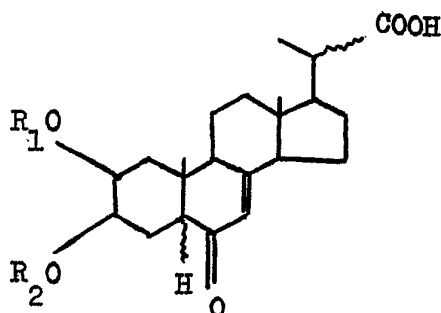
5. 1.- Procedimiento de preparación de esteroides aldehídicos que, además del grupo aldehído, contienen todavía por lo menos un grupo ceto en la molécula, caracterizado porque se hace reaccionar el correspondiente esteroide de ácido orgánico en presencia de un disolvente inerte con carbonildiimidazol y el grupo de imidazolidina de ácido orgánico resultante es reducido selectivamente al grupo aldehído mediante  $Li Al(XO)_3H$ , en donde X significa un resto alquilo de cadena rectilínea o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono.

2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1 de preparación de compuestos de la fórmula general

15.



20. en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significa hidrógeno o un resto alquilo o acilo de preferencia inferior, o juntos también un grupo alquileno y tanto el átomo de hidrógeno 5-estable como el grupo aldehído 20-estable puede tener la configuración  $\alpha$  ó  $\beta$ , caracterizado porque un compuesto de la fórmula general



- en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado señalado más arriba, se hace reaccionar con carbonildiimidazol en presencia de un disolvente orgánico inerte, y el grupo de imidazolida de ácido orgánico 20 resultante se reduce selectivamente al grupo aldehído mediante  $Li Al(XO)_3H$ , en donde X significa un resto alquilo de cadena rectilínea o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono y seguidamente si interesa se saponifican como de costumbre restos aciloxi, o bien se desdoblan restos éter o el resto alquilenos o se acilan o eterifican grupos hidroxilo libres.
5. 3.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 y 2, caracterizado porque como agente reductor se emplea  $Li Al(t-butyl-O)_3H$ .
10. 4.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 a 3, caracterizado porque la reducción se hace aproximadamente a temperatura ambiente.
15. 5.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 a 4, caracterizado porque con ausencia de oxígeno atmosférico, se trabaja de preferencia en presencia de una atmósfera de gas protector, tal como nitrógeno o argón.

336022

24 EN



6.-"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESTEROIDES ALDEHIDICOS QUE, ADEMAS DEL GRUPO ALDEHIDO, CONTIENEN TODAVIA POR LO MENOS UN GRUPO CETO EN LA MOLECULA"

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

Madrid, 24 ENE 1967

ENCLOSURE  
P. P.