

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES

11

21

22

NUMERO

79079

AI

FECHA DE PRESENTACION

18-4-79

PATENTE DE INVENCION

<p>60 PRIORIDADES: 61 NUMERO</p> <p>78-11517</p>		<p>62 FECHA</p> <p>19-4-78</p>	<p>63 PAIS</p> <p>Francia</p>
<p>64 FECHA DE PUBLICIDAD</p>	<p>65 CLASIFICACION INTERNACIONAL</p> <p>C07B 29/00</p>	<p>66 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA</p>	
<p>67 TITULO DE LA INVENCION</p> <p>"UN PROCEDIMIENTO DE EPOXIDACION"</p>			
<p>68 SOLICITANTE (S)</p> <p>ROUSSEL-UCLAF</p>		<p>1846 E</p>	
<p>DOMICILIO DEL SOLICITANTE</p> <p>35 Bd des Invalides, 75007 París, Francia</p>			
<p>69 INVENTOR (ES)</p> <p>Germain Costerousse y Jean Georges Teutsch</p>			
<p>70 TITULAR (ES)</p>			
<p>71 REPRESENTANTE</p> <p>D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ</p>		<p>(P.- 71.479)</p>	

1 La presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento de epoxidación, caracterizado porque consiste en emplear agua oxigenada en presencia de hexaclororoacetona.

5 Se conocían ya numerosos reactivos de epoxidación, particularmente el agua oxigenada concentrada en disolución alcalina, y los perácidos, como los ácidos peracético, perftálico y metacloroperbenzoico. Con respecto a estos reactivos, el agua oxigenada, empleada en presencia  
10 de hexaclororoacetona, presenta la ventaja considerable de permitir reacciones más específicas, y de poder emplearse en medio neutro.

15 Se conocía igualmente el hidroperóxido de hexafluororoacetona, y agua oxigenada en presencia de hexafluoroacetona, como reactivos de epoxidación (véanse patentes francesas 2 201 187 y 2 149 428).

20 Se trata en esos casos de reactivos de laboratorio en todo excelentes, y el hidroperóxido de hexafluoroacetona permite particularmente obtener reacciones muy específicas.

25 Desgraciadamente, estos reactivos son extremadamente costosos. La hexafluoroacetona es, efectivamente, un producto muy caro que además ha desaparecido prácticamente del mercado mundial como tal, y se vende hoy principalmente en forma de sesquihidrato. El hidroperóxido de hexafluoroacetona, preparado a partir de perhidrol y hexafluoroacetona, es igualmente, como consecuencia, un producto costoso. Por estas razones, ni el agua oxigenada en presencia de hexafluoroacetona, ni el hidroperóxido de hexafluoroacetona, son reactivos valiosos a escala industrial,  
30

1 ya que, por ejemplo, hay que utilizar de 1 a 2 moles de hidropéroxido de hexafluoroacetona por mol de compuesto a epoxidar, para obtener buenos rendimientos.

5 El nuevo reactivo de epoxidación según la presente invención, es muy interesante en el plano industrial, es en efecto un reactivo barato, que permite obtener reacciones muy selectivas con excelentes rendimientos.

10 Se trata en primer lugar de un reactivo barato: en efecto, no es necesario emplear grandes cantidades de hexafluoroacetona, sino que bastan cantidades catalíticas.

15 Por cantidad catalítica de hexafluoroacetona se entienden cantidades molares de hexafluoroacetona inferiores a la cuarta parte de las cantidades molares de los compuestos a epoxidar.

20 Se pueden obtener en efecto muy buenos rendimientos de epoxidación empleando pequeñas cantidades de hexafluoroacetona, por ejemplo empleando cantidades molares de hexafluoroacetona inferiores a la cuarta parte de las cantidades molares de los compuestos a epoxidar.

25 La parte experimental que se describe más adelante muestra claramente que se obtienen excelentes rendimientos de epoxidación de esteroides empleando cantidades molares de hexafluoroacetona iguales a la quinta o a la décima parte de las cantidades molares de los esteroides a epoxidar.

