

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 96718

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 25.02.74 (P. 169056)

Pierwzeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 20.11.76

Opis patentowy opublikowano: 30.10.1978

MKP C07c 169/22

Int. Cl.² C07J 1/00

CZYTELNIJA

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 13 α -estra-4-en-3,11-dionu podstawionego w pozycji 17 α

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania racemicznego 13 α -estra-4-en-3,11-dionu podstawionego w pozycji 17 α , przedstawionego wzorem ogólnym I, w którym R₁ oznacza grupę wodorotlenową lub acetoksyłową. Związki te są nieznane w literaturze i stanowią półprodukty do dalszych syntez pochodnych steroidowych mających działanie biologiczne.

Stwierdzono, że związki o wzorze I, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie otrzymuje się, jeżeli hydroksydruketal taki jak racemiczny 3-alkoksy-14 β -hydroksy-11,11,17,17-bis (etylenodwuoksy)-13 α -estra-1,3,5(10)-trien hydrolizuje się selektywnie do monoketalu posiadającego grupę karbonylową w położeniu 17 tj. do racemicznego 3-alkoksy-14 β -hydroksy-11,11-etylenodwuoksy-13 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-onu, który odwadnia się otrzymując nienasycony monoketal tj. racemiczny 3-alkoksy-11,11-etylenodwuoksy-13 α -estra-1,3,5(10)-14-tetraen-17-on, po czym redukuje się ten monoketal otrzymując nienasycony alkohol tj. racemiczny 3-alkoksy-17 α -hydroksy-11,11-etylenodwuoksy-13 α -estra-1,3,5(10)-tetraen, który następnie uwodornia się katalitycznie do racemicznego 3-alkoksy-17 α -hydroksy-11,11-etylenodwuoksy-13 α -estra-1,3,5(10)trienu i redukuje do racemicznego 3-alkoksy-17 α -hydroksy-11,11-etylenodwuoksy-13 α -estra-2,5(10)-dionu a następnie hydrolizuje i ewentualnie acetyluje.

Według wynalazku hydrolizę selektywną hydroksydruketalu prowadzi się w uwodnionych rozpuszczalnikach organicznych z dodatkiem katalizatora kwaśnego takiego jak kwasy mineralne lub silne kwasy organiczne. Odwadnianie monoketalu dokonuje się za pomocą znanych środków odszczepiających cząsteczkę wody takich jak tleno-chlorek fosforu, trój- lub pięciochlorek fosforu, chlorek tionylu lub P₂O₅.

Redukcję monoketalu prowadzi się za pomocą wodorków litowo-glinowego lub sodowoborowego w roztworze czterowodorofuranu lub eteru. Katalityczne uwodornienie przeprowadza się na katalizatorze palladowym.

Redukcję pierścienia aromatycznego prowadzi się metalami alkalicznymi w ciekłym amoniaku.

Proces według wynalazku przedstawiony jest na załączonym schemacie, gdzie R oznacza niższą grupę alkilową.

Poszczególne związki otrzymywane w tym procesie mogą być wyodrębnione w celu identyfikacji lecz także reakcje można prowadzić bez wyodrębniania związków pośrednich.

Przykład I. a) Otrzymywanie racemicznego 3-metoksy-14 β -hydroksy-11,11-etylenodwuoksy-13 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-onu.

Roztwór 2 g (0,00498 M) hydroksydruketalu w 150 ml mieszaniny benzen-aceton-woda (9:20:1) oraz 0.01 g kwasu p-toluenosulfonowego ogrzewano w ciągu 1 godziny w temperaturze 40°C. Po oddestylowaniu acetonu warstwę benzenową przemyto roztworem wodnym Na₂CO₃ i wysuszono MgSO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano 1,62 g (1% wyd.) hydroksymonoketalu o temperaturze topnienia 232–235°C.

Znaleziono: C, 70.43 H, 7.28%; C₂₁H₂₆O₅ (358)

Obliczono: C, 70.40; H, 7.30%

ν KBr : 3500 (OH), 1730 cm⁻¹ (C=O przy C-17)

δ : 1.16 (s, 3H, CH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 6.62–6.80 (m, 2H, H-2, H-4) 7.35 ppm (d, 1H, H-1).

b) Dehydratacja hydroksymonoketalu do racemicznego 3-metoksy-11,11-etyleno-dwuoksy-13 α -estra-1,3,5(10)-14-tetraen-17-onu.

