

URZĄD PATENTOWY



C07c 169/26

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 33412

Kl. 12 o, 25/05

N. V. Organon
(Oss, Niderlandy)

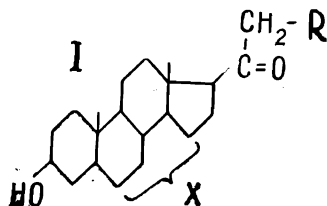
Sposób wytwarzania nasyconych i nienasyconych pochodnych pregnan-3,20-dionu, jednopodstawionych w położeniu 21

Zgłoszono 10 marca 1938 r.

Udzielono 27 lutego 1948 r.

Pierwszeństwo: 24 marca 1937 r. (Szwajcaria)

W patencie nr 32549 opisano sposób wytwarzania nienasyconych i nasyconych pochodnych pregnan-3-ol-20-onu, podstawionych w położeniu 21 grupą dwuazową, chlorowcem albo resztą jednowartościową zawierającą tlen i mogących zawierać w układzie pierścieniowym jeszcze inne podstawniki, zwłaszcza reszty zawierające tlen w rozmaity sposób związany. W patencie tym podano zwłaszcza sposób, w jaki można wytwarzać związki tej grupy o ogólnym wzorze,



w którym litera *R* oznacza chlorowiec, grupę -O-acyłową lub -O-alkylową, literą zaś *X* zaznaczono, że w układzie pierścieniowym mogą się znajdować inne podstawniki, zwłaszcza reszty zawierające tlen oraz wiązania podwójne.

Stwierdzono, że wspomniane pochodne pregnan-3-ol-20-onu można przez ostrożne utlenianie, np. kwasem chromowym, przekształcać w odpowiednie nasycone albo nienasycone pochodne pregnan-3,20-dionu, podstawione w położeniu 21, przy czym oprócz grupy wodorotlenowej znajdującej się w położeniu 3 mogą być przekształcone w grupy ketonowe ewentualnie również inne jeszcze grupy wodorotlenowe w układzie pierścieniowym. Tego rodzaju procesy

utleniania stosowano w przypadku pochodnych pregnanolonu, nie podstawionych w położeniu 21, nie można było jednak przewidzieć, że te reakcje utlenienia będzie można przeprowadzać również w przypadku pochodnych podstawionych w położeniu 21 chlorowcem albo resztami tlenowymi bez zniszczenia wrażliwego łańcucha bocznego, ponieważ związki te są nadzwyczaj wrażliwe na działanie wielu środków utleniających, np. utleniają się szybko w łańcuchu bocznym już za pomocą amoniakalnego roztworu tlenku srebra na zimno.

Ze szczególną ostrożnością należy przeprowadzać reakcje utleniania wówczas, gdy utlenianiu poddaje się związki, które posiadają w układzie pierścieniowym wiązania podwójne, zwłaszcza wiązanie podwójne w położeniu 5, ponieważ proces utleniania przebiega wówczas łatwo w kierunku niepożądanym. W tym przypadku podwójne wiązania zabezpiecza się w znany sposób, np. przez tymczasowe przyłączenie chlorowca w miejscu podwójnego wiązania i ponowne odszczepienie tego chlorowca za pomocą środków redukujących po dokonanym utlenieniu, przy czym wiązania podwójne mogą być zregenerowane w poprzednim swym położeniu albo też mogą ulec przesunięciu. Taki sposób przeprowadzania reakcji jest jednak odpowiedni tylko w zastosowaniu do związków, posiadających w położeniu 21 zabezpieczoną grupę wodorotlenową. Jeżeli w położeniu 21 znajduje się chlorowiec, to reakcji utleniania nie można w ten sposób wykonać, ponieważ przy usuwaniu atomu chlorowca znajdującego się w pierścieniu chlorowiec znajdujący się w łańcuchu bocznym daje początek innym reakcjom. W przypadku utleniania pochodnych pregn-5-en-3-ol-20-onu można przeprowadzić tę reakcję z jednoczesną wymianą chlorowca w położeniu 21 na grupę oksy albo acyloksy w sposób podany poniżej. Do wymienionego związku przyłącza się chlorowiec, po czym utlenia się go i następnie ogrzewa z solami kwasów

