

419768



F.E. 4-9-75

Int. Cl.:	C07J
-----------	------

419768

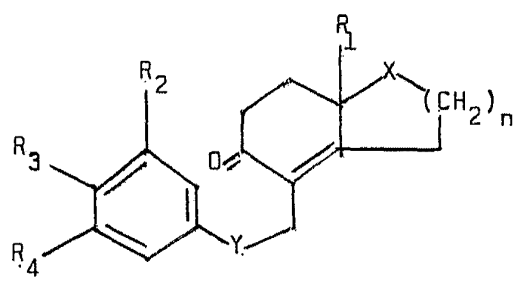
MEMORIA DESCRIPTIVA

de una Patente de Invención a nombre de:  
 SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-  
 lidad alemana, domiciliada en 1 BERLIN  
 65, Müllerstrasse 170/172 y en 4619  
 BERGKAMEN Waldstrasse 14 (Alemania); por:  
 "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DE  
 RIVADOS DE 9,10-SECO-ESTRANO".

-----ooo000ooo-----

El invento concierne a un procedimiento para la  
 preparación de derivados de 9,10-seco-estrano de la fórmu-  
 la general I

5



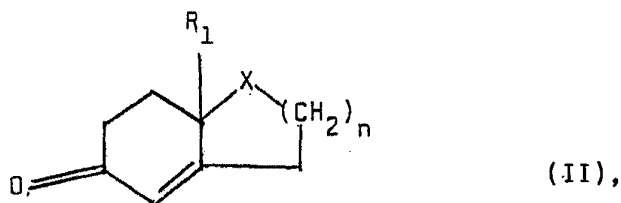
(I),

en donde



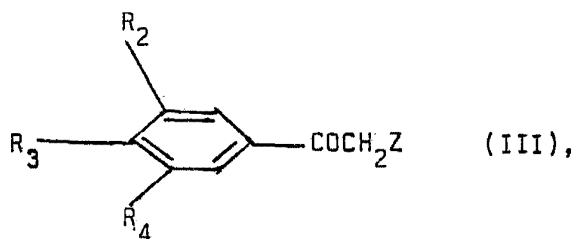
n significa los números 1 ó 2;  
 R<sub>1</sub> significa un grupo alcohilo inferior,  
 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> significan un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi  
 o un grupo aciloxi,  
 5 X significa un grupo carbonilo libre o cetalizado o un grupo  
 hidroximetileno libre, esterificado o eterificado e  
 Y significa un grupo carbonilo o un grupo dialcoximetileno,  
 el cual procedimiento está caracterizado porque se condensa  
 un compuesto de la fórmula general II

10



15

en donde n, R<sub>1</sub> y X poseen los significados arriba citados, en  
 presencia de catalizadores básicos, con una ω-halogenoacetofe  
 nona de la fórmula general III



20

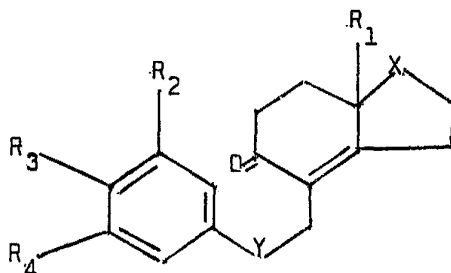
en donde R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> poseen los significados arriba citados  
 y Z representa un átomo de cloro, bromo o yodo, para formar  
 los derivados de 6-oxo-9,10-seco-estrano de la fórmula gene-  
 ral I, y se transforma a éstos en caso deseado con alcoholes,  
 en presencia de catalizadores ácidos, en los derivados de 6,6-



dialcoxi-9,10-seco-estrano de la fórmula general I.

El invento concierne además a los derivados de 9,10-seco-estrano obtenidos como productos del procedimiento, que tienen la fórmula general Ia

5



(Ia),

10

en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , X e Y tienen los mismos significados que en la fórmula I.

En calidad de grupos alcohilo inferior  $R_1$  entran en consideración preferiblemente grupos alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono. Grupos alcohilo apropiados son, por ejemplo, los grupos metilo, etilo, propilo y butilo.

