



274888

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

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DIENICOS AROMATICOS POLICICLICOS", a favor de DON HERCHEL SMITH, de nacionalidad británica, domiciliado en 500 Chestnut Lane, WAYNE, Condado de Delaware, Pensilvania (Estados Unidos de América).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

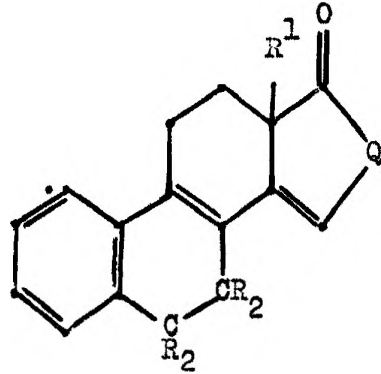
Este invento se refiere a un procedimiento para preparar intermediarios esteróides que son compuestos diénicos aromáticos policíclicos.

- La patente belga N° 600,244 revela una nueva vía para la síntesis total de los esteróides y describe procedimientos para preparar intermediarios en la síntesis que son cetonas diénicas tetracíclicas, de estructura
- 5.



274888

5.



10.

en que cada grupo R es hidrógeno o un sustituyente orgánico,

$R^1$  es un grupo alquilo,

Q es un grupo metileno o etileno y

15.

el grupo o-fenileno lleva uno o más sustituyentes.

Se ha comprobado que estas cetonas diénicas tetracíclicas son difíciles de purificar, y a menos que se obtengan en estado de gran pureza, son relativamente inestables; pero ahora se ha descubierto que se las puede convertir

20.

facilmente en derivados de mayor estabilidad, que son también útiles como intermediarios en la síntesis de los esteroides.

Se ha descubierto además que por conversión de las cetonas diénicas en sus derivados pueden obtenerse compuestos dotados de propiedades terapéuticas insospechadas, que

25.

los hacen valiosos para el tratamiento de los estados hiperlipémicos. Se sabe desde hace muchos años que la enfermedad de la aterosclerosis está asociada con una gran concentración de colesterol en la sangre. Es posible reducir la concentración de colesterol sanguíneo por la administración

30.

de estrógenos a los pacientes ateroscleróticos, pero solo a costa de feminizarlos. En consecuencia, se han realizado hasta hoy día muchos intentos por parte de los investigado-



274888

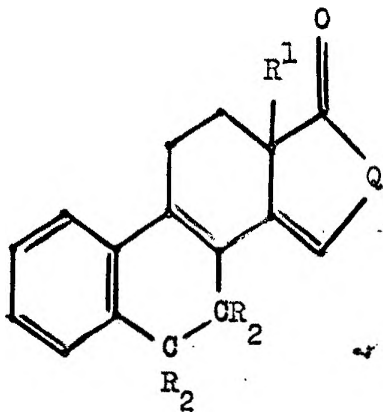
res para hallar substancias parecidas a los estrógenos que tengan una mayor proporción de propiedades reductoras del colesterol sanguíneo respecto a las propiedades feminizantes que la que tienen los estrógenos naturales y que, por consiguiente, ofrezcan alguna promesa en el tratamiento de la aterosclerosis sin efectos secundarios feminizantes.

5. Se ha descubierto que por medio del invento que aqui se expone pueden prepararse compuestos dotados de una mayor proporción (o, como se suele decir, separación) de estas propiedades: en un compuesto de este tipo, que se describe más adelante, esta proporción (basada en la comparación con la estrona) es de 34 a 1 y el compuesto puede administrarse a los pacientes a niveles de dosificación que reducen manifiestamente la concentración del colesterol en la sangre sin efectos secundarios feminizantes de ninguna clase.
- 10.
- 15.

Un procedimiento de este invento es para preparar un compuesto diénico aromático policíclico, caracterizado por el hecho de que una cetona diénica aromática policíclica, de estructura

20.

25.



30.



