

CASE X-30-Sp.



288360

288360

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA GONADIENONA",
a favor del Dr. HERCHEL SMITH, de nacionalidad británica,
domiciliado en 500 Chestnut Lane, Wayne, Delaware County,
Pennsylvania, U.S.A.

- . -

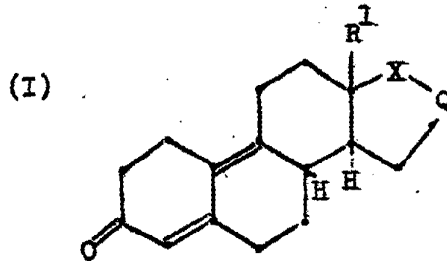
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a procedimientos para
preparar gona-4,9-dien-3-onas.

Un procedimiento de este invento es el proce-
dimiento para preparar una gonadienona que se caracteriza
5. por tener la estructura (I)



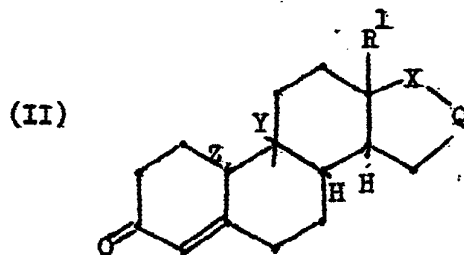
288360



donde

R^I es un grupo n-alquílico de 1 a 4 átomos de carbono; X es un grupo carbonílico, hidroximetilénico, alquilendioximetilénico, aciloximetilénico o alquilhidroximetilénico y Q es un grupo metilénico o etilénico; siendo X un grupo aciloximetilénico superior, cuando R^I es un grupo metílico y Q un grupo metilénico, y siendo X un grupo alquilhidroximetilénico saturado cuando R^I es un grupo propílico,

10. procedimiento en el que un compuesto de la estructura (II)



donde

R^I , X y Q tienen el significado expuesto antes y uno de los símbolos Y y Z es bromo, cloro o un grupo hidroxil- mientras el otro símbolo es hidrógeno,

15.



288360

se convierte por deshidrohalogenación o deshidrogenación para formar un enlace 9,10-etilénico.

- La expresión "grupo alquílico" tal como se usa en términos generales en esta descripción, incluye los grupos alquílicos tanto substituidos como insubstituidos. Así pues, un grupo alquílico puede ser un grupo de cadena recta o ramificada, con o sin substituyente. R^1 es de preferencia un grupo metílico, etílico o n-propílico. Cuando X es un grupo alquilhidroximetilénico, el grupo alquílico puede ser un grupo alquílico saturado o insaturado (salvo cuando R^1 es n-propilo, en cuyo caso el grupo alquílico de X está saturado), por ejemplo un grupo metílico, etílico, etilínico, n-propílico, isopropílico, l-propínico o n-butílico; de preferencia, este grupo alquílico contiene menos de 5 átomos de carbono. Cuando X es un grupo alquilendioximetilénico, es de preferencia un grupo etilendioximetilénico, cuando X es un grupo aciloximetilénico, es de preferencia un grupo aciloximetilénico superior, o sea uno derivado de un grupo acílico con 6 átomos de carbono por lo menos; grupos particularmente aptos son los grupos n-decanílico, n-undecenílico, beta-ciclopentilpropionílico y beta-fenilpropionílico.

Algunos compuestos particularmente valiosos de este invento son los siguientes:

- D-homo-estra-4,9-dien-3,17a-diona,
25. D-homo-estra-4,9-dien-17a⁶-ol-3-ona,
13beta-etilgona-4,9-dien-17beta-ol-3-ona,
17beta-(3'-fenilpropionoxi)-esta-4,9-dien-3-ona,
13beta-etil-17beta-(3'-fenilpropionoxi)-gona-4,9-dien-3-ona



288360

17alfa-metil-13beta-n-propilgona-4,9-dien-17beta-ol-3-ona,
13beta,17alfa-dietilgona-4,9-dien-17beta-ol-3-ona,
13beta-17alfa-dietil-D-homogona-4,9-dien-17beta-ol-3-ona.

5. En un procedimiento de este tipo el material de
partida es un compuesto de estructura II en el que Y es un
átomo de hidrógeno 9alfa y Z es un átomo de bromo 10beta,
y se procede a la deshidrobromación. Esta deshidrobromación
puede efectuarse dejando el compuesto de bromo en reposo
con una base piridínica. Las condiciones suaves para la
10. deshidrobromación son particularmente importantes con el fin
de reducir al mínimo la cantidad de productos secundarios
fenólicos formados. La reacción de deshidrobromación se
desarrolla de preferencia a temperatura de 20 a 30°C, por
lo que es conveniente efectuarla a temperatura ambiente. El
15. curso de la reacción de deshidrobromación puede seguir-se
convenientemente examinando los espectros de absorción ultra-
violeta del producto.

