

F - 19.467

408-E



209015

259015

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

E S P A Ñ A

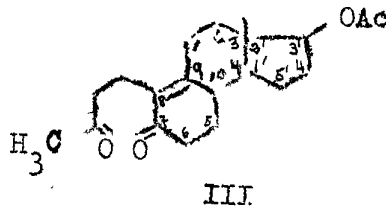
por VEINTE años

a nombre de LES LABORATOIRES FRANCAIS DE CHIMIOETHERAPIE, entidad francesa, establecida en 35 Boulevard des Invalides, Paris, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL CICLOPENTANONAFTALENO"

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados de ciclopentanonaftaleno y los nuevos productos así obtenidos.

Más particularmente, tiene por objeto un procedimiento de preparación de compuestos  $\Delta^{8,9}$  3-metil 7-ceto 8-(3"-ceto... til) 3,4-/3'-aciloxi ciclopentano (2',1')/octahidronaftaleno, de fórmula III



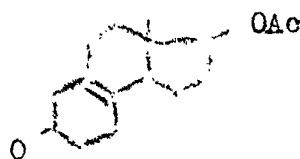


250015

en la cual Ac representa el radical acilo.

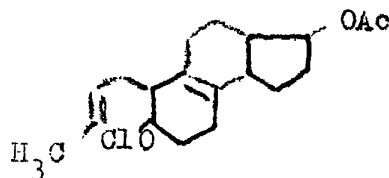
Estos nuevos derivados ciclopentanonaftalénicos son productos intermediarios útiles para la síntesis de esteroides y de compuestos análogos. Así, por ejemplo, después de reducción del enlace etilénico 8-(9), por condensación intramolecular entre el carbonilo en posición 7 y el metilo terminal de la cadena lateral, se puede llegar a los diferentes esteres de la 19-nor-testosterona.

El procedimiento de preparación de compuestos de fórmula III, objeto de la invención, consiste esencialmente en condensar los compuestos  $\Delta^{9,10}$  3-metil 7-ceto 3,4/3'-aciloxi ciclo-pentano (2', 1')/octahidronaftalénicos, de fórmula I:



I

en la cual Ac representa un radical acilo, con el 1,3-dicloro-2-buteno en presencia de un agente alcalino de condensación, tratar los compuestos  $\Delta^{9,10}$  3-metil 7-ceto 8-(3"-cloro 2"-acetil) 3,4/3'-aciloxi ciclo-pentano (2', 1')/octahidronaftalénicos resultantes de fórmula II:



II



59015

en la cual Ac tiene la misma significación citada anteriormente por agentes de hidrólisis, para obtener los compuestos III buscados.

Los compuestos I de partida se obtienen de acuerdo con el procedimiento descrito en la solicitud de patente francesa titulada: "Procedimiento de preparación de nuevos compuestos ciclo-pentanonaftalénicos y productos así obtenidos" del 12 de Febrero de 1959.

Un modo particularmente ventajoso de ejecución del procedimiento de la invención consiste en emplear como éster del compuesto de partida I, el benzoato, pero pueden utilizarse, sin apartarse por ello del marco de la invención, otros ésteres, tales como el acetato, el trimetilacetato, el propionato, el ciclo-pentilpropionato, el fenilpropionato, el 4,4-dimetilpentanoato, el 10-undecenoato, el hexahidrobenczoato, etc.

Como agentes de condensación, se emplean preferiblemente el ter-amilato de sodio, el etilato de sodio o bien el trifenilmetil sodio. La hidrólisis se efectúa con rendimientos elevados por los ácidos minerales fuertes, tales como el ácido sulfúrico.

Los compuestos III se consideran por la presente invención a título de productos industriales nuevos, pero la invención se extiende, naturalmente, a los productos intermedios, de fórmula II, empleados en el presente procedimiento.

El ejemplo siguiente, no limitativo, permitirá comprender mejor la invención.

Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo: Preparación del  $\Delta^{8,9}$  3-metil 7-ceto 8(3"-cetobutyl) 3,4/3'-benzoxi ciclo-pentano (2', 1')/octahidronaftaleno, III, Ac = benzodilo



a) Condensación

259015

Se disuelven 649 mgrs. de compuesto I, con Ac = benzoilo, en 13, cc. de tolueno anhidro.

5 El compuesto I se obtiene según el procedimiento descrito en la solicitud de patente francesa titulada: "Procedimiento de preparación de nuevos compuestos ciclopentanonaftalénicos y productos así obtenidos", del 12 de Febrero de 1959. Según este procedimiento, se prepara el compuesto I por hidrólisis mediante  
10 ácido oxálico del  $\Delta^{6-7, 9-10}$  3-metil 7-metoxi 3,4/3'-benzoxi ciclopentano (2', 1') hexahidro naftaleno.

