



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 18.06.79 (P: 216413)

Pierwszeństwo: 19.06.78 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 24.03.80

Opis patentowy opublikowano: 31.05.1983

Int. Cl.³
C07D 493/10

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Syntex (USA) Inc., Palo Alto (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania trójcyklicznego dwuketonu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania trójcyklicznego dwuketonu o wzorze 1. Związek ten jest produktem wyjściowym do syntezy cennych steroidów.

Liczne steroidy, stosowane jako leki, zawierają w pozycji 17 α podstawniki, które wprowadza się do odpowiednich 17-ketonów. Szczególnie ważnym steroidem tego typu jest 17 α -etynylo-19-nortestosteron (w skrócie NET), który jest wartościowym środkiem, wpływającym korzystnie na rozwój płodu. Prekursor tego związku, to jest 17-ketosteroid, mianowicie 19-norandrosteno-4-dion-3,17, (w skrócie NAD), wytwarza się różnymi sposobami.

Zwykle synteza tego związku z dwucyklicznych lub trójcyklicznych produktów wyjściowych obejmuje reakcje ze związkami, w których ewentualnie obecną grupę ketonową w pozycji 17 zabezpiecza się, przeważnie jako grupę o niższym stopniu utleniania, np. jako grupę estrową albo eterową 17 β -alkoholu. Konieczność stosowania tej reakcji zabezpieczania stanowi wadę znanych procesów syntezy tych steroidów.

Wynalazek umożliwia uniknięcie tej wady i stosowanie bezpośrednio związków 17-ketonowych bez konieczności zabezpieczania w nich grupy ketonowej.

Zgodnie z wynalazkiem trójcykliczny dwuketon o wzorze 1 wytwarza się ze związku dwucyklicznego o wzorze 2. Proces ten obejmuje 3 stadia, które przedstawia schemat podany na rysunku.

2

W pierwszym stadium procesu znany dwucykliczny kwas dwuketopropionowy o wzorze 2 przeprowadza się w jego mieszaniny bezwodnika z kwasem piwalinowym, to jest w związek o wzorze 3. W tym celu kwas o wzorze 2 traktuje się chlorem piwaloilu w obecności trzeciorzędowej aminy, korzystnie trójalkiloaminy, zwłaszcza trójetyloaminy. Stosunek ilościowy składników tej reakcji może się wprawdzie wahać w pewnych granicach, ale korzystnie jest stosować związek o wzorze 2, chlorek piwaloilu i aminę w ilościach w przybliżeniu równomolowych.

Reakcję prowadzi się korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, np. takim jak eter dwuetylowy lub czterowodorofuran. Bardzo odpowiednim rozpuszczalnikiem jest czterowodorofuran i stosowanie w tym etapie rozpuszczalnika eterowego oraz unikanie dużego nadmiaru chlorku piwaloilu i aminy umożliwia prowadzenie drugiego etapu procesu w tym samym układzie, bez konieczności wyosobniania i oczyszczania mieszanego bezwodnika o wzorze 3.

W pierwszym etapie reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze około -50°C do 20°C , a zwłaszcza od około -30°C do -10°C , w ciągu od około 15 minut do 2 godzin, zwłaszcza około 15–45 minut.

Jako aminę korzystnie stosuje się trójetyloaminę i przebieg reakcji kontroluje, strącając chlorowodorek trójetyloaminy w mieszaninie reakcyjnej.

Mieszany bezwodnik o wzorze 3 można wyosobnić przez przesączenie mieszaniny reakcyjnej i odparowanie rozpuszczalnika z przesączu, ale korzystnie jest, jak podano wyżej, stosować roztwór mieszanego bezwodnika w czterowodorofuranie bezpośrednio do drugiego etapu.

W drugim etapie procesu mieszany bezwodnik o wzorze 3 przeprowadza się w trójketoketal o wzorze 4. W tym celu związek o wzorze 3 poddaje się reakcji ze związkiem Grignarda o wzorze 5, w którym X oznacza atom chloru lub bromu. Reakcja ta, to jest reakcja przyłączenia związku Grignarda do mieszanego bezwodnika, jest kluczową reakcją w procesie według wynalazku i przebiega z bardzo wysoką wydajnością, dając produkt addycji z nieoczekiwaną wyższą wydajnością i o wyższej czystości z produktami uzyskiwanymi przy stosowaniu mieszanego bezwodników z innymi kwasami.