En la práctica es conveniente formar el compuesto
10beta-bromo in situ a partir de la correspondiente 5alfa,10be-
20. ta-dibromogonan-3-ona, que a su vez puede formarse in situ por
adición de bromo al enlace etilénico en la correspondiente
gon-5(10)-en-3-ona. Un reactivo eficaz para esta bromación es
el bromhidrato del perbromuro de piridina, y la bromación pue -
de realizarse simplemente disolviendo la gon-5(10)-en-3-ona
25. en piridina y añadiendo el reactivo bromador. Esta bromación
se efectua de preferencia a 0°C o menos, particularmente si
el compuesto 5,10-dibromo debe aislarse. Una vez terminada
la bromación, se procede a la deshidrobromación simplemente
calentando la mezcla reaccional, y luego ya puede aislarse



288360

del producto de la reacción la gona-4,9-dien-3-ona- deseada. El compuesto dibromo intermediario, y en muchos casos el compuesto monobromo, puede aislarse antes de su ulterior deshidrobromación, si se desea. Otros agentes de bromación

5. que pueden usarse incluyen el propio bromo líquido y el perbromuro de bromuro de feniltrimetilamonio, y la bromación puede realizarse en otros disolventes, por ejemplo en tetracloruro de carbono. Otras bases piridínicas que pueden usarse para la etapa de deshidrobromación son las piridinas substituidas, tales como las picolinas. De manera análoga.
10. puede prepararse y convertirse un material de partida 5,10-dicloro pasando el compuesto 10-cloro.

- En una segunda variante del procedimiento principal que aquí se ha descrito, el material de partida es un
15. compuesto de estructura (II) en el que Y es un grupo hidroxilo y Z es un átomo de hidrógeno, y la deshidrogenación se efectúa, en la práctica, con ayuda de un catalizador apropiado. La deshidrogenación puede llevarse a cabo por calentamiento suave del compuesto 9-hidroxilo en solución con un ácido orgánico sulfónico, por ejemplo ácido p-toluensulfónico, o con
20. una cantidad catalítica de yodo; disolventes apropiados son el benceno y el tolueno.

- Cuando un producto del procedimiento anterior es un producto de estructura (I) en el que X es un grupo
25. hidroximetilénico y se requiere un compuesto correspondiente en el que X sea un grupo carbonílico, este último compuesto se obtiene por oxidación subsiguiente. Esta oxidación puede efectuarse con ácido crómico o por medio de un reactivo Oppenauer, tal como el isopropóxido de aluminio. Cuando



288360

- un producto es un producto en el que X es un grupo carbonílico y se requiere el compuesto correspondiente en el que X sea un grupo hidroximetilénico, este último compuesto se obtiene por reducción selectiva; para esto se emplea un
5. agente reductor selectivo que reduzca el grupo 17-ceto, por ejemplo un hidruro bórico, Cuando un producto es un producto en el que X es un grupo alquilendioximetilénico y se requiere el compuesto correspondiente en el que X sea un grupo carbonílico, este último producto se obtiene por hidrólisis en las condiciones ácidas necesarias para eliminar un
10. grupo cetálico. Cuando un producto es un producto en el que X es un grupo hidroximetilénico y se requiere el compuesto correspondiente en el que X sea un grupo aciloximetilénico, este último compuesto se obtiene por esterificación con un
15. agente acilante. La esterificación puede realizarse con cualquier agente acilante apropiado, por ejemplo un anhídrido de ácido, un haluro de acilo o el éster del ácido acilante con un alcohol inferior; los reactivos se juntan en un medio disolvente apropiado y se aplica calor si es preciso.
20. En el producto de una síntesis total que no incluya una etapa de resolución, los compuestos de este invento se obtendrían en forma de racematos de los enantiómeros 13beta y 13alfa.
25. La preparación de los materiales de partida para el procedimiento de bromación referido antes está descrita en las patentes españolas Nº 281.667, núm. 281.669 y núm. 281.760, y en la patentes belgas Nº 608.370 y Case X-29-B. La preparación de los materiales de partida de otros tipos se ilustra en los ejemplos que se exponen más adelante.



288360

Los compuestos de este invento sicon la estructura (I) antes indicada son útiles como agentes farmacéuticos con propiedades anabólicas, progestativas u otras valiosas propiedades hormonales esteroideas; muchos son activos por admi-

5. nistración oral, o constituyen intermediarios para dichos agentes farmacéuticos por procedimientos interconvertidores de hidrólisis, esterificación, oxidación, o reducción en la posición 17.

Asi, la (+)-D-homo-estra-4,9-dien-3,17a-diona y la
10. (+)-D-homo-estra-4,9-dien-17a-ol-3-ona son ambas buenos agentes anabólicos, que muestran una separación favorable de la actividad anabólica y la androgénica y constituyen intermediarios uno para otro. Otros buenos agentes anabólicos son la (+)-13beta-etilgona-4,9-dien-17beta-ol-3-ona,
15. la (+)-17alfa-metil-13beta-n-propilgona-4,9-dien-17beta-ol-3-ona y la (+)-13beta,17alfa-dietil-D-homogona-4,9-dien-17beta-ol-3-ona. La (+)-13beta,17alfa-dietilgona-4,9-dien-17beta-ol-3-ona es un agente anabólico y antiestrogénico muy potente, que muestra buena separación de la propie-
20. dad anabólica y la androgénica y que se ha comprobado desarrolla su actividad anabólica en los seres humanos. La (+)-13beta-etil-17beta-(3'-fenilpropionoxi)-gona-4,9-dien-3-ona es un agente anabólico de acción prolongada, mas potente que el correspondiente compuesto 13-metilico. La (+)-13beta-etil-
25. -17alfa-etinilgona-4,9-dien-17beta-ol-3-ona es un poderosos agente progestativo y antiestrogénico.

