



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8201083**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Werkwijze voor het bereiden van 19-norandrosteendion.**
- ⑤1 Int.Cl.³: C07J 1/00.
- ⑦1 Aanvrager: The Upjohn Company te Kalamazoo, Michigan, Ver. St. v. Am.
- ⑦4 Gem.: Ir. L.W. Kooy c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuypersstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

- ②1 Aanvraag Nr. 8201083.
- ②2 Ingediend 16 maart 1982.
- ③2 --
- ③3 --
- ③1 --
- ⑥2 --

- ④3 Ter inzage gelegd 17 oktober 1983.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Werkwijze voor het bereiden van 19-norandrosteendion.

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor het bereiden van 19-norandrosteendion (formule 1 in reaktieschema A) en omvat daarbij toegepaste tussenprodukten.

Voor het bereiden van 19-norsteroiden, waartoe 19-norandrosteendion behoort, zijn in de afgelopen 20 jaren talrijke methoden in de vak- en octrooiliteratuur beschreven.

De toepassing van een Grignard-verbinding van 5-broompentan-2-on-propyleenketaal om vijf van de zes koolstofatomen in de A-ring van een steroid in te voeren, is beschreven door L. Velluz et al. in Angew. Chem. Internat. Edit., 4, 181, (1965). Andere voorbeelden van de toepassing van deze Grignard-verbinding alsook enkele van de andere reaktiestappen, die bij de werkwijze volgens de uitvinding worden uitgevoerd, zijn beschreven door M.E. Jung in Tetrahedron, 32, 3 (1976). De Grignard-verbinding is ook genoemd in het Amerikaanse octrooischrift 3.413.314.

De bereiding van een keton door reactie van een Grignard-verbinding en een mangaanhydride is beschreven door Mukaiyama et al. in Chem. Lett., 663, 687 (1974) en Terasawa et al. in Tetrahedron, 33, 595 (1977).

Enkele van de 19-norsteroiden met de formule 2 en 3 in reaktieschema A, waarin A een alkylideengroep met 2-6 koolstofatomen of o-fenyleengroep voorstelt, zijn bekend. De verbinding met de formule 3 is in zijn algemeenheid beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 4.024.166 terwijl de verbinding met de formule 2 in zijn algemeenheid daarin is geïmpliceerd. De verbindingen met de formule 2 en 3, waarin A een ethyleengroep voorstelt, zijn beschreven in de ter inzage gelegde Duitse octrooi-aanvraag 2.449.031. De verbinding met de formule 3, waarin A een ethyleengroep voorstelt is verder nog beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 3.646.151 en in het Amerikaanse octrooischrift 4.158.012, waarin ook de verbinding met de formule 4, waarin A

een ethyleengroep voorstelt, is beschreven.

De bereiding van 19-norandrosteeendion uit de verbinding met de formule 3 is beschreven in voornoemd Amerikaans octrooischrift 4.024.166.

5 Volgens de uitvinding wordt de verbinding met de formule 4 bereid door reactie van een manganhydride met de formule 5 en een Grignard-verbinding met de formule 6, waarna de verbinding met de formule 4 op op zich bekende wijze via omzetting tot de verbinding met de formule 3 gevolgd door reductie tot de
10 verbinding met de formule 2 wordt omgezet in 19-norandrosteeendion met de formule 1.

In voornoemde formules stellen R een tert.alkylgroep of al dan niet gesubstitueerde fenylgroep, A een alkylideengroep met 2-6 koolstofatomen of o-fenyleengroep, en X een halogeenaatoom voor.
15

Tert.alkylgroepen R bevatten meestal 4-6 koolstofatomen, bijvoorbeeld tert.butyl, 2,2-dimethylbutyl en 2-ethyl-2-methylpropyl. Gesubstitueerde fenylgroepen R omvatten fenylgroepen, die zijn gesubstitueerd door alkylgroepen met 1-6 koolstofatomen, alkoxygroepen met 1-5 koolstofatomen, halogeenaatomen en/of nitrogroepen, waarbij het aantal substituenten gewoonlijk
20 1-3 bedraagt en in het geval van nitrogroepen 1 of 2.

