



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 18.06.79 (P. 227203)

Pierwszeństwo: 19.06.78 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 24.03.80

Opis patentowy opublikowano: 25.09.1984

Int. Cl.⁸ C07D 493/10



Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Syntex (U.S.A.) Inc., Palo Alto
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania trójketoketalu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania trójketoketalu o wzorze 1. Związek ten jest produktem przejściowym, stosowanym do wytwarzania trójcyklicznego dwuketonu o wzorze 2, stanowiącego produkt wyjściowy w procesach syntezy cennych steroidów, stosowanych jako leki.

Liczne steroidy stosowane jako środki lecznicze mają w pozycji 17 α podstawniki, które wprowadza się do odpowiednich 17-ketonów. Szczególnie ważnym steroidem tego typu jest 17 α -etynylo-19-nortestosteron, zwany w skrócie NET, będący wartościowym środkiem wpływającym korzystnie na rozwój płodu. Prekursorem tego związku jest 17-ketosteroid, mianowicie 19-norandrosteno-4-dion-3,17, zwany w skrócie NAD i wytwarzany różnymi sposobami.

Zwykle synteza tego związku z dwucyklicznych lub trójcyklicznych produktów wyjściowych obejmuje reakcje związków, w których ewentualnie obecną grupę ketonową w pozycji 17 zabezpiecza się, wytwarzając przeważnie grupę o niższym stopniu utlenienia, np. grupę estrową lub eterową 17 β -alkoholu. Konieczność stosowania tej reakcji zabezpieczania stanowi istotną wadę znanych procesów syntezy tych steroidów.

Wynalazek umożliwia uniknięcie tych niedogodności, gdyż przy użyciu trójketoketalu o wzorze 1 jako produktu przejściowego można wytwarzać 19-norandrosteno-4-dion-3,17 bezpośrednio ze związków 17-ketonowych bez konieczności zabezpieczania w nich grupy ketonowej z wysoką wydajnością.

2

Trójketoketal o wzorze 1 jest związkiem znanym z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 816 458, w którym podano również sposób wytwarzania tego związku, polegający na reakcji utleniania produktu wyjściowego.

Wynalazek umożliwia wytwarzanie związku o wzorze 1 z produktu wyjściowego łatwiej dostępnego od stosowanego w podanym wyżej procesie i z wysoką wydajnością. Zgodnie z wynalazkiem trójketoketal o wzorze 1 wytwarza się przez reakcję nowego związku o wzorze 3 ze związkiem Grignarda o wzorze 4, w którym X oznacza atom chloru lub bromu. Ilościowy stosunek obu składników reakcji nie ma decydującego znaczenia, ale reakcja ta przebiega szczególnie selektywnie, jeżeli oba te składniki stosuje się w ilościach równomolowych.

Związek o wzorze 4 korzystnie stosuje się w postaci roztworu w czterowodorofuranie o stężeniu około 0,5—2,0 m, zwłaszcza około 1,0 m. Zwykle roztwór związku o wzorze 4 dodaje się do roztworu mieszanego bezwodnika o wzorze 3 w temperaturze około —80°C do —55°C, zwłaszcza około —70°C do —65°C. Po zakończeniu dodawania miesza się w ciągu około 0,5—2 godzin, korzystnie w ciągu około 1 godziny, po czym pozostawia się mieszaninę do ogrzania się do temperatury około —30°C do —10°C, a następnie miesza z wodą i po zwykłej obróbce otrzymuje się trójketoketal o wzorze 1.

Nowy związek o wzorze 3, stanowiący produkt wyjściowy w procesie według wynalazku, jest mieszanym bezwodnikiem dwucyklicznego kwasu dwuketopropio-

nowego o wzorze 5 z kwasem piwalinowym i wytwarza się go korzystnie traktując kwas o wzorze 5 chlorkiem piwaloilu w obecności trzeciorzędowej aminy, zwłaszcza trójetyloaminy. Reakcję tę prowadzi się w temperaturze około -50°C do 20°C , korzystnie w temperaturze od około -30°C do -10°C , w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, np. czterowodorofuranu lub eteru dwuetylowego. Związek o wzorze 3 można łatwo wyosobniać, ale korzystnie otrzymany roztwór tego związku poddaje się bezpośrednio reakcji ze związkiem o wzorze 4.

Związek Grignarda o wzorze 4 wytwarza się z etylenowego ketalu 5-bromopentanonu-2 lub korzystnie z etylenowego ketalu 5-chloropentanonu-2, w sposób analogiczny do wytworzenia chlorowoketali metodą C. P. Forbes i współpracowników J. C. S. Perkins, 1, 2353 (1977).

Przy opracowywaniu sposobu według wynalazku wytworzono liczne mieszaniny bezwodnika kwasu o wzorze 5 z kwasami innymi niż kwas piwalinowy i poddawano je reakcji ze związkiem o wzorze 4.

