

Patent dodatkowy
do patentu: _____

Kl. 12 o, 25/02

Zgłoszono: 15. IX. 1966 (P 116 472)

Pierwszeństwo: 15. X. 1965 Niemiecka
Republika
Federalna

MKP C 07 c 169/00

Opublikowano: 28. II. 1970

UKD

Właściciel patentu: Schering Aktiengesellschaft, Berlin (Wedding)

Sposób wytwarzania 2 β , 3 β -dwupodstawionych 6-keto-5 β -
-H-sterydów

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania 2 β , 3 β -dwupodstawionych 6-keto-5 β -H-sterydów o wzorze ogólnym 4, w którym R₁ i R₂ oznaczają wodór lub resztę acylową a X oznacza grupę OY lub grupy o wzorach 5—12, w których A oznacza niższy alkil, Z oznacza atom wodoru lub resztę alkilową, a Y oznacza atom wodoru lub resztę acylową.

Sposób według wynalazku polega na tym, że 3,6-dwuketo-5 α -H-steryd o wzorze ogólnym 1, w którym X ma wyżej podane znaczenie, poddaje się selektywnemu bromowaniu w pozycji 2 α , redukuje się selektywnie grupę 3-ketonową powstałej 2 α -bromopochodnej sterydu i wreszcie powstały 2 α -bromo-3 β -hydroksy-6-keto-5 α -H-steryd, po uprzednim zestryfikowaniu w znany sposób grupy 3 β -hydroksylowej, przeprowadza się w odpowiednią 2 β -acyloksy pochodną przy równoczesnej izomeracji atomu wodoru z układu 5 α w układ 5 β , a następnie występujące w otrzymanym związku grupy acyloksylowe ewentualnie zmydla się lub wolne grupy hydroksylowe estryfikuje w znany sposób.

Jako reszty acylowe wchodzi w rachubę wszystkie reszty wywodzące się od kwasów stosowanych zazwyczaj do estryfikacji w chemii sterydów. Szczególnie są to reszty acylowe alifatycznych kwasów karboksylowych zwłaszcza takie, które zawierają 1—11 atomów węgla w reszcie kwasowej, jak na przykład reszty kwasów: octowego,

2

propionowego, kapronowego, enantowego, undecylowego i innych. Oczywiście mogą być również stosowane kwasy nienasycone, o rozgałęzionych łańcuchach wielozasadowe oraz kwasy podstawio-

5 ne na przykład: kwas trójmetylooctowy, n-butylooctowy, aminooctowy, hydroksypropionowy, benzoowy, adypinowy i inne.

Sposób według wynalazku przebiega zgodnie ze schematem 1 podanym na rysunku.

10 W pierwszym stadium reakcji otrzymywania ze związku o wzorze 1 związku o wzorze 2 5 α -H-3,6-dwuketon sterydowy poddaje się bromowaniu w znany sposób. Selektywny przebieg reakcji, w kierunku otrzymania 2 α -monobromopochodnej jest w tym przypadku zaskakujący ponieważ wiadomo, że analogiczne bromowanie 5 β -H-cholan-

15 -3,6-dionu (L. H. Sarret J. Org. Chem. 8, 405/1943) prowadzi do otrzymania mieszaniny pochodnych wielobromowych.

20 Reakcję bromowania korzystnie prowadzi się roztworem bromu w lodowatym kwasie octowym. Odpowiednimi rozpuszczalnikami dla sterydu wyjściowego są rozpuszczalniki obojętne w stosunku do bromu, na przykład czterowodorofuran, dioksan, eter, benzen lub chloroform. Roztwór bromu najkorzystniej wkrapla się do roztworu sterydu ochłodzonego lodem.

25 W celu zobojętnienia kwasu bromowodorowego powstającego podczas reakcji bromowania, korzystne jest wprowadzenie buforu do mieszaniny

30

reakcyjnej, na przykład octanu potasu. Bromowanie zgodnie ze sposobem według wynalazku można również przeprowadzić inną metodą stosowaną w chemii sterydów.