El invento se ilustra con los ejemplos que siguen, en los cuales las temperaturas se expresan en °C, los datos de absorción infrarroja (IR) se refieren a las posiciones de máxima dadas en cm^{-1} y los datos de absorción ultravioleta
30.



288360

(UV) se refieren a las posiciones de máxima dadas en milimicras, con cifras entre paréntesis para denotar los coeficientes de extinción molecular a estas longitudes de ondas.

EJEMPLO 1.

5. Se agitó a temperatura, bajo nitrógeno y durante $1\frac{1}{2}$ horas, (+)-D-homo-3-metoxi-estra-2,5-(10)-dien-17a)-ol-(punto de fusión, $149-53^{\circ}$; 4 g) en metanol (200 cc) que contenía agua (70 cc), alcohol isopropílico (40 cc) y dihidrato de ácido oxálico (5g). Luego se filtró la mezcla,
10. se añadió el filtrado a salmuera y se extrajo con éter, la evaporación de los extractos lavados y secados dio una goma, que cristalizó por trituración con acetato de etilo. La reocrystalización en acetato de etilo dio la (+)-D-homo-estra-5(10)-en-17a)-ol-3-ona (2,8 g), de punto de fusión $105-110^{\circ}$
15. La 5(10)-en-3-ona (2,8-) se añadió agitando a bromhidrato de perbromuro de piridina (3,2 g) en piridina (80 cc) y se prosiguió la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente y luego durante 30 minutos en baño de vapor. La mezcla enfriada se vertió en agua (750 cc) y se extrajo
20. con éter; los extractos lavados y secados se evaporaron y el residuo se reocrystalizó en acetato de etilo, con los que se obtuvo la (+)-D-homo-estra-4,9-dien-17a)-ol-3-ona (0,65 g) de punto de fusión $136-138,5^{\circ}$; UV: 310 (20,850).

EJEMPLO 2.

25. Se añadió (+)-13beta-etil-3-metoxigona-2,5(10)-dien-17-ona (1,3G) en forma de una lechada en dioxano (6 cc) a metanol (100 cc) que contenía dihidrato de ácido oxálico (1,9 g) y agua (20 cc), y se agitó la mezcla hasta



288330

- obtener una solución límpida y luego 10 minutos más. Se añadió agua, se recogió el producto por medio de éter y se la recrystalizó en una mezcla de acetato de etilo y éter, lo que dió (\pm)-13beta-etilgon-5(10)-en-3,17-diona (0,9 g) de punto de fusión 120-126^o. Una muestra analítica preparada por ulterior recrystalización, presentó un punto de fusión de 127-128^o; UV: ninguna absorción selectiva en la región de 200!300 (Hallado: C, 79,7; H, 9,15. $C_{19}H_{26}O_2$ requiere C, 79,9; H, 9,15%).
- 5.
10. Se añadió agitando y bajo nitrógeno, bromhidrato de perbromuro de piridina (1,5 g) a (\pm)-13beta-etilgon-5(10)-en-3,17-diona (1,5 g) en piridina (50 cc); luego se agitó la mezcla durante 10 minutos a temperatura ambiente, seguido por 20 minutos en un baño de vapor, Se enfrió la mezcla y la se añadió a ácido clorhídrico 2-n (300 cc) y hielo triturado (100 g) y se recogió al producto con una mezcla de éter y benceno. La evaporización del disolvente dió un residuo que fue recrystalizado en acetato de etilo, lo que dió (\pm)-18-bromo-estra-4,9-dien-3,17-diona (0,85 g), de punto de fusión 126-128^o; UV 303 (20,200); IR 1733, 1645, 1597 1575, (Hallado: C, 80,3; H, 8,4; $C_{19}H_{26}O_2$ requiere C, 80,3; H, 9,45%).
- 15.
- 15.

E J E M P L O 3.

25. Se agitó (\pm)-13beta-etil-3-metoxigona-2,5-(10)-dien-17beta-ol (27,9 g) con una mezcla de metanol (2 litros), agua (385 cc) y dihidrato de ácido oxálico (37,0 g) durante 1½ horas y a temperatura ambiente, con lo que la mezcla se volvió homogénea, Se añadió agua, se recogió el producto



238330

por medio de una mezcla de éter y benceno y se le recrystalizó en acetato de etilo, lo que dió (+)-13beta-etilgon-5(10)-en-17beta-ol-3-ona (18,8 g), de punto de fusión 144-148°, aumentado hasta 147-149°, por ulterior recrystalización.