274888

en que cada grupo R es hidrógeno o un substituyente orgánico,

$R^1$  es un grupo alquilo,

Q es un grupo metileno o etileno y

5. el grupo o-fenileno puede estar substituido,

se modifica por conversión de su grupo carbonilo a grupo hidroximetileno o a un grupo que sea derivado de un grupo carbonilo o grupo hidroximetileno o sea convertible en un

10. grupo carbonilo o un grupo hidroximetileno.

En un procedimiento de esta índole, la cetona diénica se reduce selectivamente al carbinol correspondiente (provisto de un grupo hidroximetileno), por ejemplo por medio de hidruro bórico o hidruro de litio/aluminio.

15. El carbinol obtenido por esa reducción puede a continuación esterificarse con un ácido, un anhídrido de ácido o un haluro de ácido, si se desea, por ejemplo, el radical esterificante puede ser el de un ácido orgánico, en especial un ácido carboxílico tal como el ácido acético, el

20. propiónico o el benzóico. Así, el grupo hidroximetileno se acila a grupo aciloximetileno, del que puede volverse a formar, por hidrólisis, el grupo hidroximetileno. Un grupo hidroximetileno no esterificado puede a su vez reconvertirse en grupo carbonilo por oxidación, verbigracia con

25. ácido crómico.

En otro procedimiento de este invento, la cetona diénica se cataliza, por ejemplo mediante calentamiento de la cetona diénica con un catalizador ácido y un alcohol catalizante, por ejemplo etanol o metanol, o un glicol, por

30. ejemplo etilenglicol, propilen-1,3-glicol o 2,2-dimetilpro-



270003

pilen-1,3-glicol. El grupo carbonilo se convierte así en grupo dialcoximetileno o alquilendioximetileno, a partir del cual puede regenerarse el grupo carbonilo por hidrólisis con ácido o por reacción con cloruro de hidrógeno anhidro.

5. Cuando la diena cetónica que sirve de material de partida se prepara por la doble reacción de ciclodeshidratación, catalizada con ácido, de una tricetona dicíclica, descrita en la patente belga N° 600,244, la doble ciclodeshidratación puede efectuarse seguida por cetalización sin aislamiento de la cetona diénica, simplemente añadiendo el alcohol cetalizante a la mezcla reaccional y efectuando la cetalización.
- 10.

El grupo  $R^1$ , que constituye el sustituyente angular en la posición 13 en un esteroide, puede estar saturado o insaturado y de preferencia tiene menos de 10, o en términos generales menos de 20, átomos de carbono; puede ser por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, alilo, n-butilo, isobutilo, but-2-enilo, 2-metilprop-2-enilo o cetilo. Es muy apropiado un grupo alquilo de menos de 5 átomos de carbono. El grupo alquilo es de preferencia un grupo hidrocarburo, pero también puede ser un grupo sustituido por otros grupos apropiados.

- 15.
- 20.
- 25.
- Quando un grupo R, o ambos grupos R, de un grupo  $CR_2$  es un sustituyente orgánico, tal como metilo o etilo u otro grupo alquilo de menos de 5 átomos de carbono, los compuestos son intermediarios para esteroides con grupos 6-alquilo y 7-alquilo u otros sustituyentes orgánicos. De preferencia, cada grupo R es hidrógeno.

- 30.
- Q es de preferencia un grupo metileno carente de sustituyentes  $-CH_2-$ , de modo que forma parte de un



274888

anillo ciclopenténico; los compuestos producidos son entonces intermediarios para esteróides y sus análogos y homólogos provistos de un anillo D-ciclopentánico. Cuando Q es un grupo etileno carente de substituyente  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , forma parte de un anillo ciclohexénico y los compuestos producidos son intermediarios para D-homoesteróides y sus análogos y homólogos.

5. De preferencia, el grupo o-fenileno lleva únicamente un substituyente más, y éste se halla en la posición meta respecto al grupo  $\text{CR}_2$  y en la posición para respecto a la otra posición formando parte del anillo adyacente, es decir, en la posición 3 según la numeración de los esteróides. De preferencia, este substituyente es uno que en substitución aromática electrofílica activa un anillo aromático y tiene predominantemente dirección orto y para.
10. Este substituyente es de conveniencia un grupo hidroxilo, aciloxi (por ejemplo acetoxi), alcoxi (por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, butoxi u otros grupos con menos de 5 átomos de carbono), amino, acilamino, monoalquilamino o dialquilamino (por ejemplo dietilamino).
15. 20.