W drugim stadium reakcji pochodną monobromową sterydu redukuje się, przy czym następuje selektywna redukcja grupy ketonowej w pozycji 3 sterydu. Redukcję prowadzi się na przykład za pomocą wodorku litowo-trój-III rząd.-butoksyglinowego lub wodorku litowo-trój-III rząd.-amyloksyglinowego w temperaturze niższej od pokojowej najkorzystniej w temperaturze $-5-15^{\circ}\text{C}$, w obecności nieaktywnego rozpuszczalnika jak na przykład dioksan, czterohydrofuran, chloroform lub eter.

W reakcji tej nie można było oczekiwać, że układ 3,6-dwuketonowy sterydu będzie ulegał selektywnej redukcji w pozycji 3, ponieważ grupa 3-ketonowa znajduje się w przestrzeni chronionej przez sąsiadujący atom bromu. W przeciwieństwie więc do przebiegu reakcji według wynalazku, należało spodziewać się redukcji nie osłoniętej grupy 6-ketonowej sterydu.

W trzecim stadium reakcji III $\rightarrow$ IV atom bromu w pozycji 2a produktu pośredniego o wzorze 3, w którym grupa hydroksylowa w pozycji 3 znajduje się w formie wolnej lub zestryfikowanej, wymieniony zostaje na grupę 2 β -acyloksy, najkorzystniej 2 β -acetoksy. Wymiany tej dokonuje się znanymi sposobami stosowanymi w chemii sterydów. Wymianę bromu w pozycji 2a sterydu najkorzystniej prowadzi się za pomocą octanu alkalicznego lub octanu srebrowego. Wraz z wymianą bromu zachodzi nieoczekiwane izomeryzacja atomu wodoru z układu 5a w układ 5 β . Izomeryzacja ta była nieoczekiwana z tego względu, że A. Schubert (J. prakt. chem. 26 (1964), 159), H. B. Henbest (J. chem. Soc. (1957), 4596) oraz N. L. Allinger (J. org. chem. 26 (1961), 3626) w cytowanych publikacjach dotyczących izomeryzacji 6-keto-5 β -H-sterydów w odpowiednie 6-keto-5a-H-sterydy zachodzącej w kwaśnym lub alkalicznym środowisku reakcji, wykazali że 6-ketosterydy muszą przyjmować konfigurację A/B-trans jako bardziej stabilną.

Następnie obecne w cząsteczce wolne grupy hydroksylowe ewentualnie estryfikuje się lub też zmydla grupy acyloksylowe znanymi metodami.

Produkty otrzymane sposobem według wynalazku odznaczają się wysoką aktywnością jako hormony powodujące metamorfozę owadów. Ponadto wykazują one daleko idący wpływ na metabolizm komórkowy u innych organizmów żywych, w szczególności u ciepłokrwistych. Dalej zaobserwowano również działanie na centralny układ nerwowy. Wynikają z tego możliwości ich wielostronnego technicznego wykorzystania, na przykład jako farmaceutyki dla medycyny i weterynarii lub jako środki dla zwalczania szkodników w ochronie roślin. Poza tym produkty wytworzone sposobem według wynalazku mogą służyć jako produkty pośrednie w wytwarzaniu wartościowych leków lub również środków ochrony roślin.

Stosowane w sposobie według wynalazku jako produkt wyjściowy dotychczas nieopisane 3,6-dwu-

keto-5a-H-sterydy o wzorze ogólnym 1 wytwarza się znanymi metodami według schematu 2.

Przykład I. Jako produkt wyjściowy zastosowano ester metylowy kwasu 5a-pregnan-3,6-dion-20-karboksyłowego. Ester ten otrzymano następująco.

Do roztworu 331 g estru metylowego kwasu 3,3-etylenodwuoksy-45-pregnan-20-karboksyłowego (K. Morita C. A. 54, 4670/60/ w 3300 ml chlorku metylenu, po dodaniu 80 g octanu potasowego i 166 g siarczanu sodowego, wkrapla się ochładzając 275 ml 40% kwasu octowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się przez 2 godziny w temperaturze 22°C , zadaje wodą i rozcieńcza chlorkiem metylenu. Oddzieloną fazę chlorku metylenu przemycywa się roztworem węglanu sodowego i wodą, suszy nad siarczynem sodowym i odparowuje pod próżnią. Uzyskaną mieszaninę epoksydów rozpuszcza się w 2500 ml czterohydrofuranu, zadaje 690 ml 3n kwasu nadchlorowego i ogrzewa przez 3,5 godziny pod chłodnicą zwrotną. Roztwór wlewa się mieszając do 30 l wody z lodem, zobojętnia, a wytrącony dwuketon przemycywa i suszy.

