

URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

61040

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 08.VIII.1966 (P 116 019)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 30.IX.1970

Kl. 12 o, 25/07

MKP C 07 c, 169/10

UKD

Współtwórcy wynalazku: Stanisław Mejer, Stefania Respondek

Właściciel patentu: Jeleniogórskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”
Przedsiębiorstwo Państwowe, Jelenia Góra (Polska)Sposób otrzymywania
(±)-14β-gonatetraen-1,3,5(10),8-dionu-11,17 lub jego
3-metoksyłowej pochodnej

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania (±)-14β-gonatetraen-1,3,5(10),8-dionu-11,17 lub jego 3-metoksyłowej pochodnej, przeznaczonych do badań biologicznych ze względu na ich możliwe działanie hormonalne.

Wymienione związki o ogólnym wzorze 4, w którym R oznacza wodór lub grupę metoksyłową zawierają w pozycji 11 grupę ketonową i częściowo uwodorniony pierścień B. Obecność grupy ketonowej w pozycji 11 upodabnia je do hormonów kory nadnercza.

Omawiane związki różnią się od naturalnych hormonów brakiem angularnej grupy metylowej C-18 oraz połączeniem cis pierścieni C i D. Posiadają one podwójne wiązanie w pozycji 8,9, które według danych literaturowych daje się łatwo uwodornić z wytworzeniem związków typu estronu.

Dotychczas steroidy te uzyskiwano na drodze długich i znużających syntez.

Sposób według wynalazku wskazuje nowe możliwości syntezy 11-ketosteroidów ze stosunkowo łatwo dostępnych związków aromatycznych, przy czym etap redukcji aromatycznego pierścienia B daje się przeprowadzić w sposób prosty i wydajny. Reakcja ta jest możliwa do przeprowadzenia przy użyciu metalu alkalicznego w ciekłym amoniaku, jednak tylko w przypadku, gdy aromatyczny pierścień B jest podatny do przyjęcia elektronów na skutek obecności grupy karbonyłowej w pozycji 11.

2

Przemiany takie daje się przeprowadzić przy zastosowaniu związków szeregu gonanu.

Wymieniony proces umożliwia jednocześnie przejście od hormonów z aromatycznymi pierścieniami A i B typu ekwilenu do hormonów z aromatycznym pierścieniem A typu estronu.

Najkorzystniejszymi materiałami do przeprowadzenia powyższych reakcji są bardzo łatwo dostępne związki o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę OCH_3 . Związki o wzorze 1 posiadają grupę ketonową w pozycji 11, która czyni pierścień B podatnym do przyjęcia elektronów, co stwarza możliwość selektywnego wysycenia tego pierścienia.

Istota sposobu według wynalazku polega zatem na selektywnej redukcji pierścienia B steroidów zawierających aromatyczne pierścienie A i B oraz grupę ketonową w pozycji 11. Nieoczekiwanie stwierdzono, że w trakcie redukcji grupa ketonowa w pozycji 11 pozostaje niezmienną. W wyniku przeprowadzonych reakcji otrzymuje się jako produkt ostateczny związek o wzorze 4, w którym R ma wyżej podane znaczenie.

Sposobem według wynalazku poddano parcjalnej ketalizacji (±)-14β-gonapentaen-1,3,5(10),6,8-dion-11,17 o wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie w celu zabezpieczenia grupy ketonowej w pozycji 17 przed następną redukcją. Proces parcjalnej ketalizacji prowadzi się ogrzewając związek o wzorze 1 z glikolem etylenowym w benzenie

w obecności kwasu p-toluenosulfonowego i uzyskuje 17-monoketal o wzorze 2, który następnie redukuje się sodem i alkoholem w ciekłym amoniaku przy czym otrzymuje się ($\pm$)-17,17-etylenodwuoksy-14 β -gonatetraen-1,3,5(10),8-on-11 o wzorze 3, a ten z kolei przez ogrzewanie go z kwasem siarkowym w roztworze metanolem przeprowadza się w ($\pm$)-14 β -gonatetraen-1,3,5(10),8-dion-11,17 o wzorze 4, przy czym we wszystkich wzorach podstawnik R ma wyżej podane znaczenie.

Strukturę związków o wzorach 1 – 4 analizowano na podstawie ich widm w nadfiolecie i w podczerwieni.

Produkt o wzorze 1 (R = H) wykazywał $\lambda_{\text{CH}_3\text{OH}}$ 230 nm (log ϵ 4,27), 250 nm (log ϵ 4,33), 312 nm (log ϵ 3,91); monoketal o wzorze 2 (R = H) wykazywał: λ_{dioksan} 228 nm (log ϵ 4,26), 248 nm (log ϵ 4,30), 308 nm (log ϵ 3,91).