5. La (+)-13beta-etilgon-5(10)-en-17beta-ol-3-ona (2,16 g) en piridina (7,5 cc) se añadió a bromhidrato de perbromuro de piridina (2,4-g) en piridina (22,5 cc). Se agitó la mezcla bajo nitrógeno durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se la calentó a 100° durante 30 minutos mas. La mezcla enfriada se añadió a ácido clorhídrico 2-n y hielo triturado, y se recogió el producto en una mezcla de éter y benceno, la eliminación del disolvente de los extractos lavados y secados y la recrystalización del residuo en éter dieron (+)-13beta-etilgona-4,9-dien-17beta-ol-3-ona
10. (1,55 g), de punto de fusión 147-148°. Una muestra analítica obtenida por ulterior recrystalización a partir de una mezcla de acetato de etilo y benceno presentó un punto de fusión de 152-154,5°; UV: 303 (19,200); IR: 3400, 1640, 1612, 1578; (Hallado C, 79,8; H, 9,3; $C_{19}H_{26}O_2$ requiere C, 79,7; H, 9,15%).
- 15.
- 20.

E J E M P L O 4.

- Se añadió (+)-13beta-17alfa-dietilgon-5(10)-en-17beta-ol-3-ona (15,8 g) en piridina (75 cc) a bromhidrato de perbromuro de piridina (17 g) en piridina (75 cc) y la reacción y el aislamiento del producto se efectuaron como en el ejemplo precedente. La recrystalización del residuo a partir de una mezcla de éter y hexano dió (+)-13beta,17alfa-dietilgona-4,9-dien-17beta-ol-3-ona (11,1 g), de punto de
- 25.



288360

5. fusión 119-121°. Una muestra analítica obtenida por ulterior recristalización en acetato de etilo presentó un punto de fusión de 121-122°; UV: 307 (21,200); IR: 3410, 1650, 1600, 1572; (Hallado: C, 80,3; H, 9,4; $C_{21}H_{30}O$ requiere C, 80,2; H, 9,6%).

EJEMPLO 5.

10. Se añadió (+)-13beta-etil-17beta-etinilgon-5(10)-en-17beta-ol-3-ona (0,68 g) en piridina (5cc) a bromhidrato de perbromuro de piridina (0,7 g) en piridina (7,5 cc) y la reacción y el aislamiento del producto se efectuaron como en el Ejemplo 3. La recristalización del residuo en éter dió (+)-13beta-etil-17alfa-etinilgona-4,9-dien-17beta-ol-3-ona (0,5 g), de punto de fusión 180-185°. Se obtuvo una muestra analítica disolviendo el material en una mezcla en volúmenes iguales de éter y benceno y filtrando la solución con tierra de batán activada, evaporando el disolvente y recristalizando en una mezcla de cloroformo y hexano; lo que dió el producto, de punto de fusión 182,5-185,5°; UV, 306 (20.000); IR; 3230, 3320, 2080, 1634, 1600 (Hallado: C, 81,0; H, 8,3; $C_{21}H_{26}O_2$ requiere C, 81,25; H, 8,4%).
- 15.
- 20.

EJEMPLO 6.

25. Se añadió bromhidrato de perbromuro de piridina (1,4 g), agitando y bajo nitrógeno, a (+)-13beta-etil-17alfa-propinilgon-5(10)-en-17beta-ol-3-ona (1,5 g) en piridina (50 cc). Se agitó la mezcla durante 10 minutos a temperatura ambiente y luego durante 20 minutos en un baño de vapor. El producto se aisló como en el Ejemplo 3 y



288330

fue recristalizado en una mezcla de acetato de etilo y hexano, lo que dio la (+)-13beta-etil-17alfa-propinilgona-4,9-dien-17beta-ol-3-ona (0,75 g), de punto de fusión 160-163°; UV: 306 (19,600); IR: 3400, 1630, 1600.

5. EJEMPLO 7.

A (+)-13beta-etil-D-homogona-5-(10)-en-17a~~l~~-ol-3-ona (3,3 g) en piridina (110 cc) se añadió bromhidrato de perbromuro de piridina (3,49 g) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 30 minutos y en baño de vapor durante 30 minutos más. La mezcla reaccional, enfriada, fue vertida en agua (800 cc) y extraída con éter y los extractos se lavaron, secaron y evaporaron. El residuo fue recristalizado de acetato de etilo, lo que dio (+)-13beta-etil-D-homogona-4,9-dien-17a~~l~~-ol-3-ona (1,76 g) de punto de fusión 156-158°; UV: 306 (21.900); (Hallado: C 79,9; H, 9,3; $C_{20}H_{28}O_2$ requiere C, 79,95; H, 9,4%).

15. EJEMPLO 8.

Se añadió (+)-13beta,17a~~l~~-diethyl-D-homogona-5(10)-en-17a~~l~~-ol-3-ona (2,5 g) a bromhidrato de perbromuro de piridina (2,4 g) en piridina (105 cc) y se agitó la solución durante 1 hora a temperatura ambiente y durante 1 hora en baño de vapor. La mezcla reaccional, enfriada, se vertió en hielo, y el producto se aisló por medio de éter y se recristalizó de acetato de etilo, lo que dio (+)-13beta-17a~~l~~-diethyl-D-homogona-4,9-dien-17a~~l~~-ol-3-ona (0,91 g) de punto de fusión 153°; UV: 311 (19,850); (Hallado: C, 80,25; H, 9,5; $C_{22}H_{32}O_2$ requiere C, 80,4; H, 9,8%).