15

Los radicales  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  pueden ser un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi o un grupo aciloxi. En calidad de grupos alcoxi entran en consideración para estos radicales preferiblemente grupos alcoxi, cuyo grupo alcohilo posee 1 a 4 átomos de carbono; a modo de ejemplo, se citarán los grupos metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi o ter.-butiloxi. En calidad de grupos aciloxi entran en consideración para los radicales  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  de modo preferible aquellos grupos cuyo radical acilo se deriva de un ácido carboxílico alifático, cicloalifático o aromático con 2 a 8 átomos de carbono. En calidad

20



de grupos aciloxi se citarán a modo de ejemplo los grupos acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, trimetilacetoxi, hexanoiloxi, ciclo pentilcarboxi o benzoiloxi.

5 El grupo X puede significar un grupo carbonilo libre o cetalizado o un grupo hidroximetileno libre, esterificado o eterificado. Grupos carbonilo cetalizados X apropiados son preferiblemente grupos alcoholendioxi con 2 a 6 átomos de carbono en el radical alcoholeno y el grupo orto-fenilendioximetileno; a modo de ejemplo, se citarán el grupo 1,2-etilendioxi-metileno, el grupo 1,3-propilendioxi-metileno, el grupo 2,3-butilendioxi-metileno, el grupo 2',2'-dimetil-1',3'-propilendioximetileno, el grupo 2,4-pentilendioximetileno o el grupo 1,2-fenilendioxi-metileno. En calidad de grupos hidroximetileno esterificados X pueden utilizarse de modo preferible aquellos grupos cuyos radicales éster poseen 1 a 10 átomos de carbono. En calidad de radicales éster apropiados se citarán a modo de ejemplo los radicales acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, trimetilacetoxi, pentanoiloxi, hexanoiloxi, heptanoiloxi, octanoiloxi o benzoiloxi. Grupos hidroximetileno eterificados X apropiados son preferiblemente grupos alcoximetileno o grupos aralcoximetileno con 1 a 10 átomos de carbono en el radical alcoxi o aralcoxi. En calidad de radicales alcoxi o aralcoxi apropiados se citarán a modo de ejemplo los radicales metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, ter.-butiloxi, isopropiloxi o benciloxi.

El grupo Y puede ser un grupo carbonilo o un grupo dialcoximetileno. Grupos dialcoximetileno apropiados son aque-



llos grupos cuyos radicales alcoxi poseen en cada caso 1 a  
4 átomos de carbono. En calidad de grupos dialcoximetileno se  
citarán a modo de ejemplo el grupo dimetoxi-metileno, el gru-  
po dietoxi-metileno, el grupo dipropiloxi-metileno y el grupo  
5 dibutiloxi-metileno.

Para la primera etapa de reacción del procedimien-  
to de acuerdo con el invento se utilizan en calidad de catali-  
zadores básicos, de modo preferente, alcoholatos de metal al-  
calino de alcoholes secundarios o terciarios, hidruros de me-  
tal alcalino, amidas de metal alcalino o bases de amonio cua-  
10 ternarias. En calidad de catalizadores básicos se citarán a  
modo de ejemplo hidruro de sodio, amida de sodio, isopropano-  
lato de sodio, ter.-butilato de sodio, ter.-butilato de pota-  
sio, amida de litio, hidróxido de tetrametilemonio o hidróxido  
15 de trimetilbencilamonio en un disolvente inerte. Para esta  
etapa de reacción es ventajoso utilizar por lo menos 1 mol de  
catalizador básico por cada mol de tetrahydroindano de la fór  
mula II, con el fin de formar el carbanión a una temperatura  
algo más elevada, de desde 30°C hasta la temperatura de ebulli-  
20 ción del disolvente, bajo una atmósfera de gas protector tal  
como por ejemplo nitrógeno o argón, y fijar el halogenuro de  
hidrógeno liberado durante la reacción con la halogenoacetofe-  
nona de la fórmula III.

