

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

80 505

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 16.04.71 (P. 147 599)

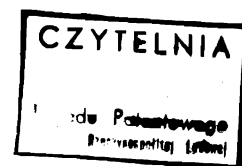
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 10.05.73

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1977

MKP C07c 169/08

Int. Cl.² C07J 1/00



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Institut Chimi prirodnich sojedineni Akademii Nauk SSSR,
Moskwa (Związek Socjalistycznych Republik Radzieckich)

Sposób wytwarzania racemicznego estradiolu-3,17 β

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania racemicznego estradiolu -3,17 β , stosowanego zwłaszcza jako preparat leczniczy, do leczenia chorób układu płciowego, w terapii spuchnięć powodowanych hormonami oraz jako jeden ze składników, wchodzących w skład leków kontraseptycznych.

Znany jest sposób wytwarzania racemicznego estradiolu -3,17 β , polegający na tym, że do zawiesiny metalicznego magnezu w suchym czterowodorofuranie, podczas chłodzenia, dodaje się roztwór bromku winylu w czterowodorofuranie. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury 20°C i doprowadza do wrzenia w temperaturze 40°C, po czym mieszaninę rozcieńcza się eterem, chłodzi, dodaje roztworu 6-metoksytetralonu w absolutnym czterowodorofuranie, miesza w temperaturze 20°C przez okres 1,5 godziny, następnie przechowuje w ciągu 12 godzin w temperaturze od 0 do +2°C i następnie utrzymuje się w stanie wrzenia przez okres 2 godzin. Po ochłodzeniu do temperatury +10°C masę reakcyjną wylewa się do mieszaniny lodu i chlorku amonowego, otrzymany produkt ekstrahuje eterem, a ekstrakt przemywa się wodą i suszy. Rozpuszczalnik oddestylowuje się, otrzymując 1-winylo-6-metoksytetralol-1. Otrzymany 1-winylo-6-metoksytetralol-1 kondensuje się z 2-metylocyklopentadionem-1,3 w roztworze metanolowym w obecności metanolanu sodowego jako katalizatora, utrzymując mieszaninę reakcyjną w stanie wrzenia a następnie ekstrahuje 3-metoksy- $\Delta^{1,3,5/10,9/11/8,14}$ -sekoestratetraenodion-14,17. Ekstrakt przemywa się 5% wodnym roztworem alkali, a następnie odparowuje się rozpuszczalnik i krystalizuje produkt. Otrzymany produkt cyklizuje się kwasem toluenosulfonowym w benzenie, doprowadzając do wrzenia, a następnie przemywa się wodą, odparowuje rozpuszczalnik i krystalizuje otrzymany eter $\Delta^{8,14}$ -dwudehydroestronu-3-metylowego lub przeprowadza jego cyklizację lodowatym kwasem octowym w temperaturze pokojowej, z wydzieleniem produktu za pomocą ekstrakcji, przemywania wodą, odparowania i krystalizacji eteru $\Delta^{8,14}$ -dwudehydroestronu-3-metylowego.

Następnie eter 3-metylowego $\Delta^{8,14}$ -dwudehydroestronu poddaje się uwodornieniu w czterowodorofuranie w obecności katalizatora palladowego, otrzymując eter 3-metylowy $\Delta^{8,9/}$ -dehydroestronu, który redukuje się do eteru 3-metylowego estradiolu-17 β za pomocą metali alkalicznych w ciekłym amoniaku, w temperaturze -50 -60°C, w czterowodorofuranie i eterze. Produkt ten utlenia się bezwodnikiem chromowym w pirydynie, po czym wydzielony eter 3-metylowy estronu poddaje demetylowaniu wodzianem bromku pirydyny w temperaturze 220-230°C, otrzymując estron, który redukuje się glinowodorkiem litu w bezwodnym czterowodorofuranie

w temperaturze 20°C. Następnie produkt ekstrahuje się i rozpuszczalnik odparowuje a produkt końcowy krystalizuje otrzymując estradiol -3,17β. Wydajność reakcji (według opisu do świadectwa autorskiego ZSRR nr 157 056 i czasopiśmie „Chemia prirodnich sojedinienij” /3/, 172, 1965) wynosi 12-14% wagowych w przeliczeniu na 6-metoksytetralon.