288360

EJEMPLO 9.

5. Se añadió (+)-13beta-etil-17a α -etinil-D-homogon-5(10)-en-17a-ol-3-ona (1,75 g) a bromhidrato de perbromuro de piridina (1,71 g) en piridina (100 cc) a 0° y se calentó gradualmente la mezcla reaccional hasta 100°, se la enfrió y la vertió en agua. El producto se aisló por medio de éter y se recrystalizó de acetato de etilo, lo que dió (+)-13beta-etil-17a α -etinil-D-homogona-4,9-dien-17a β -ol-3-ona (0,70 g), de punto de fusión 163,5-165°; UV: 307 (22,300.)

10. EJEMPLO 10.)

15. Se añadió (+)-17alfa-metil-13beta-n-propilgon-5(10)-en-17beta-ol-3-ona (0,5 g) en piridina (5 cc) a bromhidrato de perbromuro de piridina (0,53 g) en piridina (5 cc). Se efectuó la reacción y se aisló el producto como en el ejemplo 3. La recrystalización en una mezcla de éter y hexano dió (+)-17alfa-metil-13beta-n-propilgona-4,9-dien-17beta-ol-3-ona (0,31 g), de punto de fusión 148-153°, mejorado hasta 153-156° en ulterior recrystalización; UV. 307 (21,300); IR: 3415, 1640, 1605.

20. EJEMPLO 11.

25. Se añadió (+)-13beta-n-butyl-3-metoxigona-2,5-(10)-dien-17beta-ol (4,6 g) en dioxano (17,8 cc), con agitación y bajo nitrógeno, a metanol (354 cc) que contenía dihidrato de ácido oxálico (5,85 g) y agua (59 cc). Se prosiguió la agitación durante 45 minutos y luego se añadió la solución a agua (885 cc) y se recogió el producto en una mezcla de éter y benceno. El residuo obtenido después de lavar,



288300

secar y evaporar fue recrystalizado del éter, lo que dió (+)-13beta-n-butylgon-5(10)-en-17beta-ol-3-ona (3,2 g), de punto de fusión 104-107°; IR: 3450, 1710.

5. Este material (2,85 g) en piridina (10 cc) se añadió, bajo nitrógeno, a bromhidrato de perbromuro de piridina (3,0,3 g) en piridina (25 cc) y se efectuó la reacción y se aisló el producto como en el ejemplo 3. La recrystalización en una mezcla de éter y cloroformo dió la (+)-13beta-n-butylgona-4,9-dien-17beta-ol-3-ona (1,5 g), de punto de fusión 151-152°; UV, 306, (20,400); IR: 3300, 1640, 1603, 1580; (Hallado: C, 80,0; H, 9,70; $C_{21}H_{30}O_2$ requiere C, 80,2; H, 9,6%).
- 10.

E J E M P L O 12.

15. Se añadió (+)-13beta-n-butyl-17alfa-etinilgon-5(10)-en-17beta-ol-3-ona (0,6 g) en piridina (2,5 cc) a bromhidrato de perbromuro de piridina (0,59 g) en piridina (6 cc). La reacción se efectuó y el producto se aisló como en el Ejemplo 3, con la salvedad de emplear benceno para el aislamiento. El producto se obtuvo en forma de una goma (0,5 g), que fue recogida en benceno y cromatografiada sobre el silíceo; la elución con una mezcla de benceno y éter dió una fracción que, por disolución en ciclohexano y evaporación, dió la (+)-13beta-n-butyl-17alfa-etinilgona-4,9-dien-7beta-ol-3-ona, en forma de un polvo amorfo, de punto de fusión 88°, IR. 3390, 2092, 1639, 1600.
- 20.
- 25.

E J E M P L O 13.

A (+)-13beta-etilgon-5(10)-en-17beta-ol-3-ona (0,56 g) en piridina seca (20 cc) a 0° se añadió bromhidrato



288360

- de perbromuro de piridina (0,68 g) en pequeñas porciones, durante 5 minutos y con agitación, y se mantuvo la mezcla a 0° durante 20 minutos. Luego se la diluyó con agua (400 cc) que contenía solución acuosa normal de tiosulfato sódico (1,0 cc); el precipitado oleoso obtenido cristalizó por frotación con una varilla de vidrio y fue filtrado y secado en vacío para obtener la (+)-5alfa,10beta-dibromo-13beta-etilgon-17beta-ol-3-ona (0,72 g), de punto de fusión 124° (descomposición).
- 5.
10. Se dejó el compuesto dibromo (0,03 g) en piridina (2 cc) reposar a la temperatura ambiente durante 14 horas. se le calentó en un baño de vapor durante 5 minutos y luego se le enfrió y se le vertió en agua (50 cc). El producto fue aislado por medio de éter en forma de una goma (0,015 g), que cristalizó por malaxación con éter, para dar la (+)-13beta-etilgona-4,9-dien-17beta-ol-3-ona (0,008 g), de punto de fusión 151-153°; UV, 307 (20,400).
- 15.
20. Cuando se dejó el compuesto dibromo en piridina a la temperatura ambiente durante 15 minutos y se aisló luego el producto, se obtuvo una goma de color amarillo pálido, cuyos espectros de absorción demostraron que era una mezcla de (+)-10beta-bromo-13beta-etilgon-4-en-17beta-ol-3-ona, UV: 241 (8,600) y la gonadienolona anterior, UV: 305 (4,700). Esta goma, por ulterior tratamiento con piridina a temperatura ambiente durante 14 horas, dió la gonadienolona como
25. único producto.