Voorbeelden van alkylideengroepen A met 2-6 koolstofatomen zijn ethyleen, 1,3-propyleen, 2,3-butyleen en 2,2-dimethylpropyleen. De alkylideengroepen kunnen zijn gesubstitueerd, bijvoorbeeld door halogeenaatomen en/of 1 of 2 nitrogroepen.
25

De bereiding van de verbinding met de formule 4 door reactie van een manganhydride met de formule 5 en een Grignard-verbinding met de formule 6, zoals weergegeven in stap 1 van het reaktieschema A, wordt in het algemeen uitgevoerd bij een
30 temperatuur tussen -90 en 0° C gedurende 1-10 uren, en bij voorkeur bij een temperatuur tussen -80 en -30° C gedurende 3-4 uren. Desgewenst kan een oplosmiddel worden gebruikt, zoals een ether, bijvoorbeeld diëthylether, tetrahydrofuran of een koolwaterstof,
35 bijvoorbeeld benzeen of toluen. De opbrengst aan het gevormde

trion met de formule 4 is hoog.

Het trion met de formule 4 kan desgewenst worden geïsoleerd, bijvoorbeeld door indampen, kristalliseren en/of chromatograferen, maar bij voorkeur wordt het zonder te isoleren
5 voor de volgende stap (2) ingezet.

In stap 2 van reaktieschema A wordt een oplossing van het trion met de formule 4 gedurende 1-18 uren gerefluxed met waterig natriumcarbonaat onder vorming van het eendion met de formule 3. Als oplosmiddel wordt bij voorkeur methanol gebruikt,
10 maar andere oplosmiddelen, zoals ethanol, isopropanol of tert. butanol komen eveneens in aanmerking. Het gevormde eendion met de formule 3 kan op gebruikelijke wijze worden geïsoleerd, bijvoorbeeld door indampen, kristalliseren, filtreren en/of chromatograferen.

15 In stap 3 van reaktieschema A wordt het eendion met de formule 3 gehydrogeneerd tot het dion met de formule 2. De hydrogenering wordt bij voorkeur uitgevoerd met waterstof en palladium-op-kool als katalysator.

Het dion met de formule 2 wordt in stap 4 van reaktieschema A als oplossing op gebruikelijke wijze behandeld
20 met een sterk zuur, waarna het gevormde 19-norandrosteeendion met de formule 1 op gebruikelijke wijze wordt geïsoleerd.

Het uitgangsmengaanhydride met de formule 5 kan worden bereid volgens reaktieschema B, waarin R in de formule 8
25 bovenaangegeven betekenis heeft. De reactie wordt uitgevoerd bij een temperatuur tussen -60 en 0° C gedurende ongeveer 0,5-3 uren, en bij voorkeur bij een temperatuur tussen -30 en -20° C gedurende 0,5-1 uur. Desgewenst kan een oplosmiddel worden gebruikt, bijvoorbeeld diëthylether, dioxan, tetrahydrofuran of toluen, bij voor-
30 keur tetrahydrofuran. Om het gevormde zuur te binden kunnen trialkylaminen, zoals triëthylamine of triisopropylamine, of heterocyclische aminen, zoals Dabco, worden gebruikt, met voorkeur voor triëthylamine. De bij deze reactie gebruikte uitgangsverbindingen met de formule 7 en 8 zijn in de handel verkrijgbaar of kunnen
35 volgens bekende methoden worden bereid, bijvoorbeeld zoals beschre-

ven in het Amerikaanse octrooischrift 4.026.729.

De uitgangs-Grignard-verbinding met de formule 6 wordt bereid door reactie van een 1-halogeën-4-on-propyleenketaal met 1,2-dibroomethaan en magnesiumkrullen. De reactie wordt uitgevoerd bij een temperatuur tussen ongeveer -20 en 30° C gedurende ongeveer 1-24 uren. Desgewenst kan een oplosmiddel worden gebruikt, zoals een ether bijvoorbeeld tetrahydrofuran of tetrahydropyran, een koolwaterstof, bijvoorbeeld benzeen of toluen, of mengsels daarvan, bij voorkeur tetrahydrofuran. Het bij deze reactie gebruikte ketaal met de algemene formule 9 kan worden bereid volgens reaktieschema C, waarin A in de formule 9 bovenaangegeven betekenis heeft en X een halogeënatoom, bijvoorbeeld chloor of broom voorstelt. In de eerste stap (a) wordt 2-acetylbutyrolacton, dat in de handel verkrijgbaar is, toegevoegd aan een waterige oplossing van een waterstofhalogenide. Voor waterstofbromide zijn de reactieomstandigheden beschreven door Bacchetti et al. in Chem. Abstr. 49, 8288 e (1955), en voor waterstofchloride door G.W. Cannon et al. in Org. Syn. Coll. Vol. IV, 597 (1963). In de hiernavolgende stap (b) wordt het gevormde 5-halogeënpentan-2-on tot reactie gebracht met een glycol bij aanwezigheid van een zuur, zoals beschreven door Tschesche et al., Tetrahedron, 33, 735 (1977). Als glycol wordt bij voorkeur 2,2-dimethylpropyleenglycol gebruikt omdat het eendion met de formule 3 dan in vaste vorm ontstaat, waardoor het gemakkelijk in zuivere toestand kan worden geïsoleerd.

25 Bereiding 1

5-chloorpentan-2-on

De bereiding wordt uitgevoerd zoals beschreven door G.W. Cannon et al. in Org. Syn. Coll. Vol. IV, 597 (1963).

Een mengsel van 150 ml (1,8 mol) geconcentreerd zoutzuur en 175 ml water wordt verwarmd tot refluxtemperatuur, waarna in 160 minuten 107,6 ml (1,0 mol) 2-acetylbutyrolacton onder roeren wordt toegevoegd. Tijdens de reactie wordt het produkt door stoomdestillatie verwijderd. Na in totaal 6 uren, waarin ongeveer 450 ml destillaat wordt verzameld, wordt nog 200 ml water toegevoegd, waarna de reactie onder afdestilleren wordt voort-

gezet totdat het destillaat geen produkt meer bevat blijkens
dunnelaagchromatografie over silicagelplaten met als loopvloeistof
30% ethylacetaat in hexaan onder ontwikkelen met zwavelzuur en
cerisulfaat. Het destillaat (ongeveer 500 ml) wordt geëxtraheerd
5 met 100 ml hexaan. De waterige laag wordt dan afgescheiden en op-
nieuw met 100 ml hexaan geëxtraheerd. Beide organische fasen wor-
den elk afzonderlijk gewassen met 100 ml water, waarna zij worden
verenigd, geroerd bij refluxtemperatuur en gedroogd onder gebruik-
making van een Dean-Stark-val.

10 Bereiding 2

2-(3-chloorpropyl)-2,5,5-trimethyl-1,3-dioxan

Aan de in Bereiding 1 verkregen oplossing van
5-chloorpentan-2-on in hexaan wordt 114,6 g (1,10 mol) neopentyl-
glycol toegevoegd. Het mengsel wordt 22 uren geroerd bij reflux-
15 temperatuur, waarin 14,0 g water (78% van de theorie) wordt ver-
zameld. Blijkens dunnelaagchromatografie over silicagelplaten
met als loopmiddel 30% ethylacetaat in hexaan onder ontwikkelen
met zwavelzuur en cerisulfaat, en gaschromatografische analyse
over 20% SE 30 in een kolom met een lengte van ongeveer 180 cm bij
20 een temperatuur van 148° C, is de ketalisering dan voltooid. De
reactie wordt afgebroken door toevoegen van 0,5 ml triëthylamine,
waarna men het reaktiemengsel laat afkoelen tot 25° C, waarbij
een weinig niet-gereageerd glycol precipiteert. Het reaktiemengsel
wordt gewassen met 150 ml van een 2%-ige waterige natriumcarbonaat-
25 oplossing, 2 porties van elk 100 ml water en tenslotte met 100 ml
van een 2%-ige waterige natriumwaterstofcarbonaatoplossing. De
organische laag wordt afgescheiden en geconcentreerd op een roto-
verdampers bij 40° C tot het gewicht praktisch niet meer verandert.
Het kleurloze olieachtige residu (182,3 g) wordt op eenvoudige
30 wijze gedestilleerd, waarbij 162,0 g (78,4% berekend op het lacton)
zuiver 2-(3-chloorpropyl)-2,5,5-trimethyl-1,3-dioxan wordt ver-
kregen.

Kookpunt: 108° C/5 mm-111° C/3 mm.

PMR (CDCl₃) 3,45 (m, 6, -CH₂Cl+CH₂-O), 1,91 (m,
35 4, -CH₂-), 1,36 (s, CH₃C(=O)), 1,03 en 0,87 ppm (s, 6, gem-dimethyl).

Bereiding 3

Grignard-verbinding uit 5-broompentan-2-on-2,2-dimethylpropyleen-ketaal

Het 5-broompentan-2-on-2,2-dimethylpropyleen-
5 ketaal wordt bereid zoals beschreven door R. Tschesche et al. in
Tetrahedron, 33, 735 (1977). Van het aldus bereide 5-broompentan-
2-on-2,2-dimethylpropyleenketaal wordt 1,5 ml als een 89%-ige op-
lossing in cyclohexaan toegevoegd aan 2,92 g droge magnesiumkrul-
len in 55 ml droge tetrahydrofuran bij 0° C. Onder langzaam oplo-
10 pen van de temperatuur tot 20° C wordt 0,1 ml 1,2-dibroomethaan
toegevoegd, waarbij bij 14° C een exotherme reactie optreedt. Na
instellen van de temperatuur op 22° C wordt van het 1-broompentaan-
4-on-2,2-dimethylpropyleenketaal 8,5 ml in 6 minuten toegedruppeld.
Hierna wordt 30 minuten geroerd bij een temperatuur tussen 20 en
15 26° C. Blijkens dunnelaag-chromatografie van een met aceton afge-
stopt monster bevat het reaktiemengsel geen 1-broompentan-4-on-2,2-
dimethylpropyleenketaal meer. Na spoelen met tetrahydrofuran be-
draagt het gewicht van de gevormde grijze suspensie ongeveer 98 g,
en de concentratie Grignard-verbinding 0,55 mol, zoals bepaald
20 door titreren.

Bereiding 4

Grignard-verbinding uit 2-(3-chloorpropyl)-2,5,5-trimethyl-1,3-dioxan

Aan 2,0 g (82,3 mgmatoom) magnesiumkrullen
25 wordt na ongeveer 8 uren drogen bij 40° C onder droge stikstof,
ongeveer 70 ml vers gedestilleerd (over calciumhydride) tetra-
hydrofuran toegevoegd. Nadat ongeveer 20 ml daarvan door destilla-
tie onder atmosferische druk is verwijderd, worden 2 ml 2-(3-
chloorpropyl)-2,5,5-trimethyl-1,3-dioxan en 0,40 ml (4,4 mmol)
30 1,2-dibroomethaan toegevoegd. Als na ongeveer 20 minuten roeren
bij refluxtemperatuur een begin van de Grignard-reactie wordt
waargenomen, wordt nog 10,04 ml (60 mmol) 2-(3-chloorpropyl)-2,5,5-
trimethyl-1,3-dioxan in 10 minuten toegedruppeld. De suspensie
wordt dan geroerd bij refluxtemperatuur onder optreden van een
35 lichte exotherme reactie. Na ongeveer 1 uur is blijkens dunnelaag-

chromatografie geen 2-(3-chloorpropyl)-2,5,5-trimethyl-1,3-dioxan meer aanwezig. Nadat men de grijze suspensie heeft laten afkoelen wordt deze in een droogkamer in een flesje voorzien van een serumafsluiting gefiltreerd. Het residu wordt gewassen met ongeveer

- 5 2 ml droge tetrahydrofuran, waarna de wasvloeistof en het filtraat worden verenigd. De concentratie Grignard-verbinding in de vloeistof met een gewicht van 58,5 g bedraagt 0,872 mol (85% opbrengst) zoals bepaald door titreren.

Bereiding 5

10 Menganhydride (formule 5)

- Aan 7,15 g (30 mmol) diketozuur wordt na ongeveer 8 uren drogen bij 45° C onder droge stikstof ongeveer 80 ml droge tetrahydrofuran toegevoegd. Zuurstof en water worden verwijderd door ongeveer 10 ml tetrahydrofuran af te destilleren onder atmosferische druk. Na koelen van de oplossing tot -38° C
15 wordt eerst 5,02 ml (36 mmol) triëthylamine toegevoegd, waarna 4,19 ml (34 mmol) pivaloylchloride in 1 minuut wordt toegedruppeld. Daarbij vormt zich onmiddellijk een neerslag van triëthylaminehydrochloride. Na 20 minuten roeren bij ongeveer -30° C wordt de
20 suspensie verder gekoeld tot -74° C.

Voorbeeld

a) Trion (formule 4)

- Aan de in Bereiding 5 gevormde suspensie wordt in 4 uren 45 ml (38 mmol) van de in Bereiding 4 bereide Grignard-
25 verbinding druppelsgewijs toegevoegd bij een temperatuur tussen -75° en -71° C. De reactie wordt afgestopt met 100 ml 3%-ige waterige ammoniumchlorideoplossing onder roeren. Het reaktiemengsel wordt geëxtraheerd met methyleenchloride in porties van 150 en 100 ml. De organische vloeistoffen worden verenigd en na wassen
30 met 150 ml water geconcentreerd op een rotoverdamper bij 40° C, waarbij een kleurloos hoogkokend residu wordt verkregen, dat hoofdzakelijk uit het trion bestaat.

b) Eendion (formule 3)

- Het onder a) verkregen residu van trion wordt
35 opgenomen in 50 ml methanol en 5 minuten geroerd onder zachtjes

refluxen in een stikstofatmosfeer. Na toevoegen van 1,01 ml verzadigde waterige natriumcarbonaatoplossing wordt het mengsel 16 uren onder refluxen geroerd. Blijkens dunnelaagchromatografie is al het trion dan omgezet in het eendion. Na afkoelen van het reactiemengsel tot 25° C worden 150 ml water en 10 ml verzadigde waterige natriumchlorideoplossing toegevoegd. Het mengsel wordt twee keer met steeds 100 ml methyleenchloride geëxtraheerd. De organische vloeistoffen worden na wassen met 100 ml water verenigd en op een rotoverdampers geconcentreerd totdat het gewicht praktisch niet meer verandert. Aldus wordt 13,70 g van het eendion als een kleurloze olie verkregen. Het UV-spektrum (opgenomen in ethanol) vertoont een maximum bij 248 nm ($\epsilon=9.270$). Dit betekent een opbrengst aan eendion van 78% berekend op het diketozuur omdat voor het zuivere produkt de waarde voor ϵ 14.470 bedraagt.

15 c) Kristallisatie van het eendion

Het onder b) bereide ruwe eendion (30 mmol) wordt bij 50° C opgenomen in 50 ml hexaan. Door langzaam afkoelen en enten ontstaat een neerslag, dat na 15 minuten roeren bij -15° C door filtreren wordt verzameld. De kristallen worden bij -15° C gewassen met 50 ml hexaan en daarna 16 uren bij 45° C in vakuo gedroogd. Na dunnelaagchromatografie wordt 7,54 g (67% opbrengst berekend op het diketozuur) eendion (1 vlek) verkregen. Het smeltpunt bedraagt 90-91° C en na omkristalliseren in 40%-ige waterige methanol 92-93,5° C.

25 PMR (CDCl_3) = 3,50 (s, 4, $-\text{CH}_2-\text{O}$), 1,40 (s, 3, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$), 1,04 (s, 3, C_{13}Me) en 0,96 en 0,94 ppm (s, 6, gem-dimethyl); UV max (EtOH) 248 nm ($\epsilon = 14.470$).

d) Hydrogenering

30 Van het onder c) bereide eendion wordt 5,50 g gehydrogeneerd in 35 ml methanol, die 200 mg 5% palladium-op-kool (vochtgehalte 50%) en 27 mg kaliumhydroxyde bevat gedurende 112 uren bij 13-22° C onder atmosferische druk. Blijkens dunnelaagchromatografie is de hydrogenering dan voltooid. De katalysator wordt door filtreren verwijderd en gewassen met methanol.

35 e) 19-Norandrosteeendion

Het onder d) bereide ruwe produkt wordt 5 minuten onder stikstof bij refluxtemperatuur geroerd. Na toevoegen van 1,0 ml 6N zoutzuur wordt 4 uren geroerd onder langzaam afdestilleren tot een volume van ongeveer 25 ml. Blijkens dunnelaag-
5 chromatografie is de omzetting dan voltooid. Het reaktiemengsel wordt geënt bij 50° C, waarop zich langzaam een neerslag vormt. Na 15 minuten wordt 20 ml water toegevoegd, waarna men de suspensie 30 minuten bij 10° C laat staan. Het neerslag wordt door filtreren verzameld en na wassen met 10 ml koude 60%-ige waterige methanol
10 ongeveer 8 uren gedroogd bij 50° C onder verminderde druk. Aldus wordt 1,99 g 19-norandrosteeendion (61% opbrengst berekend op het diketozuur) met een smeltpunt van 166-168° C verkregen.

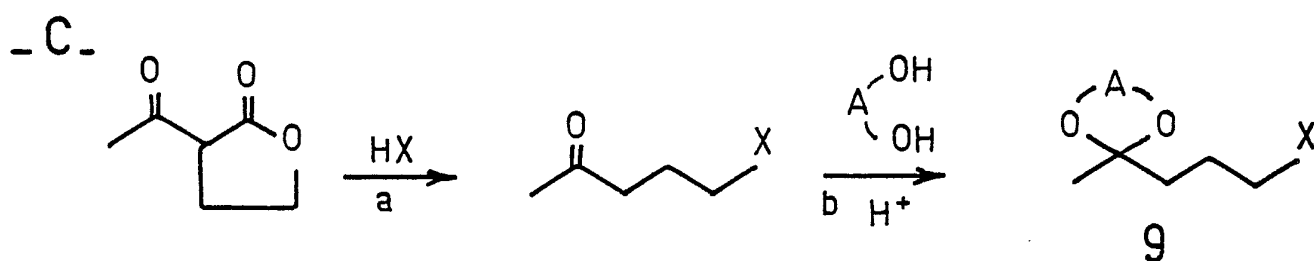
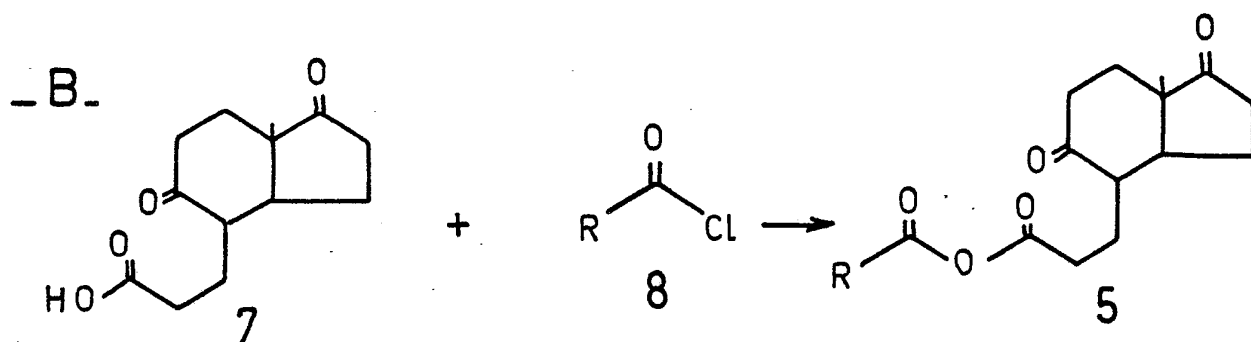
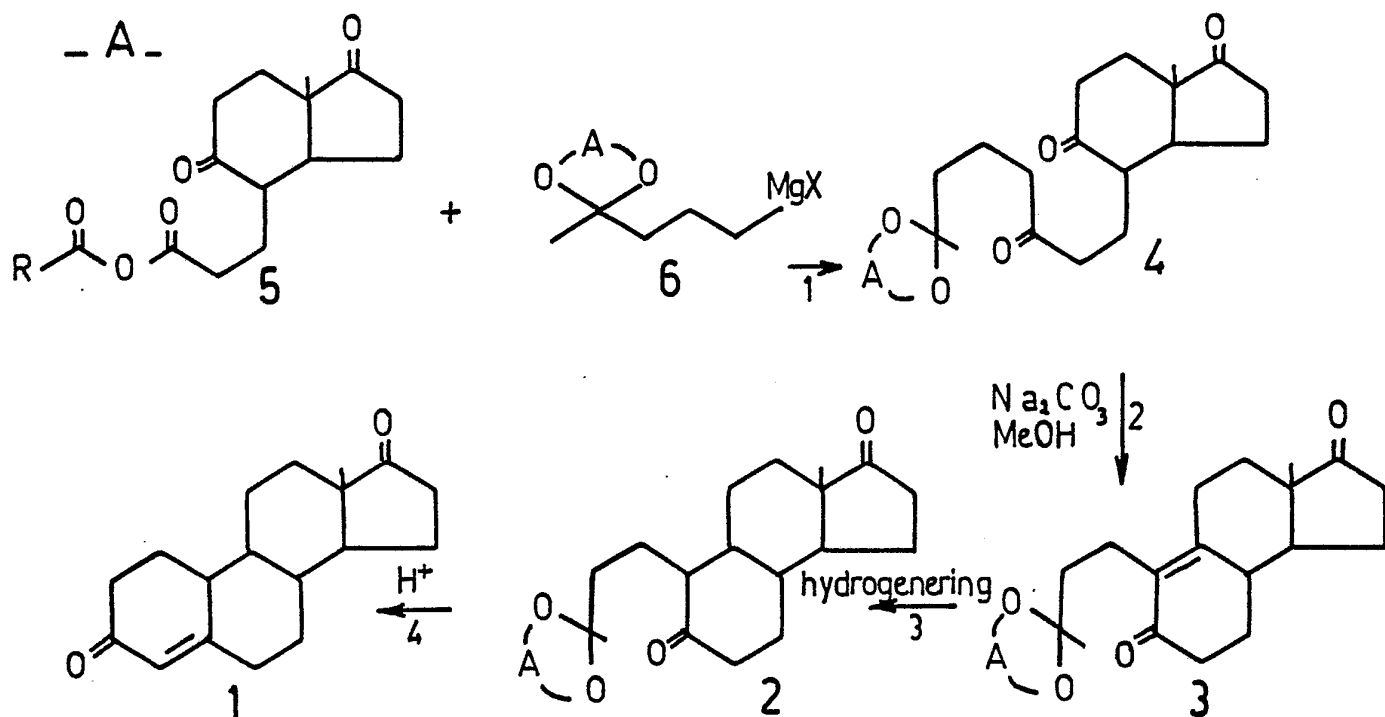
Conclusies

1. Werkwijze voor het bereiden van 19-norandrost-
eendion door a) omzetting van een verbinding met de formule 4 in
een verbinding met de formule 3, b) hydrogenering van de verbin-
5 ding met de formule 3 tot een verbinding met de formule 2, en
c) omzetting van de verbinding met de formule 2 in 19-norandrost-
eendion, waarbij A in de formules 2, 3 en 4 een alkylideengroep
met 2-6 koolstofatomen of o-fenyleengroep voorstelt, met het ken-
merk, dat de verbinding met de formule 4 wordt bereid door reactie
10 van een verbinding met de formule 5, waarin R een tert.alkylgroep
met 4-6 koolstofatomen of een al dan niet gesubstitueerde fenyl-
groep voorstelt, en een Grignard-verbinding met de formule 6,
waarin A voornoemde betekenis heeft en X een halogeenatoom, in
het bijzonder een chloor- of broomatoom voorstelt.
- 15 2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het ken-
merk, dat de reactie van de verbinding met de formule 5 en de
verbinding met de formule 6 wordt uitgevoerd in een oplosmiddel
bij een temperatuur tussen -90°C en 0°C gedurende 1-10 uren.
3. Verbinding geschikt voor toepassing bij de
20 werkwijze volgens conclusie 1a), met het kenmerk, dat de verbin-
ding de formule 4 heeft, waarin A een ethyleengroep voorstelt.
4. Verbinding geschikt voor toepassing bij de
werkwijze volgens conclusie 1b), met het kenmerk, dat de verbinding
de formule 3 heeft, waarin A een ethyleengroep voorstelt.
- 25 5. Verbinding geschikt voor toepassing bij de
werkwijze volgens conclusie 1c), met het kenmerk, dat de verbin-
ding de formule 2 heeft, waarin A een ethyleengroep voorstelt.
6. Grignard-verbinding geschikt voor toepas-
sing bij de werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat
30 de verbinding de formule 6 heeft, waarin A een ethyleengroep en
X een chloor- of broomatoom voorstelt.
7. Verbinding volgens conclusie 6, met het ken-
merk, dat X een chlooratoom voorstelt (5-chloorpentan-2-on-2,2-
dimethylpropyleenketaal).
- 35 8. Verbinding volgens conclusie 6, met het ken-

merk, dat X een broomatoom voorstelt (5-broompentan-2-on-2,2-dimethylpropyleenketaal).

9. Werkwijze voor het bereiden van een verbinding volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat een 1-halogeen-4-on-propyleenketaal tot reactie wordt gebracht met 1,2-dibroomethaan en magnesium (krullen) bij een temperatuur tussen -20 en 30° C gedurende ongeveer 1-24 uren.

10. Werkwijzen alsmede daarbij toegepaste verbindingen en verkrijgbare en verkregen produkten.



THE UPJOHN COMPANY, te Kalamazoo, Michigan, Ver. St. v. Amerika

8201083