

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

70 934

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12o, 25/05

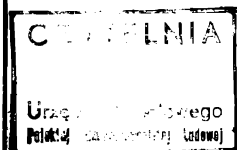
Zgłoszono: 15.12.1971 (P. 152173)

Pierwszeństwo: 16.12.1970 Węgry

MKP C07c 169/26

Zgłoszenie ogłoszono: 25.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 08.09.1975



Twórcy wynalazku: József Tóth, Tibor Kováts, Lajosné Boór, Akosné Görgényi,
Maté Kovatsits, Tamás Szén, Zoltán Komesz, Éva Cszér, Sándor Görög,
Ottóne Major, Csaba Molnár
Uprawniony z patentu: Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar RT,
Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania pochodnych 9 β , 11 β -epoksyteroidów

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania wiązania β -epoksydowego na atomach węgla 9,11 cząsteczki steroidowej. Epoksydy steroidowe są ważnymi produktami pośrednimi przy wytwarzaniu licznych terapeutycznie wartościowych związków. Z epoksydów można otrzymać np. chlorowcohydryny w reakcji z kwasami chlorowcowodorowymi, z innymi kwasami lub w warunkach redukujących pochodne alkoholowe lub estrowe, ze związkami Grignarda pochodne alkilowe. Związki steroidowe, zawierające między atomami węgla 9,11 wiązanie β -steroidowe, można otrzymać z odpowiednich chlorowcohydryn przez dehydrochlorowcowanie (porównaj C. Djerassi, Steroidreactions, 1963, str. 606–611). Dehydrochlorowcowanie jest przeprowadzane za pomocą zasad nieorganicznych, np. wodorotlenków alkali, węglanów alkalicznych, wodorowęglanów alkalicznych, względnie alkoholów lub soli alkalicznych kwasów organicznych. Istniały również próby zastosowania do tego celu zasad organicznych, np. s-kolidyny, lecz zamiast oczekiwanego epoksydu otrzymano pochodną 11 β -hydroksy- Δ^8 -steroidową (porównaj: Steroids, 7, 381 (1966); holenderski opis patentowy nr 6503725).

Reakcja dehydrochlorowcowania przeprowadzana jest w wodnych i/lub organicznych środowiskach, przy mieszaniu w temperaturze pokojowej lub lekko podwyższonej. Surowy produkt reakcji otrzymuje się przeważnie z dobrymi wydajnościami, ale produkt ten nie jest jednorodny ponieważ obecne w cząsteczce zdolne do hydrolizy grupy ulegają w warunkach alkalicznych całkowitemu lub częściowemu odszczepieniu. Temu procesowi podlegają np. obecne w cząsteczce grupy acylowe; w takich wypadkach trzeba otrzymany surowy produkt poddać całkowitej desacylacji w osobnej reakcji, lub też w razie potrzeby ponownie zacylować odpowiednie grupy hydroksylowe, a to w celu otrzymania jednorodnego produktu końcowego lub też po to, by znajdujące się w cząsteczce wrażliwe grupy ochronić w czasie dalszych przeprowadzanych reakcji.

Gdy dehydrochlorowcowanie przeprowadza się za pomocą silnych zasad, np. wodorotlenku potasu, to wydajność jest niższa, ponieważ obok wspomnianej hydrolizy występują inne reakcje rozkładu. I tak w środowiskach alkalicznych grupy wodorotlenkowe mogą ulec utlenieniu tlenem z powietrza, mogą powstawać wiązania podwójne (porównaj: R.L. Clarke: J.Am.Chem.Soc. 82, 4629 [1960]), mogą nawet zachodzić reakcje związane ze zmianą wielkości pierścienia (porównaj: D.N.Kirk, M.P.Harthshorn: Steroid Reaction Mechanisms, 1968 str. 294). Obok wspomnianych już trudności powstają w czasie przemysłowego prowadzenia tego procesu dalsze, ponieważ wskutek zmniejszonej rozpuszczalności tych związków w wodzie reakcje trzeba prowadzić przy silnie rozcieńczo-

nych roztworach (w stężeniach około 1%), a tym samym mieć do czynienia z bardzo dużymi ilościami cieczy. Poza powstającymi w ten sposób dużymi trudnościami technologicznymi wskutek przedłużenia czasu przerobu tak wielkich ilości roztworów reakcyjnych, występuje rozkład, odbarwienie, jak i inne reakcje uboczne powodujące straty produktu.

