

Optimización de la reacción de formación de enol éter de androstendiona

Mayra Reyes Moreno, Yoanna Ma. Alvarez Ginarte, José A. Ruiz García, Osmell Díaz Abín, Jhoany Acosta Esquijarosa, Ulises J. Jáuregui Haza

Centro de Química Farmacéutica. 200 y 21, Atabey, Playa. P.O.box 16042. Ciudad de la Habana, Cuba.
Teléfono: 271 7822; Fax: 33 6471; E. Mail: jaruiz@cqf.co.cu

Recibido: 4 de junio de 2002

Aceptado: 28 de octubre de 2002

Palabras clave: Androstendiona, éter de enol, ácido metanosulfónico, danazol.

Key words: Androstendione, enol ether, methanosulphonic acid, danazole.

RESUMEN: La búsqueda de adecuados grupos protectores de funciones carbonílicas ha sido de continua importancia en la química de esteroides. Los grupos carbonilos se protegen mediante la formación de cetales, tiocetales cíclicos y acíclicos, hemicetales, tiohemietales y enoléteres, que son estables en medio básico, siendo resistentes a la reducción con hidruros metálicos, con sodio en alcohol; en las reacciones de Grignard; en las oxidaciones de Oppenauer, con anhídrido crómico-piridina, y a tratamiento con agentes acilantes y deshidratantes en piridina. Sin embargo, son regenerados fácilmente a la cetona correspondiente en medio ácido. En este trabajo se realizó un diseño factorial 2^3 central compuesto, para optimizar la reacción de protección del grupo carbonilo de la posición 3 de la molécula de androstendiona con formación del enoléter. A partir de los resultados del diseño experimental se encontró un modelo que describe el proceso de forma adecuada. El modelo ajustó con un coeficiente de correlación de 0,9971 y un error medio absoluto de 4,18 %. Para las condiciones óptimas, manteniendo como restricción los límites del estudio de cada parámetro, la conversión fue de 99 %. Los resultados fueron corroborados a través del estudio de las superficies de respuestas y las curvas de isolíneas demostrando, en todos los casos, la existencia de la zona óptima cerca del centro del diseño aplicado. Finalmente, se muestran los resultados de la sustitución del ácido p-toluensulfónico por el ácido metanosulfónico, obteniéndose mayores rendimientos con este último, logrando un ahorro adicional en el costo de materias primas.

ABSTRACT: The search for suitable protecting groups of carbonyl and hydroxyl functions has been of continuous importance in steroid chemistry. Carbonyl groups are protected by formation of cyclic or acyclic ketals and thioketals, hemithioketals, enol ethers and thioenol ethers and are stable in basic medium. They are resistant to reduction with metal hydrides and with sodium and alcohol; Grignard reactions; Oppenauer and chromic anhydride-pyridine oxidations and to treatment with acylating or dehydrating agents in pyridine. However, they are regenerated easily by acids to the corresponding ketone. In this work, the optimization of the carbonyl protection reaction of position 3 of androstendione molecule with enol ether formation has been accomplished using the composite central 2^3 factorial design. The model was adjusted with a correlation coefficient of 0,9971 and an absolute medium error of 4,18 %. For optimum conditions maintaining as restriction the study limits of each parameter, the

conversion was of 99 %. The results were by studying the response surfaces and the isolines curves, showing, in all cases, the existence of an optimum zone near to center of applied design. Finally, the substitution results of paratoluensulphonic acid by methanosulphonic acid are shown, giving higher yields of this reaction than previously reported, with additional savings on the cost of raw materials.

