



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 25.09.73 (P. 165410)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.07.75

Opis patentowy opublikowano: 30.08.1977

MKP C07c 169/08

Int. Cl.² C07J 1/00



Twórcy wynalazku: Marian Kocór, Andrzej Daniewski

Uprawniony z patentu: Polska Akademia Nauk Instytut Chemii Organicznej, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania rac-3-alkoksy-14 α -hydroksy-8 α - -estra-1,3,5(10)-trien-11,17-dionu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania rac-3-alkoksy-14 α -hydroksy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-11, 17-dionu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza niższą grupę alkilową, zwłaszcza metylową lub etylową.

Znany sposób wytwarzania rac-3-alkoksy-14 α -hydroksy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-11,17-dionu według opisu patentowego polskiego nr 87073 polega na cyklizacji 3-alkoksy-11-hydroksy-8,14-secoestra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-14,17-dionu za pomocą odczynników Merwein'a. W wyniku tego znanego procesu otrzymuje się mieszaninę epimerów, które mogą być rozdzielone dopiero w dalszych operacjach.

Celem wynalazku jest opracowanie nowej metody wytwarzania związku o wzorze 1, która umożliwia otrzymywanie tego związku w jednej odmianie epimerycznej.

Stwierdzono, że cel ten uzyskuje się, jeżeli rac-3-alkoksy-9 β ,11 β ,14 β -trójhdroksy-1,3,5-trien-17-on odpowiadający wzorcowi 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie poddaje się dehydratacji kwasami mineralnymi lub organicznymi, w wyniku czego otrzymuje się rac-3-alkoksy-11 β , 14 α -dwohydroksy-1,3,5(10),8(9)-estratetraen-17-on o wzorze 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, który po wyodrębnieniu lub bez wyodrębnienia redukuje się wodorem na katalizatorze palladowym lub niklu Raney'a przechodząc w rac-3-alkoksy-11 β , 14 α -dwohydroksy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-on o wzorze 4, który po wyodrębnieniu lub bez wyodrębnienia

2

utlenia się w dowolny znany sposób. Korzystnie jest prowadzić reakcję utleniania metodą Jones'a.

Związki o wzorze 3 i 4 mogą być wyodrębnione i użyte do dalszej przeróbki, bądź bez wyodrębnienia z mieszaniny reakcyjnej użyte do dalszego procesu.

A. Otrzymywanie rac-3-metoksy-11 β , 14 α -dwohydroksy-1,3,5(10),8(9)-estratetraen-17-onu, który odpowiada wzorowi ogólnemu 3, gdzie R oznacza grupę metylową. Związek ten oznacza się dalej w tekście „związek 3A”. Do roztworu rac-3-metoksy-9 β , 11 β , 14 β -trójhdroksy-1,3,5(10)-estratrien-17-onu w 10 ml metanolu dodaje się 200 mg kwasu p-toluenosulfonowego i pozostawia mieszaninę w temperaturze pokojowej przez 4 godziny. W tym czasie wykrystalizowuje związek 3A (0,6 g), który odsącza się i przemywa małą ilością zimnego metanolu (5 ml). Z przesączu można wyodrębnić dodatkowo związek 3A przez wytrącenie go z roztworu metanolowego wodą (10 ml). Wytrącony osad odsącza się i przemywa wodą i 30 ml eteru. Ogólna wydajność związku 3A wynosi 77% (0,75 g), którego temperatura topnienia jest 180–196°.

Analiza elementarna: C₁₉H₂₈O₄ obliczono C = 72,6; H = 7,02; otrzymano C = 72,3; H = 6,97; IR: OH 3350, C = O 1730 cm⁻¹. PRM: 1,03 s.(CH₃), 3,75 s.(CH₃O), 4,35 m.(H przy C₁₁), 6,7 m. (2H przy C₂ i C₄), 7,3 d (H przy C₁).

B. Otrzymywanie rac-3-metoksy-11 β , 14 α -dwohydroksy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-onu, który odpo-

wiada wzorowi ogólnemu 4, w którym R oznacza grupę metylową. Związek ten dalej w tekście oznacza się jako „związek 4B”. Redukcję wodorem związku 3A przeprowadza się pod zwykłym ciśnieniem na katalizatorze palladowym (10% Pd/C lub 10% Pd/CaCO₃ lub niklu Raney'a, używając od 3 do 10% metalu w stosunku do wagi wyjściowego związku. Wydajność redukcji wynosi około 75%, przy czym produktami ubocznymi są związki powstałe przez hydrogenolizę lub aromatyzację pierścienia B.

