

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 96703

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 13.02.74 (P. 168777)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 20.11.76

Opis patentowy opublikowano: 30.10.1978

MKP

C07c 169/22

Int. Cl².

C07J 1/00

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Andrzej Robert Daniewski, Maria Guzewska, Marian Kocór

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

Sposób wytwarzania racemicznego 14 β -hydroksy-13 α -estra-4-en-3,11,17-trionu i jego dehydratowanej pochodnej

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania racemicznego 14 β -hydroksy-13 α -estra-4-en-3,11,17-trionu o wzorze 1 i jego dehydratowanej pochodnej o wzorze 2.

Związki te są nieznane w literaturze i stanowią substraty do dalszych syntez pochodnych steroidowych mających działanie biologiczne.

Stwierdzono, że nowy związek o wzorze 1 otrzymuje się, jeżeli racemiczny 3-alkoksy-14 β -hydroksy-1,3,5/10/-trien-13 α , 9 ξ -estra-11,17-dion poddaje się ketalizacji za pomocą glikolu etylenowego otrzymując hydroksydwuketal tj. 3-alkoksy-14 α -hydroksy-11,11,17,17-bis (etylenodwuoksy)-8 α , 9 β -estra-1,3,5/10/-trien, który następnie redukuje się metalem alkalicznym zwłaszcza sodem, litem lub potasem do 3-alkoksy-14 α -hydroksy-11,11,17,17-bis (etylenodwuoksy)-8 α , 9 β -estra-2,5/10/-dienu, który poddaje się hydrolizie. W celu otrzymania pochodnej o wzorze 2 racemicznego 13 α -estra-4,8/14/-dien-3,11,17-trionu związek o wzorze 1 dehydratuje się.

Według wynalazku redukcję metalem alkalicznym, zwłaszcza sodem, litem lub potasem prowadzi się w ciekłym amoniaku, zaś hydrolizę w obecności kwasu. Odwodnienie związku o wzorze 1 dokonuje się za pomocą znanych środków odciągających cząsteczkę wody, takich jak chlorek tionylu, tlenochlorek fosforu, trójtlenek lub pięciotlenek fosforu albo P₂O₅. Jako środowisko reakcji stosuje się rozpuszczalnik organiczny z dodatkiem amin III-rzęd. alifatycznymi lub pirydyną lub same aminy.

Proces według wynalazku przebiega według schematu przedstawionego na załączonym rysunku, gdzie R oznacza niższy alkil. W podanym niżej przykładzie wyodrębniono poszczególne związki w celu ich identyfikacji. Można jednak proces prowadzić bez wyodrębniania związków pośrednich.

Przykład 1. a) Otrzymywanie racemicznego 3-metoksy-14 α -hydroksy-11,11,17,17-bis/etylenodwuoksy/-8 α , 9 β -estra-1,3,5/10/-trionu.

Roztwór 2 g (0.00636 M) racemicznego 3-metoksy-14 β -hydroksy-1,3,5/10/-trionu-13 α -9 ξ -estra-11,17-dionu w 100 ml benzenu, 0,54 ml glikolu etylenowego oraz 0,01 g kwasu p-toluenosulfonowego ogrzewano 10

godzin w temperaturze wrzenia, oddestylowując mieszaninę benzenu z wodą. Po oziębieniu roztworu dodano węgiel aktywny, przesączono przez Celit i odparowano rozpuszczalnik. Otrzymano 2,48 g 96,5% wyd./hydroksydruketalu racemicznego 3-metoksy-14 α -hydroksy-11,11,17,17-bis (etylenodwuoksy)-8 α , 9 β -estra-1,3,5/10/-trienu o temperaturze topnienia 217–219°C (C₆H₆).

Znaleziono: C, 69,10; H, 7,58% C₂₃H₃₀O₆ (402)
Obliczono: C, 68,70; H, 7,46%

ν KBr : 3550 (OH), 1200, 1150, 1040 cm⁻¹ (ketal)

δ : 1,18 (s,3H,CH₃), 3,82 (s,2H,OCH₃), 3,98 ppm, (s,4H,OCH₂CH₂O przy C–17).

b) Otrzymywanie racemicznego 3-metoksy-14 α -hydroksy-11,11,17,17-bis (etylenodwuoksy)-8 α , 9 β -estra-2,5/10/-dienu.

Do roztworu 0,95 g (0,00236 M) hydroksydruketalu tj. racemicznego 3-metoksy-14 α -hydroksy-11,11,17,17-bis (etylenodwuoksy)-8 α , 9 β -estra-1,3,5/10/-trienu w 30 ml mieszaniny czterowodorofuranu z III-rzęd-butano-lem (3:1) i 150 ml ciepłego amoniaku dodano 3 g sodu. Całość utrzymuje się w ciągu 4 godzin przy czym barwa mieszaniny powinna być ciemno granatowa. Następnie dodano 40 ml metanolu i odparowuje amoniak, po czym rozcieńczono roztwór 100 ml wody. Po oddestylowaniu rozpuszczalników organicznych mieszaninę wyekstrahowano chloroformem, wysuszono MgSO₄, a następnie odparowano CHCl₃.

Otrzymano 0,88 g (93% wyd.) krystalicznego racemicznego 3-metoksy-14 α -hydroksy-11,11,17,17-bis (etylenodwuoksy)-8 α , 9 β -estra-2,5/10/-dienu o temperaturze topnienia 159–161°C (MeOH).