La reacción por adición de las halogenofenonas con  
25 los compuestos de la fórmula II se lleva a cabo igualmente en  
un disolvente inerte. Disolventes apropiados son, por ejemplo,  
éteres polares tales como 1,2-dimetoxietano, 2',2'-dimetoxi-



dietiléter, tetrahidrofurano o dioxano, alcoholes secundarios o terciarios, tales como isopropanol, butanol-(2) o butanol terciario, o disolventes apróticos dipolares, tales como dimetilformamida, N-metilacetamida, N-metilpirrolidona o hexametil-  
5 triamida de ácidos fosfórico. No obstante es posible también, por otro lado, utilizar para esta reacción mezclas de disolventes de entre los arriba citados y disolventes relativamente no polares tales como benceno o tolueno.

Si los compuestos de partida de la fórmula general  
10 II contienen en calidad de sustituyente X un grupo hidroximetileno libre, entonces, con el fin de lograr altos rendimientos, es conveniente hacer reaccionar a éste con viniléter antes de la reacción. Entonces se obtienen de modo intermedio compuestos de la fórmula II, en los cuales el sustituyente X constituye un  
15 grupo (1-etoxi-etil)-oximetileno. Luego, este grupo tras haberse efectuado la reacción, es separado de nuevo durante el tratamiento de la mezcla de reacción.

La condensación de las halogenoacetofenonas de la fórmula III con los derivados de tetrahidroindano de la fórmula II se lleva a cabo preferiblemente con una temperatura de  
20 reacción de  $-50^{\circ}\text{C}$  hasta  $+50^{\circ}\text{C}$ .

Resulta sorprendente para el técnico en la materia el hecho de que en la condensación de los compuestos de la fórmula II con las halogenoacetofenonas se obtengan los derivados  
25 de 6-oxo-9,10-seco-estrano de la fórmula II con elevados rendimientos, ya que es sabido que la condensación de compuestos de la fórmula general I con los correspondientes halogenuros de fenetilo conduce sólo a muy pequeños rendimientos de derivados

419768



- 7 -

de 9,10-seco-estrano (J. Chem. Soc., 1970, 10 - 18).

Compuestos de la fórmula general I, en los que el grupo Y es un grupo carbonilo libre, pueden ser cetalizados en caso deseado a continuación con alcoholes inferiores, y se obtienen compuestos de la fórmula I en los cuales el grupo Y es un grupo dialcoximetileno. Esta cetalización se efectúa preferentemente haciendo reaccionar los compuestos con alcoholes en presencia de catalizadores ácidos. Alcoholes apropiados son alcoholes inferiores con 1 a 4 átomos de carbono, tales por ejemplo metanol, etanol, propanol o butanol. Catalizadores ácidos apropiados son, por ejemplo, ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido perclórico, ácidos sulfónicos, tales como ácido metansulfónico, ácidos de Lewis, tales como trifluoruro de boro, o fenoles, tales como para-nitrofenol o 2,4-dinitrofenol. Se hace posible de modo especialmente bueno la cetalización si a la mezcla de reacción se añade adicionalmente también un agente fijador de agua, tal como por ejemplo sulfato de sodio anhidro, sulfato de magnesio o sulfato de calcio. Por otro lado, en calidad de agentes fijadores de agua son también muy bien apropiados los ortoésteres de ácido fórmico o los aceto-dialcoholcetales de los alcoholes que se utilizan para la cetalización. La cetalización se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de reacción entre  $-20^{\circ}\text{C}$  y  $+50^{\circ}\text{C}$ .