Stwierdzono, że stosowanie mieszanego bezwodnika o wzorze 3, to jest mieszanego bezwodnika z kwasem piwalinowym, daje nieoczekiwane najlepsze wyniki. Szczególnie nieoczekiwanym jest fakt, że reakcja związku o wzorze 3 ze związkiem o wzorze 4 zachodzi z wysoką selektywnością i związek o wzorze 4 przyłącza się przede wszystkim do grupy karbonylowej w części kwasu dwuketopropionowego mieszanego bezwodnika, a nie do grupy piwaloilokarbonylowej i nie do żadnej z dwóch grup karbonylowych w dwupięściocionowym szkieletcie. Dzięki temu, związek o wzorze 1 otrzymuje się z bardzo wysoką wydajnością, a tym samym wydajność całego procesu wytwarzania związku o wzorze 2 jest w przeliczeniu na związek wyjściowy o wzorze 5 wysoka, gdyż wynosi około 80% wydajności teoretycznej.

Związek o wzorze 1 można przeprowadzać w związek o wzorze 2, prowadząc proces cyklizacji w obecności zasady, korzystnie w obecności wodorotlenku metalu alkalicznego, np. wodorotlenku sodowego lub potasowego.

Wynalazek zilustrowano w przykładach, stosując związki mające naturalną konfigurację przestrzenną, ale sposób według wynalazku można oczywiście stosować również w odniesieniu do optycznych antypodów i mieszanin tych związków, np. mieszanin racemicznych.

Przykład I. A. 5,00 g kwasu (+)-7 α B-metylo-2,3,3a,4,5,6,7,8-ośmiowodoru-1H-indenodion-1,5-ylo-4 α -(3-propionowego) o temperaturze topnienia $108-109^{\circ}\text{C}$ rozpuszcza się w 48 ml bezwodnego czterowodorofuranu z dodatkiem 2,12 g trójetyloaminy, chłodzi w atmosferze azotu do temperatury -30°C , miesza w tej temperaturze w ciągu 5 minut i za pomocą strzykawki dodaje 2,66 g chlorku piwaloilu, przy czym natychmiast wyrzyna się osad o barwie białej. Mieszaninę pozostawia się do ogrzania do temperatury -20°C ($\pm 3^{\circ}\text{C}$) i miesza w tej temperaturze w ciągu 30 minut. Próbkę tej mieszaniny przetrząsa się i odparowuje do sucha, otrzymując mieszaninę bezwodnika kwasu (+)-7 α B-metylo-2,3,3a,4,5,6,7,8-ośmiowodoru-1H-indenodion-1,5-ylo-4 α -(3-propionowego) z kwasem piwalinowym, to jest związek o wzorze 3. Produkt ten wykazuje w widmie w podczerwieni charakterystyczne piki przy 1820, 1745, 1710, 1010 i 1040 cm^{-1} .

B. Mieszaninę otrzymaną w sposób opisany w ustępie A chłodzi się do temperatury -70°C , dodaje 20,1 ml 0,95M roztworu odczynnika Grignarda w czterowodorofuranie, wytworzonego z etylenowego ketalu 5-chloropentanonu-2. Odczynnik ten dodaje się w ciągu 40 minut, utrzymując mieszaninę w temperaturze -67°C do -70°C , po czym miesza się w tej temperaturze w ciągu 1 godziny, a następnie pozostawia do ogrzania do temperatury -20°C , dodaje 25 ml wody i miesza energicznie w ciągu 5 minut. Następnie, unikając stykania się roztworu z powietrzem, odparowuje się czterowodorofuran, otrzymując (+)-3a,7a-trans-4-[7,7-etylenodwuoksy]-3-ketooktylo]-7 α B-metyloperhydroindanodion-1,5 o wzorze 1. Produkt ten wykazuje następujące właściwości charakterystyczne:

IR: 1740, 1710, 1370 cm^{-1}

MS: m/e = 350335

NMR: δ = 3,94 (s, 4H), 1,30 (s, 3H), 1,16 (s, 3H) ppm.

Przykład II. W przykładzie tym wykazano szczególnie korzystne stosowanie związku o wzorze 3, będącego mieszanym bezwodnikiem kwasu o wzorze 5 z kwasem piwalinowym, w porównaniu z mieszanymi bezwodnikami, w których zamiast kwasu piwalinowego stosuje się inne kwasy. W celu wykazania znaczenia, jakie stosowanie związku o wzorze 3 zgodnie z wynalazkiem ma nie tylko dla wytwarzania związku o wzorze 1, ale również i dalszego produktu, to jest związku o wzorze 2, w przykładzie tym opisano również wytwarzanie związku o wzorze 2 ze związku o wzorze 1.

Roztwór 5,00 g (20,98 milimoli) związku o wzorze 5 w 48 ml bezwodnego czterowodorofuranu z dodatkiem 2,12 g (20,98 milimoli) trójetyloaminy chłodzi się do temperatury -30°C i traktuje 1 równoważnikiem (20,98 milimoli) odpowiedniego halogenku kwasowego.