Związek Grignarda o wzorze 5 wytwarza się z etylenowego ketalu 5-bromopentanonu-2 lub korzystnie z etylenowego ketalu 5-chloropentanonu-2, w sposób analogiczny do wytwarzania chlorowco-ketali metodą C.P. Forbes i współpracowników, J.C.S. Perkins I, 2353 (1977). Ilościowy stosunek związku o wzorze 5 i związku o wzorze 3 nie ma decydującego znaczenia dla przebiegu reakcji, ale reakcja ta przebiega szczególnie selektywnie, jeżeli oba te składniki reakcji stosuje się w ilościach równomolowych.

Związek Grignarda stosuje się korzystnie w postaci roztworu w czterowodorofuranie o stężeniu około 0,5–2,0 m, zwłaszcza około 1,0 m. Zwykle związek Grignarda dodaje się do roztworu mieszanego bezwodnika w temperaturze około -80°C do -55°C , zwłaszcza około -70°C do -65°C . Po zakończeniu dodawania miesza się w ciągu około $\frac{1}{2}$ –2 godzin, korzystnie około 1 godziny, po czym pozostawia do ogrzania się mieszaniny do temperatury około -30°C do -10°C , a następnie miesza z wodą i po zwykłej obróbce otrzymuje trójketoketal o wzorze 4. Stosowanie tej reakcji ze związkiem Grignarda odróżnia najistotniej sposób według wynalazku od znanych sposobów wytwarzania związków o wzorze 1.

W trzecim etapie procesu związek o wzorze 4 poddaje się cyklizacji w obecności zasady, otrzymując związek o wzorze 1. Reakcję tę prowadzi się korzystnie w obecności wodorotlenku metalu alkalicznego, np. wodorotlenku sodowego lub potasowego, w środowisku wodnym, a zwłaszcza wodno-alkoholowym, np. w wodnym roztworze metanolu. Stosunek ilościowy zasady do związku o wzorze 4 nie ma wprawdzie decydującego znaczenia dla przebiegu reakcji, ale korzystnie jest stosować 2–10 moli zasady na 1 mol związku o wzorze 4. Cyklizacja ta przebiega w temperaturze 40 – 80°C . Korzystnie w temperaturze wrzenia wodno-alkoholowego środowiska pod chłodnicą zwrotną w ciągu około 15 minut do około 2 godzin, a zwłaszcza w ciągu około 1 godziny. Korzystnie jest prowadzić tę reakcję w atmosferze obojętnego gazu, np. azotu.

Mieszaninę reakcyjną przerabia się w zwykły sposób, mianowicie, po zubożeniu i usunięciu

organicznego rozpuszczalnika pozostałość ekstrahuje się odpowiednim rozpuszczalnikiem organicznym, otrzymując produkt zwykle o czystości dostatecznej do stosowania go do dalszego przerobu, np. do wytwarzania NAD. W razie potrzeby można jednak oczyszczać produkt chromatograficznie, np. na żelu krzemionkowym. Związek o wzorze 1 jest związkiem znanym np. z opisu patentowego RFN nr 1903565.

Stosując trójstadiowy proces według wynalazku, bez wyosobniania i oczyszczania produktów pośrednich, związek o wzorze 1 wytwarza się z wydajnością wynoszącą około 80% wydajności teoretycznej, w przeliczeniu na wyjściowy związek o wzorze 2. Niezależnie jednak od tej wysokiej wydajności, szczególną zaletą tego sposobu jest uniknięcie konieczności zabezpieczania czy innego modyfikowania związku 17-ketonowego podczas procesu.

Przy opracowywaniu sposobu według wynalazku wytworzone liczne mieszane bezwodniki kwasu o wzorze 2 z innymi kwasami i poddawano je reakcji ze związkiem o wzorze 5 i następnie cyklizacji, ale stwierdzono, że stosowanie mieszanego bezwodnika o wzorze 3, to jest mieszanego bezwodnika z kwasem piwalinowym, daje nieoczekiwane najlepsze wyniki. Szczególnie nieoczekiwanym jest fakt, że w etapie decydującym o właściwym przebiegu całego procesu, to jest w etapie przyłączania związku Grignarda do mieszanego bezwodnika, reakcja zachodzi z wysoką selektywnością i związek Grignarda przyłącza się przede wszystkim do grupy karbonylowej w części kwasu dwuketopropionowego mieszanego bezwodnika, a nie do grupy piwaloilokarbonylowej i nie do żadnej z dwóch grup karbonylowych w dwupierścieniowym szkielecie. Dzięki temu uzyskuje się tak wysoką wydajność całego procesu. W odróżnieniu od tego, inne mieszane bezwodniki, w tym również związki z zawadą przestrzenną, takie jak np. kwas 2,4,6-trójmetylobenzoesowy, nie dają związku trójkcyjcznego o wzorze 1 z wydajnością zbliżoną do uzyskiwanej zgodnie z wynalazkiem.