Do roztworu 1.5 g (0.00419) M otrzymanego uprzednio w hydroksymonoketalu w 100 ml pirydyny dodano 1 ml chlorku tionylu. Po 1 godzinie roztwór wiano do 2 l wody, otrzymując 1.31 g (92% wyd racemicznego 3-metoksy-11,11-etylenodwuoksy-13 α -estra-1,3,5(10),14-tetraen-17-onu o temperaturze topnienia 162–163°C (CH₃OH).

Znaleziono: C, 74.20 H, 7.10%; C₂₁H₂₄O₄ (340)

Obliczono: C, 74.20; H, 7.00%

ν KBr : 1740 cm⁻¹ (C=O przy C-17)

δ : 1.45 (s, 3H, CH₃) 3.85 (s, 3H, OCH₃), 5.88 ppm (s, 1H, H-15)

λ_{maks} : 278 (ϵ = 1705) i 286 nm (ϵ = 1680)

c) Otrzymywanie racemicznego 3-metoksy-17 α -hydroksy-11,11-etylenodwuoksy-13 α -estra-1,3,5(10)-14-tetraenu.

Do roztworu 1,3 g (0.00383 M) racemicznego 3-metoksy-11,11-etylenodwuoksy-13 α -estra-1,3,5(10)-14-tetraen-17-onu w 100 ml eteru dodano 0.04 g wodoru litowo-glinowego. Po 1 godzinie reakcji przeprowadzonej w temperaturze pokojowej dodano 20 ml wody, osad odsączono i przemyto CHCl₃. Po rozdzieleniu warstw, roztwór chloroformowy wysuszono MgSO₄ i odparowano rozpuszczalnik. Otrzymano 1.11 g (85% wydajność) tetraenu o temperaturze topnienia 154–156°C.

Znaleziono: C, 73.92 H, 7.65%; C₂₁H₂₆O₄ (342)

Obliczono: C, 73.80; H, 7.61%

ν KBr : 3500 cm⁻¹ (OH)

δ : 1.28 (s, 3H, CH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.10 (t, 1H, H-17), 5.48 (s, 1H, H-15), 6.68–6.85 (m, 2H, H-2, H-4), 7.47 ppm (d, 1H, H-1)

λ_{maks} : 278 (ϵ = 1740) i 285 nm (ϵ = 1630)

d) Katalityczne uwodornienie racemicznego 3-metoksy-17 α -hydroksy-11,11-etylenodwuoksy-13 α -estra-1,3,5(10),14-tetraenu.

Roztwór 1,10 g (0,00322 M) wspomnianego tetraenu w 250 ml toluenu nasycono wodorem wobec 1,1 g 10% Pd) CaCO₃. Po 2 godzinach, gdy pochłonięta została równomolowa ilość wodoru, katalizator odsączono i odparowano rozpuszczalnik. Otrzymano 1,1 g (wyd. ilościowa) uwodornionego tetraenu o temperaturze topnienia 161–164°C.

Znaleziono: C, 73.70 H, 8.28%; C₂₁H₂₈O₄ (344)

Obliczono: C, 74.40; H, 8.15%

ν KBr : 3400 cm⁻¹ (OH)

δ : 1.30 (s, 3H, CH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 6.70–6.88 (m, 2H, H-2, H-4), 7.58 ppm (d, 1H, H-1, J_{1,2} = 10 Hz)

λ_{maks} : 278 (ϵ = 1770) i 285 nm (ϵ = 1650)

e) Otrzymywanie racemicznego 13 α -estra-17 α -hydroksy-4-en-3,11-dionu.

Do roztworu 1 g (0.00291 M) uwodornionego tetraenu w 20 ml mieszaniny czterowodorofuranu z III-rzęd butanolem (3 : 1) i 200 ml ciekłego amoniaku dodano 3 g sodu. Całość utrzymuje się w ciągu 4 godzin, przy czym barwa mieszaniny jest ciemnogrnatowa. Następnie dodano 40 ml metanolu i odparowano amoniak, roztwór rozcieńczono 100 ml wody i oddestylowano rozpuszczalniki organiczne. Mieszaninę wyekstrahowano

CHCl_3 , wysuszono MgSO_4 i ponownie odparowano rozpuszczalnik. Do pozostałości (gęsty olej) dodano 50 ml metanolu i 5 ml 3 n HCl . Po 2 godzinach reakcji w temperaturze pokojowej oddestylowano metanol, dodano 20 ml chloroformu, mieszaninę przemyto wodnym roztworem NaHCO_3 , wysuszono MgSO_4 i odparowano CHCl_3 . Otrzymano 0,75 g (89% wyd.) racemicznego 13 α -estra-17 α -hydroksy-4-en-3,11-dionu w postaci oleju.