INTRODUCCIÓN

Los grupos carbonilos se protegen mediante la formación de cetales, tiocetales cíclicos y acíclicos, hemicetales, tiohemietales y enoléteres los cuales son estables en medio básico, siendo resistentes a la reducción con hidruros metálicos y con sodio en alcohol; en las reacciones de Grignard, en las oxidaciones de Oppenauer y con anhídrido crómico-piridina, así como con el tratamiento de agentes acilantes y deshidratantes en piridina. Sin embargo, son regenerados fácilmente a la cetona correspondiente en medio ácido. Los grupos protectores se forman generalmente por ataque nucleofílico sobre el átomo de carbono del grupo carbonilo y la velocidad de este proceso es determinada por factores estéricos y electrónicos asociados con la cetona.¹ En el caso de las cetonas esteroidales, los efectos estéricos son usualmente

más importantes, debido a la rigidez del esqueleto tetracíclico. La reacción de formación del enol éter de androstendiona es utilizada en la síntesis del danazol, un esteroide de amplio uso en el tratamiento de la endometriosis, la hipertrofia de los senos, el angiodema hereditario, la pubertad precoz y el síndrome premenstrual.² En dicha reacción, se utilizan como reaccionantes el etanol absoluto (EtOH), el trietilortoformiato (TEOF) y como catalizador el ácido paratoluensulfónico (PTS), reactivo muy higroscópico e inestable, con el cual se ha reportado un rendimiento de 83 %.³

En este trabajo se realizó la optimización de la reacción de formación de enol éter de androstendiona mediante el empleo de un diseño factorial 2³ central compuesto, para lo que además, se sustituye el PTS por el MSA. Las variables seleccionadas fueron: la cantidad de TEOF, en un intervalo de 0.568-1.02 mL, la cantidad de ácido metanosulfónico (MSA) entre 0.0018-0.0042 mL y por último, la cantidad de EtOH en el intervalo de 3.6 a 8.4 mL. Como resultado del diseño experimental realizado se obtuvo un modelo que relaciona las diferentes variables en estudio con el porcentaje de conversión de la reacción de formación del enol éter. De esta forma, se sustituyó el PTS por el MSA teniendo en cuenta que este último es más estable, de fácil medición y manipulación.

MATERIALES Y MÉTODOS

En la síntesis se empleó androstendiona (AD) con una

temperatura de fusión de 170-172 °C y rotación específica de +126 ° (c,1 CHCl₃), EtOH 99% (Riedel de Haen), TEOF 99% (Fluka) y MSA 98 % (Fluka).

El proceso de síntesis se controló por cromatografía de capa delgada, utilizando placas pre-elaboradas de gel de sílice GF 254 de la firma Merck, con 0,1 mm de espesor. El sistema de disolventes empleado fue tolueno:acetato de etilo (4:1). Las placas, después de corridas, fueron tratadas con una disolución acuosa de ácido sulfúrico 50% y reveladas con calentamiento a 105 °C por 5 minutos.

El contenido de AD sin reaccionar se cuantificó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en un cromatógrafo Lachrom Merck-Hitachi empleando una columna: Lichopher RP-18 (5 µm) (250 x 4 mm), con un flujo de 0,8 mL/min y una fase móvil de metanol : agua (65:35). El volumen de inyección fue de 10 µL.

Parte experimental

Obtención del enol éter de androstendiona

En un matraz de fondo redondo de una boca de 25 mL, provisto de agitador magnético se cargan el EtOH, el AD (en todos los casos 1 g) y el TEOF. Se agita 5 minutos. Transcurrido ese tiempo, a la suspensión se le adiciona el MSA. La reacción transcurre durante 30 minutos y se controla su avance por cromatografía en capa delgada. Posteriormente se neutraliza con piridina, se agita 5 minutos y luego

se enfría a 0 °C por espacio de 2 horas. Finalmente se filtra. El sólido obtenido se seca en estufa de vacío a temperatura ambiente y los líquidos madres son analizados por HPLC, para lo cual se llevan a un volumen constante de 25 mL con metanol. Se toma una alícuota de 0,02 mL, se lleva a un volumen constante de 2 mL con metanol y se inyecta en el cromatógrafo para cuantificar el contenido de AD que quedó sin reaccionar.