Ester metylowy kwasu 5a-pregnan-3,6-karboksyłowego-20 przekrystalizowuje się z octanu etylu. Posiada on temperaturę topnienia $212-214^{\circ}\text{C}$.

Omówiona reakcja przebiega zgodnie z procesem przedstawionym ogólnie na schemacie 2.

Do 37,45 g estru metylowego kwasu 5a-pregnan-3,6-dion-20-karboksyłowego w 800 ml czterohydrofuranu wkrapla się ochładzając lodem, roztwór 5,33 ml bromu i 4,9 g octanu potasowego w 50 ml lodowatego kwasu octowego. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody z lodem zawierającej octan sodowy. Wytrącony ester metylowy kwasu 2a-bromo-5a-pregnan-3,6-dion-20-karboksyłowego odsącza się pod próżnią i przekrystalizowuje z metanolu. Temperatura topnienia $161-162^{\circ}\text{C}$ (z rozkładem).

28 g estru metylowego kwasu 2a-bromo-5a-pregnan-3,6-dion-2-karboksyłowego w 240 ml czterohydrofuranu redukuje się w temperaturze $0-5^{\circ}\text{C}$ roztworem 33,8 g wodorku litowo-trój-III rz.-butoksyglinowego w 160 ml czterohydrofuranu. Następnie roztwór wprowadza się mieszając do wody z lodem zawierającej kwas siarkowy, osad odsącza się na próżni i przekrystalizowuje z octanu etylu. Otrzymany ester metylowy kwasu 2a-bromo-5a-pregnan-3 β -ol-6-on-20-karboksyłowego topi się w temperaturze $211-212^{\circ}\text{C}$.

19,4 g estru metylowego kwasu 2a-bromo-5a-pregnan-3 β -ol-6-on-20-karboksyłowego pozostawia się na 20 godzin w temperaturze pokojowej w mieszaninie 80 ml pirydyny i 40 ml bezwodnika octowego, a następnie roztwór wylewa, mieszając, na wodę z lodem. Wytrącony osad odsącza się pod próżnią i przekrystalizowuje z mieszaniny aceton/heksan. Tak otrzymany ester metylowy kwasu 2a-bromo-3 β -acetoksy-5a-pregnan-6-on-20-karboksyłowego topi się w temperaturze $196-197^{\circ}\text{C}$.

38 g estru metylowego kwasu 2a-bromo-3 β -acetoksy-5a-pregnan-6-on-20-karboksyłowego w 380 ml octanu etylu ogrzewa się przez 20 godzin pod chłodnicą zwrotną z 7,6 ml wody i 24,5 g octanu

srebrowego. Osad odsącza się pod próżnią a przesącz wylewa na wodę z lodem. Wytrącony ester metylowy kwasu 2β , 3β -dwuacetoksy- 5α -pregnan-6-on-20-karboksylowego odsącza się pod próżnią, suszy i przekrystalizowuje z eteru izopropylowego. Temperatura topnienia $176,5-177,8^{\circ}\text{C}$.

Przykład II. 500 mg estru metylowego kwasu 2β , 3β -dwuacetoksy- 5β -pregnan-6-on-20-karboksylowego ogrzewa się przez 20 godzin pod chłodnicą zwrotną w 20 ml etanolu z 1,5 ml 3n.-kwasu solnego. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody z lodem, odsącza pod próżnią powstały osad, przemywa do reakcji obojętnej i suszy. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny chlorek metylenu/eter izopropylowy otrzymuje się ester metylowy kwasu 5β -pregnan- 2β , 3β -diol-6-on-20-karboksylowego o temperaturze topnienia $181,5-183^{\circ}\text{C}$.