W widmie w podczerwieni ketal o wzorze 2 (R = H) wykazywał w stosunku do związku o wzorze 1 (R = H) zmianę w znaczeniu zaniku absorpcji charakterystycznej dla pięcioczłonowych pierścieniowych ketonów z zachowaniem absorpcji α -aryloketonów (widmo związku o wzorze 1 (R = H) w podczerwieni miało silne pasma przy 1741 cm^{-1} oraz przy 1680 cm^{-1} , związek o wzorze 2 (R = H) wykazywał silną absorpcję przy 1653 cm^{-1} .

($\pm$)-3-metoksy-17,17 - etylenodwuoksy- 14 β -gonapentaen-1,3,5(10),6,8-on-11 o wzorze 2 (R = OCH₃) wykazywał własności: $\lambda_{\text{CH}_3\text{OH}}$ 246 nm (log ϵ 4,40), 309 nm (log ϵ 3,78); ν_{max} 1658 cm^{-1} .

($\pm$)-17,17 - etylenodwuoksy-14 β - gonatetraen-1, 3,5(10),8-on-11 o wzorze 3 (R = H) absorbował w nadfiolecie jak α , β - nienasycony keton) λ_{dioksan} 238 nm (log ϵ 4,05), 288 nm (log ϵ 3,82), w widmie w podczerwieni wykazywał silne pasmo charakterystyczne dla α , β -nienasyconych sześcioczłonowych pierścieniowych ketonów (ν_{max} 1667 cm^{-1}).

($\pm$)-3-metoksy -17,17-etylenodwuoksy -14 β - gonatetraen-1,3,5(10),8-on-11 o wzorze 3 (R = OCH₃) wykazywał własności: $\lambda_{\text{CH}_3\text{OH}}$ 245 nm (log ϵ 4,15), 291 nm (log ϵ 3,71); ν_{max} 1668 cm^{-1} .

Związek o wzorze 4 (R = H) wykazywał w nadfiolecie λ_{dioksan} 236 nm (log ϵ 4,06), 292 nm (log ϵ 3,87) w podczerwieni wykazywał absorpcję dodatkowo w stosunku do połączenia o wzorze 3 (R = H) w zakresie 1742 cm^{-1} (nasycony pięcioczłonowy keton). Dwuketon o wzorze 4 (R = OCH₃) wykazywał własności: $\lambda_{\text{CH}_3\text{OH}}$ 244 nm (log ϵ 4,15), 292 nm (log ϵ 3,67); ν_{max} 1735 cm^{-1} i 1670 cm^{-1} .

Poniżej podane przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku. W przykładach tych wszystkie związki z wyjątkiem związków o wzorze 1 nie były dotychczas opisane w literaturze.

Przykład I. Otrzymywanie ($\pm$)-17,17-etylenodwuoksy-14 β -gonapentaen-1,3,5(10),6,8-onu-11 o wzorze 2 (R = H).

Mieszaninę ($\pm$)-14 β -gonapentaen-1,3,5(10),6,8-dionu-11,17 (1,3 g), glikolu etylenowego (4,4 ml), kwasu p-toluenosulfonowego (0,09 g) i benzenu absolutnego (85 ml) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przy użyciu separatora wody przez 3 godziny. Roztwór ochłodzono, przemyto 5% roztworem kwasnego węgla sodu i wodą. Roztwór benzenowy po wysuszeniu bezwodnym siarczanem sodu odparowano do sucha i pozostałość krystalizowano z metanolu. Otrzymano 0,90 g (58%) krystalłów związku o wzorze 2 (R = H) o temperaturze topnienia 90 – 92°C.

Analitycznie czysty produkt wykazywał temperaturę topnienia 92 – 93°C, λ_{dioksan} 228 nm (log ϵ 4,26), 248 nm (log ϵ 4,30), 308 nm (log ϵ 3,91); ν_{max} 1653 cm^{-1} .

Otrzymywanie ($\pm$)-17,17-etylenodwuoksy-14 β -gonatetraen-1,3,5(10),8-onu-11 o wzorze 3 (R = H).

Do ciekłego amoniaku (200 ml) wlewo roztwór związku o wzorze 2 (R = H) (1,44 g) w absolutnym tetrahydrofuranie (15 ml) i absolutnym etanolu (13 ml). Następnie dodawano małymi porcjami metaliczny sód (1,14 g, 10 g – równoważników w stosunku do ilości połączenia o wzorze 2 (R = H)). Po przereagowaniu całego sodu dodano chlorku amonu (5,5 g) i amoniak odparowano. Do pozostałości dodano wody i całość ekstrahowano eterem. Roztwór eterowy przemyto nasyconym roztworem siarczanu amonu, suszono bezwodnym siarczanem sodu, a następnie roztwór ten odparowano do sucha. Pozostałość przekrystalizowano z wodnego metanolu i otrzymano 1,07 g (74% teorii) związku o wzorze 3 (R = H) o temperaturze topnienia 102 – 106°C. Analitycznie czysty produkt wykazywał temperaturę topnienia 106 – 107°C, λ_{dioksan} 237 nm (log ϵ 4,05); 288 nm (log ϵ 3,82); ν_{max} 1667 cm^{-1} .