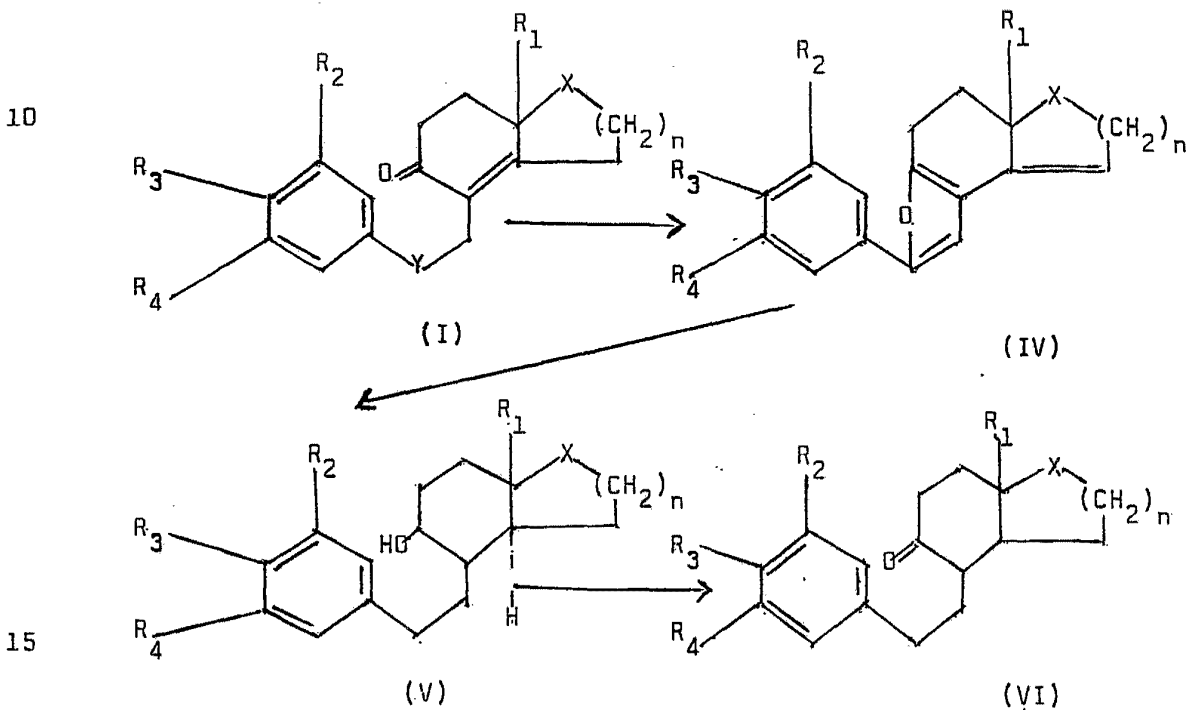
Sorprendentemente esta cetalización se efectúa de modo práctico sólo con el grupo oxo situado en posición 6, mientras que no es atacado el grupo oxo situado en posición 9.



Los compuestos de la fórmula general I preparados de acuerdo con el procedimiento del invento son valiosos productos intermedios. Son apropiados de modo especial para preparar de manera totalmente sintética esteroides farmacológicamente activos.

5

El siguiente esquema de fórmulas muestra una posibilidad de utilización de compuestos de la fórmula I dentro del marco de la síntesis total de esteroides:



Así, por ejemplo, pueden calentarse los 9,10-seco-estranoes de la fórmula I en benceno o tolueno con cantidades catalíticas de ácido para-toluensulfónico separando al mismo tiempo por destilación el agua o el alcohol resultantes, y se obtienen los compuestos de la fórmula IV. Estos pueden ser hidrogenados bajo presión con hidrógeno en presencia de catali-

20



zadores de paladio en solución alcohólica, y se obtienen los compuestos de la fórmula V.

Los compuestos de la fórmula V pueden ser oxigenados en acetona a  $-10^{\circ}$  hasta  $0^{\circ}\text{C}$  con ácido cromosulfúrico para formar los compuestos de la fórmula VI. La transformación  
5 ulterior de compuestos de la fórmula VI en esteroides farmacológicamente activos es conocida.

Los siguientes Ejemplos sirven para explicar el procedimiento de acuerdo con el invento.

10 EJEMPLO 1

20 g de  $1\beta$ -ter-butoxi- $7\alpha\beta$ -metil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona son disueltos en 250 ml de tetrahydrofurano absoluto. Luego el matraz de reacción es barrido a fondo con argón. Después de haber añadido 2,35 g de hidruro de sodio se pone en  
15 ebullición a reflujo durante 10 horas, se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$  y se mezcla gota a gota con la solución de 22,5 g de 3'-metoxi-1-bromoacetofenona en 100 ml de tetrahydrofurano absoluto.