Wytrącając się chlorowowodorku trójetyloaminy świadczy o tym, że zachodzi reakcja wytwarzania się mieszanego bezwodnika i jeżeli osad nie wytwarza się, wówczas podwyższa się temperatura mieszaniny aż do pojawienia się osadu. Gdy analiza widma w podczerwieni próbki pobranej z mieszaniny wykazuje, że reakcja dobiegła końca, mieszaninę chłodzi się do temperatury -70°C i utrzymując temperaturę -67°C do -70°C do mieszaniny wkrapla się w ciągu 40 minut i równoważnik (20,98 milimoli) opisanego w przykładzie I odczynnika Grignarda w postaci roztworu w czterowodorofuranie o stężeniu około 1M. Wkraplać, z którego wkraplano odczynnik Grignarda przepłukuje się 2 ml bezwodnego czterowodorofuranu i miesza w ciągu 1 godziny w temperaturze -70°C , po czym podwyższa się temperaturę mieszaniny do -20°C , dodaje 25 ml wody i miesza w ciągu 5 minut i oddestylowuje czterowodorofuran pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość ogrzewa się w atmosferze azotu pod chłodnicą zwrotną do wrzenia, dodaje 60 ml metanolu i roztwór 7,1 g wodorotlenku potasowego w 20 ml wody i utrzymuje mieszaninę w stanie wrzenia na dale w atmosferze azotu w ciągu 1 godziny, po czym chłodzi do temperatury pokojowej i zobojętnia 6,75 ml ledowatego kwasu octowego. Następnie odparowuje się metanol i pozostałość ekstrahuje eterem dwuetylowym albo chlorkiem metylu. Wyciąg przetrząsa się czterowodnym roztworem wodoru węglanu sodowego i chlorku sodowego, suszy nad siarczanem sodowym, przetrząsa i odparowuje pod

zmniejszonym ciśnieniem otrzymując jako pozostałość surowy związek o wzorze 2.

Czysty produkt otrzymuje się drogą chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym, stosując mieszaninę octanu etylu z heksanem 60 : 40 albo chromatografując na kolumnie z żelu krzemionkowego przy użyciu jako eluentu mieszaniny octanu etylu z heksanem. Wyniki prób podano poniżej dla różnych kwasów, wchodzących w skład mieszanego bezwodnika o wzorze 3. Wyniki te świadczą wyraźnie o nieoczekiwaniu wysokiej wydajności, z jaką uzyskuje się związek o wzorze 2, stosując zgodnie z wynalazkiem do wytwarzania mieszanego bezwodnika kwas piwalinowy.

Zastrzeżenia patentowe

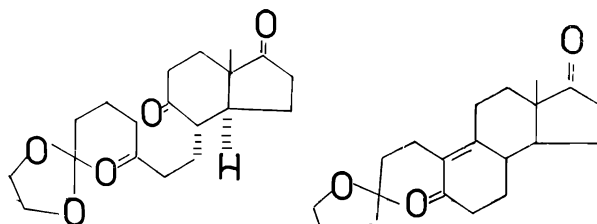
1. Sposób wytwarzania trójketoketalu o wzorze 1, **znamienny tym, że nowy związek o wzorze 3** poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym X oznacza atom chloru albo bromu i reakcję tę prowadzi się w eterowym rozpuszczalniku w temperaturze -55°C do -80°C , a następnie mieszaninę reakcyjną traktuje się wodą.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym, że** jako eterowy rozpuszczalnik stosuje się czterowodorofuran.

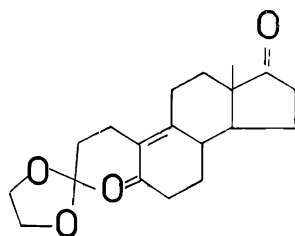
Tabela

Grupa kwasu wchodzącego w skład mieszanego bezwodnika o wzorze 3	Temperatura podczas reakcji ze związkiem Grignarda ($^{\circ}\text{C}$)	Wydajność związku o wzorze 2 w % wydajności teoretycznej
izobutyloksykarbonylowa	-70	22,9
dwuetylofosfonylowa	-70	38,2
p-toluenosulfonylowa	-70	6,6
piwaloiloksylova	-70	80
2-chlorobenzoiloksylova	-70	49
2,6-dwuchlorobenzoiloksylova	-70	50
2,4,6-trójmetrylobenzoiloksylova	-70	60

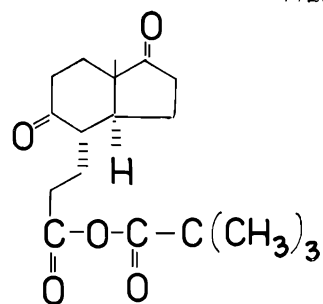
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym, że** reakcję prowadzi się w temperaturze -65°C do -70°C .



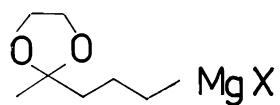
Wzór 1.



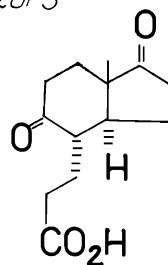
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5