E J E M P L O 14.

Se añadió (+)-5-(2'-m-metoxifeniletíl)-9-metil-



288360

5. -6-oxo- $\Delta^{5(10)}$ -octalin-1-ol (4,55 g) en tetrahidrofurano (50 cc) a una solución de litio (0,3 g) en amoníaco líquido (350 cc). Luego se añadió otra cantidad de litio (0,3 g) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. A continuación se hizo desvanecer el color azul por adición de cloruro amónico sólido y se aisló el producto por medio de éter, lo que dio (\pm)-5-(2'-m-metoxifeniletíl)-9-metil- $\Delta^{5(10)}$ -octalin-1,6-diol en forma de una goma. Se disolvió esta en tetrahidrofurano (100 cc) y se añadió la solución a amoníaco líquido
10. (500 cc) que contenía litio (1,2 g) se agitó la mezcla durante 15 minutos y se hizo desvanecer el color azul con etanol (10 cc); el aislamiento por medio de éter dio una goma incolora, que cristalizó del éter en agujas de (\pm)-3-metoxi-D-homo- Δ^{10} -seco-estra-2,5(10)-dien-9,17a-diol
15. (3,1 g) de punto de fusión $106-111^{\circ}$; IR: 3350, 1695, 1665, 1220, 1147, 1038, 1018, 786.

- Se hirvió en reflujo durante 5 minutos en diendiol así obtenido (5g), en metanol (100 cc) que contenía ácido acético glacial (8,8 cc), y se enfrió y se añadió agua (800 cc).
20. Se aisló el producto por medio de éter y se le recrystalizó del éter, lo que dio (\pm)-D-homo-9,10-seco-estr-5(10)-en-9,17a-diol-3-ona (3,74 g), de punto de fusión $67-70^{\circ}$ y, después de resolidificación, $124-133^{\circ}$; IR: 3400, 1700. Este material (0,67 g) en acetona (80 cc) fue oxidado por adición
25. gota a gota de ácido crómico 8-n (preparado disolviendo 26 g de trióxido crómico en 23 cc de ácido sulfúrico concentrado y diluyendo con agua hasta 100 cc) hasta que la solución hubo adquirido color amarillo. Se dejó reposar la mezcla durante 3 minutos y se añadió etanol (5 cc), después



288330

- de concentrar por evaporización y de añadir agua, se recuperó el producto por medio de éter, en forma de una goma de color amarillo pálido (0,56 g) que cristalizó con el reposo a 0°; la recrystalización en petróleo ligero que contenía un poco de acetato de etilo proporcionó agujas incoloras que fueron purificadas ulteriormente por destilación en trayectoria corta, para obtener (+)-D-homo-9,10-seco-estr-5(10)-en-3,9,17a-triona, de punto de fusión 68-71°; IR: 1715 (Hallado: C, 75,5; H, 8,7; $C_{19}H_{30}O_3$ requiere C, 75,5; H, 8,7%).
5. La goma decolor amarillo pálido (0,53 g) fue recogida en una mezcla de petróleo ligero y benceno y absorbida en tierra de batán activada (20 g). La elución con benceno, seguida por elución con una mezcla de benceno y éter, la evaporización del eluato y la recrystalización en una mezcla de cloroformo y benceno dieron (+)-D-homo-estr-4-en-9-ol-3,17a-diona (0,22 g), de punto de fusión 205,5-207,5°; UV: 243 (10,500); IR: 3390, 1700, 1685, 1628, 1260 1209, 1186, 1104, 1071, 925, 871; (Hallado: C, 75,65; H, 8,7; $C_{19}H_{26}O_2$ requiere C, 75,5; H, 8,7%).
10. Al producto así obtenido (0,42 g) en benceno (70 cc) se añadió un pequeño cristal de yodo y se hirvió la mezcla en reflujo durante 30 minutos. Luego se eliminó casi todo el disolvente por evaporización bajo presión reducida, lo que dio una goma amarilla, que cristalizó y fue recrystalizada en metanol, para obtener la (+)-D-homo-estra-4,9-dien-3,17a-diona (0,27 g), de punto de fusión 150-190°. Por sublimación y recrystalización en metanol se obtuvo una muestra analítica de punto de fusión 165,5-167°; UV: 302 (16,700); IR: 1715, 1672 (Hallado: C, 80,05; H, 8,55; $C_{19}H_{24}O_2$ requiere C, 80,2
- 15.
- 20.
- 25.