La preparación de materiales de partida apropiados para un procedimiento de este invento está descrita en la patente belga n° 600,244.

25. Los productos de este invento pueden convertirse en compuestos 8-iso-esteróides por hidrogenación empleando un catalizador de paladio para saturar ambas ligaduras etilénicas.

30. Los productos de este invento tienen un átomo asimétrico de carbono en la posición 13 y en consecuencia la síntesis los produce en formas estereoisoméricas en que

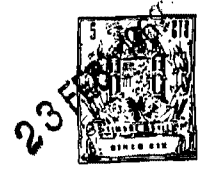


274888

- los enantiómeros 13alfa y 13beta están presentes en cantidades equivalentes. Desde luego, la actividad terapéutica puede estar más manifiesta en un enantiómero que en el otro, y se presume que, de acuerdo con la actividad de los esteroides naturales, la actividad de un racemato se debe en mayor o menor grado al compuesto 13beta. Cuando el compuesto es un compuesto 17-hidroxi o 17-aciloxi, un segundo centro asimétrico está presente en la posición 17: presumiblemente, la reducción con hidruro bórico de una 17-cetona introduce el grupo hidroxi cis en el grupo de la posición 13.

Actividad hipocolesterolémica

- Como se ha dicho antes, el invento proporciona compuestos que tienen propiedades para reducir el colesterol en la sangre y que presentan una separación de estas propiedades y las propiedades estrogénicas. El procedimiento ensayo empleado para examinar estas propiedades fue el siguiente:
- Machos de rata adultos (de 190 a 200 g de peso) se inyectan diariamente, durante 9 días, con varias dosis del compuesto corriente (estrona) o del compuesto en examen, disueltas en aceite de maíz. En la autopsia, al 10º día, se anotan los pesos del cuerpo y de los testículos y se analizan muestras de la sangre para determinar el colesterol. La potencialidad se estima luego comparando dosis que rebajan el peso de los testículos en 10% aproximadamente, del valor de control de unos 3 g a un valor de ensayo de aproximadamente 2,7 g.



774388

En la aplicación de esta prueba, las dosis varían de 3 a 3000 miligramos y la cantidad de aceite de maiz usada fue normalmente de 0,1 cc, pero se aumentó cuando fue necesario para lograr a solución.

- 5. Otra prueba de las propiedades estrogénicas se efectuó por un ensayo convencional de crecimiento uterino, como describe Edgren, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1956, 92, 569-71, en la que los compuestos se comparan al nivel de dosificación estimado para producir el doble del peso del útero en los ratones tratados con el compuesto disuelto
- 10. en 0,3 cc de aceite de maiz y administrado en inyecciones diarias de 0,1 cc por día durante 3 días, con autopsia al 4° día.

- 15. Los resultados fueron los siguientes. El nivel de colesterol en la sangre, en las ratas de control, fue de 50 a 60 mg/100 cc. N<sub>1</sub> expresa el número de grupos de 5 ratas ensayadas, y N<sub>2</sub> el número de grupos de 8 ratones ensayados.

20.	Escala de dosificación ensayada	Colesterol en la sangre	Feminización	Prueba del crecimiento uterino en el ratón
N <sub>1</sub>	Mg.	Dosis para reducción de 30% del colesterol en la sangre	Dosis para reducción del 10% en el peso de los testículos	Potencia
25.		Mg.	Mg.	N <sub>2</sub> Potencia
		%	%	%



272338

Estrona (como testigo)

26 3-3000 1000 100 100 100 7 100

5. Eter 3-metilico de (+)-8,14-bisdehidro-13-cetil-18-norestradiol

2 300-1000 1000 100 >1000 Inactivo 1 0,01

10. 17-etilencetal del eter 3-metilico de (+)-8,14-bisdehidro-estrona

2 1000-3000 2000 50 >3000 Inactivo 3 0,1

15. 17-etilencetal del eter 3-metilico de (+)-8,14-bisdehidro-18-homo-estrona

21 10-3000 1200 85 aprox. 2,5 12 0,0074  
4000

20. 17-etilencetal del eter 3-metilico de (+)-8,14-bisdehidro-13-n-propil-18-norestrona

4 300-3000 3000 30 aprox. 4000 2,5 no ensayada

25.