Optimización de la síntesis de enol éter de AD

Con vistas a estudiar la influencia de la cantidad de EtOH, de TEOF y de MSA, sobre el rendimiento de la reacción de obtención del enol éter de AD, se realizó un diseño experimental factorial 2³ central compuesto con dos réplicas en el centro del plano.⁴ Los valores máximos y mínimos seleccionados fueron establecidos de acuerdo con la experiencia obtenida en este tipo de reacciones con anterioridad.²

El porcentaje de conversión de AD en enol éter se determinó según la ecuación:

$$PT = (ADI - ADLM) / ADI \times 100$$

donde:

ADI: porcentaje de AD de partida (93%).

ADLM: porcentaje de AD sin reaccionar presente en los líquidos madres y cuantificado por HPLC.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La tabla 1 muestra los resultados del diseño experimental. Del estudio se observa que el porcentaje de conversión de la reacción alcanzó la media del 97,6 %, con un error de reproducibilidad del 2,3 %.

Tabla 1. Resultados del Diseño Experimental.

No.	TEOF (mL)	MSA (mL)	EtOH (mL)	PT (%)
1	0,568	0,0018	3,6	88,6
2	1,02	0,0018	3,6	93,0
3	0,568	0,0042	3,6	90,0
4	1,02	0,0042	3,6	86,6
5	0,568	0,0018	8,4	96,0
6	1,02	0,0018	8,4	81,5
7	0,568	0,0042	8,4	97,4

Tabla 1. (continuación)

8	1,02	0,0042	8,4	78,0
9	0,464	0,003	6	96,6
10	1,16	0,003	6	96,6
11	0,794	0,001	6	98,8
12	0,794	0,005	6	92,8
13	0,794	0,003	2	95,8
14	0,794	0,003	10	87,6
15	0,794	0,003	6	95,0
16	0,794	0,003	6	98,8
17	0,794	0,003	6	99,0

Además que, el porcentaje de conversión de la reacción de obtención del enoléter de AD fue mayor que el reportado con el PTS³ (83%), lo que justifica la sustitución. Por otra parte, y con el objetivo de confirmar la pureza del enoléter de AD, se determinó la temperatura de fusión del mismo la cual alcanzó un valor de (152-155) °C y coincide con la reportada en la literatura⁵ para una muestra pura. Con esto y con los análisis por cromatografía en dapa delgada, quedó demostrado que el cambio del catalizador no afecta la calidad del producto final. Sin embargo, un aumento en la cantidad de catalizador no favorece la reacción.

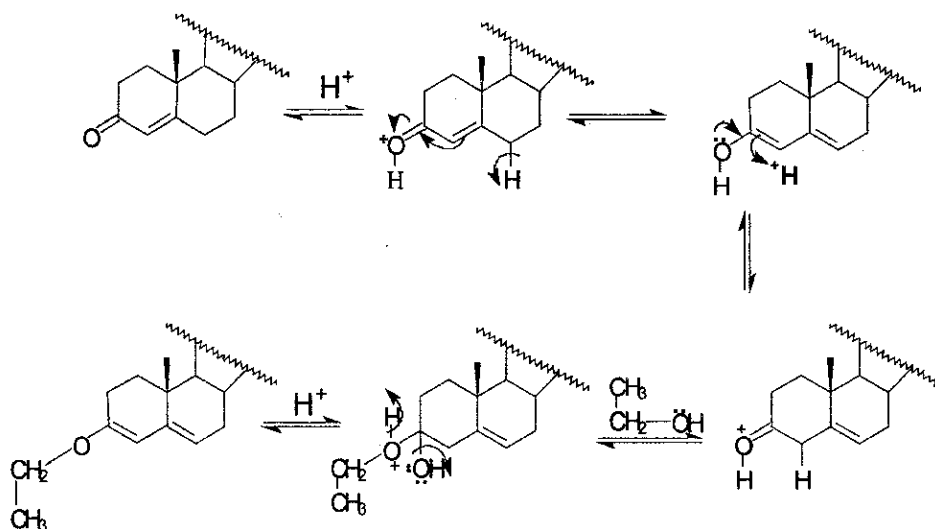


Fig 1. Mecanismo de formación del enoléter de Androstendiona.