288360

H, 8,5%).

EJEMPLO 15.

5. Se añadió (\pm)-D-homo-estr-4-en-9-ol-3,17a-diona (0,25 g) en benceno (20 cc a ácido acético (2 cc) que contenía ácido p-toluensulfónico (0,12 g) y se hirvió la mezcla en reflujo durante 2 horas. El producto se aisló por medio de éter y se recristalizó en una mezcla de petróleo ligero y éter, en forma de (\pm)-D-homo-estra-4,9-dien-3,17a-diona (0,12 g) de punto de fusión 164-166°.

10. EJEMPLO 16.

15. A (\pm)-D-homo-estr-4-en-9-ol-3,17a-diona (0,1 g) en etanol (10 cc) a 8°, se añadió hidruro bórico de sodio (10 g) en etanol (2 cc) con refrigeración. Se dejó reposar la mezcla durante unos minutos, se descompuso el hidruro bórico en exceso por adición de ácido acético y se evaporó hasta sequedad; se añadió agua y se recuperó el producto con éter. La recristalización en una mezcla de cloroformo y benceno dio (\pm)-D-homo-estr-4-en-9,17a-diol-3-ona (0,056 g), de punto de fusión 200-204°; UV: 243 (12,200); IR: 3390 1684, 1627, 1269, 1208, 1179, 1106, 1072, 925, 981; (Hallado: 20. C, 75,3; H, 8,9; $C_{19}H_{28}O_3$ requiere C, 75,0; H, 9,3%). La deshidrogenación de este material con ácido p-toluensulfónico como en el Ejemplo 14, da (\pm)-D-homo-estra-4,9-dien-17a-ol-3-ona, de punto de fusión 136-138°,5°.

EJEMPLO 17.

35. Se añadió ácido crómico 8-n (véase el Ejemplo 13), 0, 880 cc) a (\pm)-D-homo-estra-4,9-dien-17a-ol-3-ona (0,645 g)



288360

5. en acetona (44 cc) que contenía sulfato magnésico anhidro (0,9 g). Se agitó la mezcla durante 3 minutos y se añadió alcohol isopropílico (3 cc) y luego carbonato sódico (3g). Después de agitar durante 5 minutos, se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado, el residuo fue recristalizado de acetato de etilo para obtener la (+)-D-homo-estra-4,9-dien-3,17-diona (0,45 g), de punto de fusión 165-166,5°; UV: 306 (20.000).

E J E M P L O 18.

10. Se añadió ácido fórmico 8-n (1,3 cc) a (+)-13beta-
-etil-D-homogona-4,9-dien-17a -ol-3-ona (1,0 g) en acetona (90 cc) que contenía sulfato magnésico (1,35 g). Se agitó la mezcla durante 3 minutos y se añadió alcohol isopropílico (10 cc) y luego carbonato sódico (5 g). La recuperación del
15. producto como en el Ejemplo anterior, seguida por recristalización en acetato de etilo, dio la (+)-13beta-etil-D-homogona-4,9-dien-3,17a-diona (0,76 g), de punto de fusión 193-195°; UV, 306 (20,900); (Hallado: C, 80,4; H, 8,6; $C_{20}H_{26}O_2$ requiere C, 80,5; H, 8,8%).

20. E J E M P L O 19.

- A (+)-D-homo-estra-4,9-dien-3,17a-diona (0,23 g) en etanol (25 cc) a 8°, se añadió hidruro bórico de dósio (0,02 g) y el producto de la reacción se aisló como en el ejemplo 15 y se recristalizó de una mezcla de éter y petróleo
25. ligero, lo que dio la (+)-D-homo-estra-4,9(10)-dien-3-ona (0,16 g), de punto de fusión 137-139,5°.



EJEMPLO 20.

288360

5. Se añadió cloruro de 3-fenilpropionilo (1 g) en benceno (6 cc) a ~~estra-4,9-dien-17~~beta-ol-3-ona (1 g) en piridina (6 cc) a -15° . Se mantuvo la mezcla a -10° durante una noche y luego se la vertió en agua y se la extrajo con benceno. La evaporización de los extractos lavados y secados dio un aceite que fue disuelto en benceno y cromatografiado en alúmina. Se aisló, en forma de una goma, la (+)-17beta-(3'-fenilpropionoxi)-estra-4,9-dien-3-ona (0,35 g); IR: 1724
10. 1661-1645, 1603.

EJEMPLO 21.

15. Se añadió cloruro de 3-fenilpropionilo (12 cc) en benceno (50 cc) a (+)-13beta-etilgona-4,9-dien-17beta-ol-3-ona (11 g) en piridina (50 cc) a -18° . Se mantuvo la mezcla a -10° durante una noche y luego se la añadió a hielo y se la acidificó con ácido clorhídrico al 20%. El producto se aisló por medio de una mezcla de benceno y éter, y se recristalizó del mismo disolvente, lo que dio la (+)-13beta-etil-17beta-(3'-fenilpropionoxi)-gona-4,9-dien-3-ona (9 g)
20. de punto de fusión $127-129^{\circ}$; UV: 305 (21.600); IR: 1725, 1650, 1605, (Hallado: C, 80,65; H, 8,2; $C_{28}H_{34}O_3$ requiere C, 80,3; H, 8,2%).