Se ve que, con los criterios adoptados, el compuesto 18-homocetálico manifiesta en la rata una proporción de colesterol en la sangre, respecto a las propiedades feminizantes, de 34:1.

30.



274888

En estudios de toxicidad aguda, se administró a ratones, tanto por vía oral como por vía intraperitoneal 17-etilencetal del éter 3-metilico de  $(\pm)$ -8,14-bisdehidro-18-homo-estrone, en cantidades hasta 5 g/kg, y no se observó ningún comportamiento insólito, manteniéndose vivos todos los ratones 14 días después de la administración. En estudios de toxicidad sub-aguda, se alimentaron grupo de 10 ratas machos y 10 ratas hembras con una dieta que contenía 0,005% o 0,01% del mismo compuesto, durante 6 semanas; todos los animales sobrevivieron a este período y no se observaron en la autopsia cambios de significado toxicológico, tanto en el aspecto histopatológico como en el aspecto hematológico.

El 17-etilencetal del éter 3-metilico de  $(\pm)$ -8,14-bisdehidro-18-homoestrone se ha administrado oralmente a varones y hembras con hiperlipemia esencial, hipercolesterolemia esencial, hipercolesterolemia postmenopáusica e infarto postmiocárdico con elevado colesterol en el suero, a dosis diarias de 5 mg del compuesto activo formulado en cápsulas.

La administración por períodos de 6 a 8 semanas dió por resultado en cada caso una disminución de la concentración de colesterol en la sangre: no se observaron efectos adversos, en particular no se observó actividad estrogénica ni anorexia. En algunos casos, la disminución de la concentración de colesterol en la sangre fue de 30 a 40%.

Este invento se ilustra con los ejemplos que siguen, en los cuales las temperaturas están anotadas en grados centígrados, los datos de absorción infrarroja (IR) se refieren a las posiciones de máxima dadas en  $\text{cm}^{-1}$ , y los datos de absorción ultravioleta (UV) se refieren a las posi-



274888

ciones de máxima dadas en milimicras, con cifras entre paréntesis que denotan los coeficientes de extinción molecular a esas longitudes de onda.

EJEMPLO 1.

5. Eter metílico de ( $\pm$ )-8,14-bisdehidro-estrona (6,8 g) en etanol (300 cc) se añadió a una solución de hidru-  
ro de boro sódico (4,2 g) en etanol (200 cc). Se agitó la  
mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se  
10. la hirvió en reflujo durante 45 minutos. Después de enfriar  
y acidificar con ácido acético l-n, se eliminó la mayor  
parte del disolvente bajo presión reducida y se extrajo la  
mezcla con éter. El extracto etéreo, lavado y secado, se  
evaporó y el residuo (6,7 g) se destiló bajo presión redu-  
cida (temperatura del baño, 240°/0,0003 mm), con lo que se  
15. obtuvo éter 3-metílico de ( $\pm$ )-8,14-bisdehidro-estradiol,  
en forma de un aceite amarillo pálido (4,9 g); UV: 310  
(19,800); IR: (disco KBr) mostró una banda debida al hidro-  
xilo (2980).

20.

EJEMPLO 2.

