



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 30.01.74 (P. 168453)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.03.75

Opis patentowy opublikowano: 30.07.1977

MKP
C07c 171/07

Int. Cl.²
C07C 172/00

CZYTELNIĄ

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Richter Gedeon Vegyészeti Gyár R.T., Budapeszt
(Węgry)

Sposób wytwarzania racemicznego 13 β -etylo-3-metoksy-8, 14-sekogona-1,3,5(10), 8-tetraeno-17 β -ol-14-onu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania racemicznego 13 β -etylo-3-metoksy-8,14-seko-gona-1,3,5(10),8-tetraeno-17 β -ol-14-onu, który stanowi produkt pośredni w totalnej syntezie pewnych pochodnych gonanowych.

Wiadomo, że jedna z grup ketonowych 13 β -etylo-3-metoksy-8, 14-seko-gona-1,3,5(10), 9-tetraeno-14, 17-dionu może być selektywnie zredukowana do drugorzędnej grupy alkoholowej za pomocą borowodoru sodowego (patent USA nr 3.549.673). Zgodnie ze znanym sposobem w reakcji tej powstaje wyłącznie racemiczny 13 β -etylo-3-metoksy-8,14-seko-gona-1,3,5(10),9-tetraeno-17 α -ol-14-on.

Wynalazek niniejszy opiera się na stwierdzeniu, że w wyniku redukcji 13-etylo-3-metoksy-8,14-seko-gona-1,3,5(10),9-tetraeno-14,17-dionu borowodorkiem sodowym użytym w ilości potrzebnej do zredukowania jednej z grup ketonowych, prowadzonej w obecności wodorotlenku i/lub alkoholu metalu alkalicznego powstaje diastereomeryczna mieszanina, w której głównym produktem jest racemiczny 13 β -etylo-3-metoksy-8,14-seko-gona-1,3,5(10),9-tetraeno-17 β -ol-14-on i jeśli na tę surową, diastereomeryczną mieszaninę podziała się kwasem organicznym zawierającym 5 do 15% wody, będący ubocznym produktem, racemiczny 13 β -etylo-3-metoksy-8,14-seko-gona-1,3,5(10),9-tetraeno-17 α -ol-14-on ulega ilościowo przemianom w znany, racemiczny 13 β -etylo-3-metoksy-8, 14-seko-9 Σ , 14 α -oksydo-gona-1,3,5 (10)-trieno-17 on podczas gdy produkt główny, będący związkiem zawierającym grupę hydroksylową w pozycji 17 β przechodzi w nowy, racemiczny 13 β -etylo-3-metoksy-8,14-seko-gona-1,3,5(10),8-tetraeno-17 β -ol-14-on.

2

Otrzymane tą drogą związki znacznie różnią się między sobą pod względem polarności i mogą być łatwo od siebie oddzielone. Ten rodzaj 9 Δ 8(9) izomeryzacji podwójnego wiązania w seriach związków seko-steroidowych nie był dotychczas znany.

W toku dalszych badań stwierdzono, że acetylowanie racemicznego 13 β -etylo-3-metoksy-8,14-seko-gona-1,3,5(10),8-tetraeno-17 β -ol-14-onu oraz działanie na mieszaninę reakcyjną kwasem pozwala otrzymać z dobrą wydajnością znany, racemiczny octan 13 β -etylo-3-metoksy-gona-1,3,5(10),8-14-pentaeno-17 β -olu, który jest ważnym związkiem wyjściowym w metodzie wytwarzania pochodnych 13 β -etylo-gonanowych.

Znany był fakt, że redukcja 13-etylo-3-metoksy-8,14-seko-gona-1,3,5(10),9-tetraeno-14,17-dionu wodorotlenkiem litowo-trójt-butoksy-glinowym prowadzi do otrzymania oprócz głównego produktu, będącego racemicznym 13 β -etylo-3-metoksy-8,14-seko-gona-1,3,5(10),9-tetraeno-17 α -ol-14-onem, również diastereomerycznego produktu ubocznego, racemicznego 13 β -etylo-3-metoksy-8, 14-seko-gona-1, 3, 5, (10), 9-tetraeno-17 β -ol-14-onu (J. Med. Chem. 15, 360, 1972). Praktycznie jednak, ani ta mieszanina, ani diastereomeryczna mieszanina racemicznego octanu 13 β -etylo-3-metoksy-gona-1,3,5(10)/8,14-pentaeno-17 α -olu, a także odpowiednia 17 β -pochodna, otrzymywana drogą acetylowania poprzedniej mieszaniny oraz poddawania produktów acetylacji reakcji zamykającej pierścienia, nie mogły być użyte do prowadzenia dalszych stereospecyficznych reakcji, a diastereomery o szkieletach

steroidowym mogły być oddzielane od siebie z wielkimi trudnościami (J. Med. Chem. 15, 360, 1972).