Otrzymywanie ($\pm$)-14 β -gonatetraen-1,3,5(10),8-dionu-11,17 o wzorze 4 (R = H).

Roztwór związku o wzorze 3 (R = H) (100 mg) w metanolu (2 ml) zadano 3 kroplami 10% wodnego roztworu kwasu siarkowego i całość ogrzewano na łaźni wodnej przez 15 minut. Po oziębieniu roztworu wykrystalizował związek o wzorze 4 (R = H) (70 mg). Analitycznie czysty produkt wykazywał temperaturę topnienia 146 – 148°C; λ_{dioksan} 236 nm (log ϵ 4,06), 292 nm (log ϵ 3,87); ν_{max} 1742 cm^{-1} i 1661 cm^{-1} .

Przykład II. Otrzymywanie ($\pm$)-3-metoksy-17,17 -etylenodwuoksy-14 β -gonapentaen-1,3,5(10),6,8-onu-11 wzór 2 (R = OCH₃).

Związek ten otrzymano przez katalizację związku o wzorze 1 (R = OCH₃) w sposób jak opisano w przykładzie I. Przez krystalizację surowego produktu z metanolu i chromatografię ługów macierzystych na tlenku glinu uzyskano związek o wzorze 2 (R = OCH₃) z wydajnością 72% teorii. Analitycznie czysty produkt wykazywał temperaturę topnienia 92 – 93°C, $\lambda_{\text{CH}_3\text{OH}}$ 246 nm (log ϵ 4,40), 309 nm (log ϵ 3,78); ν_{max} 1658 cm^{-1} .

Otrzymywanie ($\pm$)-3-metoksy-17,17-etylenodwukso-14 β -gonatetraen-1,3,5(10),8-onu-11 (wzór 3 (R = OCH₃)).

Związek o wzorze 3 (R = OCH₃) otrzymano ze związku o wzorze 2 (R = OCH₃) (0,7 g) w sposób jak opisano w przykładzie I przez redukcję sodem i alkoholem w ciekłym amoniaku. Przez krystalizację surowego produktu z metanolu uzyskano 0,46 g (67% teorii) związku o wzorze 3 (R = OCH₃) o temperaturze topnienia 121 – 124°C. Próbką analityczną czystą miała temperaturę topnienia 124 – 125,5°C; $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 245 nm (log ϵ 4,51), 291 nm (log ϵ 3,71); ν_{max} 1665–1.

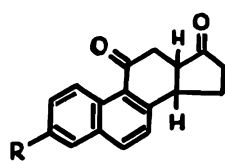
Otrzymywanie ($\pm$)-3-metoksy-14 β -gonatetraen-1,3,5(10),8-dionu-11,17 (wzór 4 (R = OCH₃)).

Związek ten otrzymano przez kwaśną hydrolizę związku o wzorze 3 (R = OCH₃) (100 mg) w sposób jak opisano w przykładzie I. Po oziębieniu mieszaniny reakcyjnej wykrystalizował związek o wzorze 4 (R = OCH₃) (72 mg). Analitycznie czysty

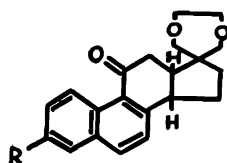
produkt wykazywał temperaturę topnienia 146 – 147°C; $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 244 nm (log ϵ 4,15), 292 nm (log ϵ 3,67); ν_{max} 1735 cm⁻¹, 1670 cm⁻¹.

Zastrzeżenie patentowe

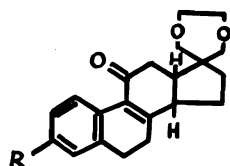
Sposób otrzymywania ($\pm$)-14 β -gonatetraen-1,3,5(10),8-dionu-11,17 lub jego 3-metoksyłowej pochodnej o wzorze 4 w którym R oznacza H lub grupę OCH₃, **znamienny tym**, że ($\pm$)-14 β -gonapentaen-1,3,5(10),6,8-dion-11,17 o wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie ogrzewa się z glikolem etylenowym w benzenie w obecności kwasu p-toluenosulfonowego, przy czym następuje parcjalna ketalizacja i zabezpieczenie grupy ketonowej w pozycji 17, a następnie otrzymany 17-monoketal redukuje się sodem i alkoholem w ciekłym amoniaku, po czym w znany sposób na drodze kwaśnej hydrolizy odblokowuje się ugrupowanie ketonowe w pozycji 17.



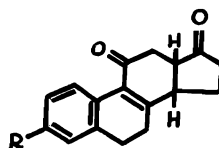
wzór 1



wzór 2



wzór 3



wzór 4