EJEMPLO 22.

25. Se añadió cloruro de 3-fenilpropionilo (1 cc) en benceno (4 cc) a (+)-13beta-n-butylgona-4,9-dien-17beta-ol-3-ona (0,9 g) en piridina (4 cc) a -20° . Se mantuvo la mezcla a -10° durante una noche y luego se aisló el producto



288360

como en el Ejemplo 20, lo que dió la (+)-13beta-n-butil-
-17beta-(3'-fenilpropionoxi)-gona-4,9-dien-3-ona (1,2 g)
en forma de una goma incristalizable; IR: 1735, 1667
1639, 1608.

= . =

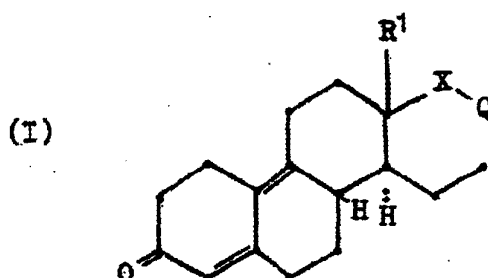


288360

NOTA

Descrito el objeto de la invención se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad estadounidense del n.º. 194.972 del 15 de Mayo de 1.962.

5. 1. Un procedimiento para preparar una gonadionona, caracterizado por tener la estructura (I)



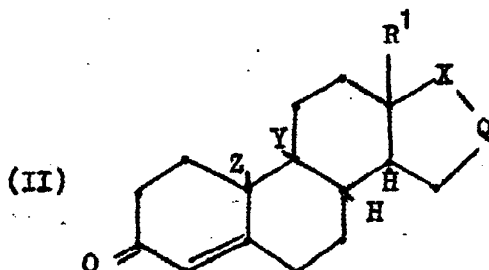
donde

10. R¹ es un grupo n-alquílico con 1 a 4 átomos de carbono, X es un grupo carbonílico, hidroximetilénico, alquilandioximetilénico, aciloximetilénico o alquilhidroximetilénico y Q es un grupo metilénico o etilénico, siendo X un grupo aciloximetilénico superior cuando R¹ es un grupo metílico y Q es un grupo metilénico y siendo X un grupo alquilhidroximetilénico saturado cuando R¹ es un grupo propílico,



288360

en el que un compuesto de la estructura (II)



donde R¹, X y Q tienen el significado expuesto antes y uno de los símbolos Y y Z es bromo, cloro o un grupo hidroxilo, mientras que el otro es hidrógeno,

5. se convierte por deshidrohalogenación o deshidrogenación para formar un enlace 9,10-etilénico, y subsiguientemente se forma, si es preciso, el grupo final X en el producto, por oxidación, reducción, hidrólisis y/o esterificación.
10. 2. Un procedimiento según se define en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en el compuesto de estructura (II) Y es un átomo de hidrógeno 9alfa y Z es un átomo de bromo 10beta y se efectúa deshidrobromación.
15. 3. Un procedimiento según se define en la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que el compuesto 10beta-bromo se forma in situ a partir de la correspondiente 5alfa,-10beta-dibromogonan-3-ona.
4. Un procedimiento según se define en la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que la 5alfa,10beta-

288350



-dibromogonan-3-ona se forma in situ por bromación de la correspondiente gon-5(10)-en-3-ona.

5. Un procedimiento según se define en la reivindicación 1, caracterizada por el hecho de que en el compuesto de estructura (II) Y es un grupo hidroxil y Z es un átomo de hidrógeno y se efectúa deshidrogenación.
6. Un procedimiento según se define en la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que la deshidrogenación se efectúa con un ácido orgánico sulfónico o yodo, como catalizador.
7. Un procedimiento según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por el hecho de que en los compuestos R¹ es un grupo etílico.
8. Un procedimiento según se define en la reivindicación 7, caracterizado por el hecho de que en el producto Q es un grupo metilénico y Y es un grupo hidroximetilénico.
9. Un procedimiento según se define en la reivindicación 7, caracterizado por el hecho de que en el producto Q es un grupo metilénico y X es un grupo etilhidroximetilénico.
10. Un procedimiento según se define en la reivindicación 7, caracterizado por el hecho de que en el producto Q es un grupo etilénico y X es un grupo etilhidroximetilénico.
11. Un procedimiento según se define en cualquiera de



288360

las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por el hecho de que en el producto R¹ es un grupo metílico, Q es un grupo etilénico y X es un grupo carbonílico o hidroximetilénico.

5. 12. Un procedimiento según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por el hecho de que en el producto R¹ es un grupo n-propílico, Q es un grupo metilénico y X es un grupo metilhidroximetilénico.

10. 13. Aparato y procedimiento según la reivindicación 1.

14. Un procedimiento para preparar una gonadonona.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 24 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Barcelona, para Madrid, a 14 de mayo de 1963.

Dr. HERCHEL SMITH.

p. a.

JANIE ISERN MIRALLES

R.F.