Sposobem według wynalazku otrzymuje się racemiczny 13 β -etylo-3-metoksy-8,14-seko-gona-1,3,5(10),8-tetraeno-17 β -ol-14-on drogą redukcji za pomocą borowodoru sodowego w obecności wodorotlenku i/lub alkoholu metalu alkalicznego 13-etylo-3-metoksy-8,14-seko-gona-1,3,5(10),9-tetraeno-14,17-dionu, a na otrzymaną diastereomeryczną mieszaninę zawierającą głównie racemiczny 13 β -etylo-3-metoksy-8,14-seko-gona-1,3,5(10),9-tetraeno-17 β -ol-14-on działa się kwasem organicznym, korzystnie alifatycznym kwasem karboksylowym, zawierającym od 1 do 6 atomów węgla i otrzymany 13 β -etylo-3-metoksy-8,14-seko-gona-1,3,5(10),8-tetraeno-17 β -ol-14-on wydziela się z mieszaniny reakcyjnej, przy czym powyższe reakcje prowadzi się korzystnie redukując borowodorkiem sodowym 13-etylo-3-metoksy-8,14-seko-gona-1,3,5(10),9-tetraeno-14,17-dion, rozpuszczony w 0,1 n metanolem w roztworze wodorotlenku sodowego, przy czym wspomniany borowodorek sodowy stosuje się w ilości wystarczającej do redukcji tylko jednej z grup ketonowych. Reakcję prowadzi się korzystnie w granicach temperatur od +20 do +60°C, najkorzystniej w temperaturze pokojowej, po czym na otrzymaną w toku powyższych reakcji diastereomeryczną mieszaninę związków 17 β -hydroksy-14-onu i 17 α -hydroksy-14-onu działa się w temperaturze pokojowej kwasem octowym od 5 do 15% wody, po czym mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha, a pozostałość poddaje się chromatografii kolumnowej i otrzymuje się syropowatą, racemiczną 13 β -etylo-3-metoksy-8,14-seko-gona-1,3,5(10),8-tetraeno-17 β -ol-14-on.

Postępowanie sposobem według wynalazku stwarza następujące korzyści: po pierwsze zmodyfikowany sposób redukcji 13-etylo-3-metoksy-8,14-seko-gona-1,3,5(10),9-tetraeno-14,17-dionu borowodorciem sodowym pozwala otrzymać jako produkt główny 13 β -etylo-3-metoksy-8,14-seko-gona-1,3,5(10),9-tetraeno-17 β -ol-14-on, zamiast związku zawierającego grupę hydroksylową w pozycji 17 α : po drugie działając kwasem organicznym na diastereomeryczną mieszaninę związków zawierających grupy hydroksylowe w pozycji 17 α i 17 β obydwa izomery ulegają przemianie w odpowiednio różne produkty, które ze względu na dużą różnicę polarności mogą być od siebie łatwo oddzielone. W reakcji tej pochodna 17 β -hydroksylowa przechodzi w nową pochodną, to jest w racemiczny 13 β -etylo-3-metoksy-8,14-seko-gona-1,3,5(10),8-tetraeno-17 β -ol-14-on, będący cennym produktem pośrednim w totalnej syntezie pochodnych 13 β -etylo-gonanowych i może on być przeprowadzony, nawet w surowym stanie, z dobrą wydajnością w octan 13 β -etylo-3-metoksy-gona-1,3,5(10),8,14-pentano-17 β -olu.

Sposób według wynalazku w szczególności wyjaśnia następujący przykład:

Przykład. Etap 1. Otrzymywanie racemicznego 13 β -etylo-3-metoksy-8,14-seko-gona-1,3,5(10),8-tetraeno-17 β -ol-14-onu. 50 g 13-etylo-3-metoksy-8,14-seko-gona-1,3,5(10),9-tetraeno-14,17-dionu, otrzymanego sposobem podanym w J. Org. Chem. 33 3126, (1968), rozpuszcza się w 2,5 litra 0,1 n metanoleowego roztworu wodorotlenku sodowego i do roztworu w temperaturze 20°C dodaje się 2,5 g borowodoru sodowego. Po 30 minutowym mieszanii zobojętnia się mieszaninę reakcyjną lodowatym kwasem octowym, a następnie odparowuje do sucha.

Pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie wody i octanu etylu, fazę organiczną oddziela się i odparowuje do sucha,

a pozostały osad w ilości 50 g, zawierający racemiczny 13 β -etylo-3-metoksy-8,14-seko-gona-1,3,5(10),9-tetraeno-17 β -ol-14-on i racemiczny 13 β -etylo-3-metoksy-8,14-seko-gona-1,3,5(10),9-tetraeno-17 α -ol-14-on rozpuszcza się w 2,5 litra mieszaniny kwasu octowego i wody (9 : 1) i otrzymany roztwór pozostawia się na 72 godziny w temperaturze pokojowej, po czym mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze 30°C, a oleistą pozostałość w ilości 49 g rozpuszcza się w benzenie i poddaje chromatografii na kolumnach wypełnionych żelalem krzemionkowym.