La solución del compuesto I, calentada a 70° con agitación y atmósfera de nitrógeno, se adiciona con 1,2 cc. de una solución toluénica de ter-amilato de sodio 1,68 N. Se forma un  
15 precipitado amarillo; se agregan 250 mgrs. de 1,3-dicloro 2-buteno en 7 cc. de tolueno anhidro. El precipitado desaparece rápidamente; se continúa el calentamiento durante media hora. Después de enfriar, se añaden 10 cc. de éter y 10 cc. de agua, se decanta, se extrae la fase acuosa con éter, después se reúnen  
20 y se secan las fases etéreas. Por destilación en vacío, se aíslan de la fase orgánica 800 mgrs. de un aceite amarillo constituido por el producto de condensación II, Ac=benzoilo, bruto. El producto se cromatografía sobre el gel de sílice y se eluye con cloruro de metileno de porcentaje creciente de acetona (0,2% a 5 %). La fracción correspondiente a la mezcla con 0,4 % de  
25 acetona representa 41 % del producto de condensación. Es muy soluble en alcohol, éter, acetona, benceno y cloroformo, insoluble en agua. Espectro U. V.: max. 230 m $\mu$ ,  $E_{1\text{cm.}}^{1\%}$  = 380; inflexión 272 m $\mu$ ,  $E_{1\text{cm.}}^{1\%}$  = 35; max. 280,5 m $\mu$ ,  $E_{1\text{cm.}}^{1\%}$  = 27,5; max. 302 m $\mu$ ,  $E_{1\text{cm.}}^{1\%}$  = 10,7.

No está descrito en la bibliografía.

b) Hidrólisis



Se trituran 249 mgrs. de compuesto II, Ac = benzoílo, en 1 cc. de ácido sulfúrico concentrado ( $d = 1,84$ ); se produce un desprendimiento de ácido clorhídrico. Se agita durante 20 minutos se agrega a continuación algunos cc. de cloruro de metileno y después bicarbonato sódico hasta que termina el desprendimiento de gas. Se obtiene 228 mgrs. (o sea 96 %) de una goma parda que se cromatografía sobre gel de sílice. Por elución con cloruro de metileno al 3% de acetona, se obtienen 115 mgrs. (o sea, 48,2%) de producto III, Ac = benzoílo. Se recoge en 3 volúmenes de etanol al 80% y se obtienen 89 mgrs. (o sea, 77%) de cristales blancos en forma de plaquitas, p. de f. =  $98^{\circ}$ . El producto puro funde a  $99^{\circ}$ ; es muy soluble en alcohol, acetona, benceno y cloroforno, menos soluble en éter e insoluble en agua. Espectro U. V. max.  $237 \text{ m}\mu$ ,  $E_{1\%}^{1\text{cm.}} = 557$ , inflexión  $250 \text{ m}\mu$ ;  $E_{1\%}^{1\text{cm.}} = 445$ , inflexión  $280 \text{ m}\mu$ ,  $E_{1\%}^{1\text{cm.}} = 27$ .

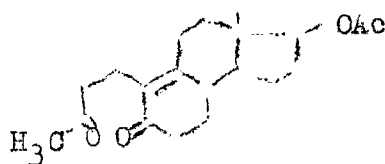
Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Francia el día 18 de Junio de 1959, bajo el número PV. 797392 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto Ley sobre Propiedad Industrial.

#### N O T A

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

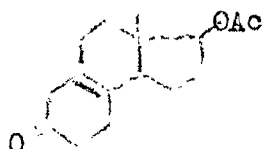
1<sup>a</sup>. - Un procedimiento de preparación de compuestos  $\Delta^{8,9}$  3-metil 7-ceto 8(3"-ceto-butil) 3,4/3'-aciloxi ciclopentano (2', 1')/octahidronaftalénicos, de fórmula



253015

5 representando Ac aquí y en lo que sigue, un radical acilo, caracterizado porque se condensan los compuestos  $\Delta^{9,10}$  3-metil-7-ceto 3,4/3'-aciloxi ciclopentano (2', 1')/ octahidronaftalénicos de fórmula:

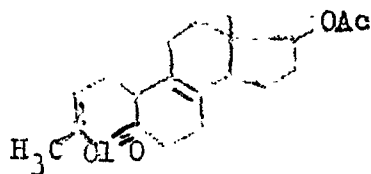
10



15

con el 1,3-dicloro 2-buteno en presencia de un agente alcalino de condensación y se someten los compuestos  $\Delta^{9,10}$  3-metil-7-ceto 8-(3"-cloro 2"-butenil) 3,4/ 3'-aciloxi ciclopentano (2', 1')/octahidronaftalénicos resultantes, de fórmula:

20



a la acción de los agentes de hidrólisis para obtener los compuestos buscados.

25

2º. - Un procedimiento como se ha descrito arriba, caracterizado porque el agente de condensación es el ter-amilato de sodio en un carburo bencónico.

3º. - Un procedimiento según los puntos anteriores, en



259015

racterizado porque el agente de condensación es el etilato de sodio en etanol.

5

49. - Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque el agente de condensación es el trifenilmetil sodio en éter.

50. - Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque la hidrólisis se efectúa por medio de un ácido mineral fuerte.

10

60. - Un procedimiento de preparación de nuevos derivados del ciclopentanonaftaleno.

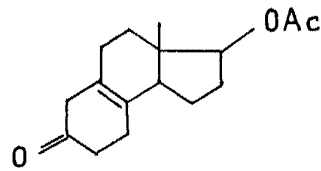
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y para los fines que se han especificado.

15

La presente Memoria consta de siete hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

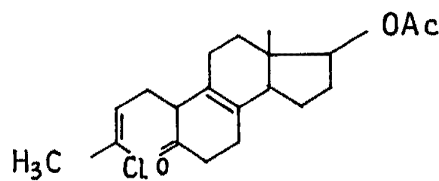
Madrid, 17 de Mayo

P. A.

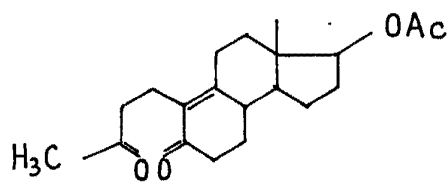


I

259015



II



III

Handwritten signature or initials.