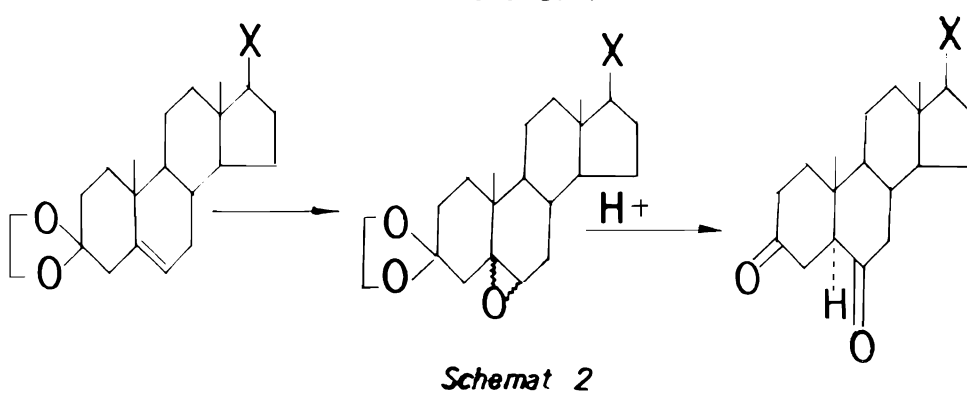
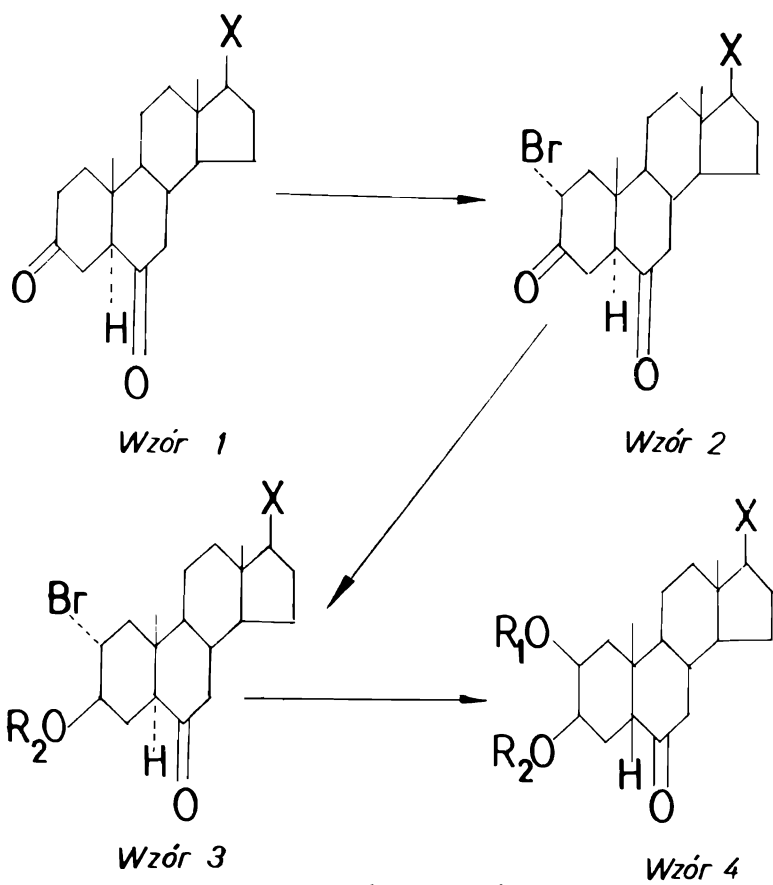
Przykład III. 5α -cholestan-3,6-dion (K. Tanabe, Chem. Pharm. Bull. 9, 7 (1961) przeprowadza się podobnie jak w przykładzie I poprzez 2α -bromo- 3β -acetoksy- 5α -cholestan-6-on (temperatura topnienia po przekrystalizowaniu z eteru izopropylowego $188-188,5^{\circ}\text{C}$) w 2β , 3β -dwuacetoksy- 5β -cholestan-6-on. Wydajność reakcji wynosi 25% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia produktu końcowego po przekrystalizowaniu z eteru naftowego wynosi $148-149^{\circ}\text{C}$.