- Eter metílico de ( $\pm$ )-8,14-bisdehidro-18-homo-  
-estrona (8 g) en etanol (200 cc) se trató con una solución  
de hidruro de boro sódico (1,4 g) en etanol (120 cc) y se  
25. agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas.  
Luego se añadió ácido acético acuoso al 50% (40 cc) y se  
evaporó la mezcla hasta sequedad bajo presión reducida. Se  
añadió agua (300 cc) al residuo y se extrajo la mezcla con  
éter. Los extractos lavados y secados se evaporaron y el  
30. aceite residual se destiló a 170-210° (temperatura del baño)/  
/0,0003 mm, con lo que se obtuvo éter 3-metílico de ( $\pm$ )-8,14-



277 338

23 FEB

-bisdehidro-18-homo-estradiol (6,8 g); UV: 310 (24,700);  
(Hallado: C, 80,8; H, 8,4;  $C_{20}H_{24}O_2$  requiere C, 81,0;  
H, 8,2%).

5. E J E M P L O 3.

10. A una solución de éter metílico de ( $\pm$ )-8,14-  
-bisdehidro-13-cetil-18-norestrona (2,45 g) en etanol (65 cc)  
se añadió una solución de hidruro de boro sódico (0,775 g)  
en etanol (65 cc) y se agitó la mezcla a temperatura ambien-  
te durante 30 minutos, se la hirvió en reflujo luego durante  
3 horas y por último se la enfrió. El tratamiento con  
ácido acético acuoso y el acabado como en el ejemplo 2,  
dieron una goma de color rojo oscuro (2,2 g) que se recogió  
en una mezcla de volúmenes iguales de benceno y petróleo  
ligero y se pasó por una columna de tierra de batán activa-  
da (160 g); la elución con benceno, seguida por la evapora-  
ción del eluato, dieron éter 3-metílico de ( $\pm$ )-8,14-bisdehidro-  
-13-cetil-18-norestradiol, en forma de una goma amarilla  
(1,2 g); UV: 310 (25,000); IR: 3330 (hidroxilo), ninguna  
banda en la región 1700-50; (Hallado: C, 82,95; H, 10,85;  
20.  $C_{34}H_{52}O_2$  requiere C, 82,85; H, 10,65%).

E J E M P L O 4.

25. A éter 3-metílico de ( $\pm$ )-8,14-bisdehidro-18-homo-  
-estradiol (0,45 g) en piridina (2,5 cc) a 0°, se añadió  
anhídrido acético (2,5 cc). Se dejó reposar la mezcla a  
temperatura ambiente durante 18 horas y luego se descompuso  
el exceso de anhídrido con hielo y agua. El producto se  
extrajo con éter y los extractos, lavados y secados, se  
30. evaporaron, dejando un residuo cristalino rojo (0,37 g) que



274882

23/

- evaporaron, dejando un residuo cristalino rojo (0,37 g) que se recristalizó en metanol y luego en una mezcla de metanol y éter, con lo que se obtuvo 17-acetato del éter 3-metilico de ( $\pm$ )-8,14-bisdehidro-18-homo-estradiol, en forma de cristales de color rosa pálido y de punto de fusión 89-90°; UV: 312 (33,800); IR: 1735, 1145, 1035.
- 5.

E J E M P L O 5.

- ..... Ester metílico de ( $\pm$ )-8,14-bisdehidro-estrona
10. (5,0 g) en benceno (560 cc) que contenía etilenglicol (50 cc) y ácido toluen-p-sulfónico anhídrico (del monohidrato, 1,6 g) se hirvió en reflujo durante 19 horas empleando un colector Dean and Stark para eliminar el agua formada. La mezcla enfriada se lavó para eliminar el ácido, se secó y
15. se evaporó el disolvente para obtener una goma de color rosa; la cristalización de la goma en etanol dió 17-etilence-tal del éter 3-metilico de ( $\pm$ )-8,14-bisdehidro-estrona (4,7 g), de punto de fusión 94-97°. La destilación en alto vacío de una muestra del cetil y la recristalización del
20. destilado en etanol dieron una material de punto de fusión 93-95,5°; UV: 310 (31,000); IR: ninguna banda en la región de 1700-50; (Hallado: C, 77,7; H, 7,2;  $C_{21}H_{24}O_3$  requiere C, 77,8; H, 7,5%).