Jak wyżej wspomniano, związek o wzorze 1 można łatwo przeprowadzać w znane i użyteczne związki steroidowe, np. w NAD. W tym celu związek o wzorze 1 uwodornia się selektywnie, np. przy użyciu palladu na węglu jako katalizatora, w środowisku metanolu i w obecności trójetyloaminy, po czym prowadzi się cyklizację w środowisku kwaśnym, np. w wodnym roztworze kwasu solnego, korzystnie w środowisku rozpuszczalnika alkoholowego, np. metanolu.

Wynalazek zilustrowano w przykładach. W przykładach tych wymieniono związki mające naturalną konfigurację przestrzenną, ale sposób według wynalazku można oczywiście stosować również w odniesieniu do optycznych aitypodów i mieszanin tych związków, np. mieszanin racemicznych.

Przykład I. 5,00 g kwasu (+)-7a β -metylo-2,3,3a α ,4,5,6,7,7a-ośmiowodoro-1H-indenodion-1,5-ylo-4 α -(3-propionowego) o temperaturze topnienia 108 – 109°C rozpuszcza się w 48 ml bezwodnego czterowodorofuranu z dodatkiem 2,12 g trójetylo-

aminy, chłodzi w atmosferze azotu do temperatury -30°C , miesza w tej temperaturze w ciągu 5 minut i za pomocą strzykawki dodaje 2,56 g chlorku piwaloilu, przy czym natychmiast wytwarza się osad o barwie białej. Mieszaninę pozostawia się do ogrzania do temperatury -20°C ($\pm 3^{\circ}\text{C}$) i miesza w tej temperaturze w ciągu 30 minut. Próbkę tej mieszaniny przesącza się i odparowuje do sucha, otrzymując mieszaną bezwodnik kwasu (+)-7a β -metylo-2,3,3a α ,4,5,6,7,7a-ośmiowodoro-1H-indenodion-1,5-ylo-4 α -(3-propionowego) z kwasem piwalinowym, wykazujący w widmie w podczerwieni piki charakterystyczne przy 1820, 1745, 1710, 1010 i 1040 cm^{-1} .

Mieszaninę, z której pobrano próbkę, chłodzi się do temperatury -70°C i dodaje 22,1 ml 0,95 m roztworu odczynnika Grignarda w czterowodorofuranie, wytworzonego z etylenowego ketalu 5-chloropentanonu-2. Odczynnik ten dodaje się w ciągu 40 minut, utrzymując mieszaninę w temperaturze -67°C do -70°C , po czym miesza się w tej temperaturze w ciągu 1 godziny, a następnie pozostawia do ogrzania do temperatury -20°C , dodaje 25 ml wody i miesza energicznie w ciągu 5 minut. Następnie z roztworu odpędza się czterowodorofuran, unikając stykania się roztworu z powietrzem. Z roztworu tego pobiera się próbkę, z której po zwykłej obróbce otrzymuje się (+)-3a,7 α -trans-4-[7,7-(etylenodwuoksy)-3-ketooktylo]-7a β -metyloperhydroindanodion-1,5 o wzorze 4.

IR: 1740, 1710, 1370 cm^{-1}

MS: $m/e=350335$

NMR: $\delta=3,94(\text{s}, 4\text{H}), 1,3(\text{s}, 3\text{H}), 1,16(\text{s}, 3\text{H})$ ppm.