organicznych albo słabych kwasów nieorganicznych, aż do osiągnięcia wymiany chlorowca w łańcuchu bocznym na grupę acyloksylową albo wodorotlenową, przy czym jednocześnie następuje odszczepienie się jednego mola chlorowcowodoru w układzie pierścieniowym i powstaje chlorowcowany dwuketon nienasycony. Chlorowiec znajdujący się w położeniu 6 może być następnie usunięty przez redukcję. Ta odmiana sposobu nie jest jednak korzystna do wytwarzania nienasyconych wieloketonów podstawionych tlenem w położeniu 21 i w tych przypadkach lepiej jest stosować jako materiały wyjściowe pochodne pregnan-3-ol-20-onu posiadające zabezpieczoną grupę wodorotlenową w łańcuchu bocznym, natomiast w przypadku nasyconych związków wymiana atomów chlorowca znajdujących się w położeniu 21 na grupy wodorotlenowe albo grupy wodorotlenowe podstawione nie następuje żadnych trudności.

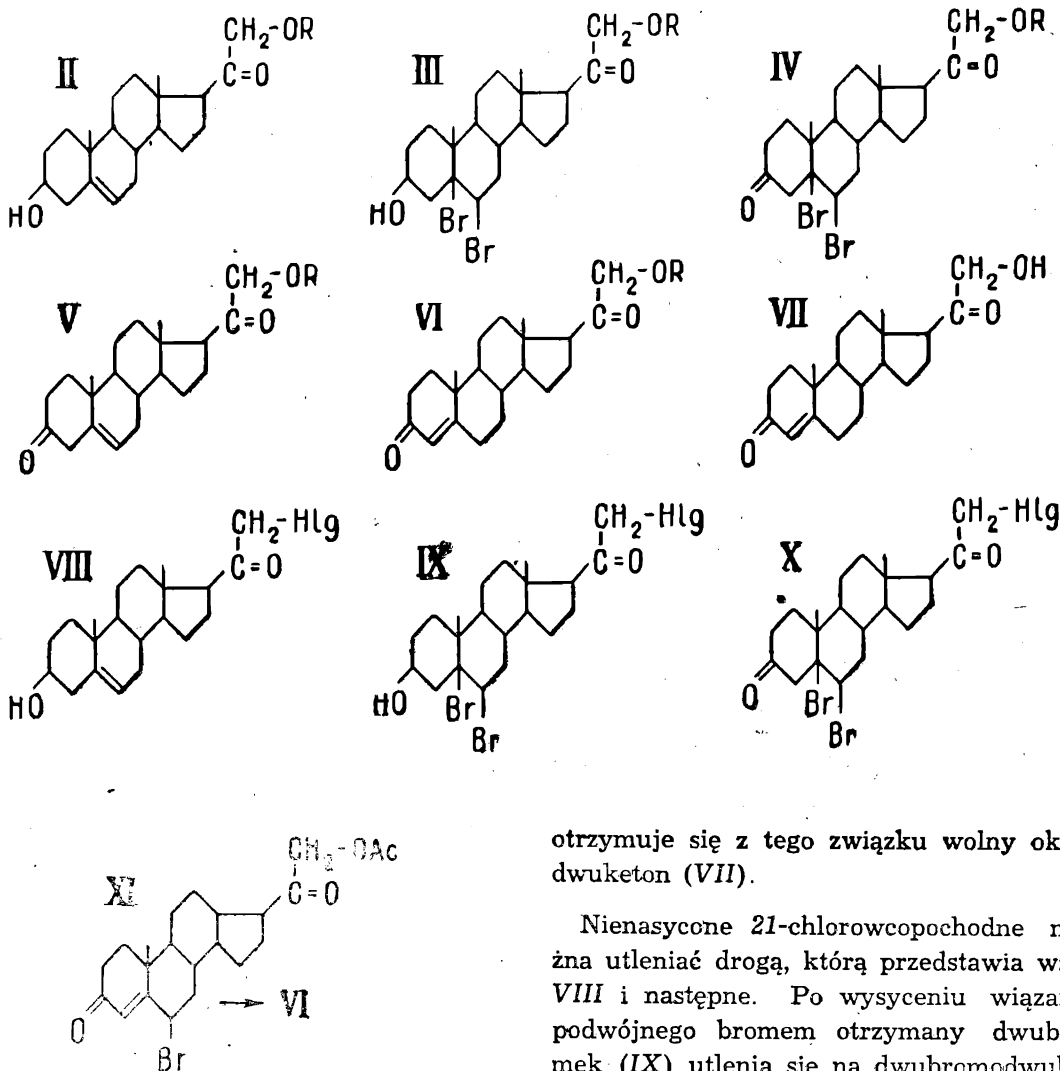
Wieloketony z wolną grupą wodorotlenową w położeniu 21 otrzymuje się przez zmydlanie odpowiednich związków zawierających w położeniu 21 grupę wodorotlenową zacylowaną albo zetyfikowaną za pomocą łatwo dających się odszczepiać reszt alkylowych, przy czym należy unikać środków silnie zasadowych. W większości przypadków można jednak stosować mocne kwasy. Można także przygotowywać 21-oksywieloketony z 21-chlorowcowieloketonów przez działanie solami kwasów organicznych albo słabych kwasów nieorganicznych w obecności wody albo alkoholi. Z podanych wyżej względów sposób ten można stosować przeważnie tylko do związków nasyconych. Grupę wodorotlenową znajdującą się w położeniu 21 można też później ponownie zetyfikować lub zetyfikować.

Wszystkie wspomniane reakcje można wykonywać w obecności rozpuszczalników albo środków rozcieńczających i nie jest konieczne wyosobnianie produktów pośrednich.

Tytułem przykładu podano sposób wy-

tworzenia pregn-4-en-3,20-dionu, podstawionego w położeniu 21 i uwidoczniło

przebieg reakcji za pomocą wzorów następujących:



Jako produkt wyjściowy stosuje się np. 21-acetoksypregn-5-en-3-ol-20-on (wzór II, litera R oznacza grupę acetylową), do którego przyłącza się brom i traktuje powstający dwubromek (III) środkami utleniającymi, np. kwasem chromowym, przy czym powstaje dwubromodwuketon (IV). Ze związku tego przez traktowanie środkami redukującymi otrzymuje się nienasycony dwuketon (V), który np. pod działaniem kwasu, po przesunięciu się wiązania podwójnego, przechodzi w izomeryczny nienasycony dwuketon (VI). Przez zmydlenie

otrzymuje się z tego związku wolny oksydoketon (VII).

Nienasycone 21-chlorowcopochodne można utleniać drogą, którą przedstawia wzór VIII i następne. Po wysyceniu wiązania podwójnego bromem otrzymany dwubromek (IX) utlenia się na dwubromodwuketon (X), a ze związku tego przez działanie np. octanu sodu otrzymuje się ester nienasyconego bromodwuketonu o przypuszczalnym wzorze strukturalnym XI. W związku tym atom bromu może być usunięty za pomocą środków redukujących, przy czym powstaje dwuketon przedstawiony na wzorze VI (litera R oznacza grupę acylową).

W podobny sposób można również przeprowadzać w odpowiednie wieloketony pochodne pregnanu, posiadające większą liczbę wolnych grup wodorotlenowych w układzie pierścieniowym i chlorowec albo za-

bezpieczoną grupę wodorotlenową w położeniu 21.

Związki otrzymywane posiadają właściwości lecznicze.

P r z y k ł a d I. 1 g 21-acetoksy-pregn-5-en-3-ol-20-onu (kryształy o temperaturze topnienia 180° — 182° C, poprawiona) rozpuszcza się w 4 cm³ chloroformu i zadaje w temperaturze 0° C roztworem 0,45 g bromu w chloroformie, przy czym dopiero ostatnie krople wywołują trwałe żółte barwienie. Wkrótce po tym roztwór reakcyjny odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze pokojowej, pozostawiając 0,75 g trójtlenku chromu w 30 cm³ lodowatego kwasu octowego, zadaje roztworem 0,75 g trójtlenku chromu w 30 cm³ lodowatego kwasu octowego i pozostawia w spokoju w ciągu 12 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie masę reakcyjną wylewa się do wody, wytrącający się zaś bromoketon wyciąga się eterem. Roztwór eterowy przemywa się małą ilością wody, suszy się krótko, zadaje 2 g pyłu cynkowego i 1 g bezwodnego octanu sodowego i odpędza eter na kąpeli wodnej o temperaturze 60° C, przy czym podczas odpędzania eteru mieszaninę reakcyjną wstrząsa się. Pozostałość ogrzewa się jeszcze w ciągu 30 minut do tej samej temperatury często wstrząsając, w każdym razie jednak dopóty, aż próbka rozprowadzona w wodzie i wyciągana eterem będzie zupełnie wolna od bromu. Następnie produkt reakcji wyciąga się eterem, roztwór eterowy odsącza, przemywa wodą i odparowuje. Krystaliczną pozostałość ogrzewa się w ciągu 5—10 minut z lodowatym kwasem octowym do słabego wrzenia, po czym odparowuje się w próżni do suchości.

W celu oczyszczenia kryształów można sublimować je pod bardzo zmniejszonym ciśnieniem (przy temperaturze kąpeli 190° C pod ciśnieniem 0,02 mm słupa rtęci osiąga się przy dostatecznej powierzchni ogrzewającej dostateczną szybkość destylacji dla

małych ilości), następnie masę otrzymaną krystalizuje się z niewielkiej ilości acetonu z dodatkiem eteru naftowego.

Otrzymuje się 0,7 g czystego 21-acetoksy-pregn-4-en-3,20-dionu w postaci bezbarwnych igieł, mętniejących po ogrzaniu do mniej więcej 60° C i topniejących w temperaturze 158° — 160° C (poprawiona). Po dobrym wysuszeniu kryształy te stanowią związek o wzorze $C_{23}H_{32}O_4$. Etanolowy albo metanolowy roztwór tego związku redukuje szybko zasadowy roztwór srebra w temperaturze pokojowej i w części nadfioletkowej widma absorpcyjnego wykazuje typowe smugi α , β — nienasyconych ketonów przy około 240 m μ . Rozpuszcza się on dobrze w lodowatym kwasie octowym, alkoholu, metanolu, acetonie, dwuoksanie i benzenie, dość dobrze w eterze, bardzo trudno zaś w eterze naftowym i w wodzie.

Przy redukowaniu cynkiem można także ogrzewać mieszaninę reakcyjną silniej już od początku, dzięki czemu zbędne staje się późniejsze ogrzewanie z lodowatym kwasem octowym w celu przesunięcia podwójnego wiązania. Naturalnie można stosować i inne środki redukujące, np. można bardzo dobrze usunąć brom przez jednogodzinne ogrzewanie w lodowatym kwasie octowym z nadmiarem jodku sodu, przy czym powstaje ta sama substancja. Jeżeli jako rozpuszczalnik będzie się stosowało alkohol, to bardzo łatwo zmydla się część acetylu w położeniu 21 z częściowym powstawaniem wolnej grupy wodorotlenowej.

W taki sam sposób można przygotować benzoesan albo inne estry.

P r z y k ł a d II a. 0,2 g 21-acetoksy-pregn-4-en-3,20-dionu rozpuszcza się w 10 cm³ alkoholu, zadaje 10 cm³ wody i 1 cm³ stężonego kwasu solnego i gotuje w ciągu 40 minut pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu produkt reakcji zagęszcza się w próżni w temperaturze pokojowej aż do pojawienia się zmętnienia i odstawia w celu wykryształizowania. Dobrze ukształto-