25. E J E M P L O 6.

- ..... Eter metílico de ( $\pm$ )-8,14-bisdehidro-estrona
- (3,0 g) en benceno (550 cc) que contenía propan-1,3-diol (50 cc) y ácido toluen-p-sulfónico anhídrico (del monohidrato, 0,96 g) se hirvió en reflujo durante 19 horas empleando un
30. colector Dean and Stark. El aislamiento del producto dió



274888

23F

- un material que, recristalizado en metanol, dió 17-propilencetal del éter 3-metílico de (+)-8,14-bisdehidro-estrona (0,85 g), de punto de fusión 127-137°; una porción se sublimó a 110° /10<sup>-3</sup> mm, para dar el cetal purificado, de
5. punto de fusión, 136-141°; UV: 310' (27,900); IR: ninguna banda en 1700-50; (Hallado: C, 78,0; H, 7,7; C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> requiere C, 78,1; H, 7,7%).

E J E M P L O 7.

10. ----- Éter metílico de (+)-8,14-bisdehidro-estrona (3,0 g) en benceno (560 cc) que contenía 2,2-dimetilpropan-1,3-diol (10,4 g) y ácido toluen-p-sulfónico anhidro (del monohidrato, 0,96 g) se hirvió en reflujo durante
15. 19 horas empleando un colector Dean and Stark. El aislamiento del producto dió un material que se recristalizó en metanol que contenía una pequeña proporción de acetona, con lo que se obtuvo 17-(dimetilpropilen)-cetal del éter
20. 3-metílico de (+)-8,14-bisdehidro-estrona (2,44 g), de punto de fusión 115-117°; UV: 311 (29,900); IR: ninguna banda en 1700-50; (Hallado: C, 78,5; H, 8,4; C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> requiere C, 78,65; H, 8,25%).

E J E M P L O 8.

25. ----- Éter metílico de (+)-8,14-bisdehidro-D-homo-estrona (0,3 g) en benceno (20 cc) que contenía etilenglicol (1 cc) y ácido toluen-p-sulfónico anhidro (0,05 g) se hirvió en reflujo durante 18 horas empleando un colector Dean and Stark. El aislamiento del producto dió una goma
30. que se disolvió en benceno (2 cc) y la solución se lavó a través de alúmina (25 g) con petróleo ligero que contenía 20% de benceno.



274888

5. La evaporación del disolvente dió un sólido que se recristalizó en petróleo ligero que contenía un poco de éter, y se obtuvo el 17-etilencetal del éter 3-metilico de (+)-8,14-bisdehidro-D-homo-estrone (0,145 g), de punto de fusión 123-126°; UV: 311 (24,000); IR: ninguna absorción de cetona.

E J E M P L O 9.

10. Una solución de 2-etil-2-(6'-m-metoxifenil-3'-oxohexil)-1,3-ciclopentandiona (3,8 g) en benceno (25 cc) se añadió a una mezcla de ácido toluen-p-sulfónico anhídrido (1 g) y benceno (50 cc) y la mezcla se hirvió en reflujo durante 1 hora empleando un colector Dean and Stark. Luego se añadieron etilenglicol (26 cc) y benceno (150 cc) y se prosiguió la ebullición durante 20 horas. El producto enfriado se lavó para eliminar el ácido, se secó y se evaporó. El tratamiento del aceite residual con una mezcla de éter (30 cc) y de hexano (10 cc) indujo la cristalización, y el producto cristalino fue separado por filtración y destilado (temperatura del baño, 190°/0,0002 mm). La cristalización del destilado en etanol (20 cc) dió el 17-etilencetal del éter 3-metilico de (+)-8,14-bisdehidro-18-homo-estrone (0,9 g), de punto de fusión 127°; UV: 312 (31,200); IR: ninguna banda en 1700-50; (Hallado: C, 78,0; H, 7,75;  $C_{22}H_{26}O_3$  requiere C, 78,05; H, 7,75%).
- 15.
- 20.
- 25.