Stwierdzono, że można wytworzyć pochodne 9β , 11β -epoksy steroidów z odpowiednich 9,11-chlorowcohydryn jeśli odpowiednie 9,11-chlorowcohydryny poddaje się reakcji z zasadami organicznymi o wartości pH wyższej od 8 ewentualnie w środowisku rozpuszczalnika, w temperaturze pokojowej do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Przy prowadzeniu procesu zgodnie z wynalazkiem jako rozpuszczalnik stosuje się bezwodny rozpuszczalnik organiczny, przy czym korzystnie steroidową 9,11-chlorowcohydrynę rozpuszcza się w rozpuszczalniku organicznym, następnie dodaje się w nadmiarze zasadę organiczną, której pK_a leży powyżej 8 i całą mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną. Podczas ogrzewania wydzielą się z mieszaniny reakcyjnej chlorowcowodorowa sól zasady organicznej. Po skończonej reakcji mieszaninę reakcyjną zatęży się pod próżnią. Pozostałość ochładza się, ustawia jej pH za pomocą dodawanego kwasu mineralnego na pH 5–6, a otrzymaną zawiesinę wylewa się na mniej więcej pięciokrotną ilość wody. Wydzielony produkt odsącza się, przemywa wodą do reakcji neutralnej i suszy. Zawartość epoksydu w tak otrzymanym produkcie wynosi 95–100%.

W sposobie według wynalazku szczególnie korzystnym jest stosowanie piperydyny, trójetyloaminy lub etylenodwuaminy jako zasady organicznej. Jako rozpuszczalniki organiczne można stosować dowolne, obojętne w stosunku do składników reakcji, rozpuszczalniki organiczne lub także nadmiar zasady organicznej. Przy otrzymywaniu epoksydów zgodnie z wynalazkiem, nie występują żadne rozkłady hydrolityczne, nie jest więc konieczne dodatkowe dezacylowanie otrzymanego epoksydu lub też dodatkowe odtwarzanie częściowo zmydlonych grup ochronnych. Nie zaobserwowano również innych reakcji ubocznych spowodowanych przez środowisko zasadowe. Ponieważ reakcję prowadzi się w bezwodnych środowiskach organicznych, można więc stosować stosunkowo stężone 5–20% roztwory, co umożliwia uniknięcie wspomnianych trudności technologicznych przy przemysłowym przeprowadzaniu procesu. Surowy produkt reakcji otrzymuje się z wydajnościami ponad 90%, przy około 95% czystości w przeliczeniu na zawartość epoksydu. W związku z tak wysoką stosunkowo czystością nie jest konieczne dalsze oczyszczanie otrzymanego epoksydu przed dalszym przerobem. Sposób według wynalazku jest szczególnie korzystny do otrzymywania bardzo wrażliwych na hydrolizę estrów 9,11-epoksy-steroidowych.

Sposobem według wynalazku, nieoczekiwanie do danych literaturowych, otrzymuje się odpowiednie epoksydy z chlorowcohydryn steroidowych za pomocą zasad organicznych, wówczas jeśli stosuje się zasady organiczne o wartości pK_a większej od 8, podczas gdy stosowanie zasad organicznych o wartości pK_a poniżej 8 pozostawia w stanie nieprzereagowanym lub też daje związki różne od epoksydów. I tak np. jeśli reakcji poddaje się 9,11-chlorowcohydrynę steroidową, z piperydyną (pK_a 11,12), trójetyloaminą (pK_a 10,75), etylenodwuaminą (pK_a 10,17), N-metylopiperazyną (pK_a 8,25) lub butyloaminą (pK_a 10,71), to otrzymuje się żądane 9,11-epoksydy z wydajnością praktycznie ilościową (90–98%) i to bez tworzenia się wyżej wspomnianych ubocznych produktów rozkładu. Natomiast jeśli zamiast wspomnianych wyżej zasad stosuje się pirydynę (pK_a 5,15), aniliny (pK_a 4,62) lub kolidyny (pK_a 7,43), wówczas w produktach reakcji występuje albo niezmieniony związek wyjściowy albo inne produkty przemiany, np. wymieniona w literaturze 11β -hydroksy- Δ^8 -steroidowa pochodna.