Wadą znanego opisanego powyżej sposobu jest niska wydajność produktu końcowego, złożoność procesu i aparatury technologicznej. Na przykład, etap demetylowania wodzianem bromku pirydyny przeprowadza się w wysokich temperaturach wynoszących 220-230°C, co łączy się z koniecznością stosowania odpowiedniej aparatury. W tym etapie mają miejsce największe straty produktu końcowego.

Etap redukcji za pomocą metali alkalicznych w ciekłym amoniaku w temperaturze -50 -60°C wymaga aparatury chłodniczej, dużego zużycia amoniaku o wysokim stopniu czystości, rozpuszczalników łatwopalnych, takich jak eter, czterowodorofuran, przy czym wydajność reakcji w tym etapie jest mała i wynosi około 50% wagowych.

Znany jest również sposób otrzymywania racemicznego estradiolu 3,17β, polegający na tym, że mieszaninę heterogeniczną wodzianu bromku pirydyny i 6-metoksytetralonu ogrzewa się w temperaturze 220-225°C, następnie chłodzi, rozpuszcza w 10% kwasie solnym i ekstrahuje eterem. Ekstrakt eterowy przemycia się nasyconym roztworem wodnym wodorowęglanu sodowego, suszy, oddestylowuje rozpuszczalnik, a pozostałość krystalizuje się z wody dodając podsiarczyny sodowej. Do otrzymanego 6-oksytetralonu dodaje się bromek magnezowy winylu w roztworze absolutnego czterowodorofuranu i eter w temperaturze -20°C, następnie przechowuje się w ciągu 12 godzin w temperaturze 0°C, po czym ogrzewa i utrzymuje w stanie wrzenia w ciągu 2 godzin w temperaturze 40°C. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się następnie do temperatury +10°C i wylewa do mieszaniny lodu i chlorku amonowego. Warstwę organiczną zlewa się a warstwę wodną wielokrotnie ekstrahuje się eterem. Po przemyciu, suszeniu i odparowaniu ekstraktu pozostałość przemycia się chłodnym eterem i otrzymuje 1-winylo-1,2,3,4-tetrahydronaftalenodiolo-1,6, który kondensuje się z 2-metylocyklopentadionem-1,3 w obecności wodorotlenku trójmetylobenzylamonu jako katalizatora i trzeciorzędowego alkoholu butylowego utrzymując w stanie wrzenia w ciągu 1 godziny. Następnie otrzymany produkt ekstrahuje się eterem. Ekstrakt przemycia się nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego, następnie wodą, suszy, po czym odparowuje się rozpuszczalnik. Pozostałość przemycia się eterem otrzymując Δ1,3,5,10,9,11-8,14-seko-estratetraenolo-3-dion-14,17. Otrzymany produkt traktuje się kwasem solnym w stosunku 1 : 1 w obecności czterowodorofuranu i w temperaturze 20°C w ciągu 12 godzin, a następnie ekstrahuje eterem, przemycia nasyconym wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą, po czym suszy się, odparowuje rozpuszczalnik i krystalizuje z Δ1,3,5,10,8,9,14,15/-estrapentaenol-3-on-17.

Wydzielony produkt uwodornia się za pomocą gazowego wodoru w roztworze czterowodorofuranu nad materiałem zawierającym 10% palladu na węglanie wapniowym. Po filtrowaniu, odparowywaniu rozpuszczalnika i krystalizacji pozostałości, otrzymuje się Δ1,3,5,10,8,9/-estratetraenolo-3-on-17, który izomeryzuje się kwasem solnym w stosunku 1 : 1 w roztworze czterowodorofuranu utrzymując w stanie wrzenia w ciągu 1 godziny. Po neutralizacji mieszaniny reakcyjnej nasyconym wodnym roztworem wodorowęglanu sodu, ekstrakcji chloroformem, przemyciu wodą, suszeniu, odparowywaniu i krystalizacji z metanolem, otrzymuje się Δ1,3,5,10,9,11/-estratetraenolo-3-on-17. Otrzymany produkt uwodornia się gazowym wodorem w czterowodorofuranie nad 10% palladem węglanu wapniowym, przesącza oddzielając katalizator, odparowuje rozpuszczalnik, a pozostałość krystalizuje się, otrzymując racemiczny estron. Estron ten redukuje się borowodorkiem sodu lub glinowodorkiem litu i wydziela znanymi sposobami racemiczny estradiol-3,17β. Wydajność produktu końcowego wynosi 4-5% wagowych, w przeliczeniu na 6-metoksytetralon według Steroids 4/1,31 /1964/.