E J E M P L O 10.

20. Una solución de 2-etil-2-(6'-m-metoxifenil-3'-oxohexil)-1,3-ciclopentandiona (11,4 g) en benceno seco (150 cc) se añadió a una mezcla de ácido toluen-p-sulfónico





274088

E J E M P L O 12.

- Se hirvió en reflujo durante 18 horas éter metílico de (+)-8,14-bisdehidro-18-homo-estróna (3,0 g) en benceno (600 cc) que contenía 2,2-dimetilpropan-1,3-diol (10,4 g) y ácido toluen-p-sulfónico anhídrico (del monohidrato, 0,96 g) y se aisló el producto como antes. La cristalización del producto en metanol que contenía una pequeña proporción de acetona dió el 17-(dimetilpropileno)-cetal del éter 3-metílico de (+)-8,14-bisdehidro-18-homo-estróna (2,13 g), de punto de fusión 97-100°; UV: 311 (29,400); IR: ninguna banda en 1700-50; (Hallado: C, 78,7; H, 8,6;  $C_{25}H_{32}O_3$  requiere C, 78,9; H, 8,5%).

E J E M P L O 13.

- En benceno (500 cc) con ácido toluen-p-sulfónico anhídrico (del monohidrato, 1,6 g) y etilenglicol (50 cc) se hirvió durante 19 horas, empleando un colector Dean and Stark, éter metílico de (+)-8,14-bisdehidro-18-nor-13-n-propil-estróna (punto de fusión, 82-84°; 5,0 g). Se separó la capa de etilenglicol, se lavó la capa bencénica para eximirla de ácido; se la secó y se la evaporó; el residuo se cristalizó en metanol y luego en una mezcla de metanol (30 cc) y acetato de etilo (5 cc) con tratamiento mediante carbón de vegetal; el producto (2,6 g) se recristalizó en una mezcla de acetona (5 cc) y metanol (25 cc), con lo que se obtuvo el 17-etilencetal del éter 3-metílico de (+)-8,14-bisdehidro-18-nor-13-n-propil-estróna (2,3 g), de punto de fusión 106-108°; UV: 310 (29,200); IR: ninguna banda en la región de 1700-1750; (Hallado: C, 78,4; H, 7,7;  $C_{23}H_{28}O_3$  requiere C, 78,4; H, 8,0%).



274883

2377

E J E M P L O 14.

- Se agitó durante 1 1/2 horas, a temperatura ambiente, una solución de 2-n-propil-2-(6'-m-metoxifenil-3'-oxohexil)-ciclopentan-1,3-diona (10,0 g) en benceno (460 cc) que
5. contenía ácido toluen-p-sulfónico anhidro (del monohidrato, 12,6 g), se añadió etilen-glicol (68 cc) y se hirvió la mezcla en reflujo durante 19 horas empleando un colector Dean and Stark. Luego se separó la capa etilenglicólica, se lavó la capa bencénica para eliminar el ácido, se la secó
10. y se evaporó el benceno; el residuo se destiló, con lo que obtuvo una goma, de punto de ebullición,  $170-230^{\circ}/10^{-4}$  mm, que fue cristalizada en una mezcla de acetona (10 cc) y metanol (40 cc), con lo que se obtuvo el 17-etilencetal del éster 3-metílico de (+)-8,14-bisdehidro-18-nor-13-n-propil-
15. -estrona (4,2 g), de punto de fusión 104-106°.

E J E M P L O 15.

- Se efectuó una reacción como la del ejemplo 13, pero empleando la correspondiente triona, provista de un
20. grupo 2-n-butilo (10,0 g). El aislamiento del producto de la forma que antes dió, a la evaporación, una goma que cristalizó en metanol que contenía una pequeña proporción de acetona, con lo que se obtuvo un material (1,8 g) de punto de fusión 85-90°, con IR que mostraba impureza cetónica. Se
25. eliminó la cetona por calentamiento con piridina y un poco de clorhidrato de hidroxilamina, eliminación de la piridina por evaporación, dilución con benceno y cromatografía sobre alúmina neutra. La elución con benceno y la recristalización en metanol dió 17-etilencetal de éster 3-metílico de
30. (+)-8,14-bisdehidro-2-n-butil-18-nor-estrona (0,8 g), de

274888



23 FEB

punto de fusión 94-97°; UV: 311 (28,700); IR: ninguna banda en 1700-1750; (Hallado: C, 78,8; H, 8,0;  $C_{24}H_{30}O_3$  requiere C, 78,65; H, 8,25%).