Después de un tiempo de reacción de 16 horas a  $-10^{\circ}$  hasta  $0^{\circ}\text{C}$  el disolvente es separado por destilación en vacío, y tras añadir 250 ml de solución saturada de sal común se extrae con éter. El extracto en éter es lavado, secado y concentrado en vacío. El residuo es purificado por cromatografía, es recristalizado en diisopropiléter y se obtienen 25,1 g de  
20 3-metoxi- $17\beta$ -ter.-butiloxi-9,10-seco-1,3,5(10),8(14)-estratrien-6,9-diona de punto de fusión:  $75-76,5^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0,9^{\circ}$   
25 (en cloroformo; c = 1).



EJEMPLO 2

11,3 g de 1β-ter-butoxi-7αβ-etil-5,6,7,7a-tetrahidroin  
 dan-5-ona son hechos reaccionar, de acuerdo con el Ejemplo 1,  
 en 150 ml de dimetoxietano absoluto con 1,3 g de hidruro de  
 5 sodio. Al enfriar con hielo se añade gota a gota luego, en el  
 espacio de 10 minutos, una solución de 3'-metoxi-1-bromo-ace-  
 tofenona (12,4 g) en 50 ml de dimetoxietano absoluto y a con-  
 tinuación se agita, enfriando con hielo, durante 16 horas.

El tratamiento y la purificación se efectúan del  
 10 modo descrito en el Ejemplo 1, y se obtienen 11,9 g de 3-meto-  
 xi-17β-ter.-butiloxi-18-metil-9,10-seco-1,3,5(10),8(14)-estra  
 tetraen-6,9-diona en forma de aceite incoloro. Bandas de IR a  
 5,96 μ y 6,05 μ.  $[\alpha]_D^{21} = -0,2^{\circ}$  (en cloroformo; c = 1).

15 EJEMPLO 3

5,3 g de 1β-ter-butoxi-7αβ-metil-5,6,7,7a-tetrahidroin  
 dan-5-ona son hechos reaccionar, tal como se describe en el Ejem  
 plo 1, con hidruro de sodio en tetrahidrofurano y a continua-  
 ción con ω-bromoacetofenona. Después de tratamiento, purifica-  
 20 ción por cromatografía y recristalización en diisopropiléter  
 se obtienen 5,85 g de 17β-ter.-butoxi-9,10-seco-1,3,5(10),8(14)-  
 estratetraen-6,9-diona de punto de fusión 86-87,5°C.  $[\alpha]_D^{21} =$   
 $-0,5^{\circ}$  (en cloroformo; c = 1).

EJEMPLO 4

25 10 g de 1β-hidroxi-7αβ-metil-5,6,7,7a-tetrahidroin-  
 dan-5-ona son disueltos en 100 ml de dimetoxietano absoluto y



se agregan 6 g de etilviniléter recientemente destilado y 10 mg de ácido para-toluensulfónico, y la mezcla se agita durante una hora a la temperatura ambiente.

Después se separa por destilación en vacío el exceso de etilviniléter y se agregan 1,7 g de hidruro de sodio. Después de un tiempo de reacción de 15 horas a 70°C se enfría a -5°C y en el espacio de 20 minutos se añade gota a gota una solución de 16,5 g de 3'-metoxi-1-bromo-acetofenona en 50 ml de dimetoxietano absoluto. Después de un tiempo de reacción de 16 horas, con simultáneo enfriamiento con hielo, se acidifica cuidadosamente con ácido clorhídrico 1 N hasta pH 3 y se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente.

El producto bruto de color pardo claro obtenido después de tratamiento usual es cromatografiado sobre una columna de gel de sílice para efectuar purificación, y se obtienen 15,8 g de 17β-hidroxi-3-metoxi-9,10-seco-1,3,5(10),8(14)-estratetraen-6,9-diona en forma de aceite incoloro. IR : bandas a 5,95  $\mu$  y 6,02  $\mu$ .  $[\alpha]_D^{21} = +13,5^\circ$  (en cloroformo; c = 1).