Como se muestra en el mecanismo de la reacción (figura 1) la formación del enol éter de AD es un equilibrio que está influenciado por la cantidad catalítica de ácido. Si el medio ácido es muy fuerte por la

cantidad y/o concentración de ácido, el equilibrio se desplaza hacia la formación del producto de partida, por lo que es muy importante que dichas cantidades sean catalíticas. A partir de los resultados del diseño

experimental, se procedió a la búsqueda de un modelo estadístico que describiera el proceso de forma adecuada. El modelo encontrado fue de segundo orden y la ecuación que lo describe es la siguiente:

$$PT = 139.4TEOF + 15183.9MSA + 10.6EtOH - 93.1TEOF^2 - 2675400MSA^2 - 0.93EtOH^2$$

Para evaluar la significación de los coeficientes se utilizó el criterio de Student y para el ajuste del modelo, se empleó la prueba de Fisher con un 95% de confiabilidad.⁶

El modelo ajustó con un coeficiente de correlación de 0.9971 y un error medio absoluto de 4,18 %.

La ecuación de conversión del enoléter fue optimizada tomando como restricción los intervalos de estudio para cada variable (TEOF, MSA y EtOH). Las condiciones óptimas encontradas fueron: TEOF: 0.7484 mL; MSA: 0,0028 mL; ETOH; 5.7287 mL que corresponde a la relación molar siguiente:

0,0045: 0,0000431: 0,0984. El óptimo calculado a partir del modelo fue del 100 % de conversión.

Estos resultados fueron corroborados a través del estudio de las superficies de respuestas y las curvas de isolíneas (figuras 2 y 3) demostrando, en todos los casos, la existencia de la zona óptima cerca

del centro del diseño aplicado (ensayos 15-17, tabla 1). Al analizar las superficies de respuesta se observa que la zona del óptimo es estable en un amplio intervalo.

Otro elemento adicional que justifica la sustitución del PTS por el MSA es que éste último al emplearse en una menor cantidad (0,0044 g) con respecto al PTS (0,01 g) permite obtener un ahorro adicional en el costo de la materia prima. Por otra parte, como la toxicidad de ambos catalizadores resulta similar,⁷ la sustitución no crea un problema adicional desde el punto de vista ambiental ni regulatorio.

CONCLUSIONES

Se demostró que con el empleo de 0,794 mL de TEOF, 0,003 mL de

MSA y 6 mL de EtOH absoluto, para 1 g de AD, se logra un 98,9 % de conversión de Androstendiona en enol éter.

Se sustituye el PTS por el MSA, con lo que se obtiene un mayor rendimiento de la reacción.

El MSA se usa en una menor cantidad con respecto al PTS, lo cual permite obtener un ahorro adicional en el costo de la materia prima.

BIBLIOGRAFÍA

1. March J. *Advanced Organic Chemistry*. 4th Ed., John Wiley & Son, New York, 599, 1992.
2. *Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedie*. 2nd Ed., Vol. 1, 427, 1988.
3. Fried and Edwards. *Organic Reaction in Steroid Chemistry*. Vol. 2, Van Reinhold Company, New York, 375, 409, 1972.
4. Ajnazarova S.L., Kafarov V.V. *Metodi optimisatsi ekperimenta V Khimiches- koy Tekhnologii*, Vishaia Shkolaa, Moscow, 40, 1985.
5. *Steroid from Steraloids Catalog*. 9th Ed., Steraloids INC., Wilton NH (USA), 3, 1992.
6. Alpizar J, Iglesias M, *Introducción a la elaboración Matemática de los Resultados Experimentales*. Universidad de la Habana, 298, 1990.
7. *Merk Index*. 12th Ed., 1999.