30 El reactivo según la invención es además completamente inesperado. La patente francesa 2 201 187 describe en efecto la aplicación del hidropéroxido de hexafluoroacetona en la epoxidación de los compuestos orgáni-

1 cos insaturados.

El hidroperóxido de hexafluoroacetona se prepara previamente haciendo burbujear hexafluoroacetona en una disolución de agua oxigenada concentrada.

5 Para obtener el hidroperóxido de hexafluoroacetona hay que hacer reaccionar cantidades equimoleculares de hexafluoroacetona y agua oxigenada. La patente francesa citada describe igualmente que, en un modo de realización preferido del procedimiento de la invención, se emplean  
10 de 1 a 2 moles de hidroperóxido de hexafluoroacetona por mol de compuesto a epoxidar.

El reactivo según la invención, es decir el agua oxigenada en presencia de hexafluoroacetona, no es pues algo evidente, ya que bastan unas cantidades catalíticas  
15 de hexafluoroacetona.

Podía esperarse, en efecto, que hiciera falta emplear cantidades equimoleculares de agua oxigenada, hexafluoroacetona y compuestos a epoxidar para obtener rendimientos convenientes de epoxidación. No ocurre tal cosa,  
20 y en la parte experimental de más adelante se muestra muy claramente que se obtienen excelentes rendimientos de epoxidación empleando cantidades catalíticas de hexafluoroacetona.

La invención tiene por objeto más particularmente un procedimiento de epoxidación tal como se ha definido anteriormente, caracterizado por emplear una cantidad catalítica de hexafluoroacetona.

El reactivo según la invención presenta igualmente la ventaja de permitir reacciones muy selectivas  
30 con excelentes rendimientos: particularmente permite epoxi-

1 dar selectivamente, y con muy buenos rendimientos, un sólo  
doble enlace en el caso de compuestos que contienen varios.  
Así, por ejemplo, si se epoxidan 5(10) 9(11) estradienos,  
se obtienen únicamente 5(10) epoxi estradienos con un ren-  
5 dimiento casi cuantitativo, mientras que por medio de reac-  
tivos de epoxidación usuales, como el ácido m-cloroperben-  
zoico, se obtienen mezclas de derivados 5(10) y 9(11) de  
epóxido (véase L.NEDELEC, Bull. Soc. Chim. 70, nº 7, 2548).

10 La invención tiene también por objeto una  
aplicación del reactivo según la invención, caracterizada  
por someter un compuesto orgánico cíclico, acíclico o poli-  
cíclico, que tiene al menos una insaturación etilénica, a  
la acción de dicho reactivo de epoxidación, y obtener así  
un compuesto epoxidado.

15 El reactivo según la invención permite epoxi-  
dar cualquier compuesto que contenga un doble enlace. Como  
compuestos lineales, se pueden citar el etileno y los  
compuestos etilénicos en general. Como compuestos monocí-  
clicos, se pueden citar particularmente todos los ciclos  
20 de cinco, seis o siete eslabones, por ejemplo el ciclohexa-  
no o incluso los derivados terpénicos. Como compuestos po-  
licíclicos, pueden citarse preferentemente los compuestos  
esteroides, y la invención tiene particularmente por objeto  
la aplicación del reactivo de la misma a la epoxidación de  
25 esteroides.

La invención tiene particularmente por objeto  
la aplicación caracterizada por hacer reaccionar el reac-  
tivo según la invención con un esteroide que lleva un gru-  
po cetol en posición 3 y una insaturación etilénica en 5(6),  
30 y obtener el esteroide correspondiente que lleva un grupo

1 cetal en posición 3 y un grupo epoxi en posición 5(6), en  
forma de una mezcla de isómeros  $5\alpha$ ,  $6\alpha$  y  $5\beta$ ,  $6\beta$ -epoxi-,  
que se separa, si se desea, en cada uno de sus isómeros.