Przykład II. Otrzymywanie racemicznego 17 α -acetoksy-13 α -estra-4-en-3,11-dionu.

Do roztworu 0,75 g związku otrzymanego według przykładu I w 50 ml pirydyny dodano 10 ml bezwodnika octowego. Po 24 godzinach oddestylowano pirydynę, dodano 5 ml CH_3OH i otrzymano 0,86 g (wyd. ilościowa) produktu o temperaturze topnienia 153–156°C.

Znaleziono: C, 72,47 H, 8,07%; $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (330)

Obliczono: C, 72,90; H, 7,90%

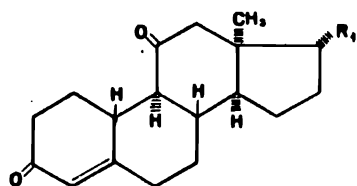
ν KBr : 1735 (OAc), 1700 (C = O przy C–11), 1660 (C = O przy C–3) 1620 cm^{-1} (C=C)

Zastrzeżenia patentowe

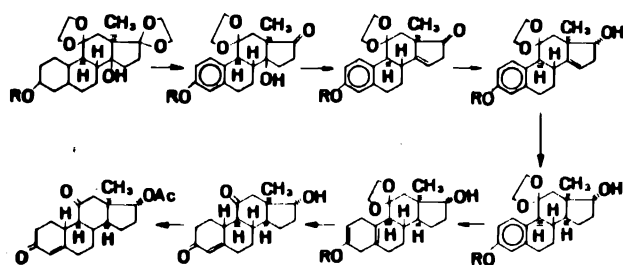
1. Sposób wytwarzania racemicznego 13 α -estra-4-en-3,11-dionu podstawionego w pozycji 17 α , który odpowiada wzorowi 1, w którym R_1 oznacza grupę wodorotlenową lub acetoksyłową, z n a m i e n n y t y m, że hydroksydwuketal, taki jak racemiczny 3-alkoksy-14 β -hydroksy-11,11,17,17-bis (etylenodwuoksy)-13 α -estra-1,3,5(10)-trien hydrolizuje się selektywnie w położeniu 17 racemicznego 3-alkoksy-14 β -hydroksy-11,11-etylenodwuoksy-13 α -estra 1,3,5(10)-trien-17-onu, który odwadnia się, otrzymując nienasycony monoketal racemiczny 3-alkoksy-11,11-etylenodwuoksy-13 α -estra-1,3,5(10)14-tetraen-17-on, po czym uzyskany monoketal redukuje się, otrzymując nienasycony alkohol racemiczny 3-alkoksy-17 α -hydroksy-11,11-etylenodwuoksy-13 α -estra-1,3,5(10)14-tetraen, który następnie uwodornia się katalitycznie racemicznego 3-alkoksy-17 α -hydroksy-11,11-etylenodwuoksy-13 α -estra-1,3,5(10)-trien i redukuje do racemicznego 3-alkoksy-17 α -hydroksy-11,11-etylenodwuoksy-13 α -estra 2,5(10)-dienu, a następnie hydrolizuje.

2. Sposób wytwarzania racemicznego 13 α -estra-4-en-3,11-dionu podstawionego w pozycji 17 α , który odpowiada wzorowi 1, w którym R_1 oznacza grupę wodorotlenową lub acetoksyłową, z n a m i e n n y t y m, że hydroksydwuketal, taki jak racemiczny 3-alkoksy-14 β -hydroksy-11,11,17,17-bis (etylenodwuoksy)-13 α -estra-1,3,5(10)-trien hydrolizuje się selektywnie w położeniu 17 do racemicznego 3-alkoksy-14 β -hydroksy-11,11-etylenodwuoksy-13 α -estra 1,3,5(10)-trien-17-onu, który odwadnia się, otrzymując nienasycony monoketal racemiczny 3-alkoksy-11,11-etylenodwuoksy-13 α -estra-1,3,5(10)14-tetraen-17-on, po czym uzyskany monoketal redukuje się otrzymując nienasycony alkohol racemiczny 3-alkoksy-17 α -hydroksy-11,11-etylenodwuoksy-13 α -estra 1,3,5(10)14-tetraen, który następnie uwodornia się katalitycznie do racemicznego 3-alkoksy-17 α -hydroksy-11,11-etylenodwuoksy-13 α -estra-1,3,5(10)-trien i redukuje do racemicznego 3-alkoksy-17 α -hydroksy-11,11-etylenodwuoksy-13 α -estra 2,5(10)-dienu, a następnie hydrolizuje i acetyluje.

96 718



wzór 1



Schemat