Analiza elementarna: C₁₉H₂₄O₄ obliczono C 72,2; H 7,6; otrzymano C = 72,0; H = 7,55%. IR: OH 3500, C = O 1730 cm⁻¹. PRM: 1,3 s.(CH₃), 3,71 s.(CH₃O), 4,12 q (H przy C₁₁), 6,68 m (2H przy C₂ i C₄), 7,0 d. (H przy C₁).

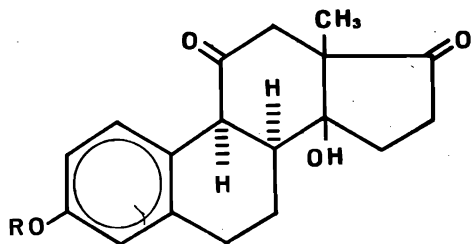
C. Otrzymywanie rac-3-metoksy-14α-hydroksy-8α-estra-1,3,5(10)-trien-11,17-dionu, który odpowiada wzorowi ogólnemu 1, w którym R oznacza grupę metylową. Związek ten oznacza się dalej w tekście jako „związek 1C”. Do roztworu 1 g związku 4B w 25 ml acetonu dodaje się kroplami odczynnik Jones'a (CrO₃ + H₂O + H₂SO₄) w temperaturze pokojowej mieszając aż będzie trwały żółty kolor mieszaniny. Następnie zlewa się warstwę acetonową, odparowuje aceton do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszcza się w 20 ml chloroformu. Roztwór chloroformowy przemywa się wodą, suszy bezwodnym MgSO₄ i po odsączeniu

środką suszącego odparowuje rozpuszczalnik do sucha. Do pozostałości dodaje się 5 ml metanolu i odsącza kryształy związku 1C (0,85 g około 85%) o temperaturze topnienia 215–16°.

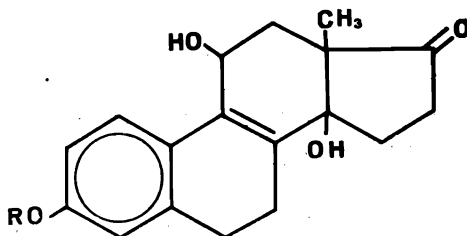
Analiza elementarna: C₁₉H₂₂O₄ obliczono C = 72,6; H = 7,02; otrzymano C = 72,56; H = 7,06; IR: 3530 OH, 1730 cm⁻¹ C = O. PRM: 1,15s (CH₃), 3,75 s.(CH₃O) 3,95 d. J = 6,2 Hz (H przy C₉).

Zastrzeżenie patentowe

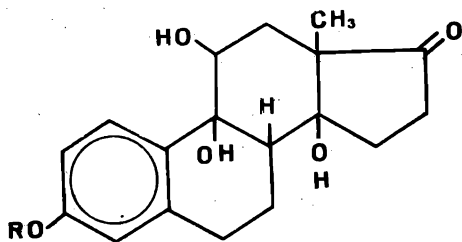
Sposób wytwarzania rac-3-alkoksy-14α-hydroksy-8α-estra-1,3,5(10)-trien-11, 17-dionu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza niższą grupę alkilową zwłaszcza metylową lub etylową, **znamienny tym**, że rac-3-alkoksy-9β, 11β, 14β-trójhdroksy-1,3,5(10)-estratrien-17-on odpowiadający wzorowi ogólnemu 2, w którym R ma wyżej podane, znaczenie poddaje się dehydratacji kwasami mineralnymi lub organicznymi, w wyniku czego otrzymuje się rac-3-alkoksy-11β, 14α-dwuhydroksy-1,3,5(10),8(9)-estratrien-17-on o wzorze 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, który po wyodrębnieniu lub bezpośrednio redukuje się wodorem na katalizatorze palladowym lub niklu Raney'a przechodząc w rac-3-alkoksy-11β, 14α-dwuhydroksy-8α-estra-1,3,5(10)-trien-17-on o wzorze 4, który po wyodrębnieniu lub bezpośrednio utlenia się w znany sposób.



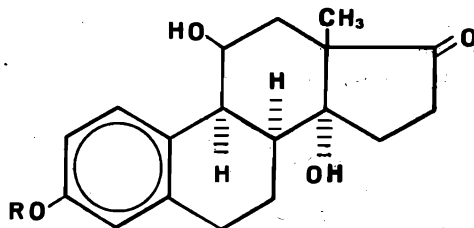
Wzór 1



Wzór 3



Wzór 2



Wzór 4