5 La invención tiene igualmente por objeto la  
aplicación, caracterizada por hacer reaccionar el reactivo  
según la invención con un esteroide que contiene un grupo  
cetal en posición 3, y dos insaturaciones etilénicas en  
5(10) y 9(11), y obtener así un esteroide que lleva un gru  
10 po cetal en posición 3, una insaturación etilénica en 9(11),  
y un grupo epoxi en 5(10), en forma de una mezcla de isóme-  
ros  $5\alpha$  ( $10\alpha$ ) y  $5\beta$  ( $10\beta$ )-epoxi-, que se separa, si se de-  
sea, en cada uno de sus isómeros, o incluso la aplicación  
caracterizada por hacer reaccionar el reactivo según la in  
vención con un esteroide que contiene un grupo alcoholoxi  
15 en posición 3, y dos insaturaciones etilénicas en posición  
5(10) y 9(11), y obtener así un esteroide que lleva un gru  
po alcoholoxi en posición 3, una insaturación etilénica en  
9(11), y un grupo epoxi en 5(10), en forma de una mezcla  
de isómeros  $5(10\alpha)$ -epoxi- y  $5\beta(10\beta)$ -epoxi-, que se sepa  
20 ra, si se desea, en cada uno de sus isómeros.

En un modo de realización preferido de las  
aplicaciones del reactivo según la invención, se emplea he  
xacloroacetona en cantidad catalítica, se trabaja a una  
temperatura comprendida entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y  $30^{\circ}\text{C}$ , y preferible-  
25 mente entre  $-5^{\circ}$  y  $+5^{\circ}\text{C}$ , en el seno de un disolvente clora-  
do, como por ejemplo cloruro de metileno o cloroformo, y  
eventualmente en presencia de una base terciaria tal como  
la piridina.

Los isómeros obtenidos empleando el procedi-  
30 miento pueden separarse según los métodos usuales de cris

1 talización y cromatografía.

Naturalmente, la invención tiene especialmente por objeto las aplicaciones del reactivo según la invención descritas en los ejemplos siguientes, que ilustran la invención pero sin limitarla.

Ejemplo 1: 17,20,20,21-bis/metilen(bis-oxi)/5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -epoxi-3,3-(etilen-bis-oxi)-16 $\alpha$ -metil-pregnan-11-ona.

Se añaden en atmósfera de nitrógeno 1,5 g de 17,20,20,21-bis/metilen(bis-oxi)/3,3(etilen-bis-oxi)-16 $\alpha$ -metil-pregn-5-en-11-ona a 9 cc. de cloruro de metileno. Se enfría a 0°C la disolución obtenida y se añaden 0,06 cc. de hexacloroacetona, y después 0,15 cc. de agua oxigenada de 85%. Se agita a 20°C en atmósfera de nitrógeno durante 72 horas, se añaden de nuevo 0,06 cc. de hexacloroacetona y se mantiene de nuevo en agitación durante 24 horas. La mezcla de reacción se vierte en una disolución que comprende 30 cc. de una disolución de tiosulfato de sodio 0,5 M y 20 g de hielo. Se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se obtienen 1,7 g de un producto que se tritura con éter isopropílico y se seca. Se obtienen así 1,24 g del producto buscado que funde a 248°C.

Espectro de RMN (CDCl<sub>3</sub>)

H<sub>6</sub> a 169-172,5 Hz.

25 Ejemplo 2: 3,3-20,20-bis(etilen-bis-oxi)-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxi-16 $\alpha$ -metil-19-norpregna-9(11)-eno.

Se añaden 2 g de 3,3-20,20-bis(etilen-bis-oxi)-16 $\alpha$ -metil-19-norpregna-5(10)-9(11)-dieno a 9 cc. de cloruro de metileno que contienen trazas de piridina.