Produkty eluuje się początkowo benzenem zawierającym 2,5% octanu etylu. Otrzymany wyciek odparowuje się do sucha i otrzymuje się racemiczny 13 β -etylo-3-metoksy-8,14-seko-9 Σ , 14 α -oksydo-gona-1,3,5(10),trieno-17-on jako produkt uboczny. W ciągu dalszej elucji benzenem zawierającym 5% octanu etylu i odparowaniu wycieków otrzymuje się 30 g syropowatej pozostałości zawierającej surowy, racemiczny 13 β -etylo-3-metoksy-8,14-seko-gona-1,3,5(10),8-tetraeno-17 β -ol-14-on. Niewielką ilość tego produktu oczyszcza się do celów analitycznych metodą chromatograficzną. Jako adsorbent stosuje się mieszaninę 1 : 1 żelu krzemionkowego HF-254-366 (Merck) i żelu krzemionkowego G (Merck) i elucję prowadzi się przy użyciu mieszaniny chloroformu, acetonu i metanolu w stosunku 98 : 1 : 1.

Fracje zawierające produkt o $R_f = 0,31$ zbiera się i odparowuje do sucha. Otrzymuje się syropowatą, jednolitą, czystą 13 β -etylo-3-metoksy-8,14-seko-gona-1,3,5(10),8-tetraeno-17 β -ol-on.

$$\lambda_{\text{maks}} \text{ C}_2\text{H}_5\text{OH} = 270 \text{ nm } (\Sigma = 10.500 \text{ w etanolu})$$

Widmo w podczerwieni: = 3440 (OH), 1720 (C=O), 1602, 1565, 1496 cm^{-1} (aromatyczne C=C)

Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego: $\delta = 0,90$ (t, CH_2/CH_2), 3,77 (s, CH_2O), 4,24 (t, C-17H, J = 5,5 Hz), 5,74 (t, C-8 H, J = 4 Hz), 6,6 do 6,8/m, C-4 H i C-2 H, $J_{\text{meta}} = 2,5$ Hz, $J_{\text{ortho}} = 9,5$ Hz/, 7,15 /d, C-1 H, J = 9,5 Hz/ ppm.

Etap 2. Otrzymywanie racemicznego octanu 13 β -etylo-3-metoksy-gona-1,3,5(10),8,14-pentaeno-17 β -olu. 30 g surowego, racemicznego 13 β -etylo-3-metoksy-8,14-seko-gona-1,3,5(10),8-tetraeno-17 β -ol-14-onu, otrzymanego sposobem podanym w etapie 1, ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 12 godzin w mieszaninie 270 ml absolutnego benzenu, 35 ml pirydyny i 30 ml bezwodnika octowego, po czym mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się trzykrotnie 100 ml porcjami 2,5% wodnego roztworu kwasu solnego, następnie dwukrotnie 100 ml porcjami 5% wodnego roztworu wodorowęglanu sodowego oraz 100 ml wody.

Roztwór benzenowy osusza się przez oddestylowanie 80 ml benzenu, a następnie do pozostałości dodaje się 1,4 g kwasu p-toluenosulfonowego i otrzymaną mieszaninę ogrzewa się przez 5 godzin, z użyciem rozdzielacza wody, po czym chłodzi się, przemycza do chwili zobojętnienia 190 ml 5% wodnego roztworu wodorowęglanu sodowego i 100 ml wody, osusza siarczanem sodowym i odparowuje. Oleistą pozostałość w ilości 29,5 g zadaje się metanolem i otrzymuje się 22,0 g jednorodnego, krystalicznego, racemicznego octanu 13 β -etylo-3-metoksy-gona-1,3,5(10),8,14-pentaeno-17 β -olu, o temperaturze topnienia 87–89°C.

$$\lambda_{\text{maks}} \text{ CH}_3\text{OH} = 314 \text{ nm } (\delta = 28.950).$$

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania racemicznego 13 β -etylo-3-metoksy-8,14-seko-gona-1,3,5(10),8-tetraeno-17 β -ol-14-onu, ⁵ **znamienny tym, że jedną z grup ketonowych 13-etylo-3-metoksy-8,14-seko-gona-1,3,5(10),8-tetraeno-14,17-dionu redukuje się borowodorkiem sodowym w obecności wodorotlenku i/lub alkoholu metalu alkalicznego i na** ¹⁰ **otrzymaną diastereomeryczną mieszaninę zawierającą jako produkt główny racemiczny 13 β -etylo-3-metoksy-8,14-**

seko-gona-1,3,5(10),9-tetraeno-17 β -ol-14-on działa się organicznym kwasem, po czym z mieszaniny reakcyjnej wydziela się otrzymany, racemiczny 13 β -etylo-3-metoksy-8,14-seko-gona-1,3,5(10),8-tetraeno-17 β -ol-14-on.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym, że jako kwas organiczny stosuje się alifatyczny kwas karboksylowy zawierający od 1 do 6 atomów węgla.**

3. Sposób według zastrz. 2 **znamienny tym, że jako alifatyczny kwas karboksylowy stosuje się kwas octowy.**

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Państwa Związku Radzieckiego