



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 18.X.1962 (P 99 871)

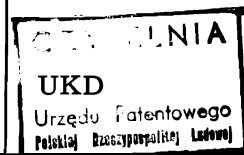
Pierwszeństwo: 19.X.1961 Wielka Brytania

Opublikowano: 10.V.1967

Kl. 12 o, 25/04

MKP C 07 c

169/00



Twórca wynalazku
i
właściciel patentu:

Dr Herchel Smith, Wayne (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania 17 alfa-alkilo-, alkenylo albo alkinylo-13 beta-alkilogon-4- albo 5(10) en-17 beta-ol-3-onów

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania 13-alkilogenonol-17-onów.

Według wynalazku 17alfa-alkilo-, alkenylo albo alkinyl-13beta-alkilogon-4- albo 5(10)-en-17beta-ol-3-ony o ogólnych wzorach 1 albo 2, w których R¹ oznacza nasyconą grupę alkilową o co najmniej 2, korzystnie nie więcej niż 6 atomach węgla, a R₂ oznacza ewentualnie podstawioną grupę alkilową, alkenylową albo alkinyłową, korzystnie o nie więcej niż 6 atomach węgla, wytwarza się zasadniczo znanymi metodami. W tym celu związek o ogólnym wzorze 3, w którym X stanowi chronioną grupę 3-ketonową i obejmuje grupę 3-alkoksylową, acyloksylową, alkilotio albo acylo- albo grupę 3-alkilową, dwualkilową, acylową, dwuacylową albo grupę alkiloacyloaminową, a pierścień zawiera 2 podwójne wiązania w położeniu 2(3), 4(5), 2(3), 5(6), 2(3), 5(10), 3(4), 5(6), albo 3(4), 5(10) albo też obejmuje grupę 3,3-ketalową, hemitioketalową albo tioketalową, a pierścień zawiera podwójne wiązanie w położeniu 4(5), 5(6) albo 5(10), hydrolizuje się i w razie potrzeby izomeryzuje albo związek o ogólnym wzorze 1 izomeryzuje się przy użyciu kwasu albo zasady do związku o ogólnym wzorze 2 albo związku o ogólnym wzorze 3, w którym R² oznacza grupę alkenylową albo alkinyłową poddaje się częściowo albo całkowicie selektywnemu uwodornianiu albo związek o ogólnym wzorze 4, w którym R¹ i R² mają wyżej podane znaczenie i który posiada pod-

2

wójne wiązanie kończące się w położeniu 5, utlenia się i w razie potrzeby izomeryzuje się. R² jest na ogół celowo nie podstawioną grupą alkilową, R¹ i R² zawierają korzystnie nie więcej niż 6 atomów węgla. R¹ oznacza np. grupę etylową, n-propylową, izopropylową, n-butyłową albo izobutyłową, natomiast R² oznacza grupę metylową, etylową, winylową, etynylową, n-propylową, izopropylową, allylową, 1-propinylową, n-butyłową i 1- i 2-metyloallylową.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki, w których R¹ oznacza grupę etylową (to znaczy związki 18-homo) mają szczególnie duże znaczenie zwłaszcza te, w których R² oznacza grupę etylową, winylową, etynylową albo n-propylową.

Grupą X może być np. grupa metoksylowa, etoksylowa, metoksymetoksylowa albo dwuhydroksypropyloksylowa, grupa alkilotio (np. etylo- albo benzylotio), grupa acyloksylowa (np. acetoksylowa), grupa dwualkiloaminowa (np. N-pirolidylowa), grupa alkilenodwuoksylowa (np. etylenodwuoksylowa), grupa alkilenodwutio- albo alkilenotiooksylowa.

Produkty wyjściowe w procesie hydrolizy są mieszaninami 3-alkoksy-3,5- i -3,5(10)-dienów (etery enolowe 3-ketonów o podwójnym wiązaniu w położeniu 4,5), 3-alkoksy-2,5(10)-dienów (etery enolowe 3-ketonów o podwójnym wiązaniu w położeniu 5,10), 3-acyloksy-3,5-dienów (estry enolowe 3-ketonów o podwójnym wiązaniu w położeniu

4,5), mieszaninami 3,3-alkilenodwuoksy-5- i 5(10)-związków (alkilenoketali 3-ketonów o podwójnym wiązaniu w położeniu 4,5), 3,3-alkilenodwuoksy-5(10)-związków (alkilenoketali 3-ketonów o podwójnym wiązaniu w położeniu 5,10) i 3-III-rzęd.-alkiloamino-3,5(6)-dienów, (trzeciorzędowe aminy 3-ketonów o podwójnym wiązaniu w położeniu 4,5). Szczególnie odpowiednimi produktami wyjściowymi poddawany hydrolizie są 3-alkoksy-2,5(10)-dieny (np. związki 3-metoksylowe), 3,3-alkilenodwuoksy-5- i 5(10)-związki (np. związki 3,3-alkilenodwuoksylowe) i 3-alkoksy-3,5(6)- albo -3,5(10)-dieny (np. związki 3-etoksylowe).

Hydrolizę prowadzi się przez wprowadzenie w zetknięcie produktu wyjściowego z kwasem i wodą w odpowiedniej temperaturze. W przypadku kiedy produkt wyjściowy zawiera podwójne wiązanie w położeniu 5,10 przez zastosowanie łagodnych warunków hydrolizy otrzymuje się alfa, beta — nienasycone ketony.

Prowadząc hydrolizę za pomocą wodnoalkoholowego roztworu kwasu szczawowego w temperaturze 30°C i poniżej, jak również w ostrzejszych warunkach hydrolizy kwasowej za pomocą 6 n wodnego roztworu kwasu solnego w temperaturze 80°C ułatwia się izomeryzację do alfa, beta-nienasyconych ketonów, przy czym otrzymany produkt ma sprzężone wiązania. Jeśli produkt wyjściowy nie zawiera podwójnego wiązania w położeniu 5,10 hydroliza przebiega z wytworzeniem ketonu o sprzężonym podwójnym wiązaniu.

W niektórych przypadkach, np. kiedy X oznacza grupę acyloksylową reakcję hydrolizy prowadzi się przy użyciu zasady, np. wodorotlenku sodowego w wodnym roztworze metanolu. W wielu przypadkach obecność wody w procesie hydrolizy nie jest konieczna, a wymagane jest tylko środowisko związku hydroksylowego, np. alkanolu albo kwasu karboksylowego.

Izomeryzację prowadzi się w zasadowych warunkach wodno-alkoholowym roztworem wodorotlenku sodowego albo potasowego w temperaturze pokojowej albo też alkoholem sodowym w alkoholu w temperaturze 60°C. Można również stosować ostrzejsze warunki hydrolizy kwasowej, takie jak ogrzewanie w metanolu ze stężonym kwasem solnym. Proces izomeryzacji następuje z występowaniem atomu wodoru w położeniu 10 w konfiguracji anty wobec atomu wodoru występującego w położeniu 9.

W procesie uwodorniania według wynalazku związek z grupą etynylową albo allilową w położeniu 17 uwodornia się katalitycznie do związku, w którym R² oznacza grupę winylową etylową, albo n-propylową. Uwodornianie prowadzi się przez rozpuszczenie związku w rozpuszczalniku i wytrząsanie roztworu w obecności palladu albo niklu Raney'a do zaabsorbowania wodoru w ilości odpowiedniej dla selektywnego przekształcenia grupy R².

Proces utleniania według wynalazku prowadzi się za pomocą odczynnika Oppenauera, np. izopropanolu glinowego albo kwasu chromowego. Produkty wyjściowe otrzymuje się przez alkilowanie 17-ketonów związkami metaloorganicznymi. Tak

więc 18-homo-19-norandrost-5(6)-en-3-ol-17-on wprowadza się w reakcję z halogenkiem magnezooorganicznym albo ze związkiem organicznym litu (np. acetylenek litowy albo etylolit) i otrzymany związek 17-alkilowy utlenia się następnie izopropanolem glinowym, przy czym otrzymuje się 17-alkilo-18-homo-19-nortestosteron.

Sam homologowany norandrostenolon można otrzymywać z odpowiedniego 19-norandrost-4-en-3,17-diono-17-etylenoketalu przez acylowanie w pirydynie bezwodnikiem kwasu octowego albo chlorkiem acetylu i następującą potem redukcję borowodorkiem sodu i hydrolizę kwasem. Homologowany norandrostenolan można otrzymywać z odpowiedniego homologowanego 19-nortestosteronu przez acylowanie chlorkiem acetylu i bezwodnikiem kwasu octowego w pirydynie, redukcję borowodorkiem sodu do 17-octanu 5(6)-en-3-olu, ochronę grupy 3-wodorotlenowej przez przekształcenie do eteru piranylowego przez reakcję z dwuwodoropiraniem w obecności kwasu solnego, zasadową hydrolizę grupy 17-octowej, utlenienie otrzymanej grupy 17-wodorotlenowej kwasem chromowym do 17-ketonu i regenerację grupy 3-wodorotlenowej na drodze hydrolizy kwasowej.

Ketony steroidowe o wzorze 1 można także wytwarzać znanymi sposobami stosowanymi w syntezie analogicznych związków.

W produkcie ogólnej syntezy, jak i w produktach wyjściowych oraz w produktach procesu według wynalazku postaci 13 beta i 13 alfa występują w równomolowych ilościach w mieszaninie albo w postaci racemicznej. W sposobie według wynalazku korzystnie stosuje się 13 beta — enancjomer jako produkt wyjściowy. Wynalazek obejmuje zwłaszcza wytwarzanie enancjomerów, które posiadają grupę 13beta-alkilową w obecności albo nieobecności 13alfa-alkiloenancjomerów, a więc związków 13beta-etylowych i związków w postaci 13beta w mieszaninie z odpowiednimi związkami w postaci 13alfa albo zwłaszcza w mieszaninie racemicznej.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku są wartościowymi środkami farmaceutycznymi, posiadającymi anaboliczne, progestacyjne albo też inne właściwości hormonów steroidowych, ponadto są aktywne w stosowaniu dostępnym. Stwierdzono, że na ogół posiadają wyższy stopień aktywności albo odmienne właściwości od związków posiadających grupę 13-metylową. Różnica właściwości między tymi związkami polega nie tylko na różnicy ich sprawności ale także na różnicy jakościowej.

W szczególności okazało się, że uszeregowanie z dodatkowym atomem węgla w położeniu 18 (dającą grupę 13-etylową) powoduje utrzymanie i spotęgowanie właściwości związków posiadających grupę 13-metylową. Związki otrzymywane sposobem według wynalazku, posiadające grupę n-propylową albo n-butyłową w położeniu 13, wykazują na ogół mniejszą aktywność, mimo to są także wartościowe, gdyż wykazują właściwości odmienne od wykazywanych przez związki 13-metylowe.

Pojęcie uszeregowania grupy narożnej w 17-al-

kilo-19-nortestosteronach będące podstawą wynalazku jest ważne ze względu na rozszerzenia możliwości osiągnięcia szczególnego działania pojedynczego hormonu bez wywołania niepożądanego działania ubocznego, powstającego przy stosowaniu w podobnych warunkach steroidu 13-metylowego. Jest to zwłaszcza słuszne w odniesieniu do właściwości anabolicznych i oddzieleniu aktywności anabolicznej od androgenicznej, ponieważ jak wiadomo aktywność anaboliczna jest ściśle zależna od budowy chemicznej.

Przeprowadzono badania aktywności anabolicznej kilku związków otrzymywanych sposobem według wynalazku stosując próbę Herszbergera i innych Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1953, 83, 175. Według tej próby odłączone szczury o ciężarze 45–50 g wykastrowano po czym leczono codziennie w ciągu 7 dni. Ósmego dnia szczury zabito, usunięto mięsień levator ani i zważono, przy czym przyrost wagi stanowił miarę aktywności anabolicznej. Krzywą dawkę/działanie obliczono na podstawie szeregu prób przeprowadzonych przez zastosowanie metody „najmniejszego kwadratu”, otrzymaną linię przedstawiono graficznie oraz dawkę związku potrzebną do podwojenia wagi mięśnia oznaczono graficznie.

Tym sposobem oznaczono aktywność w porównaniu do wzorcowej substancji o działaniu anabolicznym, a mianowicie propionianu testosteronu, przy czym odnośną aktywność oznaczono jako 100-krotną dawkę propionianu testosteronu, która jest potrzebna aby osiągnąć podwójną wagę, podzieloną przez dawkę związku poddanego próbie i która to dawka jest potrzebna aby osiągnąć tę samą aktywność. Jednocześnie z oznaczeniem anabolicznej aktywności w próbie Herszbergera przeprowadzono pomiary androgennej aktywności substancji na podstawie wzrostu gruczołu prostaty ventral. Krzywą dawkę/działanie obliczono jak uprzednio, a aktywność oznaczono w porównaniu do propionianu testosteronu. Z otrzymanych wartości anabolicznej obliczono stosunek aktywności anabolicznej do androgennej.

Na tej podstawie oznaczono wartości aktywności anabolicznej i androgennej oraz stosunek aktywności anabolicznej do aktywności androgennej różnych substancji, łącznie z (+)-19-nortestosteronem i (+)-17alfa-etylo-13beta-metylogon-4-en-17beta-ol-3-onem (znane leki anaboliczne). Wartości te są podane w tablicy 1.

Anaboliczne i androgeniczne aktywności (+)-enancjomerów są zaznaczone oczywiście w wyższym stopniu w odmianie racemicznej. 19-nortestosteron nie jest aktywny w stosowaniu doustnym, natomiast inne związki przytoczone w zestawieniu (tabl. 1) podawane doustnie są aktywne, np. (±)-13 beta, 17 alfa-dwuetylogon-4-en-17 beta-ol-3-on podany doustnie jest w 10% tak aktywny jak podany pozajelitowo. Szczególna anaboliczna aktywność i oddzielenie wykazanych aktywności w (±)-13 beta, 17 alfa-dwuetylogon-4-en-17 beta-ol-3-onie są oczywiste. Z drugiej strony związek (±)-13 beta-etylo-17-alfa-metylowy wykazuje znaczną aktywność androgeniczną.

Tablica 1

5		Aktywność		Stosunek aktyw- ności anabo- licznej do aktyw- ności an- drogen- nej
		anabo- liczna	andro- genna	
10	(+)-19-nortestoste- ron	60	4	15
15	Gon-4-en-17 beta- ol-3-ony			
	(+)-17 alfa-etylo- 13 beta-metylo	85	12	7
	(±)-13 beta-etylo- 17 alfa-metylo	110	89	1
20	(±)-13 beta,17 al- fa-dwuetylo	340	17	20
	(±)-13 beta-etylo- 17 alfa-n-propylo	13	0,7	19
	(±)-17 alfa-mety- lo-13 beta-n-propy- pylo	270	34	8
25	(±)-17 alfa-etylo- 13 beta-n-propy- lo	54	11	5

Przy oznaczaniu anabolicznej i androgenicznej aktywności znaleziono, że krzywe dawka/działanie nie przebiegają równolegle do krzywej substancji wzorcowej, propionianu testosteronu i że nie bierze się pod uwagę wyżej wspomnianej metody oznaczania aktywności. Ażeby ten współczynnik wziąć pod uwagę przeanalizowano krzywe dawka/działanie w następujący sposób. Przyjęto, że wszystkie dawki związku powyżej punktu, w którym krzywa levator ani dawki/działania przecina wysokość kontrolną, wykazują aktywność anaboliczną i że wszystkie dawki poniżej punktu w którym krzywa prostata ventral dawki/działania przecina wysokość kontrolną, wykazują aktywność androgenną. Jeżeli odcinek krzywej levator ani leży niżej niż odcinek krzywej prostata ventral, związek taki wykazuje większą aktywność anaboliczną niż aktywność androgenną, przy czym ciężar levator ani na odcinku krzywej prostata ventral daje maksymalną ilość wzrostu jaka nie jest możliwa poza dawką androgenną.

Na następującej tablicy 2 podano te odcinki (VP i LA) wagę mięśnia levator ani (W) na odcinku prostata ventral i siłę działania aktywności anabolicznej (myotrophe), która wyraża się, jako możliwy przyrost w 10 procentach wagi mięśnia levator ani przy zastosowaniu dawki związku nie wykazującego aktywności androgennej.

Wybitne właściwości (±)-13beta,17alfa-dwuetylogon-4-en-17 beta-ol-3-onu są znowu oczywiste. Dalsze próby aktywności związku 13 beta-etylowego na wzrost pęcherzyków nasiennych u samców szczura, przeprowadzone tym samym sposobem wykazały, że związek ten posiada około 15% aktywności androgennej propionianu testosteronu.

Tablica 2

	VP	LA	W	%
Propionian testosteronu	3,5	15,5	< 33	
19-nortestosteron	83	33	48	45,5
Gon-4-en-17beta-ol-3-ony				
(+)-17alfa-etylo-13beta-metylo	17	8,6	42,2	28
(±)-13beta-etylo-17alfa-metylo	2,3	2,1	34	3
(±)-13beta,17alfa-dwumetylo	20	7,7	48	46
(±)-13beta-etylo-17alfa-n-propylo	290	250	36	9
(±)-17alfa-metylo-13beta-n-propylo	12	39	33	

Aktywność estrogenną-antagonistyczną związku można wykazać przeprowadzając próbę z wydzieloną pochwy (smear test) u myszy według Edgren'a, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1960, 105, 252. W próbie tej substancję badaną miesza się z całkowitą dawką 2 g estronu i mieszaninę podaje się w 4 jednakowych zastrzykach w ciągu dnia. Siłę działania mierzy się na podstawie aktywności progesteronu. Wyniki tego badania przy zastosowaniu różnych związków podano w następującej tablicy 3.

Tablica 3

Progesteron	100
19-nortestosteron	200
Gon-4-en-17beta-ol-3-ony	
(+)-13beta,17alfa-dwumetylo	1800
(+)-17alfa-etylo-13beta-metylo	2100
(+)-17alfa-etylo-13beta-metylo	910
(±)-13beta-etylo-17alfa-metylo	5000
(±)-13beta,17alfa-dwuetylo	2160
(±)-13beta-etylo-17alfa-etynylo	5370

Poza tym (±)-13beta,17alfa-dwumetylogon-5(10)-en-17beta-ol-3-on jest pięciokrotnie aktywniejszy niż estrogen-antagonista niż (+)-17alfa-etylo-13beta-metylogon-5(10)-en-17beta-ol-3-on.

Oznaczenie aktywności progestacyjnej metodą Clauberga, według Eltona i Edgrena, Endocrinology, 1958, 63 464 dało następujące wyniki podane w tablicy 4.

Tablica 4

Progesteron	100
Gon-4-en-17beta-ol-3-ony	
(+)-17alfa-etylo-13beta-metylo	750
(+)-17alfa-etynylo-13beta-metylo	10
(±)-13beta,17alfa-dwuetylo	500
(±)-13beta-etylo-17alfa-etynylo	100
(±)-17alfa-etynylo-13beta-n-propylo	250
(±)-13beta-n-butylo-17alfa-etynylo	25

Poza tym znaleziono, że związki (±)-13beta-etylo-17alfa-etynylo i (±)-17alfa-etynylo-13beta-n-propylo utrzymują ciążność u samic szczurów u których usunięto jajnik, natomiast związek (+)-17alfa-etynylo-13beta-metylo nie posiada tej właściwości.

(+)-17alfa-etynylo-13beta-metylogon-5(10)-en-17beta-ol-3-on jest znanym środkiem progestacyj-

nalnym o dużym znaczeniu, posiada jednak tę niedogodność, że wykazuje tylko 7% aktywności estrogennej estronu. Znaleziono, że wartościowy progestacyjny środek (±)-13beta-etylo-17alfa-etynylogon-5(10)-17beta-ol-3-on posiada tylko 0,3% estrogennej metotropowej aktywności estronu, jednak wykazuje większą progestacyjną aktywność niż (+)-17alfa-etynylo-13beta-metylogon-5(10)-en-17beta-ol-3-on.

Aktywność obniżającą poziom cholesterolu badano na szczurach.

Grupie wyrosniętych samców szczurów podawano codziennie w ciągu 9 dni zastrzyki (±)-13 beta, 17 alfa-dwuetylogon-4-en-17 beta-ol-3-onu w dawkach 100, 300 i 10 000 µg. Dziesiątego dnia przeprowadzono analizę krwi, która wykazała poziom cholesterolu wynoszący 44, 39,6 i 42 mg%, przy czym obniżenie zawartości cholesterolu we krwi wyniosło 87 albo też 78 i 85% w porównaniu do zwierząt kontrolnych.

Próby przeprowadzone z (±)-13 beta, 17 alfa-dwuetylogon-4-en-17 beta-ol-3-onem wykazały, że związek ten stosowany u zwierząt posiada znacznie niższy stopień toksyczności. Pod tym względem wykazuje korzyści w stosunku do znanego anabolicznego środka (+)-17 alfa-etylo-13 beta-metylogon-4-en-17 beta-ol-3-onu, którego DL₅₀ wynosi 430 mg/kg, natomiast związek 18-ho-ino zastosowany u myszy w dawce do 5 g/kg podany doustnie albo dootrzewnowo nie zabija ani jednego zwierzęcia. Zastosowanie związku 13 beta-etynowego w ciągu 8 okresów jajczkowania u szczurów nie powoduje w żadnym przypadku przeciwdziałania na siłę rozrodczą (zapłodnienie i płodność) u szczurów.

Próby te wykazały, że (±)-13 beta, 17 alfa-dwuetylogono-4-en-17 beta-ol-3-on jest wybitnym środkiem anabolicznym o bardzo wysokim stopniu aktywności anabolicznej, o wysokiej aktywności androgennej, o dużej aktywności progestacyjnej i o właściwościach posiadających zdolność zmniejszania substancji tłuszczowych we krwi, przy czym wykazuje bardzo nieznaczną toksyczność. Stwierdzono również, że związek ten nie wykazuje żadnej dostrzegalnej aktywności estrogennej.

Ketony steroidowe otrzymywane sposobem według wynalazku są również wartościowe jako produkty pośrednie służące do wytwarzania innych steroidów, np. odpowiednich 4,9(10)-dien-3-onów.

Wynalazek wyjaśniają następujące przykłady, przy czym temperatury wyrażone są w °C, dane absorpcji w podczerwieni (IR) odnoszą się do po-

łożenia maksimów podanych w milimikronach z wtrąconymi w nawiasie cyframi, podającymi molowe współczynniki wygasania (ekstynkcji) przy tych długościach fali.

Przykład I. (±)-13 beta-17 alfa-dwuetylo-3-metoksygona-2,5-dien-17 beta-ol (5 g) miesza się w metanolu (430 ml) zawierającym wodę (87 ml) i dwuwodnian kwasu szczawiowego (6,6 g) do całkowitego rozpuszczenia stałej substancji. Przy użyciu eteru wyosobnia się krystaliczny produkt (4,55 g) o temperaturze topnienia 126–134°, który po przekrystalizowaniu z octanu etylu daje (±)-13 beta, 17 alfa-dwuetylogon-5(10)-en-17 beta-ol-3-on o temperaturze topnienia 142–143,5°. IR: 3450, 1710; (znaleziono: C 79,6%, H 10,1%; dla $C_{21}H_{32}O_2$ obliczono: C 79,9%, H 10,2%).

Przykład II. Do (±)-13 beta-etylo-17 alfa-etynylo-3-metoksygona-2,5-dien-17 beta-olu (0,6 g) w metanolu (30 ml) dodaje się roztwór dwuwodzianu kwasu szczawiowego (0,46 g) w wodzie (6 ml). Po pozostawieniu w temperaturze pokojowej w ciągu 45 minut dodaje się eter (60 ml) po czym roztwór eterowy przemywa, suszy i odparowuje. Pozostałą żywicę rozpuszcza się w benzenie (5 ml) i roztwór chromatografuje na aktywowanej ziemi Fullera (50 g). Eluowanie lekką benzyną zawierającą zwiększającą się ilość benzenu daje krystaliczny produkt uboczny, a następnie pożądaną (±)-13 beta-etylo-17 alfa-etynylogon-5(10)-en-17 beta-ol-3-on, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny lekkiej benzyny i octanu etylu daje czysty związek (0,15 g) o temperaturze topnienia 169–173°. IR: 3351, 3241, 1706.

Przykład III. Przygotowuje się zawiesinę z (±)-17 alfa-allilo-13 beta-etylo-3-metoksygona-2,5-dien-17 beta-olu (1,5 g) w metanolu (50 ml) i wodzie (5 ml). Następnie dodaje się kwas szczawiowy (1 g) i dioksan (20 ml), przy czym całość miesza się do rozpuszczenia i potem jeszcze w ciągu 20 minut. W końcu dodaje się stopniowo wodę, wytrącony produkt odsącza się, przemywa wodą i suszy. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu i n-heksanu otrzymuje się (±)-17 alfa-allilo-13 beta-etylogon-5(10)-en-17 beta-ol-3-on (1 g). U. V: brak selektywnej absorpcji poniżej 220; IR: 3400, 1640, 1610.

Przykład IV. Przygotowuje się zawiesinę z (±)-13 beta-etylo-3-metoksy-17 alfa-propynylogona-2,5(10)-dien-17 beta-olu (4 g) w metanolu (200 ml) i wodzie (20 ml). Następnie dodaje się kwas szczawiowy (4 g) i dioksan (100 ml), przy czym całość miesza się do całkowitego rozpuszczenia i potem jeszcze w ciągu 20 minut. Z kolei dodaje się stopniowo wodę, wytrącony produkt odsącza, przemywa wodą i suszy. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu i n-heksanu otrzymuje się (±)-13 beta-etylo-17 alfa-propynylogon-5(10)-en-17 beta-ol-3-on o temperaturze topnienia 156–158°. U. V: brak selektywnej absorpcji poniżej 220; IR: 2200, 1710.

Przykład V. Przygotowuje się zawiesinę z (±)-13 beta-etylo-17 alfa-(2-metyloallilo)-3-metoksygona-2,5(10)-dien-17 beta-olu (1,5 g) w metanolu (50 ml) i wodzie (5 ml). Następnie dodaje się kwas szczawiowy (1 g) i dioksan (20 ml) i ca-

łość miesza do całkowitego rozpuszczenia i potem jeszcze w ciągu 30 minut. Z kolei dodaje się wodę, produkt ekstrahuje eterem, roztwór eterowy przemywa, suszy i odparowuje, pozostałość przekrystalizowuje z mieszaniny octanu etylu i n-heksanu i otrzymuje (±)-13 beta-etylo-17 alfa-(2-metyloallilo)-gon-5(10)-en-17 beta-ol-3-on. UV: brak selektywnej absorpcji poniżej 220; IR: 3450, 1710, 1640, 970.

Przykład VI. Do (±)-3-metoksy-17 alfa-metylo-13 beta-n-propylogona-2,5(10)-dien-17 beta-olu (0,3 g) w metanolu (30 ml) dodaje się roztwór dwuwodzianu kwasu szczawiowego (0,46 g) w wodzie (6 ml). Po 20-minutowym mieszananiu w temperaturze pokojowej kiedy rozpuszczenie nie było jeszcze zupełne dodaje się izopropanol (30 ml) i miesza dalej w ciągu 80 minut po czym produkt zadaje się eterem i przekrystalizowuje z mieszaniny eteru i heksanu. Otrzymuje się (±)-17 alfa-metylo-13 beta-n-propylogon-5(10)-en-17 beta-ol-3-on (0,2 g) o temperaturze topnienia 158–163°. UV: brak selektywnej absorpcji poniżej 220; IR: 1695 (grupa karbonylowa).

Przykład VII. Do (±)-17-alfa-etynylo-3-metoksy-13 beta-n-propylogona-2,5(10)-dien-17 beta-olu (0,24 g) w metanolu (40 ml) dodaje się roztwór dwuwodzianu kwasu szczawiowego (0,58 g) w wodzie (7,6 ml) i całość miesza w ciągu 90 minut w temperaturze pokojowej w atmosferze azotu. Potem dodaje się wodę, produkt zadaje eterem, otrzymany osad oczyszcza chromatograficznie na ziemi Fullera i przekrystalizowuje z cykloheksanu, a następnie z octanu etylu i otrzymuje się (±)-17-alfa-etynylo-13 beta-n-propylogon-5(10)-en-17 beta-ol-3-on (0,037 g) o temperaturze topnienia 201–205°. IR: 3440, 3250, 1710; (znaleziono: C 80,5%, H 8,6%; dla $C_{22}H_{30}O_2$ obliczono: C 80,9%, H 9,3%).

Przykład VIII. (±)-3-metoksy-13 beta-n-propylo-17 alfa-propynylogona-2,5(10)-dien-17 beta-ol (2,5 g) miesza się w ciągu 2 godzin w metanolu (80 ml) zawierającym wodę (10 ml), dwuwodnian kwasu szczawiowego (1,75 g) i czterowodorofuran (60 ml). Mieszaninę dodaje się do solanki i produkt ekstrahuje eterem. Przemyte i wysuszone wyciągi odparowuje się, a pozostałość przekrystalizowuje z mieszaniny octanu etylu i n-heksanu, przy czym otrzymuje się (±)-13 beta-n-propylo-17 alfa-propynylogon-5(10)-en-17 beta-ol-3-on o temperaturze topnienia 147–150°; (znaleziono: C 80,7%, H 9,4%; dla $C_{22}H_{32}O_2$ obliczono: C 81,1%, H 9,5%).

Przykład IX. (±)-13 beta-n-butylo-1,4-17 alfa-etynylo-3-metoksygona-2,5(10)-dien-17 beta-ol (2 g) miesza się w metanolu (50 ml) zawierającym dwuwodnian kwasu szczawiowego (0,9 g) i wodę (12 ml) w atmosferze azotu w ciągu 2 godzin. Mieszaninę wylewa się do wody i ekstrahuje eterem. Przemyte i wysuszone wyciągi odparowuje się, pozostałość oczyszcza chromatograficznie na aktywnej ziemi Fullera i przekrystalizowuje z mieszaniny octanu etylu i n-heksanu. Otrzymuje się (±)-13 beta-n-butylo-17 alfa-etynylogon-5(10)-en-17 beta-ol-3-on (0,75 g) o temperaturze topnienia 160–164°; IR: 3480, 3250, 1720.

Przykład X. Roztwór ($\pm$)-13 beta-etylo-3-metoksy-17 alfa-metylogona-2,5(10)-dien-17 beta-olu (0,5 g) w metanolu (55 ml) ogrzewa się do wrzenia w atmosferze azotu i dodaje 3 n kwas solny (0,6 ml). Roztwór pozostawia się do ochłodzenia do temperatury pokojowej i utrzymuje w ciągu 3 godzin w atmosferze azotu. Przemyte i wysuszone wyciągi odparowuje się i pozostałość przekształca z mieszaniny eteru i heksanu, a następnie z benzenem. Otrzymuje się ($\pm$)-13 beta-etylo-17 alfa-metylogon-4-en-17 beta-ol-3-on jako solwat benzenowy, z którego usuwa się benzen przez wysuszenie w temperaturze 100° w ciągu 7 godzin. Otrzymuje się wolny związek (0,2 g) o temperaturze topnienia 128–129°; UV: 240 (16.200); IR: 3390, 1663.

Przykład XI. ($\pm$)-13 beta, 17 alfa-dwuetylo-3-metoksylogona-2,5(10)-dien-17 beta-ol (otrzymany przez etylowanie ($\pm$)-13 beta-etylo-3-metoksylogona-2,5(10)-dien-17-onu (0,29 g) dodaje się do 15 ml roztworu otrzymanego przez mieszanie stężonego kwasu solnego (2,4 ml), wody (1,6 ml) i metanolu (36 ml). Mieszaninę wstrząsa się w ciągu 10 minut i w tym czasie stała substancja rozpuszcza się. Po 2 godzinach roztwór wlewa się do wody (50 ml) i mieszaninę ekstrahuje eterem. Po przemyciu, wysuszeniu i odparowaniu wyciągów krystaliczną pozostałość (0,255 g) przekształca z mieszaniny octanu etylu i lekkiej benzyny. Otrzymuje się ($\pm$)-13 beta, 17 alfa-dwuetylogon-4-en-17 beta-ol-3-on (0,196 g) o temperaturze topnienia 139–141°. UV: 240 (15.000); IR: 3500, 1665.

Przykład XII. Do roztworu ($\pm$)-13 beta-etylo-17 alfa-etynylo-3-metoksylogona-2,5(10)-dien-17 beta-olu (otrzymanego przez etylowanie ($\pm$)-13 beta-etylo-3-metoksylogona-2,5(10)-dien-17-onu) (0,7 g) w metanolu (36 ml) dodaje się wodę (1,6 ml) i stężony kwas solny (2,4 ml). Po pozostawieniu w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej dodaje się eteru, roztwór eterowy przemywa, suszy i odparowuje. Otrzymaną żywicę rozpuszcza się w benzenie (5 ml) i roztwór adsorbuje się na aktywowanej ziemi Fullera (50 g). Eluowanie lekką benzyną zawierającą zwiększającą się ilość benzenem daje krystaliczny produkt uboczny, a przez dalsze wymywanie benzenem zawierającym małą ilość eteru otrzymuje się produkt krystaliczny, który przekształca z octanu etylu daje ($\pm$)-13 beta-etylo-17 alfa-etynylogon-4-en-17 beta-ol-3-on (0,11 g) o temperaturze topnienia 203–206°; IR: 3370, 3300, 1660.

Przykład XIII. Roztwór ($\pm$)-13 beta-etylo-3-metoksy-17 alfa-propylogona-2,5(10)-dien-17 beta-olu (0,53 g) w mieszaninie metanolu (22,5 ml), 12 n kwasu solnego (1,5 ml) i wody (1,5 ml) pozostawia się w ciągu 2 i 1/2 godzin w temperaturze pokojowej w atmosferze azotu. Następnie dodaje się wodę lodową (75 ml), wytrąconą substancję stałą odsącza się i rozpuszcza w eterze (50 ml). Roztwór eterowy przemywa się, suszy i odparowuje, a stałą pozostałość przekształca z octanu etylu i otrzymuje ($\pm$)-13 beta-etylo-17 alfa-n-propylogon-4-en-17 beta-ol-3-on o temperaturze topnienia 132–134,5°. UV: 240; IR: 3425,

1660, 1618; (znaleziono: C 79,8%, H 10,2%, dla $C_{22}H_{34}O_2$ obliczono: C 79,5%, H 10,4%).

Przykład XIV. Przygotowuje się zawiesinę z ($\pm$)-17 alfa-allilo-13 beta-etylo-3-metoksylogona-2,5(10)-dien-17 beta-olu (2 g) w mieszaninie z metanolu (72 ml), stężonego kwasu solnego (4,8 ml) i wody (3,2 ml) w atmosferze azotu. Następnie dodaje się dioksan (20 ml) i całość miesza do zupełnego rozpuszczenia, a następnie w ciągu dalszych 20 minut, po czym dodaje się wodę i mieszaninę ekstrahuje eterem. Roztwór eterowy przemywa się nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego, potem wodą i suszy. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się ($\pm$)-17 alfa-allilo-13 beta-etylogon-4-en-17 beta-ol-3-on; UV: 240 (15,600); IR: 3400, 1660, 1610.

Przykład XV. Przygotowuje się zawiesinę z ($\pm$)-13 beta-etylo-3-metoksy-17 alfa-propylogona-2,5(10)-dien-17 beta-olu (1,5 g) w metanolu (36 ml) i po dodaniu stężonego kwasu solnego (2,4 ml), wody (1,6 ml) i dioksanu (10 ml) miesza się do całkowitego rozpuszczenia, a następnie w ciągu dalszych 20 minut. Po dodaniu wody wytrącony produkt odsącza się, przemywa i suszy. Przekształcony z mieszaniny octanu etylu i n-heksanu daje ($\pm$)-13 beta-etylo-17 alfa-propylogon-4-en-17 beta-ol-3-on o temperaturze topnienia 124–125°; UV: 240 (15,600); IR: 3300, 2190.

Przykład XVI. Przygotowuje się zawiesinę z ($\pm$)-13 beta-etylo-3-metoksy-17 alfa-(2-metyloallilo)-gona-2,5(10)-dien-17 beta-ol (1,5 g) w mieszaninie metanolu (36 ml), stężonego kwasu solnego (2,4 ml), wody (1,6 ml) i dioksanu (10 ml). Po całkowitym rozpuszczeniu dodaje się wodę, wytrącony osad odsącza i znowu miesza z mieszaniną metanolu (36 ml), stężonego kwasu solnego (2,4 ml) i wody (1,6 ml) w ciągu 20 minut. Następnie dodaje się stopniowo wodę, wytrącony osad odsącza, przemywa wodą, suszy i przekształca z mieszaniny octanu etylu i n-heksanu, a następnie z acetonitrylu. Otrzymuje się ($\pm$)-13 beta-etylo-17 alfa-(2-metyloallilo)-gon-4-en-17 beta-ol-3-on (2 g); UV: 240 (16,800); IR: 3450, 1670, 1610, 880.

Przykład XVII. ($\pm$)-3-metoksy-17 alfa-metylo-13 beta-n-propylogona-2,5(10)-dien-17 beta-ol (1 g) miesza się z wodno-metanolowym roztworem kwasu solnego w ciągu 2 godzin. Mieszaninę wlewa się do wody i produkt ekstrahuje eterem. Oczyszczony chromatograficznie na żelu krzemionkowym (wymywanie eterem) i przekształcony z mieszaniny octanu etylu i heksanu daje ($\pm$)-17 alfa-metylo-13 beta-n-propylogon-4-en-17 beta-ol-3-on (0,35 g) o temperaturze topnienia 134–135,5°; UV: 240 (18,100); IR: 1660.

Przykład XVIII. Mieszaninę ($\pm$)-17 alfa-etylo-3-metoksy-13 beta-n-propylogona-2,5(10)-dien-17 beta-olu (0,8 g) w czterowodorofuranie (20 ml), metanolu (50 ml), 12 n kwasie solnym (3,3 ml) i wodzie (2,2 ml) pozostawia się w ciągu 2 i 1/2 godziny mieszając w temperaturze pokojowej, po czym wlewa do roztworu chlorku sodowego. Mieszaninę ekstrahuje się eterem, wyciągi przemywa, suszy i odparowuje. Krystaliczną pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie (25 ml)

równych objętości benzenu i heksanu i chromatografuje na żelu krzemionkowym, wymywając mieszaniną równych objętości benzenu i chloroformu. Otrzymuje się substancję krystaliczną, która przekrystalizowana z mieszaniny benzenu i lekkiej benzyny daje solwat benzenowy o temperaturze topnienia 93–95°, natomiast przekrystalizowanie z mieszaniny heksanu i octanu etylu daje produkt wolny od rozpuszczalnika ($\pm$)-17 alfa-etylo-13 beta-propylogon-4-en-17 beta-ol-3-on (0,2 g) o temperaturze topnienia 98–100°; UV: (15,700); IR: 3415, 1660, 1619.

Przykład XIX. ($\pm$)-17 alfa-etynylo-3-metoksy-13 beta-n-propylogona-2,5(10)-dien-17 beta-ol (0,31 g) wytrąca się z roztworem otrzymanym przez zmieszanie stężonego kwasu solnego (0,81 ml) wody (0,54 ml) i metanolu (12,15 ml) do rozpuszczenia stałej substancji. Po dodaniu wody, wyosobnieniu eterem, oczyszczeniu chromatograficznie na obojętnym tlenku glinowym i przekrystalizowaniu z cykloheksanu otrzymuje się ($\pm$)-17 alfa-etynylo-13 beta-n-propylogon-4-en-17 beta-ol-3-on (0,1 g) o temperaturze topnienia 149–150,5°; UV: 240 (15,700); IR: 3345, 3265, 1623; (znaleziono: C 81,0%, H 9,3%; dla $C_{22}H_{30}O_2$ obliczono: C 80,9%, H 9,3%).

Przykład XX. ($\pm$)-3-metoksy-13 beta, 17 alfa-dwu-n-propylogona-2,5(10)-dien-17 beta-ol (1,07 g) miesza się w atmosferze azotu w metanolu (50 ml) zawierającym wodę (2,5 ml) i 11 n kwas solny (3,8 ml) w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin po czym dodaje się wodę i produkt ekstrahuje eterem. Przemyte, wysuszone i odparowane ekstrakty dają pozostałość, którą oczyszcza się chromatograficznie na tlenku glinowym, po czym przekrystalizowuje z octanu etylu i sublimuje w temperaturze 145°/0,003 mm Hg. Otrzymuje się ($\pm$)-13 beta, 17 alfa-dwu-n-propylogon-4-en-17 beta-ol-3-on (0,34 g) o temperaturze topnienia 147–149°; UV: 241 (16,600); IR: 3440, 1660, 1610.

Przykład XXI. ($\pm$)-17-alfa-allilo-3-metoksy-13-beta-n-propylogona-2,5(10)-dien-17 beta-ol (0,77 g) miesza się w atmosferze azotu, w ciągu 2 i 1/2 godziny w alkoholu izopropylowym (25 ml), zawierającym 11 n kwas solny (2,4 ml) i wodę (1,6 ml). Mieszaninę przesącza się, dodaje do solanki i produkt ekstrahuje eterem. Przemyte i wysuszone ekstrakty odparowuje się, a pozostałość oczyszcza chromatograficznie na aktywowanej ziemi Fullera i przekrystalizowuje z octanu etylu. Otrzymuje się ($\pm$)-17 alfa-allilo-13 beta-n-propylogon-4-en-17 beta-ol-3-on o temperaturze topnienia 135–137°; UV: 241 (17,500); IR: 3390, 1660, 1620; (znaleziono: C 80,4%, H 9,8%; dla $C_{22}H_{34}O_2$ obliczono: C 80,65%, H 10,0%).

Przykład XXII. ($\pm$)-3-metoksy-13 beta-n-propylo-17 alfa propylogona-2,5(10)-dien-17 beta-ol (2,5 g) miesza się w atmosferze azotu z metanolem (135 ml) zawierającym 11 n kwas solny (9 ml) i wodę (6 ml). Po 2 godzinach dodaje się alkohol izopropylowy (35 ml) i miesza dalej w ciągu 30 minut. Mieszaninę dodaje się do roztworu soli i produkt ekstrahuje eterem. Przemyte i wysuszone wyciągi odparowuje się do szkli-

stej pozostałości, rozpuszcza w benzenie i chromatografuje na aktywowanej ziemi Fullera. Wymywanie benzenem zawierającym 5% eteru daje produkt, który przekrystalizowuje się z mieszaniny octanu etylu i n-heksanu. Otrzymuje się ($\pm$)-13 beta-n-propylo-17 alfa-propynylogon-4-en-17 beta-ol-3-on o temperaturze topnienia 182–184°; UV: 240 (16,700); (znaleziono: C 80,95%, H 9,4%; dla $C_{22}H_{32}O_2$ obliczono: C 81,1%, H 9,5%).

Przykład XXIII. Postępując jak w przykładzie XX ($\pm$)-17 alfa-2-metyloallilo-3-metoksy-13 beta-n-propylogona-2,5(10)-dien-17 beta-ol hydrolizuje się kwasem solnym, oczyszcza chromatograficznie na aktywowanej ziemi Fullera i przekrystalizowuje z octanu etylu. Otrzymuje się ($\pm$)-17 alfa-(2-metyloallilo)-13 beta-n-propylogon-4-en-17 beta-ol-3-on o temperaturze topnienia 141,5–143,5°; UV: 241 (16,700); IR: 3480, 1660, 1620; (znaleziono: C 80,8%, H 9,9%; dla $C_{24}H_{38}O_2$ obliczono: C 80,85%, H 10,2%).

Przykład XXIV. ($\pm$)-17 alfa-(1-metyloallilo)-3-metoksy-13 beta-n-propylogona-2,5(10)-dien-17 beta-ol (1,5 g) miesza się w atmosferze azotu z metanolem (90 ml) zawierającym 11 n kwas solny (9 ml) i wodę (6 ml). Mieszaninę dodaje się do roztworu soli i produkt ekstrahuje eterem. Przemyte i wysuszone wyciągi odparowuje się i otrzymuje ($\pm$)-17 alfa-(1-metyloallilo)-13 beta-n-propylogon-4-en-17 beta-ol-3-on; UV: 240 (13,500); IR: 910.

Przykład XXV. Roztwór ($\pm$)-13 beta-n-butylo-17 alfa-etylo-3-metoksylogona-2,5(10)-dien-17 beta-ol (1,05 g) w mieszaninie czterowodorofuranu (15 ml), metanolu (54 ml), 12 n kwasu solnego (3,6 ml) i wody (2,4 ml) pozostawia się w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej a potem wlewa do roztworu soli (350 ml). Traktowanie eterem daje żywicę (1,0 g), którą rozpuszcza się w mieszaninie lekkiej benzyny i benzenu (25 ml) i chromatografuje na żelu krzemionkowym. Przez wymywanie benzenem zawierającym małą ilość eteru otrzymuje się krystaliczny produkt uboczny (0,1 g), przez kolejne wymywanie mieszaniną eteru, benzenu i chloroformu (5:4:1 objętościowo) otrzymuje się krystaliczny produkt, który przekrystalizowuje się z heksanu, a następnie z heksanu zawierającego małą ilość octanu etylu. Otrzymuje się ($\pm$)-13 beta-n-butylo-17 alfa-etylogon-4-en-17 beta-ol-3-on (0,23 g) o temperaturze topnienia 78–80°; UV: 240 (14,700); IR: 1668, 1619.

Przykład XXVI. Postępując jak w przykładzie XXV ($\pm$)-13 beta-n-butylo-17-alfa-etynylo-3-metoksylogona-2,5(10)-dien-17 beta-ol (2 g) hydrolizuje się, produkt oczyszcza, chromatograficznie na aktywowanej ziemi Fullera i przekrystalizowuje z mieszaniny eteru i n-heksanu. Otrzymuje się ($\pm$)-13 beta-n-butylo-17-etynylogona-4-en-17 beta-ol-3-on (0,71 g) o temperaturze topnienia 159–163°; UV: 240 (15,900); IR: 1670; (znaleziono: C 80,8%, H 9,3%; dla $C_{22}H_{32}O_2$ obliczono: C 81,1%, H 9,5%).

Przykład XXVII. Postępując jak w przykładzie XI mieszaninę (0,05 g) ($\pm$)-13 beta,17 alfa-dwuetylo-3,3-etylenodwuoksygon-5-en-17 beta-

-olu i ($\pm$)-13 beta,17 alfa-dwuetylo-3,3-etylenodwuoksygon-5(10)-en-17 beta-olu w metanolu hydrolizuje się kwasem solnym, produkt wyosobnia za pomocą eteru i przekrystalizowuje. Otrzymuje się ($\pm$)-13 beta,17 alfa-dwuetylogon-4-en-17 beta-ol-3-on (0,04 g) o temperaturze topnienia 138—139°; zmieszany z produktem otrzymanym według przykładu XI nie wykazuje depresji; UV: 240 (16,100).

Przykład XXVIII. Postępując jak w przykładzie XI mieszaninę (0,15 g) ($\pm$)-13 beta-etylo-3,3-etylenodwuoksy-17 alfa-etynylogon-5-en-17 beta-olu i ($\pm$)-13 beta-etylo-3,3-etylenodwuoksy-17 alfa-etynylogon-5(10)-en-17 beta-olu w metanolu hydrolizuje się kwasem solnym, produkt wyosobnia za pomocą eteru i przekrystalizowuje. Otrzymuje się ($\pm$)-13 beta-etylo-17 alfa-etynylogon-4-en-17 beta-ol-3-on (0,09 g) o temperaturze topnienia 206°; zmieszany z produktem otrzymanym według przykładu XII nie wykazuje depresji; UV: 240 (16,900).

Przykład XXIX. ($\pm$)-3-etoksy-13 beta-etylo-17 alfa-etynylogon-3,5-dien-17 beta-ol (0,1 g) miesza się z metanolem (10 ml) zawierającym stężony kwas solny (1 ml) i mieszaninę pozostawia w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny. Następnie dodaje się wodę, wytrącony osad odsącza i przekrystalizowuje z mieszaniny octanu etylu i n-heksanu. Otrzymuje się ($\pm$)-13 beta-etylo-17 alfa-etynylogon-4-en-17 beta-ol-3-on o temperaturze topnienia 144—145°, zmieszany z substancją otrzymaną według przykładu XII nie wykazuje depresji.

Przykład XXX. ($\pm$)-13 beta,17 alfa-dwuetylogon-5(10)-en-17 beta-ol-3-on (12,2 g) miesza się z roztworem metanolu (442 ml), wody (22 ml) i stężonego kwasu solnego (30 ml) i mieszaninę pozostawia w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej. Produkt wytrącony przez dodanie wody ekstrahuje się eterem. Przemyte i wysuszone wyciągi odparowuje się, a pozostałość przekrystalizowuje z acetonitrylu. Otrzymuje się ($\pm$)-13 beta,17 alfa-dwuetylogon-4-en-17 beta-ol-3-on (7,9 g) o temperaturze topnienia 144—145°; UV: 240 (15,680); IR: 3420, 1670, 1610; (znaleziono: C 79,85%, H 10,05%, dla $C_{21}H_{32}O_3$, obliczono: C 79,7%, H 10,2%).

Przykład XXXI. ($\pm$)-13 beta-etylo-17 alfa-etynylogon-5(10)-en-17 beta-ol-3-on (0,1 g) miesza się z mieszaniną metanolu (36 ml), wody (1,6 ml) i stężonego kwasu solnego (2,4 ml) w ciągu 1 godziny, dodaje wodę, produkt wyosobnia eterem i przekrystalizowuje z mieszaniny eteru i n-heksanu. Otrzymuje się ($\pm$)-13 beta-etylo-17 alfa-etynylogon-4-en-17 beta-ol-3-on o temperaturze topnienia 203—206°; IR: 3280, 2860, 1650, 1060.

Przykład XXXII. ($\pm$)-13 beta-etylo-17 alfa-etynylogon-4-en-17 beta-ol-3-on (0,5 g) w pirydynie (20 ml) zawierającej 2% palladu na węglanie wapniowym (0,15 g) wytrząsa się w atmosferze wodoru pod ciśnieniem atmosferycznym do zaabsorbowania 1 molowego równoważnika wodoru. Produkt wyosobnia się eterem, przekrystalizowuje z mieszaniny eteru i n-heksanu i suszy w ciągu 4 godzin w temperaturze 65°/0,005

mm Hg. Otrzymuje się ($\pm$)-13 beta-etylo-17 alfa-winylogon-4-en-17 beta-ol-3-on o temperaturze topnienia 108—111°; UV: 240 (15,200); IR: 920; (znaleziono: C 80,4%, H 9,7%, dla $C_{21}H_{30}O_2$, obliczono: C 80,2%, H 9,6%).

Przykład XXXIII. ($\pm$)-13 beta-etylo-17 alfa-etynylogon-4-en-17 beta-ol-3-on (1 g) w benzenie (15 ml) i etanolu (5 ml) dodaje się do następnie zredukowanej zawiesiny 2% palladu na węglanie wapniowym (0,3 g) w benzenie (10 ml) i mieszaninę wytrząsa w atmosferze wodoru do zaabsorbowania 163 ml (2,1 mola) wodoru. Katalizator odsącza się, rozpuszczalnik usuwa i produkt (0,55 g) w metanolu (10 ml) wytrząsa z roztworem pirosiarczynu sodowego (1,7 g) w wodzie (8 ml) w ciągu 5 minut. Następnie dodaje się wodę, produkt wyosobnia eterem i przekrystalizowuje z acetonu. Otrzymuje się ($\pm$)-13 beta-etylo-17 alfa-etylogon-4-en-17 beta-ol-3-on (0,4 g) o temperaturze topnienia 144°; UV: 241 (17,250); IR: 3440, 1670, 1620.

Przykład XXXIV. Postępując jak w przykładzie XXXII ($\pm$)-17 alfa-etynylo-13 beta-n-propylogon-4-en-17 beta-ol-3-on (0,5 g) uwodornia się, produkt wyosobnia i przekrystalizowuje. Otrzymuje się ($\pm$)-13 beta-n-propylo-17 alfa-winylogon-4-en-17 beta-ol-3-on (0,425 g) o temperaturze topnienia 94—97°; UV: 240 (15,600); IR: 920; (znaleziono: C 81,1%, H 9,9%; dla $C_{22}H_{32}O_2$, obliczono: C 80,4%, H 9,8%).

Przykład XXXV. ($\pm$)-13 beta,17 alfa-dwuetylogon-5-en-3,17-beta-diol (0,1 g) rozpuszcza się w acetonie (30 ml) i dodaje parę małych kawałków stałego dwutlenku węgla. Następnie dostaje się kroplami 8 n roztwór kwasu chromowego do chwili kiedy zabarwienie roztworu acetonowego pozostaje pomarańczowe (3 krople), po czym dodaje się izopropanol (1 ml). Mieszaninę wstrząsa się w ciągu 5 minut z 10% roztworem wodorotlenku sodowego (50 ml), dodaje benzen (30 ml) i warstwę organiczną oddziela, przemywa, suszy i odparowuje. Pozostałość rozciera się z eterem i otrzymaną krystaliczną substancję przekrystalizowuje z eteru. Otrzymuje się ($\pm$)-13 beta-17 alfa-dwuetylogon-4-en-17 beta-ol-3-on o temperaturze topnienia 138—142°, który zmieszany z substancją otrzymaną według przykładu XI nie wykazuje depresji.

Przykład XXXVI. ($\pm$)-13 beta-etylogon-4-en-3-on-17 beta-ol (0,47 g) w metanolu (5,0 ml) i etanodwutiolu (0,25 ml) traktuje się związkiem kompleksowym eteru i trójfluorku borowego i mieszaninę pozostawia w ciągu 15 minut w temperaturze pokojowej, ochładza do temperatury 0° i przesącza. Pozostałość przemywa się małą ilością zimnego metanolu i suszy. Otrzymuje się ($\pm$)-3,3-etylenodwutio-13 beta-etylogon-4-en-17 beta-ol (0,38 g) o temperaturze topnienia 167—169°. (Znaleziono: C 69,1%, H 8,9%; dla $C_{21}H_{32}OS_2$, obliczono: C 69,2%, H 8,85%).

Tioketal (0,38 g) w mieszaninie toluenu (40 ml) i cykloheksanu (5,0 ml) zawierającej izopropanolan glinowy (0,5 g) traktuje się w ciągu 3 godzin w atmosferze azotu pod chłodnicą zwrotną. Do ochłodzonego roztworu dodaje się wodę (2,0 ml),

-etynyl-17 beta-hydroksygon-4-en-3-on (0,39 g) o temperaturze topnienia 201—204°.

Przykład XXXVIII. ($\pm$)-13 beta-etylogon-4-en-3,17-dion (1,0 g) rozpuszcza się we wrzącym 5 metanolu (20 ml) i dodaje pirolidynę (0,3 ml), potem roztwór traktuje się w ciągu 1 minuty pod chłodnicą zwrotną i ochładza do temperatury 0°. Wytrącony osad odsacza się i suszy. Otrzymuje ($\pm$)-13 beta-etylo-3-pirolidynylogon-3,5-dien-17-on 10 (0,76 g) o temperaturze topnienia 172—176° (0,8 g).

Powyższą aminę (0,5 g) rozpuszcza się w świeżo przedestylowanym dwumetyloacetamidzie (50 ml), nasyconym acetylenem i traktuje związkiem kompleksowym litu i etylenodwuaminy. Całość miesza się w atmosferze acetylenu w ciągu 4 godzin, potem wylewa na lód i ekstrahuje eterem. Roztwór eterowy przemity i wysuszony odparowuje się, a pozostałość rozpuszcza w mieszaninie metanolu (10 ml) i wody (1,5 ml) i traktuje kwasem octowym (1,0 ml) i octanem sodowym (1,5 g) w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym wylewa na lód i ekstrahuje eterem. Roztwór eterowy przemity i wysuszony odparowuje się, a pozostałość chromatografuje na obojętnym tlenku glinowym i następnie krystalizuje z octanu etylu. Otrzymuje się ($\pm$)-13 beta-etylo-17 alfa-etynylo-17 beta-hydroksygon-4-en-3-on (0,21 g) o temperaturze topnienia 203–205°.

Przykład XXXIX. ($\pm$)-13 beta,17 alfa-dwuetylogon-5(10)-en-3-on-17 beta-ol (200 mg) rozpuszcza się w ciepłym etanolu (10 ml) i dodaje do roztworu sodu (15 mg) w etanolu (4 ml). Mieszaninę utrzymuje się w ciągu 5 minut w temperaturze 50° w atmosferze azotu. Po zakwaszeniu kwasem octowym, usunięciu rozpuszczalnika i przemyciu wodą produkt chromatografuje się na tlenku glinowym, oczyszcza octanem etylu i krystalizuje z acetonitrylu. Otrzymuje się ($\pm$)-13 beta,17 alfa-dwuetylogon-4-en-3-on-17 beta-ol (100 mg) o temperaturze topnienia 144—145°.

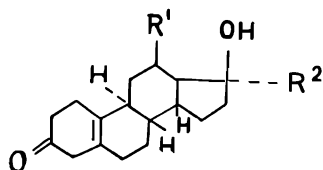
Zastrzeżenia patentowe

45 1. Sposób wytwarzania 17 alfa-alkilo-, -alkenilo-
albo alkinylo-13 beta-alkilogon-4- albo (5(10)-
-en-17 beta-ol-3-onów o ogólnym wzorze 1 albo
2, przy czym R¹ oznacza nasyconą grupę al-
kilową o co najmniej 2, korzystnie nie więcej
50 niż 6 atomach węgla, a R² oznacza ewen-
tualnie podstawioną grupę alkilową, alkenylo-
wą, albo alkinylową, korzystnie o nie więcej
niż 6 atomach węgla, **znamienny tym**, że zwią-
zek o ogólnym wzorze 3, w którym X stanowi
55 chronioną grupę 3-ketonową i obejmuje grupę
3-alkoksylową, acyloksylową, alkilolio albo
acylotio albo grupę 3-alkilową, dwualkilową,
acylową, dwuacylową albo grupę alkiloacylo-
aminową, a pierścień zawiera 2 podwójne wią-
zania w położeniu 2(3), 4(5), 2(3), 5(6), 2(3),
60 5(10), 3(4), 5(6) albo 3(4), 5(10) albo też obej-
muje grupę 3,3-ketalową, hemitioketalową albo
tioketalową, a pierścień zawiera podwójne
wiązanie w położeniu 4(5), 5(6) albo 5(10), pod-
65 daje się hydrolizie kwasowej albo zasadowej

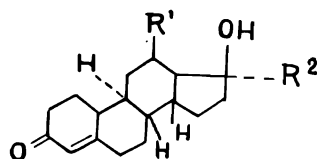
i jeśli to jest pożądane poddaje się izomeryzacji za pomocą kwasu albo zasady, albo związek o ogólnym wzorze 1 poddaje się izomeryzacji przy użyciu kwasu albo zasady do związku o ogólnym wzorze 2, albo związek o ogólnym wzorze 2, w którym R^2 oznacza grupę alkenylową albo alkinyłową poddaje się częściowo albo całkowicie selektywnemu uwodornianiu, albo związek o ogólnym wzorze 4, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie i który posiada podwójne wiązanie kończące się w położeniu 5 utlenia się za pomocą

CrO_3 albo według metody Oppenauera i jeśli to jest pożądane izomeryzuje się za pomocą kwasu albo zasady.

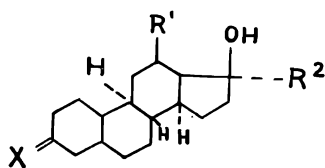
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się substancje wyjściowe o wzorach podanych w zastrz. 1, w których R^1 oznacza grupę etylową.
3. Sposób według zastrz. 1—2, **znamienny tym**, że stosuje się substancje wyjściowe o wzorach podanych w zastrz. 1, w których R^2 oznacza grupę etylową, winylową, etynylową albo n-propylową.



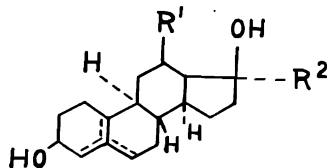
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4