30 Se enfría la disolución a 0°C, se añaden

1 0,075 cc de hexacloroacetona, y después, con agitación,  
0,82 cc. de agua oxigenada del 30%. Al cabo de 24 horas a  
0°C, se vierte en una disolución con hielo de tiosulfato  
de sodio que contiene trazas de piridina, se extrae con  
5 cloruro de metileno, se lava la fase orgánica con ayuda de  
una disolución de tiosulfato de sodio, se seca y se concentra  
hasta sequedad.

Se obtienen 2,1 g del producto esperado.

Espectro de RMN (CDCl<sub>3</sub>)

10 1,04 a 1,12 ppm (16 $\alpha$ -metil), 1,32 ppm (-CH<sub>3</sub> en 21), 3,9  
ppm (cetales), 5,77 y 5,94 ppm (H en 11).

Ejemplo 3: 3,3-dimetoxi-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxi-estr-9(11)-en-17-ona

Se añaden 210 g de 3,3-dimetoxi-estra-5(10)-  
9(11)-dien-17-ona a 1050 cc. de cloruro de metileno que con  
15 tienen 1 cc. de piridina.

Se añaden 10,5 cc. de hexacloroacetona, y  
después 55 cc. de agua oxigenada del 50% a la disolución,  
después se agita durante 24 horas a +16°C y se vierte en  
una disolución acuosa de tiosulfato de sodio. Se extrae con  
20 cloruro de metileno, se lavan los extractos con agua, se  
seca y se concentra hasta sequedad. Se obtienen 246 g del  
producto esperado.

25

30

1

REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Un procedimiento de epoxidación, caracterizado porque consiste en emplear agua oxigenada en presencia de hexacloroacetona.

15

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por emplear una cantidad catalítica de hexacloroacetona.

20

3ª.- Un procedimiento de epoxidación según las reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado porque el compuesto a epoxidar es un compuesto orgánico acíclico, cíclico o policíclico que contiene al menos una insaturación etilénica.

25

4ª.- Un procedimiento de epoxidación según las reivindicaciones 1ª, 2ª ó 3ª, caracterizado porque el compuesto a epoxidar es un esteroide que contiene al menos una insaturación etilénica.

5ª.- Un procedimiento de epoxidación según las reivindicaciones 1ª, 2ª, 3ª ó 4ª, caracterizado porque el compuesto a epoxidar es un esteroide que contiene un grupo cetal en posición 3 y una insaturación etilénica en 5(6).

30

6ª.- Un procedimiento de epoxidación según las reivindicaciones 1ª, 2ª, 3ª ó 4ª, caracterizado porque

1 el compuesto a epoxidar es un esteroide que contiene un  
grupo cetol en posición 3 y dos insaturaciones etilénicas  
en 5(10) y 9(11).

5 7ª.- Un procedimiento de epoxidación según  
las reivindicaciones 1ª, 2ª, 3ª ó 4ª, caracterizado porque  
el compuesto a epoxidar es un esteroide que contiene un gru  
po alcoholoxi en posición 3, y dos insaturaciones etiléni-  
cas en 5(10) y 9(11).

10 8ª.- Un procedimiento según cualquiera de  
las reivindicaciones 3ª a 7ª, caracterizado porque se tra-  
baja a una temperatura comprendida entre -10°C y 30°C, y  
preferiblemente entre -5°C y +5°C.

15 9ª.- Un procedimiento según cualquiera de  
las reivindicaciones 3ª a 8ª, caracterizado por trabajar  
en el seno de un disolvente clorado, como por ejemplo clo-  
ruro de metileno o cloroformo.

10ª.- "UN PROCEDIMIENTO DE EPOXIDACION".

Tal y como se ha descrito en la Memoria que  
antecede, y para los fines que se han especificado.

20 Esta Memoria consta de nueve hojas escritas  
a máquina por una sola cara.

Madrid, 8 ABR. 1979  
P.A.

25 Fernando de Elzaburu  
Por Poder

30

30039 MLJ