#### EJEMPLO 5

4,6 g de 1β-hidroxi-7αβ-etil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona son hechos reaccionar en 60 ml de dimetoxietano absoluto del modo descrito en el Ejemplo 4, en primer término con vinil etiléter y luego con hidruro de sodio. Después, enfriando con hielo y con agitación, se añaden gota a gota 7,9 g de 3'-metoxi-1-bromo-acetofenona en 30 ml de dimetoxietano absoluto en



el espacio de 10 minutos y se deja reposar la mezcla durante 16 horas, con enfriamiento con hielo. Luego se acidifica a pH 3, con ácido clorhídrico, se trata la mezcla del modo que se describe en el Ejemplo 4, y se obtienen 6,1 g de 17β-hidroxi-3-metoxi-18-metil-9,10-seco-1,3,5(10),8(14)-estratetraen-6,9-diona en forma de aceite incoloro. Bandas de IR a 5,96/μ y 6,04/μ+  $[\alpha]_D^{21} = + 9,2^\circ$  (en cloroformo; c= 1).

EJEMPLO 6

10 g de 3-metoxi-17β-ter.-butiloxi-9,10-seco-1,3,5(10), 8(14)-estratetraen-6,9-diona son disueltos en 100 ml de metanol absoluto y 10 ml de ortoéster trimetílico de ácido fórmico y la solución es enfriada a 0°C. Luego se agregan 50 mg de ácido para-toluensulfónico y se agita durante 20 horas, enfriando con hielo. A continuación se vierte en 500 ml de solución diluída de bicarbonato de sodio y se extrae con éter. La fase en éter es lavada, secada y concentrada en vacío. Se obtienen 12,3 g de 3,6,6-trimetoxi-17β-ter.-butiloxi-9,10-seco-1,3,5(10),8(14)-estratetraen-9-ona en forma de aceite incoloro. I.R. : bandas a 6,04/μ, ninguna banda a 5,96/μ.

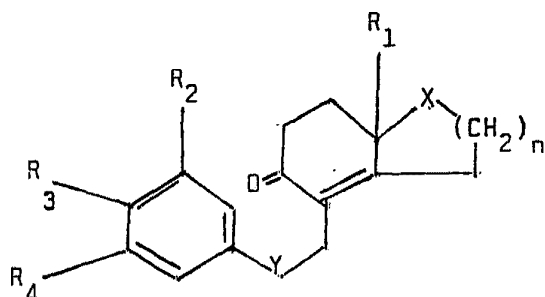
----- N O T A -----

20

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

- 1.- Procedimiento para la preparación de derivados de 9,10-seco-estrano de la fórmula general I

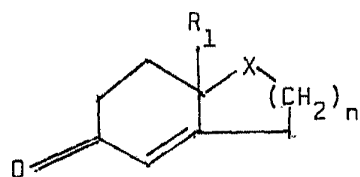
ME



(I),

5 en donde n significa los números 1 o 2,  $R_1$  significa un grupo alcoholo inferior,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  significan un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi o un grupo aciloxi, X significa un grupo carbonilo libre o cetalizado o un grupo hidroximetileno libre, esterificado o eterificado, e Y significa un grupo carbonilo o un grupo dialcoximetileno, caracterizado porque se condensa un compuesto de la fórmula general II

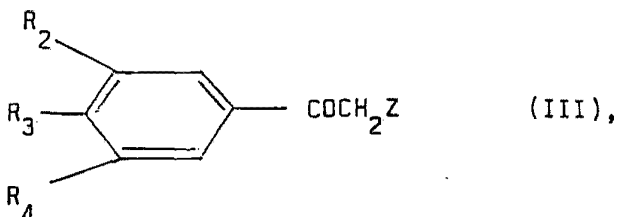
10



(II),

15 en donde n,  $R_1$  y X poseen los significados arriba citados, en presencia de catalizadores básicos, con una  $\omega$ -halogeno acetofenona de la fórmula general III

ME



5 en donde  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  poseen los significados arriba citados y  $Z$  representa un átomo de cloro, bromo o yodo, para formar los derivados de 6-oxo-9,10-seco-estrano de la fórmula general I, y se transforma a éstos en caso deseado con alcoholes en presencia de catalizadores ácidos en los derivados de 6,6-dialcoxi-9,10-seco-estrano de la fórmula general I.

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 9,10-SECO-ESTRAND".

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

Madrid, 18 OCT. 1973

UNICO SE  
PP

CE