



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 17.02.75 (P. 178100)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 11.09.76

Opis patentowy opublikowano: 15.05.1978

MKP C07c 169/34

Int. Cl.²

C07J 1/00

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Teresa Ryznar, Henryk Salwa, Maria Iwaszkiewicz

Uprawniony z patentu: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego, Warszawa (Polska)

**Sposób wytwarzania 20-etylenoketalu 16 α ,
17 α -epoksy-3 β -hydroksy-5-pregnen-20-onu**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 20-etylenoketalu 16 α , 17 α -epoksy-3 β -hydroksy-5-pregnen-20-onu ewentualnie w postaci estru, który jest cennym produktem pośrednim w wielu syntezach steroidowych związków biologicznie czynnych i leków, a zwłaszcza tam, gdzie prowadzenie reakcji w obecności wolnej grupy ketonowej jest niemożliwe.

Znany z J.Am.Chem.Soc. 72, 367 (1950) sposób otrzymywania powyższego ketalu polegał na ogrzewaniu octanu 16 α , 17 α -epoksy-3 β -hydroksy-5-pregnen-20-onu, tj. octanu epoksypregnenolonu w benzynie z niewielką ilością glikolu w obecności kwasu p-toluenosulfonowego jako katalizatora z odprowadzaniem powstającej w reakcji wody na drodze destylacji azeotropowej. Uzyskiwano ketal z wydajnością 51% wydajności teoretycznej. Natomiast według Gazz.Chim.Ital. 562 (1961) reakcję otrzymywania ketalu przeprowadzano w glikolu etylenowym, w obecności kwasu p-toluenosulfonowego, przy czym wydzielającą się wodę oddestylowywano pod zmniejszonym ciśnieniem. Wydajność reakcji wynosiła do 59% wydajności teoretycznej.

Według wynalazku katalizację 16 α , 17 α -epoksy-3 β -hydroksy-5-pregnen-20-onu lub jego estru przeprowadza się w glikolu, w temperaturze 50–53°C w obecności katalizatora kwaśnego, oraz w obecności estrów etylenowych słabych kwasów nieorganicznych lub organicznych, na przykład siarczynu lub węglanu etylenu, albo w obecności ortomrówczanu

2

etylu, które wiążą powstającą w czasie procesu wodę, przy czym, w przypadku, gdy katalizacji poddaje się ester epoksypregnenolonu, otrzymany ketal estru można ewentualnie poddać hydrolizie znanym sposobem dla otrzymania 20-etyleno-ketalu 16 α , 17 α -epoksy-3 β -hydroksy-5-pregnen-20-onu.

Sposób według wynalazku pozwala na prowadzenie reakcji w niskiej temperaturze, z uniknięciem destylacji azeotropowej lub pod zmniejszonym ciśnieniem, co znacznie upraszcza proces pod względem technologicznym i co najważniejsze pozwala na podwyższenie wydajności reakcji o prawie 30%.

Przykład I. 20-etylenoketal-3 β -acetoksy-16 α , 17 α -epoksy-5-pregnen-20-onu.

5 g Octanu epoksypregnenolonu mieszano w temperaturze 50–53°C przez 7 godzin z 50 ml glikolu etylenowego, 5 ml ortomrówczanu etylu i 40 mg kwasu p-toluenosulfonowego. Po upływie tego czasu mieszaninę chłodzono i ekstrahowano bezwodnym benzenem. Warstwę benzenową przemyto roztworem węglanu sodowego i wodą, dodając kroplę pirydyny i odparowano do sucha. Do suchej pozostałości oddano 15–20 ml metanolu, zagrzano do wrzenia, chłodzono i pozostawiono w temperaturze +5°C na kilka godzin. Po odsączeniu, przemyciu zimnym metanolem i wysuszeniu otrzymano 5 g produktu, który użyto do następnego przejścia.

Z przesączu po zagęszczeniu i pozostawieniu w temperaturze +5°C na 24 godziny otrzymano jeszcze około 200 mg nieprzereagowanego substratu.

Dane analityczne 20-etylenoketalu 3 β -acetoksy-16 α , 17 α -epoksy-5-pregnen-20-onu: temperatura topnienia 196—198°C [α]_D = -39° (1% chloroform).

Przykład II. 20-etylenoketal 3 β -acetoksy-16 α , 17 α -epoksy-5-pregnen-20-onu.

5 g octanu epoksy-pregnenolonu mieszano w temperaturze 50—53°C przez 7 godzin z 50 ml glikolu etylenowego, 5 ml siarczynu etylenu i 40 mg kwasu p-toluenosulfonowego. Dalej postępowano jak w przykładzie I. Otrzymano 4,9 g produktu.

Przykład III. 20-etylenoketal 3 β -acetoksy-16 α , 17 α -epoksy-5-pregnen-20-onu.

5 g octanu epoksy-pregnenolonu mieszano w temperaturze 50—53°C przez 10 godzin z 50 ml glikolu etylenowego, 6 g węglanu etylenu i 40 mg kwasu p-toluenosulfonowego. Dalej postępowano jak w przykładzie I. Uzyskano 4,85 g produktu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 20-etylenoketalu 16 α , 17 α -epoksy-3 β -hydroksy-5-pregnen-20-onu przez podanie reakcji 16 α , 17 α -epoksy-3 β -hydroksy-5-preg-

nen-20-onu w glikolu etylenowym w obecności kwaśnego katalizatora, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności estrów słabych kwasów, zwłaszcza ortomrówczanu etylu oraz siarczynu lub węglanu etylenu.

2. Sposób wytwarzania 20-etylenoketalu 16 α , 17 α -epoksy-3 β -hydroksy-5-pregnen-20-onu przez podanie reakcji estru 16 α , 17 α -epoksy-3 β -hydroksy-5-pregnen-20-onu w glikolu etylenowym w obecności kwaśnego katalizatora, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności estrów słabych kwasów, zwłaszcza ortomrówczanu etylu oraz siarczynu lub węglanu etylenu, po czym otrzymany 20-etylenoketal estru poddaje się hydrolizie w znany sposób.

3. Sposób wytwarzania 20-etylenoketalu estru 16 α , 17 α -epoksy-3 β -hydroksy-5-pregnen-20-onu przez podanie reakcji estru 16 α , 17 α -epoksy-3 β -hydroksy-5-pregnen-20-onu w glikolu etylenowym w obecności kwaśnego katalizatora, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności estrów słabych kwasów, zwłaszcza ortomrówczanu etylu oraz siarczynu lub węglanu etylenu.