5. EJEMPLO 16.

A una mezcla de ácido toluen-p-sulfónico anhidro (del monohidrato, 2,5 g), etilenglicol (25 cc) y benceno (150 cc) se añadió una solución de éter metílico de (+)-8,14-bisdehidro-12-cetil-18-norestrona (2,5 g) en benceno (50 cc).

10. La mezcla se hirvió en reflujo durante 14 horas y el producto enfriado se lavó para eliminar el ácido, se secó y se evaporó. La goma resultante se recogió en benceno y se pasó por tierra de batán activada, para eliminar las impurezas. Los vestigios de material cetónico se eliminaron calentando el producto evaporado, durante 30 minutos, con una pequeña cantidad de piridina y de clorhidrato de hidroxilamina, seguido por dilución con benceno (20 cc) y filtración por tierra de batán activada. La evaporación del disolvente dió luego el 17-etilencetal del éter 3-metílico de
15. (+)-8,14-bisdehidro-13-cetil-18-norestrona (2,2 g), en forma de una goma incolora; UV: 310 (26,400); IR: ninguna banda en 1700-1750, (Hallado: C, 81,12; H, 10,1;  $C_{36}H_{54}O_3$  requiere C, 80,85; H, 10,1%).
- 20.

= . =



274333

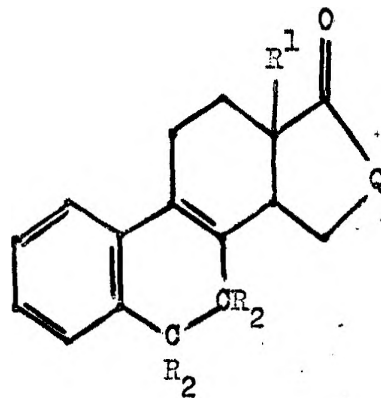
231

N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente inglesa N° prov. 6864/61 del 24 de febrero de 1.961.

5. 1. Procedimiento para la preparación de compuestos diénicos aromáticos policíclicos, que se caracteriza por el hecho de que una cetona diénica aromática policíclica, de estructura

10.



15.

20.

en que cada grupo R es hidrógeno o un sustituyente orgánico,

$R^1$  es un grupo alquilo,

Q es un grupo metileno o etileno y

el grupo o-fenileno puede estar substituido,

25.

se modifica por conversión de su grupo carbonilo en un grupo hidroximetileno o un grupo que sea un derivado de un



274888

237

grupo carbonilo o un grupo hidroximetileno o convertible en un grupo carbonilo o hidroximetileno.

5. 2. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el grupo carbonilo se reduce selectivamente al grupo hidroximetileno correspondiente.
10. 3. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que la reducción se efectúa con un hidruro bórico.
10. 4. Procedimiento en conformidad con lo definido en las reivindicaciones 2 o 3, caracterizado por el hecho de que el grupo hidroximetileno se acila subsiguientemente.
15. 5. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se cataliza el grupo carbonilo.
15. 6. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que la cetalización se efectúa calentando la cetona con un glicol y un catalizador ácido.
20. 7. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 6, caracterizado por el hecho de que el glicol es etilenglicol.
25. 8. Procedimiento en conformidad con lo definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que cada grupo R es hidrógeno y Q es un grupo  $-\text{OH}_2-$ .
25. 9. Procedimiento en conformidad con lo definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que  $\text{R}^1$  es un grupo metilo o etilo.
30. 10. Procedimiento en conformidad con lo definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado