



Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 25.09.73 (P. 165409)

Pierwszeństwo: \_\_\_\_\_

Zgłoszenie ogłoszono: 23.10.76

Opis patentowy opublikowano: 30.06.1978

MKP C07c 169/22

Int. Cl.<sup>2</sup> C07J 1/00

Twórcy wynalazku: Marian Kocór, Andrzej Daniewski

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

**Sposób wytwarzania pochodnych  
racemicznego-9 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epoksy-11-keto-14 $\beta$ -hydroksy-3-  
-alkoksy-1,3,5/10/-estratrienu**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych racemicznego-9 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epoksy-11-keto-14 $\beta$ -hydroksy-3-alkoksy-1,3,5/10/-estratrienu o wzorze ogólnym 1, w którym R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> są jednakowe lub różne i oznaczają niższy rodnik alkilowy, zwłaszcza metylowy, a X oznacza atom wodoru i grupę hydroksylową lub atom wodoru i grupę acylową.

Związki otrzymywane według wynalazku są nowe i mają działanie hormonalne, bądź stanowią półprodukty do dalszej totalnej syntezy hormonów.

Stwierdzono, że związek o wzorze 1, w którym R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i X mają wyżej podane znaczenie otrzymuje się, jeżeli związek o wzorze ogólnym 2, w którym R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> mają wyżej podane znaczenie, a R<sub>3</sub> oznacza atom wodoru lub grupę acylową, zwłaszcza acetylową poddaje się działaniu czynnika kwasowego.

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 2 można otrzymać z mieszaniny związku racemicznego-3-metoksy-9  $\beta$ , 11  $\beta$ , 14  $\beta$ -trójhdroksy (lub -trójacetoksy)-1,3,5/10/-estratrienu-17-onu na drodze redukcji, na przykład wodorkiem sodowo-borowym lub litowo-glinowym i bezpośrednio bez wyodrębnienia poddawać działaniu kwasu p-toluenosulfonowego. W szczególnym przypadku otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom wodoru i grupę acylową, można przeprowadzić na drodze hydrolizy w związek o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom wodoru i grupę wodorotlenową.

2

Sposób według wynalazku korzystnie jest prowadzić w roztworach rozpuszczalników organicznych; zwłaszcza w alkoholach. Jako czynnik kwasowy stosuje się kwasy mineralne lub organiczne, zwłaszcza kwas p-toluenosulfonowy.

Przykład I. Do roztworu 1 g związku racemicznego-3-metoksy 9  $\beta$ , 11  $\beta$ , 14  $\beta$ -trójacetoksy-1,3,5/10/-estratrienu-17-onu w 20 ml czterowodorofuranu dodaje się 0,25 g wodorku litowo-glinowego i miesza przez około 1,5 godziny. Następnie dodaje się 5 ml etanolu i 1 ml wody, sączy i osad przemycwa 50 ml chloroformu. Przesącz odparowuje się do sucha, a pozostałość rozpuszcza w 5 ml metanolu i zakwasza kwasem p-toluenosulfonowym do pH około 2 i pozostawia mieszaninę w temperaturze pokojowej na 2 godziny. Następnie mieszaninę rozcieńcza się 10 ml wody.

Wypadają kryształy związku racemicznego-9 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epoksy-11 $\beta$ -acetoksy-14 $\beta$ -hydroksy-3-metoksy-1,3,5/10/-estratrienu (temperatura topnienia 168—170°C), które po odsączeniu zadaje się 10 ml roztworu metanolu, zawierającego 0,11 g wodorotlenku sodu. Całość ogrzewa się do wrzenia i utrzymuje w tym stanie w ciągu 1 godz. Następnie odparowuje się metanol do 1/2 objętości, a do pozostałości dodaje 10 ml wody. Wypadają kryształy związku racemicznego-9 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epoksy-11 $\beta$ , 14 $\beta$ -dwuhydroksy-3-metoksy-1,3,5/10/-estratrienu z wydajnością około 85%. Po krystalizacji z benzenem wykazują temperaturę topnienia 164—165°C.

Analiza elementarna:  $C_{19}H_{24}O_4$ , C 72,2; H 7,60 otrzymano C 72,32; H 7,62%. IR: 3500 (OH), brak pasma CO. PMR: s. 0,90 ( $CH_3$ ), s. 3,84 ( $CH_2O$ ), d. 4,0 (H przy  $C_{17}$ ), q. 4,24 (H przy  $C_{11}$ ), d. 6,75 (H przy  $C_4$ ), dwa d. 6,90 (H przy  $C_2$ ), d. 7,45 (H przy  $C_1$ ) ppm.

Przykład II. Do roztworu 1 g związku racemicznego-3-metoksy-9 $\beta$ -14 $\beta$ -17 $\alpha$ -trójhidroksy-11 $\beta$ -acetoksy-1,3,5/10/-estratrienu w 10 ml metanolu dodaje się 0,050 g kwasu p-toluenosulfonowego i pozostawia mieszaninę w temperaturze pokojowej na 2 godziny. Następnie mieszaninę rozcieńcza się 10 ml wody. Wypadają kryształy związku racemicznego-9 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epoksy-11 $\beta$ -acetoksy-14 $\beta$ -hydroksy-3-metoksy-1,3,5/10/-estratrienu w ilości 0,93 g, co stanowi 98% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia wynosi 168–170°C.

Analiza elementarna:  $C_{21}H_{26}O_5$ , C 70,46; H 7,27 otrzymano C 70,21; H 7,49%. IR: 3450 (OH), 1720 (CO). PMR: s. 0,90 ( $CH_3$ ), s. 1,70 ( $CH_2OO$ ), s. 3,72 ( $CH_2O$ ), d. 3,97 (H przy  $C_{17}$ ), 5, 20 q. (H przy  $O_{11}$ ) d. 6,55 (H przy  $C_4$ ), dwa d. 6,7 (H przy  $C_2$ ), d. 7,25 (H przy  $C_1$ ).

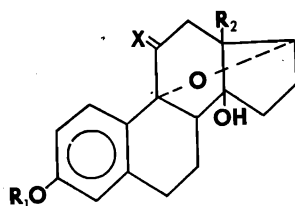
Przykład III. Do roztworu 0,112 g wodorotlenku sodu w 10 ml metanolu dodaje się 1 g związku otrzymanego według przykładu II i ogrzewa w temperaturze wrzenia przez około 1 godzinę. Następnie odparowuje się połowę metanolu i do pozostałości dodaje się 10 ml wody. Wytrąca się 0,8 g (około 90% wydajności) związku race-

micznego-9 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epoksy-11 $\beta$ , 14 $\beta$ -dwuhydroksy-3-metoksy-1,3,5/10/-estratrienu, który po krystalizacji z benzenu ma temperaturę topnienia 164–165°C. Analiza elementarna jak w przykładzie I.

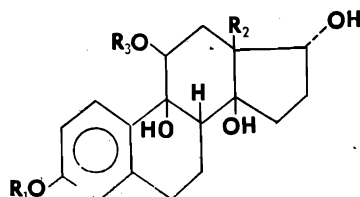
Przykład IV. Postępuje się analogicznie jak w przykładzie II, z tym, że zamiast związku racemicznego-3-metoksy-9 $\beta$ , 14 $\beta$ , 17 $\alpha$ -trójhidroksy-11 $\beta$ -acetoksy-1,3,5/10/-estratrienu stosuje się związek racemiczny-3-metoksy-9 $\beta$ , 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -czterohydroksy-1,3,5/10/-estratrienu. Otrzymuje się racemiczny-9 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epoksy-11 $\beta$ , 14 $\beta$ -dwuhydroksy-3-metoksy-1,3,5/10/-estratrienu z wydajnością 93%. Temperatura topnienia i analiza elementarna jak w przykładzie I.

#### Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania pochodnych racemicznego-9 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epoksy-11-keto-14 $\beta$ -hydroksy-3-alkoksy-1,3,5/10/-estratrienu o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_1$  i  $R_2$  są jednakowe lub różne i oznaczają niższy rodnik alkilowy, zwłaszcza metylowy, a X oznacza atom wodoru i grupę hydroksylową lub atom wodoru i grupę acylową, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym  $R_1$  i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, a  $R_3$  oznacza atom wodoru lub grupę acylową, zwłaszcza acetylową poddaje się działaniu czynnika kwasowego, takiego jak kwas mineralny lub organiczny, zwłaszcza kwas p-toluenosulfonowy.



Wzór 1



Wzór 2