



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

Zgłoszono: 22.05.1973 (P. 162763)

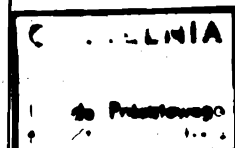
Pierwszeństwo: \_\_\_\_\_

Zgłoszenie ogłoszono: 01.07.1974

Opis patentowy opublikowano: 30.07.1977

MKP C07c 169/02

Int. Cl.<sup>2</sup> C07J 7/00



Twórca wynalazku: \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: Richter Gedeon Vegyészeti Gyár R. T., Budapeszt  
(Węgry)

**Sposób wytwarzania racemicznego lub optycznie czynnego 13 $\beta$ -  
-etylo-17 $\alpha$  -etynylo-gon-4-en-3-on-17 $\beta$  -olu**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania racemicznego lub optycznie czynnego 13 $\beta$ -etylo-17 $\alpha$ -etynylo-gon-4-en-3-on-17 $\beta$ -olu.

Znany jest fakt, że 13 $\beta$ -etylo-17 $\alpha$ -etynylo-gon-4-en-3-on-17 $\beta$ -ol wykazuje cenne właściwości farmaceutyczne i przede wszystkim może być stosowany jako aktywny doustnie gestagen lub środek antykoncepcyjny (patrz np. Steroidy, 2, 731/19631). Zwłaszcza korzystne właściwości fizjologiczne wykazuje związek lewoskrętny.

Z węgierskiego opisu patentowego nr 151299 znany jest sposób wytwarzania racemicznego 13 $\beta$ -etylo-17 $\alpha$ -etynylo-gon-4-en-3-on-17 $\beta$ -olu polegający na kwasowej hydrolizie związków zawierających zabezpieczoną grupę 3-keto. Jako grupy zabezpieczające wymieniono w przykładach wspomnianego opisu rodniki podstawione do trzeciego atomu węgla poprzez atom tlenu, takie jak rodniki enol-eterowe. Związek wyjściowy tej znanej syntezy, 13 $\beta$ -etylo-17 $\alpha$ -etynylo-3-metoksy-gona-2,5 (10)-dien-17 $\beta$ -ol, otrzymuje się przez etynylowanie odpowiedniego związku 17-keto. Sposób ten opisano w brytyjskim opisie patentowym nr 1041278. Mimo, że etynylowanie zachodzi z wystarczającą wydajnością, racemiczny 13 $\beta$ -etylo-17 $\alpha$ -etynylo-gon-4-en-3-on-17 $\beta$ -ol można wytworzyć w tym dwuetapowym procesie z bardzo niską wydajnością około 16,5%. Jeśli jako substancję wyjściową w sposobie opisanym w Liebigs Ann. Chem. 702, 141(1967) stosuje się substancję optycznie aktywną, całkowita

2

wydajność etynylowania i hydrolizy wynosi nie więcej niż 52%.

Stwierdzono, że racemiczny lub optycznie czynny 13 $\beta$ -etylo-17 $\alpha$ -etynylo-gon-4-en-3-on-17 $\beta$ -ol można otrzymać z doskonałą wydajnością, jeśli we wcześniejszym etapie syntezy przekształci się pierścień A w strukturę 3-hydroksyimin-4-enową. Następnie do tej pochodnej hydroksyiminowej wprowadza się grupę 17-keto, otrzymany związek 17-keto etynyluje się i otrzymany racemiczny lub optycznie czynny 13 $\beta$ -etylo-17 $\alpha$ -etynylo-3-(hydroksyimin)-gon-4-en-17 $\beta$ -ol poddaje się hydrolizie. Całkowita wydajność etynylowania i hydrolizy w tym procesie wynosi 82—85%.

Związek wyjściowy etapu etynylowania, racemiczny lub optycznie czynny 13 $\beta$ -etylo-3-(hydroksyimin)-gon-4-en-17-on, można otrzymać przez utlenianie racemicznego lub optycznie czynnego 13 $\beta$ -etylo-3-(hydroksyimin)-gon-4-en-17 $\beta$ -olu, a z kolei ten ostatni związek można otrzymać w jednoetapowej reakcji z racemicznego lub optycznie czynnego 13 $\beta$ -etylo-3-metoksy-gona-2,5(10)-dien-17 $\beta$ -olu. Reakcje te zachodzą z prawie ilościową wydajnością.

Sposób według wynalazku wytwarzania racemicznego lub optycznie czynnego 13 $\beta$ -etylo-17 $\alpha$ -etynylo-gon-4-en-3-on-17 $\beta$ -olu polega na tym, że najpierw poddaje się reakcji racemiczny lub optycznie czynny 13 $\beta$ -etylo-3-metoksy-gona-2,5(10)-dien-17 $\beta$ -ol z hydroksyloaminą, następnie grupę

17-hydroksy otrzymanego racemicznego lub optycznie czynnego 13 $\beta$ -etylo-3-(hydroksyimino)-gon-4-en-17 $\beta$ -olu utlenia się do grupy keto, otrzymany racemiczny lub optycznie czynny 13 $\beta$ -etylo-3-(hydroksyimino)-gon-4-en-17-on etynyluje się, a wytworzony racemiczny lub optycznie czynny 13 $\beta$ -etylo-17 $\alpha$ -etynylo-3-(hydroksyimino)-gon-4-en-17 $\beta$ -ol poddaje się hydrolizie.

Korzystna metoda sposobu według wynalazku polega na hydrolizie racemicznego lub optycznie czynnego 13 $\beta$ -etylo-17 $\alpha$ -etynylo-3-(hydroksyimino)-gon-4-en-17 $\beta$ -olu, wytworzonego w znany sposób.

Racemiczny lub optycznie czynny 13 $\beta$ -etylo-3-metoksy-gona-2,5(10)-dien-17 $\beta$ -ol korzystnie poddaje się reakcji z solą hydroksyloaminy, taką jak odpowiedni chlorowodnian, w obecności zasady, takiej jak pirydyna i otrzymuje się racemiczny lub optycznie czynny 13 $\beta$ -etylo-3-(hydroksyimino)-gon-4-en-17 $\beta$ -ol. Grupę 17-hydroksylową w tym związku korzystnie utlenia się za pomocą trójtlenku chromu w pirydynie i otrzymany 3-hydroksyimino-13 $\beta$ -etylo-gon-4-en-17-on poddaje się etynilowaniu, korzystnie za pomocą kompleksu acetylenku litu i etylenodwuaminy.

Hydrolizę racemicznego lub optycznie czynnego 13 $\beta$ -etylo-17 $\alpha$ -etynylo-3-(hydroksyimino)-gon-4-en-17 $\beta$ -olu korzystnie prowadzi się za pomocą niższego alifatycznego kwasu karboksylowego lub kwasu mineralnego.

Korzystny wpływ na reakcję hydrolizy ma obecność dodatków zdolnych do reakcji z wytwarzającą się hydroksyloaminą, co przesuwa równowagę reakcji w kierunku tworzenia związku 3-keto. Najbardziej korzystnymi dodatkami są ketokwasy karboksylowe, zwłaszcza kwas pirogronowy. Kwas pirogronowy korzystnie stosuje się w postaci soli sodowej w rozcieńczonym kwasie octowym, gdyż wytworzony w ten sposób układ buforowy pozwala na prowadzenie reakcji w mniej surowych warunkach.

Wytwarzane sposobem według wynalazku oksymy oprócz opisanego w węgierskim opisie patentowym nr 157422 racemicznego 13 $\beta$ -etylo-17 $\alpha$ -etynylo-3-(hydroksyimino)-gon-4-en-17 $\beta$ -olu są związkami nowymi i wykazują cenną aktywność biologiczną, taką jak działanie anaboliczne i zapobiegające zapłodnieniu.

Najważniejsze zalety sposobu według wynalazku są następujące: nietrwały pierścień A 13 $\beta$ -etylo-3-metoksy-gona-2,5(10)-dien-17 $\beta$ -olu może być przekształcony w jednoetapowej reakcji w trwałą strukturę 4-enową, po czym tworzy się związek zawierający w pozycji 3 mniej czułą grupę zabezpieczającą, co ma ogromne znaczenie dla następujących reakcji. Ponadto reakcje sposobu według wynalazku zachodzą bardzo łatwo. Poszczególne etapy reakcji mogą być prowadzone z prawie ilościową wydajnością. W związku z tym racemiczny lub optycznie czynny 13 $\beta$ -etylo-17 $\alpha$ -etynylo-gon-4-en-3-on-17 $\beta$ -ol otrzymuje się z wydajnością dużo wyższą niż znanymi metodami.

Przykład I. Mieszaninę 1 g (+) —13 $\beta$ -etylo-17 $\alpha$ -etynylo-3-(hydroksyimino)-gon-4-en-17 $\beta$ -olu, 9 ml lodowatego kwasu octowego, 7,4 ml wody i 0,4 g pirogronianu sodu utrzymuje się w stanie

wrzenia w ciągu 1,5 godziny w atmosferze azotu. Następnie do mieszaniny dodaje się 35 ml wody i odstawia ją do lodówki. Po kilku godzinach w mieszaninie wydziela się krystaliczna substancja, którą odsącza się i przemywa wodą. Otrzymuje się 0,94 g (wydajność 98%), (—) —13 $\beta$ -etylo-17 $\alpha$ -etynylo-gon-4-en-3-on-17 $\beta$ -olu o temperaturze topnienia 223°C. Produkt ten można oczyścić z dużym odzyskiem, np. przez rozpuszczenie w dwuchlorometanie, wytrząsanie roztworu, z obojętnym tlenkiem glinu (Brockman II), odsączenie i odparowanie. Oczyszczony produkt ma temperaturę topnienia 235°C,  $\alpha^{20}_D = -35^\circ$  ( $c = 1$  w chloroformie).

Przykład II. Etap a). Wytwarzanie (+) —13 $\beta$ -etylo-3-(hydroksyimino)-gon-4-en-17 $\beta$ -olu.

Mieszaninę 24 g (+) —13 $\beta$ -etylo-3-metoksy-gona-2,5(10)-dien-17 $\beta$ -olu, 25 g chlorowodoru hydroksyloaminy i 240 ml pirydyny miesza się w atmosferze azotu w temperaturze 50°C w ciągu 0,5 godziny, po czym mieszanie kontynuuje się w temperaturze 100°C w ciągu 2,5 godziny. Mieszaninę reakcyjną odbarwia się za pomocą węgla, sączy i przesącz odparowuje do sucha pod obniżonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się mieszaninę 200 ml 5% wodnego roztworu kwasu chlorowodorowego i 200 ml eteru. Warstwę eterową oddziela się, a warstwę wodną ekstrahuje dwukrotnie porcjami po 150 ml eteru. Roztwory eterowe łączy się, przemywa kolejno rozcieńczonym kwasem solnym, wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodu i wodą, a następnie rozpuszczalnik odparowuje się. Pozostałość uciera się z n-heksanem i sączy przez odessanie. Otrzymuje się 22 g — (wydajność 91%), (+) —13 $\beta$ -etylo-3-(hydroksyimino)-gon-4-en-17 $\beta$ -olu o temperaturze topnienia 110—115°C,  $\alpha^{20}_D = 98^\circ$  ( $c = 1$ , w chloroformie).

Etap b). Wytwarzanie (+) —13 $\beta$ -etylo-3-(hydroksyimino)-gon-4-en-17-onu.

Do 460 ml pirydyny dodaje się w temperaturze pokojowej 21 g trójtlenku chromu i miesza się w ciągu 1 godziny. Następnie do mieszaniny wkrapla się w temperaturze 0—5°C roztwór 7 g (+) —13 $\beta$ -etylo-3-(hydroksyimino)-gon-4-en-17 $\beta$ -olu otrzymanego poprzednio, w 40 ml pirydyny. Mieszaninę miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze 0—5°C, a następnie w temperaturze pokojowej w ciągu 1,5 godziny, po czym miesza się z 400 ml eteru. Otrzymaną mieszaninę przepuszcza się przez kolumnę wypełnioną 120 g glinokrzemianu magnezowego, kolumnę przemywa 300 ml eteru i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałą krystaliczną substancję uciera się z 20 ml mieszaniny n-heksanu i eteru w stosunku 9:1 i sączy przez odessanie. Otrzymuje się 6 g — (wydajność 86%), (+) —13 $\beta$ -etylo-3-(hydroksyimino)-gon-4-en-17-onu o temperaturze topnienia 174°C,  $\alpha^{20}_D = +128^\circ$  ( $c = 1$ , w chloroformie).

Etap c). Wytwarzanie (+) —13 $\beta$ -etylo-17 $\alpha$ -etynylo-3-(hydroksyimino)-gon-4-en-17 $\beta$ -olu.