Wadą wymienionego sposobu jest niska wydajność produktu końcowego. Według wymienionego sposobu etap demetylowania wodzianem bromowym pirydyny prowadzi się w wysokiej temperaturze wynoszącej 220°C, co wymaga specjalnego doboru aparatury. Wydajność na tym etapie jest niestabilna. Przy zastosowaniu substancji wyjściowych w ilościach powyżej 5 g wydajność spada i jest niepowtarzalna, w związku z czym trudno jest wdrożyć proces do produkcji przemysłowej. Etap otrzymywania 1-winyli-1,2,3,4-tetrahydronaftalenodiolo-1,6 prowadzi się w niskiej temperaturze -20°C, wydajność jest niewielka i nie przekracza 70% wagowych.

Etap kwasowej izomeryzacji Δ1,3,5,10,8,9/-estratetraenolo-3-onu-17 w Δ1,3,5,10,9,11 -estratetraenolo-3-on-17 jest utrudnione z powodu łatwej rozpuszczalności tych związków, dlatego w celu wydzielenia produktu końcowego potrzebna jest dokładna trzykrotna krystalizacja do stałej temperatury topnienia otrzymywanego produktu. Wydajność tego etapu wynosi 36% wagowych. Ponadto, wadą znanego sposobu jest przeprowadzenie etapu katalitycznego uwodorniania, które jest niedostatecznie stereospecyficzne i uzysk estronu wynosi 50-55% wagowych.

Celem niniejszego wynalazku jest wyeliminowanie wyżej wymienionych wad i opracowanie nowych, nieskomplikowanych operacji technologicznych, zwiększających wydajność produktu końcowego.

Sposób wytwarzania racemicznego 3,17 β -estradiolu według wynalazku polega na demetylowaniu 6-metoksytetralonu, zmieszaniu otrzymanego 6-oksytetralonu z bromkiem winylo-magnezowym, kondensacji otrzymywanego 1-winylo-1,2,3,4-tetrahydronaftalenodiolu-1,6 z 2-metylocyklopentandionem-1,3, cyklizacji otrzymanego Δ 1,3,5/10,9/11/-8,14-seko-estratetraenolo-3-dionu-14,17, a następnie uwodornianiu otrzymanego produktu i redukcji wytworzonego w wyniku uwodorniania Δ 1,3,5/10,8/9/-estratetraenol-3-onu-17 w celu otrzymania produktu końcowego. Zgodnie z wynalazkiem demetylowanie 6-metoksytetralonu przeprowadza się kwasem bromowodorowym w środowisku kwasu octowego, gotując. Proces redukcji Δ 1,3,5/10,8/9/-estratetraenolo-3-onu-17 przeprowadza się borowodorkiem sodu, z następną redukcją jonową otrzymanego Δ 1,3,5/10,8/9/-estratetraendiolu-3,17 β trójetylosilanem i kwasem trójfluorooctowym w środowisku rozpuszczalnika organicznego, po czym wydziela się produkt końcowy. Jako rozpuszczalnik organiczny w redukcji jonowej korzystnie stosuje się benzen.

Redukcję jonową przeprowadza się korzystnie przy stosunku molowym Δ 1,3,5/10,8/9/-estratetraendiolu-3,17 β , trójetylosilanu i kwasu trójfluorooctowego wynoszącym 1 : 20 : 20. W celu zwiększenia wydajności produktu końcowego, reakcję 6-oksytetralonu z bromkiem winylomagnezowym prowadzi się w temperaturze 18-20°C. Wydzielenie produktu końcowego korzystnie prowadzi się na drodze ekstrakcji mieszaniny reakcyjnej benzenem, odparowywaniu otrzymanego ekstraktu i następnym traktowaniu roztworem borowodoru sodowego w metanolu w temperaturze 40-45°C, po czym chłodzi i traktuje kwasem octowym, oddzielając wykrystalizowany produkt.

Sposób według wynalazku opisano szczegółowo poniżej. 6-metoksytetralon demetyluje się mieszaniną kwasu octowego lodowatego i 48% kwasu bromowodorowego utrzymując mieszaninę reakcyjną w stanie wrzenia. Otrzymany produkt ekstrahuje się octanem etylu, przemywa i odparowuje otrzymując 6-oksytetralon, który traktuje się bromkiem winylomagnezowym w roztworze czterowodorofuranu i eteru w temperaturze 20°C, a następnie mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia w temperaturze 40°C, po czym mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury +10°C i wylewa do mieszaniny lodu i chlorku amonowego, następnie ekstrahuje eterem, oddestylowuje rozpuszczalnik otrzymując 1-winylo-1,2,3,4-tetrahydronaftalenodiol-1,6. Otrzymany 1-winylo-1,2,3,4-tetrahydronaftalenodiol-1,6 kondensuje się z 2-metylocyklopentandionem-1,3. Otrzymamy w wyniku kondensacji Δ 1,3,5/10,9/11/-8,14-seko-estratetraenol-3-dion-14,17 poddaje się cyklizacji, a następnie uwodornia i wydziela Δ 1,3,5/10,8/9/-estratetraenol-3-on-17.

Wydzielony produkt redukuje się borowodorkiem sodu w 5% roztworze potażu żrącego w metanolu w temperaturze od 0 do +5°C, następnie mieszaninę neutralizuje się, ekstrahuje octanem etylu, a po odparowaniu rozpuszczalnika i krystalizacji pozostałości otrzymuje się Δ 1,3,5/10,8/9/-estratetraendiol-3,17 β , który poddaje się redukcji jonowej za pomocą mieszaniny kwasu trójfluorooctowego i trójetylosilanu w środowisku rozpuszczalnika organicznego, takiego jak chlorek metylenu, benzen i innych, w temperaturze 20°C. Mieszaninę reakcyjną wylewa się porcjami na lód, ekstrahuje benzenem. Ekstrat przemywa się 5% wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego, wodą i odparowuje. Pozostałość traktuje się borowodorkiem sodowym w metanolu w temperaturze 40°C, po czym mieszaninę wylewa się do 5% roztworu kwasu octowego, chłodzi, a następnie odfiltruje wykrystalizowany racemiczny estradiol-3,17 β . Wydajność produktu końcowego wynosi 30% wagowych w przeliczeniu na 6-metoksytetralon.

Sposób według wynalazku pozwala na uproszczenie technologii procesu. Etap demetylowania przeprowadza się w środowisku homogenicznym, dzięki czemu na tym etapie zwiększa się wydajność do 98% wagowych, przy czym stosuje się mniej skomplikowaną aparaturę technologiczną. Etap otrzymania 1-winylo-1,2,3,4-tetrahydronaftalenodiolu-1,6 prowadzi się w temperaturze pokojowej. Zamiast etapu izomeryzacji, która zachodzi z małą wydajnością i etapu uwodorniania katalitycznego stosowanego w znanym sposobie, w sposobie według wynalazku stosuje się etap redukcji jonowej kwasem trójfluorooctowym z trójetylosilanem. Dzięki uproszczeniu operacji technologicznych, wydajność produktu końcowego zwiększa się do 30% wagowych w przeliczeniu na 6-metoksytetralon, podczas gdy wydajność znanych sposobów wynosi od 5-20% wagowych.

Poniżej podany przykład wyjaśnia sposób wytwarzania racemicznego 3,17 β -estradiolu według wynalazku.

Przykład. Roztwór 62 g 6-metoksytetralonu w mieszaninie 435 ml lodowatego kwasu octowego i 185 ml 48% wodnego roztworu kwasu bromowodorowego gotuje się w ciągu 10 godzin. Roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do 1/3 objętości początkowej i wylewa do 1,5 l wody, a otrzymany produkt ekstrahuje się octanem etylu. Ekstrat przemywa się nasyconym wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą, po czym suszy się i odparowuje. Pozostałość przemywa się chłodną wodą i suszy na powietrzu, otrzymując 56,5 g 6-oksytetralonu, o temperaturze topnienia 149-153°C, przy czym wydajność wynosi 98% wagowych, w porównaniu z wydajnością teoretyczną.

Do mieszaniny 36,5 g magnezu metalicznego w postaci wiórek i 150 ml absolutnego czterowodorofuranu dodaje się kilka kropli bromku metylu i ogrzewa w celu zapoczątkowania reakcji, po czym miesza się i chłodzi

do temperatury 0-5°C wkrapając 229 g bromku winylowego w 450 ml absolutnego czterowodorofuranu, utrzymując równocześnie mieszaninę w stanie wrzenia. Po zakończeniu wkrapiania mieszaninę reakcyjną ogrzewa się początkowo do temperatury +20°C, a następnie utrzymuje w temperaturze +40°C przez 1 godzinę. Otrzymaną mieszaninę rozcieńcza się 500 ml absolutnego eteru intensywnie mieszając i wkrapając w temperaturze 20°C, 56,5 g 6-oksytetralonu w 180 ml absolutnego czterowodorofuranu. Mieszaninę rozcieńcza się 200 ml absolutnego czterowodorofuranu i 100 ml eteru absolutnego, przechowując w ciągu 12 godzin a następnie utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 2 godzin. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury +10°C i wlewa porcjami do mieszaniny 2 kg lodu i 100 g chlorku amonowego. Następnie warstwę organiczną oddziela się, a warstwę wodną trzykrotnie ekstrahuje się eterem w ilości około 2 litrów. Połączony ekstrakt przemywa się nasyconym roztworem tiosiarczanu sodowego i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 30-35°C. Pozostałość przemywa się schłodzonym eterem, otrzymując 60 g 1-winylo-1,2,3,4-czterowodoronaftalenodiolu-1,6, o temperaturze topnienia 200°C z rozkładem. Wydajność reakcji wynosi 90% wagowych w stosunku do ilości obliczonej teoretycznie.

Do 800 mg otrzymanego 1-winylo-1,2,3,4-czterowodoronaftalenodiolu-1,6 i 800 mg 2-metylocyklopentadienu-1,3 w 7 ml trzyczłonowego alkoholu butylowego, dodaje się 1 ml nasyconego alkoholowego roztworu trójmetylobenzyloamonu, otrzymanego przez zmieszanie roztworów alkoholowych w ilościach równocząstkowych chlorku trójmetylobenzyloamonowego i potażu żrącego, a następnie przesącza w celu oddzielenia chlorku potasowego i odparowuje rozpuszczalnik do objętości 1 ml. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 1 godziny rozcieńczając połowę objętości eteru, przemywa nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą, suszy i odparowuje. Pozostałość przemywa się schłodzonym eterem otrzymując 970 mg $\Delta^{1,3,5/10/9/11/-8,14}$ -sekoestratetraenol-3-dionu-14,17 o temperaturze topnienia 122-124°C. Wydajność reakcji wynosi 80% wagowych w stosunku do wydajności teoretycznej.

970 mg otrzymanego $\Delta^{1,3,5/10/9/11/-8,14}$ -sekoestratetraenol-3-dionu-14,17 rozpuszcza się w 14 ml czterowodorofuranu, zawierającego 3 ml kwasu solnego (1 : 1), i pozostawia w temperaturze 20°C w ciągu 12 godzin, po czym ekstrahuje eterem. Ekstrakt przemywa się nasyconym wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą, następnie suszy bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny metanol – octan etylu w stosunku 1 : 1 otrzymując 750 mg $\Delta^{1,3,5,8/9/14/15/-}$ estrapentaenol-3-onu-17, o temperaturze topnienia 213–218°C. Wydajność reakcji wynosi 82% wagowych w stosunku do wydajności teoretycznej.

750 mg $\Delta^{1,3,5,8/9/14/15/-}$ estrapentaenol-3-onu-17 w 25 ml czterowodorofuranu uwodornia się nad 10% palladem na węglanie wapniowym. Roztwór przesącza się w celu oddzielenia katalizatora, a przesącz odparowuje. Pozostałość krystalizuje się z metanolu, otrzymując 630 mg $\Delta^{1,3,5/10/8/9/-}$ stratetraenol-3-onu-17, o temperaturze topnienia 242-246°C. Wydajność reakcji wynosi 83% wagowych w stosunku do ilości obliczonej teoretycznie.