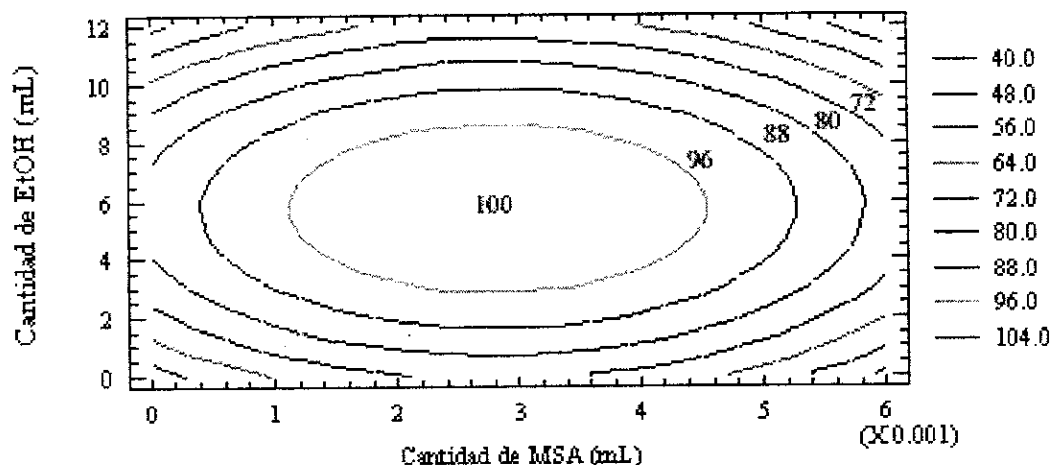


Figura 2. Variación del porcentaje de conversión del enol éter en función de la cantidad de MSA y EtOH para TEOF constante (0,794 mL)

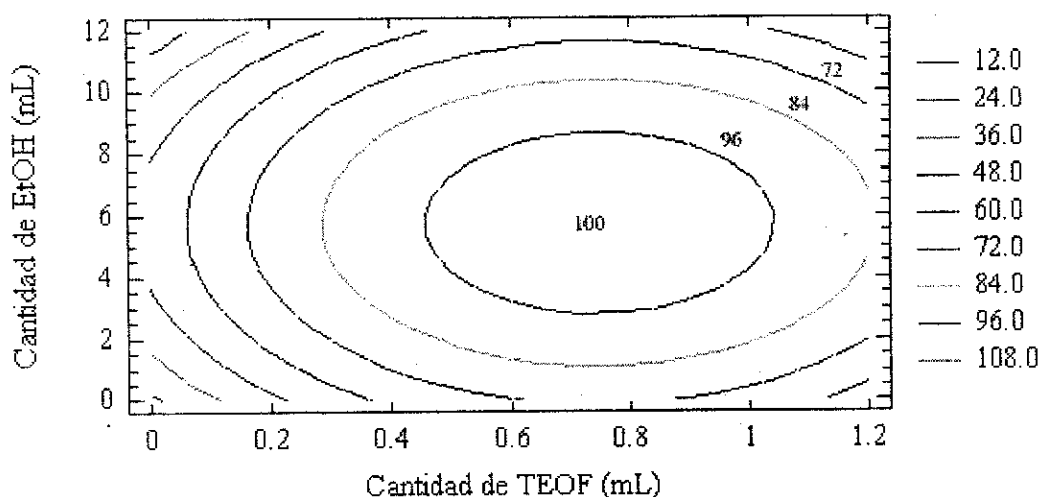


Figura 3. Variación del porcentaje de conversión del enol éter en función de la cantidad de TEOF y EtOH para MSA constante (0,003 mL)