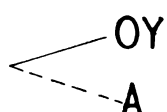
Przykład IV. 17β -acetoksy- 5α -androstan-3,6-dion (Clarke, Am. Soc. 82 4629/L960) przeprowadza się analogicznie jak w przykładzie I poprzez 17β -acetoksy- 2α -bromo- 5α -androstan- 3β -ol-6-on (temperatura topnienia $238-240^{\circ}\text{C}$ po przekrystalizowaniu z octanu etylu) i 3β , 17β -dwuacetoksy- 2α -bromo- 5α -androstan-6-on (temperatura topnienia $245-247^{\circ}\text{C}$ po przekrystalizowaniu z mieszaniny chlorek metylenu) eter izopropylowy w mieszaninę epimerów: 2β , 3β , 17β -trójacetoksy- 5α -androstan-6-on i 2β , 3β , 17β -trójacetoksy- 5β -androstan-6-on (temperatura topnienia mieszaniny po przekrystalizowaniu z chlorku metylenu/eteru izopropylowego $165-195^{\circ}\text{C}$) 2β , 3β , 17β -trójacetoksy-

- 5β -androstan-6-on daje się wydzielić za pomocą preparatywnej chromatografii warstwowej, przy wielokrotnym rozwijaniu mieszaninę chloroform/czterochlorek węgla.

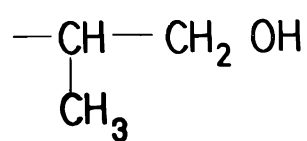
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 2β , 3β -dwupodstawionych 6-keto- 5β -H-sterydów o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 i R_2 oznaczają wodór lub resztę acylową a X oznacza grupę — OY lub grupy o wzorach 5—12, w których A oznacza niższy alkil, Z oznacza atom wodoru lub resztę alkilową, a Y oznacza atom wodoru lub resztę acylową, **znamienny tym**, że 3,6-dwuketo- 5α -H-steryd o wzorze ogólnym 1, w którym X ma wyżej podane znaczenie poddaje się selektywnemu bromowaniu w pozycji 2 α , następnie redukuje się selektywnie grupę 3-ketonową powstałej 2 α -bromopochodnej sterydu i wreszcie otrzymany 2 α -bromo- 3β -hydroksy-6-keto- 5α -H-steryd po uprzednim zestryfikowaniu w znany sposób grupy 3β -hydroksylowej, przeprowadza się w odpowiednią 2β -acyloksypochodną przy równoczesnej izomeryzacji atomu wodoru z układu 5 α w układ 5 β , a następnie ewentualnie estryfikuje się w znany sposób wolne grupy hydroksylowe lub zmydla grupy acyloksylowe.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że bromowanie prowadzi się bromem cząsteczkowym w kwasie octowym lodowatym w obecności octanu potasowego.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek redukujący stosuje się wodorek litowo-trój-III-rz.-butoksyglinowy lub wodorek litowo-trój-III-rz.-amyloksyglinowy.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wymianę bromu w pozycji 2 α na ugrupowanie 2β -acetoksy prowadzi się octanem alkalicznym lub octanem srebrowym w środowisku lodowatego kwasu octowego.

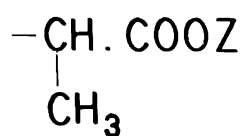




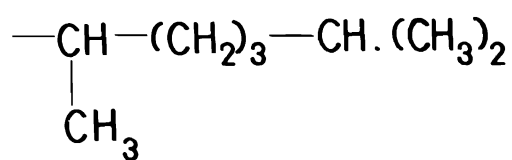
Wzór 5



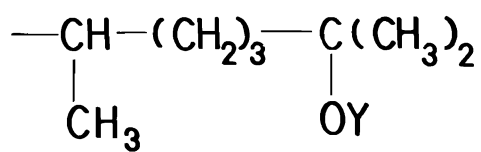
Wzór 6



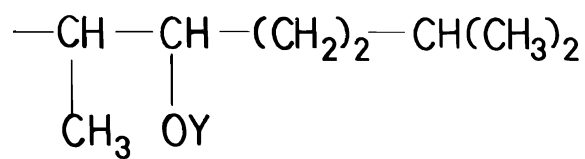
Wzór 7



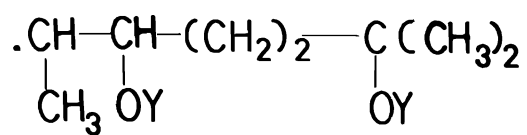
Wzór 8



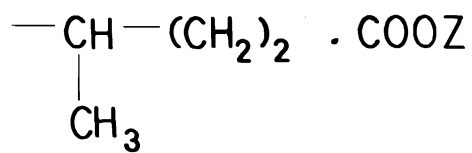
Wzór 9



Wzór 10



Wzór 11



Wzór 12