Do roztworu 630 mg $\Delta^{1,3,5/10/8/9/-}$ estratetraenol-3-onu-17 w 5 ml 5% metanolowego roztworu potażu żrącego dolewa się porcjami roztwór 0,2 g borowodorku sodowego w 3 ml 5% metanolowego roztworu potażu żrącego. Roztwór miesza się w ciągu 3,5 godziny w temperaturze 0 do +5°C, po czym wylewa do wody, neutralizuje 2% roztworem kwasu solnego, ekstrahuje eterem i octanem etylu. Ekstrakt przemywa się wodą, suszy bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się z 90% wodnego roztworu metanolu otrzymując 500 mg $\Delta^{1,3,5,8/9/-}$ estratetraendiolu-3,17 β , o temperaturze topnienia 120/205-212°C. Wydajność reakcji wynosi 80% wagowych w stosunku do ilości obliczonej teoretycznie.

Do 500 mg $\Delta^{1,3,5,8/9/-}$ estratetraendiolu-3,17 β w 25 ml absolutnego benzenu w temperaturze 30°C dodaje się 5 ml trójetylosilanu i 2,4 ml kwasu trójfluorooctowego i pozostawia w ciągu 3 godzin w temperaturze 20°C. Następnie mieszaninę wkrapla się na lód (300 g) i ekstrahuje benzenem. Ekstrakt przemywa się 5% wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego, wodą i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w 40 ml metanolu, dodając 1 g borowodorku sodowego w 24 ml metanolu, dodając 1 g borowodorku sodowego w 24 ml metanolu i miesza w ciągu 2 godzin w temperaturze 40-45°C. Otrzymaną mieszaninę wylewa się do 24 ml 5% roztworu kwasu octowego o pH-3,5, chłodząc lodem. Wytrącony osad przesącza się, przemywa wodą i suszy na powietrzu, otrzymując 450 mg d,l-estradiolu-3,17 β , o temperaturze topnienia 178–182°C., identycznego z próbką otrzymaną inną metodą. Wydajność reakcji wynosi 82% wagowych w stosunku do ilości obliczonej teoretycznie i 30% wagowych w przeliczeniu na produkt wyjściowy to jest 6-metoksytetralon.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania racemicznego estradiolu-3,17 β na drodze demetylowania 6-metoksytetralonu, reagowania otrzymanego 6-oksytetralonu z bromkiem winylomagnezowym, kondensacji otrzymanego 1-winylo-

-1,2,3,4-czerowodoronaftalenodiolu-1,6 z 2-metylocyklopentadionem-1,3, cyklizacji otrzymanego $\Delta 1,3,5/10/9/11/-8,14$ -seko- Δ -estratetraenolo-3-dionu-14,17, a następnie uwodornieniu otrzymanego produktu i redukowaniu wytworzonego w wyniku uwodorniania $\Delta 1,3,5/10/8/9/-$ estratetraenolo-3-onu-17 do produktu końcowego, z n a m i e n n y t y m, że demetylowanie 6-metoksytetralonu prowadzi się z kwasem bromowodrowym w stanie wrzenia w środowisku kwasu octowego, redukcję $\Delta 1,3,5/10/8/9/-$ estratetraenolo-3-onu,17 prowadzi się borowodorkiem rodowym, po czym redukcję jonową tworzącego się $\Delta 1,3,5/10/8/9/-$ estratetraendiolu-3,17 prowadzi się trójetylosilanem i kwasem trójfluorooctowym w środowisku rozpuszczalnika organicznego i następnie wydziela się produkt końcowy.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako rozpuszczalnik organiczny w redukcji jonowej, stosuje się benzen.

3. Sposób według zastrz. 1 lub 2, z n a m i e n n y t y m, że redukcję jonową prowadzi się przy molowym stosunku $\Delta 1,3,5/10/8/9/-$ estratetraendiolu-3 17 β , trójetylosilanu i kwasu trójfluorooctowego wynoszącym 1 :20 : 20.

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję 6-oksytetralonu z bromkiem winylomagnazowym prowadzi się w temperaturze 18-20°C.

5. Sposób według zastrz. 1,2,3 lub 4, z n a m i e n n y t y m, że wydzielenie produktu końcowego prowadzi się na drodze ekstrakcji benzenem mieszaniny reakcyjnej, odparowania otrzymanego ekstraktu, traktowania roztworem borowodorku sodowego w metanolu, w temperaturze 40-45°C, a następnie kwasem octowym w czasie chłodzenia i wydziela się wykrystalizowany produkt.