1,1 g metalicznego litu rozpuszcza się w temperaturze 50°C w 65 ml etylenodwuaminy i roztwór miesza się w ciągu 1 godziny. Następnie przez roztwór przepuszcza się w ciągu 1 godziny, w temperaturze pokojowej, czysty, suchy, gazowy acetylen. Następnie do roztworu dodaje się roztwór

1,92 g (+) —13 $\beta$ -etylo-3-(hydroksyimino)-gon-4-en-17-onu, otrzymanego poprzednio w etapie b, 60 ml suchego czterowodorofuranu i przez otrzymaną mieszaninę przepuszcza się acetylen przez następne 3 godziny. Mieszaninę reakcyjną odstawia się na przeciąg 13 godzin i rozkładu za pomocą chlorku amonowego, rozcieńcza wodą i ekstrahuje czterokrotnie porcjami po 80 ml dwuchlorometanu. Wyciągi dwuchlorometanowe łączy się, przemywa kolejno 5% kwasem solnym, wodnym roztworem kwaśnego węgla sodu, wodą, suszy, odbarwia za pomocą węgla i odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w 15 ml etanolu i roztwór wlewa do 200 ml wody z lodem. Wytrącony krystaliczny produkt odsącza się. Otrzymuje się 1,83 g — (wydajność 85%), (+) —13 $\beta$ -etylo-3-(hydroksyimino)-17 $\alpha$ -etynylo-gon-4-en-17 $\beta$ -olu o temperaturze topnienia 114—116°,  $\alpha_D^{20} = +39^\circ$  (c = 1, w chloroformie).

Etap d). Wytwarzanie (—) —13 $\beta$ -etylo-17 $\alpha$ -etynylo-gon-4-en-3-on-17 $\beta$ -olu.

Postępuje się w sposób opisany w przykładzie I z tym, że zamiast 9 ml lodowatego kwasu octowego stosuje się 5 ml lodowatego kwasu octowego i 3 ml 2 n kwasu solnego. Otrzymuje się 0,93 g — (wydajność 96%), (—) —13 $\beta$ -etylo-17 $\alpha$ -etynylo-gon-4-en-3-on-17 $\beta$ -olu.

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania racemicznego lub optycznie czynnego 13 $\beta$ -etylo-17 $\alpha$ -etynylo-gon-4-en-3-on-17 $\beta$ -olu, **znamienny tym**, że racemiczny lub op-

tycznie czynny 13 $\beta$ -etylo-3-metoksy-gona-2,5(10)-dien-17 $\beta$ -ol poddaje się reakcji z hydroksyloaminą, grupę 17-hydroksylową otrzymanego racemicznego lub optycznie czynnego 13 $\beta$ -etylo-3-(hydroksyimino)-gon-4-en-17 $\beta$ -olu utlenia się do grupy keto, otrzymany racemiczny lub optycznie czynny 13 $\beta$ -etylo-3-(hydroksyimino)-gon-4-en-17-on poddaje się etynyłowaniu, a następnie otrzymany racemiczny lub optycznie czynny 13 $\beta$ -etylo-17 $\alpha$ -etynylo-3-(hydroksyimino)-gon-4-en-17 $\beta$ -ol poddaje się hydrolizie.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że racemiczny lub optycznie czynny 13 $\beta$ -etylo-17 $\alpha$ -etynylo-3-(hydroksyimino)-gon-4-en-17 $\beta$ -ol poddaje się hydrolizie za pomocą niższego alifatycznego kwasu karboksylowego i/lub kwasu mineralnego w obecności ketokwasu karboksylowego, korzystnie kwasu pirogronowego i/lub pirogronianu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że racemiczny lub optycznie czynny 13 $\beta$ -etylo-3-metoksy-gona-2,5(10)-dien-17 $\beta$ -ol poddaje się reakcji z solą hydroksyloaminy, korzystnie z chlorowódzianem, w obecności zasady, korzystnie pirydyny.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że utlenianie racemicznego lub optycznie czynnego 13 $\beta$ -etylo-3-(hydroksyimino)-gon-4-en-17 $\beta$ -olu prowadzi się za pomocą trójtlenku chromu w pirydynie.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że racemiczny lub optycznie czynny 13 $\beta$ -etylo-3-(hydroksyimino)-gon-4-en-17 $\beta$ -on etynyluje się za pomocą kompleksu acetylenku litu i etylenodwuminy.