Mieszaninę, z której pobrano próbkę, traktuje się 30 ml metanolu, a następnie roztworem 7,1 g wodorotlenku potasowego w 20 ml wody z dodatkiem 30 ml metanolu. Otrzymaną zawiesinę utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu w ciągu 1 godziny, po czym chłodzi do temperatury pokojowej i zobojętnia przez dodanie 6,75 ml lodowatego kwasu octowego. Następnie odparowuje się metanol pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałą niejednorodną mieszaninę ekstrahuje raz 40 ml eteru dwuetylowego i 3 porcjami eteru dwuetylowego po 25 ml. Połączone wyciągi płucze się 20 ml stężonego roztworu wodnego węgla sodowego, 20 ml wody, 20 ml solanki i suszy nad Na_2SO_4 , po czym przesącza i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując jako bezbarwną oleistą pozostałość (+)-3,3-etylenodwuoksy-4,5-seko-19-norandrosteno-9-dion-5,17 o wzorze 1.

IR: 1740, 1665, 1605, 1055 cm^{-1} ,

UV: $\lambda_{\text{maks.}}=248\text{ nm}$ ($\epsilon=13100$, CH_3OH),

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}=+43,1^{\circ}$ (według literatury $+44,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$).

MS: $m/e=331317$,

NMR: $\delta=3,91(\text{s}, 4\text{H}), 1,34(\text{s}, 3\text{H}), 1,02(\text{s}, 3\text{H})$ ppm.

Przykład II. Porównanie mieszaných bezwodników. Roztwór 5,00 g (20,98 milimoli) związku o wzorze 2 w 48 ml bezwodnego czterowodorofuranu z dodatkiem 2,12 g (20,98 milimoli) trójetyloaminy chłodzi się do temperatury -30°C i traktuje 1 równoważnikiem (20,98 milimoli) odpowiedniego halogenku kwasowego. Wytrącanie się chlorowcowodorku trójetyloaminy świadczy o tym, że za-

chodzi reakcja wytwarzania się mieszanego bezwodnika i jeżeli osad nie wytwarza się, wówczas podwyższa się temperaturę mieszaniny aż do pojawienia się osadu. Gdy analiza widma w podczerwieni próbki pobranej z mieszaniny wykaże, że reakcja dobiegła końca, mieszaninę chłodzi się do temperatury -70°C i utrzymuje temperaturę -67°C do -70°C do mieszaniny wkrapla się w ciągu 40 minut 1 równoważnik (20,98 milimoli) opisanego w przykładzie I odczynnika Grignarda w postaci roztworu w czterowodorofuranie o stężeniu około 1 m. Wkraplacz, z którego wkraplano odczynnik Grignarda przepłukuje się 2 ml bezwodnego czterowodorofuranu i miesza w ciągu 1 godziny w temperaturze -70°C , po czym podwyższa się temperaturę mieszaniny do -20°C , dodaje 25 ml wody, miesza w ciągu 5 minut i oddestylowuje czterowodorofuran pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość ogrzewa się w atmosferze azotu pod chłodnicą zwrotną do wrzenia, dodaje 60 ml metanolu i roztwór 7,1 g wodorotlenku potasowego w 20 ml wody i utrzymuje mieszaninę w stanie wrzenia nadal w atmosferze azotu w ciągu 1 godziny, po czym chłodzi do temperatury pokojowej i zobojętnia 6,75 ml lodowatego kwasu octowego. Następnie odparowuje się metanol i pozostałość ekstrahuje eterem dwuetylowym albo chlorkiem metylenu. Wyciągi płucze się stężonym roztworem wodnym węgla sodowego i chlorku sodowego, suszy nad siarczanem sodowym, przesącza i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując jako pozostałość surowy związek o wzorze 1.

Czysty produkt otrzymuje się drogą chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym, stosując mieszaninę octanu etylu z heksanem 60:40, albo chromatografując na kolumnie z żelu krzemionkowego, przy użyciu jako eluentu mieszaniny octanu etylu z heksanem.

Wyniki prób podano w tabeli przy czym Z oznacza grupę kwasu wchodzącą w skład mieszanego bezwodnika o wzorze 3. Wyniki te świadczą wyraźnie o nieoczekiwanie wysokiej wydajności, z jaką uzyskuje się związek o wzorze 1, stosując do wytwarzania mieszanego bezwodnika kwas piwalinowy.