Sposób według wynalazku ilustrują niżej podane przykłady.

P r z y k ł a d I. 53,75 g (0,1 M) 21-octanu 9α -bromo- 11β , 16α , 17α , 21-tetrahydroksy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetonidu rozpuszcza się w 1075 ml bezwodnego tetrahydrofuranu i zadaje 99 ml (1 M) piperydyny. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną 2,5 godz., następnie zatęży się ją do połowy objętości pod próżnią i ochładza się do temperatury pokojowej. pK_a otrzymanej w ten sposób mieszaniny, zawierającej wydzielony bromowodorek piperydyny, ustawia się za pomocą 10% kwasu solnego na 5–6 i całą mieszaninę wylewa się mieszając na 2500 ml wody. Mieszaninę miesza się jeszcze przez 1/2 godziny, po czym otrzymany osad odsącza się i suszy. W ten sposób otrzymuje się 44,25 g (tj. 96,8% wydajności teoretycznej) 21-octanu 9β , 11β -epoksy- 16α , 17α , 21-trójhdroksy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetonidu. Produkt ten zawiera 98,3% epoksydu.

P r z y k ł a d II. Reakcję prowadzi się w sposób opisany w przykładzie I, ale z tą różnicą, że zamiast piperydyny dodaje się 140 ml (1 M) trójetyloaminy. Otrzymuje się 44,8 g (tj. 98% wydajności teoretycznej) 21-octanu 9β , 11β -epoksy- 16α , 17α , 21-trójhdroksy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetonidu. Produkt ten zawiera 97,1% epoksydu.

P r z y k ł a d III. Reakcję prowadzi się w sposób opisany w przykładzie I, ale z tą różnicą, że zamiast piperydyny dodaje się 100 g (1 M) N-metylo-piperazyny. Otrzymuje się 42 g (tj. 91,6% wydajności teoretycznej).

Przykład IV. Reakcję prowadzi się w sposób opisany w przykładzie I, ale 21-octan 9 β -bromo-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahydroksy-pregna-1,4-dien-3,20-dion,16,17-acetonid rozpuszcza się w 160 ml pirydyny, a zamiast piperydyny stosuje się 100 ml etylenodwuaminy. W ten sposób otrzymuje się 41 g (tj. 89,6% wydajności teoretycznej) 21-octanu 9 β ,11 β -epoksy-16 α ,17 α 21-trójhdroksy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetonidu. Produkt ten zawiera 96% epoksydu.

Przykład V. 4,81 g (0,01 M) 21-octanu 9 β -bromo-11 β ,17 α , 21-trójhdroksy-pregna-1,4-dien-3,20-dionu rozpuszczono w 100 ml chloroformu i zadano 10 ml (0,1 M) piperydyny, po czym reakcję prowadzono według sposobu opisanego w przykładzie I. Otrzymuje się 3,76 g (tj. 94% wydajności teoretycznej) 21-octanu 9 β ,11 β -epoksy-17 α ,21-dwuhydroksy-1,4-dien-3,20-dionu. Produkt ten zawiera 100,4% epoksydu.

Przykład VI. 4,83 g (0,01 M) 21-octanu 9 β -bromo-11 α ,17 α 21-trójhdroksy-pregna-1,4-dien-3,20-dionu rozpuszczono w 48 ml piperydyny. Reakcję przeprowadzono i produkty przerobiono według opisu w przykładzie I. Otrzymano 3,60 g (90% wydajności teoretycznej) 21-octanu 9 β ,11 β -epoksy-17 α , 21-dwuhydroksy-pregna-1,4-dien-3,20-dionu. Zawartość epoksydu w produkcie 93,9%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych 9 β ,11 β -epoksy steroidów z odpowiednich 9,11-chlorowcohydryn, **znamienny tym**, że 9,11-chlorowcohydryny poddaje się reakcji z zasadami organicznymi o wartości pK_a wyższej od 8, ewentualnie w środowisku rozpuszczalnika w temperaturze pokojowej do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się bezwodny rozpuszczalnik organiczny.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się zasadę organiczną poddawaną reakcji z chlorowcohydrynami, a zwłaszcza jej nadmiar.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej.