





D.C. 1936



- 2 -

noles terciarios de la serie del ciclopentanopolihidroienantreno, los cuales en el átomo de carbono terciario que lleva un grupo hidroxilo, poseen un radical no saturado de hidrocarburo.

Se ha comprobado que estos carbinoles se obtienen haciendo reaccionar combinaciones de la serie del ciclopentanopolihidroienantreno que contienen grupos ceto, con combinaciones adecuadas organometálicas no saturadas y disociando en la forma conocida los productos formados en la transformación mediante la acción de medios hidrolizadores.

Como combinaciones de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno que contienen grupos ceto pueden servir por ejemplo las androstanolonas saturadas y no saturadas, como la androsterona, de-hidro-androsterona y sus diversos isómeros igualmente que las hormonas foliculares u otras análogas que contienen grupos ceto.

Como combinaciones organometálicas no saturadas se emplean preferentemente combinaciones orgánicas de magnesio no saturadas, como las que pueden obtenerse por ejemplo del magnesio y de los halogenuros del acetileno, del etileno, de sus homólogos y de sus productos de sustitución. Las combinaciones organometálicas se hacen actuar sobre la correspondiente cetona ya preparadas o se procede -especialmente en el caso de combinaciones organometálicas poco estables- de manera que los diversos participantes de la reacción -la cetona, el metal y el halogenuro de la sustancia orgánica no saturada- se hagan reaccionar al mismo tiempo entre sí.

Si se dispone de materiales de partida con grupos ceto, los cuales además contienen un grupo hidroxilo, entonces antes de realizar el presente procedimiento se puede reemplazar el grupo hidroxilo libre por otro grupo que fácilmente se vuelva a convertir en éste, por ejemplo por un grupo ester o éter.

Las siguientes fórmulas señaladas a título de ejemplo, habrán





constantemente acetileno. Agitando, revolviendo y pasando cons -  
tantemente acetileno se incorpora una disolución de 0,5 g. de  
acetato de androstenolona en 20 cm<sup>3</sup> de éter. Después de 3 días  
se trata la mezcla de reacción con agua de hielo, se acidula dé-  
bilmente con ácido sulfúrico diluido y se extrae con éter. Des-  
pués de secar y evaporar el éter se retira del residuo la cetona  
inalterada mediante semicarbazida y cristaliza en alcohol dilui-  
do el acetato de etinil-17--androstenodiol-3,17.

El punto de fusión del acetato del etinil-17-androstenodiol-  
3,17 es de 172°. La rotación es de  $[\alpha]_D^{20} = -112^\circ$ . Se obtienen  
unos 0,13 g. de acetato y además se recuperan unos 0,31 g. de  
semicarbazona del acetato de androstenolona. Por consiguiente el  
rendimiento es de 40 %.

Cuando el residuo oleaginoso no cristaliza espontáneamente,  
se recomienda preparar con él mediante nitrato de plata la com-  
binación argéntica poco soluble y separarla y luego con ácido  
clorhídrico volver a descomponerla y hacerla que cristalice.

#### Ejemplo 2

3 g. de bromuro de acetileno-dimagnésico en 50 cm<sup>3</sup> de éter  
se hacen reaccionar como en el ejemplo 1 con 0,7 g. de acetato  
de androstenolona. En su ulterior elaboración se obtiene de me-  
tanol diluido el acetato del di-(3,17-di-oxi-)androstenilaceti-  
leno.

El punto de fusión es de 256° y el rendimiento de unos 50%.

#### Ejemplo 3

0,5 g. de cinta de magnesio limpia con esmeril se secan y  
se atacan en frío con 5 cm<sup>3</sup> de éter absoluto y 0,5 cm<sup>3</sup> de bromuro  
de alilo (punto de solidificación 70,71°) y después se separar



26 AGO



- 5 -

el líquido se tratan con 10 cm<sup>3</sup> de eter y en el espacio de 75 minutos gota a gota con una disolución de 1 g. de acetato de dehidroandrosterona y 1,5 cm<sup>3</sup> de bromuro de alilo en 11 cm<sup>3</sup> de éter. Durante la reacción se agita enérgicamente y cada 20 minutos se agrega un poco de nuevo magnesio para reemplazar los residuos en-  
vuelto. En las condiciones indicadas la transformación se realiza sin caldeo exterior. Después de hervir media hora la disolución de la reacción, se separa por destilación el eter y se descompone el residuo con hielo y ácido clorhídrico al 10%. El precipitado originado de alilandrostenodiol, después de separado por filtración y lavado con agua, se redissuelve en acetona y finalmente en éster acético. Con un rendimiento de 88% se obtienen pequeños cristales de forma de agujas. Punto de fusión 151° (sin corrección).

#### Ejemplo 4

0,7 g. de magnesio , 4,6 g. de bromobenzol y 50 cm<sup>3</sup> de éter se calientan a bullición durante 30 horas y haciendo pasar constantemente acetileno, como se ha indicado en el ejemplo 1. Agitando y revolviendo y haciendo pasar constantemente acetileno se agrega una disolución de 0,5 g. de estranol-3-ona-17 en 20 cm<sup>3</sup> de éter. Con una elaboración análoga a la del ejemplo 1 se obtiene como producto definitivo el etinil-17-estradiol-3,17.

A una disolución de 10 g. de bromuro de acetileno-monomagnésico en 100 cm<sup>3</sup> de éter se agrega otra de 3 g. de acetil androsterona en 20 cm<sup>3</sup> de eter. Se calienta largamente a ebullición la mezcla de reacción, se la deja reposar luego otras 24 horas y la disolución se vierte en ácido sulfúrico diluido y enfriado con hielo. Después la mezcla de reacción se extrae con éter y este se evapora después de secar. Mediante disolución de semicarbocida se separan del residuo recogido en alcohol pequeñas cantidades del material de partida, se vierte la disolución en agua y se extrae con éter. El residuo



26 AGO



- 6 -

que queda después de evaporar, recristalizado en metanol diluido, proporciona el acetato del etinil-17-androstenodiol-3,17.

N O T A  
=====

5 El presente certificado de adición comprende las siguientes reivindicaciones:

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 135.929, caracterizadas porque combinaciones de la serie ciclopentanopolihidrofenantreno que llevan grupos ceto se hacen reaccionar con combinaciones organometálicas no saturadas y los  
10 productos formados de la reacción se disocian en la forma conocida mediante la acción de hidrolizadores.

2.- Mejoras según lo reivindicado en el punto 1, caracterizadas porque como combinación que lleva grupos ceto se emplea el androstenol-3-ona-17.

15 3.- Mejoras según lo reivindicado en los puntos 1 y 2, caracterizadas porque como combinación organometálica no saturada se emplea halogenuro de etinilmagnesio.

4.- Mejoras según lo reivindicado en los puntos 1 y 2, caracterizadas porque como combinación organometálica no saturada se  
20 emplea halogenuro de vinalmagnesio.

5. Mejoras según lo reivindicado en los puntos 3 y 4, caracterizadas porque como halogenuros se emplean los correspondientes bromuros.

6.- Mejoras según lo reivindicado en los puntos 1 a 5, caracterizadas porque un grupo hidróxilo existente en el material de partida que contiene grupos ceto, se transforma en un grupo que puede volver a convertirse en el grupo hidroxilo.

7.- Mejoras según lo reivindicado en los puntos 1 a 6, caracterizadas porque la combinación organometálica no saturada se hace actuar en estado naciente sobre el material de partida que contiene grupos ceto.



8.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 135.929.- Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva.

Consta esta memoria de siete hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, á 21 de Diciembre de 1936.