Znaleziono: C, 68,60; H, 8,20% C₂₃H₃₂O₆ (404)
Obliczono: C, 68,30; H, 7,93%

ν KBr : 3520 (OH), 1150, 1120, 1090, 1080, 1060 cm⁻¹ (ketal)

δ : 1,12 (s,3H, CH₃), 3,60 (s,3H, OCH₃), 3,95 (s,8H, OCH₂CH₂O), 4,80 ppm (s,1H, OH).

c) Hydroliza do racemicznego 14 β -hydroksy-13 α -estra-4-en-3,11,17-trionu.

Roztwór 0,6 g (0,00149 M) racemicznego 3-metoksy-14 α -hydroksy-11,11,17,17-bis (etylenodwuoksy)-8 α , 9 β -estra-2,5/10/-dienu w 25 ml metanolu i 5 ml 3 n HCl ogrzewano w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną i po oddestylowaniu metanolu otrzymano 0,45 g (wydajność ilościowa) racemicznego 14 β -hydroksy-13 α -estra-4-en-3,11,17-trionu o temperaturze topnienia 208–209°C.

Znaleziono: C, 72,01; H, 7,17%; C₁₈H₂₂O₄ (302)
Obliczono: C, 71,50; H, 7,28%

ν KBr : 3400 (OH), 1740 (C=O przy C–17), 1720 (C=O przy C–11) oraz 1660 cm⁻¹ (C=O przy C–3)

δ : 1,20 (s,3H, CH₃), 5,95 ppm (s,1H,H–4)

λ_{maks} : 241 nm (ϵ = 16350).

Przykład II. Do roztworu 0,4 g (0,001324 M) racemicznego 14 β -hydroksy-13 α -estra-4-en-3,11,17-trionu w 20 ml pirydyny dodano 0,5 ml chlorku tionyłu. Po 1 godzinie roztwór wylało do 1000 ml wody. Powstały osad odsączono i otrzymano 0,37 g (wyd. ilościowa) racemicznego 13 α -estra-4,8/14/-dien-3,11,17-trionu o temperaturze topnienia 180–183°C.

Znaleziono: C, 76,09; H, 7,09%; C₁₈H₂₀O₃ (284)
Obliczono: C, 76,10; H, 7,04%

ν KBr : 1740 (C=O przy C–17), 1700 (C=O przy C–11) oraz 1670 cm⁻¹ (C=O przy C–3)

δ : 1,13 (s,3H, CH₃), 5,90 ppm (s,1H, H–4)

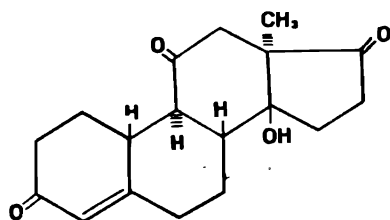
λ_{max} : 233 nm (ϵ = 13900).

Zastrzeżenia patentowe

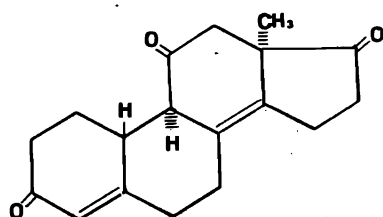
1. Sposób wytwarzania racemicznego 14 β -hydroksy-13 α -estra-4-en-3,11,17-trionu o wzorze 1, z n a m i e n n y t y m, że racemiczny 3-alkoksy-14 β -hydroksy-1,3,5/10/-trien-13 α , 9 ξ -estra-11,17-dion poddaje się katalizacji za pomocą glikolu etylenowego, otrzymując racemiczny 3-alkoksy-14 α -hydroksy-11,11,17,17-bis (etylenodwuoksy)-8 α , 9 β -estra-1,3,5/10/-trien, który redukuje się metalem alkalicznym, zwłaszcza sodem, litem lub potasem do racemicznego 3-alkoksy-14 α -hydroksy-11,11,17,17-bis (etylenodwuoksy)-8 α , 9 β -estra-2,5/10/-dienu, który poddaje się hydrolizie.

2. Sposób wytwarzania racemicznego 14 β -hydroksy-13 α -estra-4-en-3,11,17-trionu o wzorze 1, oraz jego pochodnej o wzorze 2, z n a m i e n n y t y m, że racemiczny 3-alkoksy-14 β -hydroksy-1,3,5/10/-trien-13 α , 9 ξ -estra-11,17-dion poddaje się katalizacji za pomocą glikolu etylenowego, otrzymując racemiczny 3-alkoksy-14 α -hydroksy-11,11,17,17-bis (etylenodwuoksy)-8 α , 9 β -estra-1,3,5/10/-trien, który redukuje się metalem alkalicznym zwłaszcza sodem, litem lub potasem do racemicznego 3-alkoksy-14 α -hydroksy-11,11,17,17-bis (etylenodwuoksy)-8 α , 9 β -estra-2,5/10/-dienu, który poddaje się hydrolizie, po czym odwadnia znanymi środkami odwadniającymi.

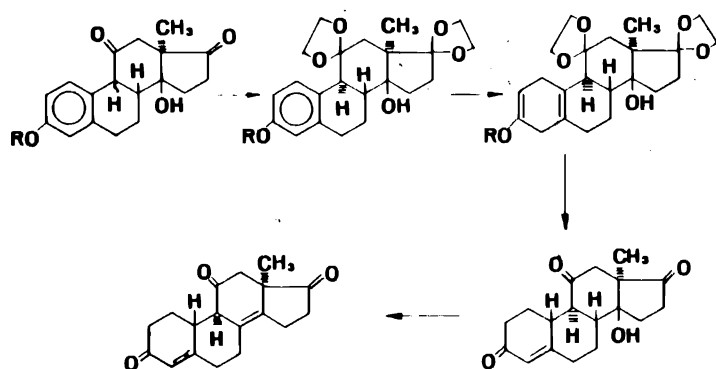
96 703



wzór 1



wzór 2



Schemat