Tabela

Grupa Z	Temperatura podczas reakcji ze związkiem Grignarda ($^{\circ}\text{C}$)	Wydajność związku o wzorze 1 w % wydajności teoretycznej
izobutyloksykarbonyloksylowa	-70	22,9
dwuetylofosfonyloksylowa	-70	38,2
p-toluenosulfonyloksylowa	-70	6,6
piwaloiloksylowa	-70	80
2-chlorobenzoiloksylowa	-70	49
2,6-dwuchlorobenzoiloksylowa	-70	50
2,4,6-trójmetylobenzoiloksylowa	-70	60

Przykład III. 8,1 g (+)-3,3-etylenodwuoksy-4,5-seko-19-norandrosteno-9-dionu-5,17 miesza się z 1,51 g 5% palladu na węglu i 12,7 ml trójetyloaminy w 131 ml metanolu pod ciśnieniem atmosferycznym w atmosferze wodoru i w temperaturze 25°C aż do ustania pochłaniania wodoru. Otrzymaną mieszaninę przesącza się, przesącz rozcieńcza 16 ml metanolu, dodaje 11,6 ml 12n kwasu solnego i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu w ciągu 3 godzin, po czym chłodzi, zobojętnia wodnym roztworem wodorotlenku sodowego o stężeniu 33% wagowe aż do wartości pH 7 i dodaje 275 ml wody, po czym miesza w pokojowej temperaturze w ciągu nocy. Następnie mieszaninę przesącza się, przesącz płucze wodą, suszy i odparowuje. Suro-
 10 wy produkt traktuje heksanem i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, po czym chłodzi, odsącza i suszy, otrzymując 5,26 g (+)-19-norandrosteno-4-dionu-3,17 (NAD) o temperaturze topnienia 166–171°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania trójcyklicznego dwuke-
 tonu o wzorze 1, **znamienny tym**, że związek
 o wzorze 2 traktuje się chlorkiem piwaloilu

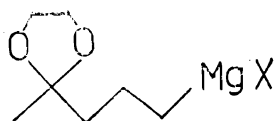
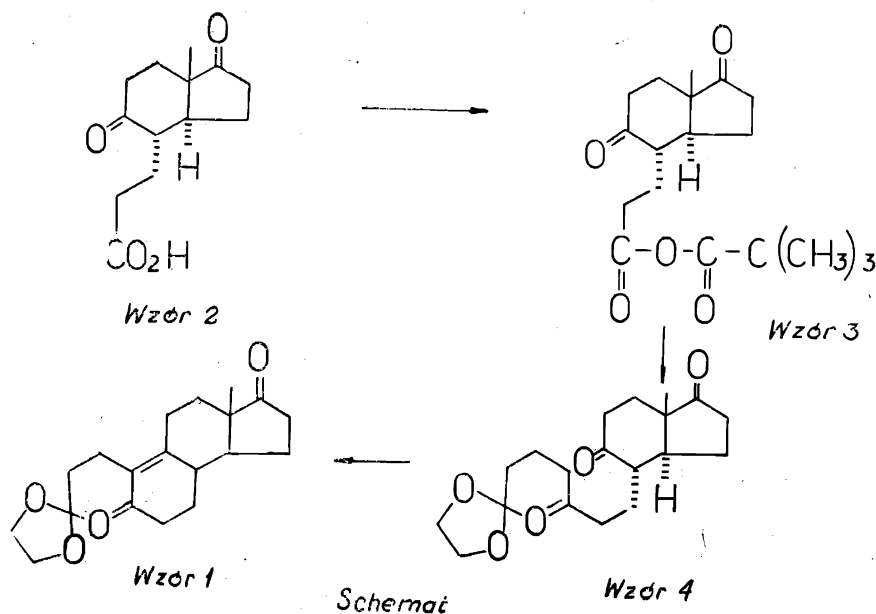
8 w obecności trzeciorzędowej aminy i otrzymany mieszaniny bezwodnik o wzorze 3 poddaje się, w eterowym rozpuszczalniku i w temperaturze od –55°C do –80°C, reakcji ze związkiem Grignarda o wzorze 5, w którym X oznacza atom chloru albo bromu, po czym otrzymany trójketoketal o wzorze 4 traktuje się zasadą w środowisku wodnym i w temperaturze 50–80°C.

2. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że jako trzeciorzędową aminę stosuje się trójetyloaminę.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 5, w którym X oznacza atom chloru, a jako eterowy rozpuszczalnik stosuje się czterowodorofuran.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję związku o wzorze 3 ze związkiem o wzorze 5 prowadzi się w temperaturze od –65°C do –70°C.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w ostatnim etapie procesu jako zasadę stosuje się wodorotlenek metalu alkalicznego i reakcję prowadzi w środowisku wodnego roztworu metanolu, w temperaturze wrzenia tego środowiska pod chłodnicą zwrotną.



Wzór 5