wane bezbarwne kryształy odsąca się, przemywa bardzo rozcieńczonym alkoholem a następnie wodą i suszy w powietrzu. Resztę substancji otrzymuje się z ługu macierzystego po zagęszczeniu. Skład otrzymanych kryształów po dokładnym ich wysuszeniu odpowiada wzorowi $C_{21}H_{30}O_3$, a więc 21-oksy-pregn-4-en-3,20-dionowi. Kryształy 21-oksy-pregn-4-en-3,20-dionu ogrzewane nieco powyżej 100°C mętnieją i topnieją w temperaturze 137°C — 139°C . 21-oksy-pregn-4-en-3,20-dion redukuje zasadowy roztwór tlenku srebra na zimno i wykazuje w części nadfioletowej widma absorpcyjnego „smugi cholestenonowe”. Związek ten posiada rozpuszczalność podobną do rozpuszczalności octanu, jednak zazwyczaj nieco mniejszą w rozpuszczalnikach stanowiących związki nie zawierające grup wodorotlenowych. Z niewielkiej ilości acetonu z dodatkiem eteru naftowego otrzymuje się dobrze ukształtowane charakterystyczne kryształy w kształcie igieł, przybierające często postać trójkąta albo ściętego trójkąta. Otrzymany związek daje się sublimować bez rozkładu w małych ilościach pod bardzo zmniejszonym ciśnieniem. Pod ciśnieniem 0,02 mm słupa rtęci i w temperaturze około 190°C osiąga się przy dostatecznej powierzchni ogrzewania dostateczną szybkość destylacji dla małych ilości związku. 21-oksy-pregn-4-en-3,20-dion można w podobny sposób otrzymywać z innych estrów. Można go też z powrotem przeprowadzać w estry przez acylowanie albo też działaniem środków alkylujących z wyłączeniem silnie zasadowej reakcji otrzymywać z niego etery.

P r z y k ł a d II b. Roztwór 250 mg 21-acetoksy-pregn-4-en-3,20-dionu w 25 cm^3 alkoholu metylowego zadaje się roztworem 250 mg węglanu potasu w 5 cm^3 wody i pozostawia w spokoju w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie zagęszcza się silnie w próżni, zadaje wodą i poddaje krystalizacji. Odsączony i przemyty wo-

dą produkt suszy się w próżni. Otrzymany związek o temperaturze topnienia 133° — 139°C (poprawiona), po jednorazowym przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu z eterem wykazuje temperaturę topnienia 140° — 143°C (poprawiona). Otrzymuje się go 200 mg.

P r z y k ł a d II c. 200 mg 21-acetoksy-pregn-4-en-3,20-dionu rozpuszcza się na gorąco w 16 cm^3 alkoholu metylowego, zadaje 4 cm^3 5% wodnego roztworu węglanu potasu i gotuje pod chłodnicą zwrotną w ciągu 45 minut, stale przepuszczając dwutlenek węgla. Po dodaniu małej ilości wody produkt reakcji zagęszcza się silnie w próżni, przy czym następuje krystalizacja. Produkt surowy topnieje w temperaturze 133° — 140°C (poprawiona). Otrzymuje się go 170 mg.

P r z y k ł a d III. 0,3 g surowego 21-trójfenylometoksy - pregn-5-en-3-ol-20-onu rozpuszcza się w chloroformie i zadaje 0,18 g bromu w chloroformie jak w przykładzie I. Po odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszcza się pozostałość bez ogrzewania w niezbędnej ilości lodowatego kwasu octowego i zadaje 0,15 g trójtlenku chromu w 7 cm^3 lodowatego kwasu octowego. Po 8-godzinnym staniu w temperaturze pokojowej mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody, wyciąga eterem, przemywa roztwór eterowy wodą, suszy go nad siarczanem sodu, dodaje 0,5 g pyłu cynkowego oraz octanu sodu, odpędza eter na kąpeli wodnej, pozostałość po dodaniu niewielkiej ilości alkoholu ogrzewa się jeszcze w ciągu godziny na wrzącej kąpeli wodnej, przy czym oprócz reakcji odbromowania zachodzi także przesunięcie się wiązania podwójnego i odszczepienie reszty trójfenylo-metylowej. Z mieszaniny reakcyjnej usuwa się alkohol pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje eteru, odsąca, przemywa roztwór eterowy wodą oraz roztworem sody, po czym suszy i stęża przez odparowywanie.

W celu zupełnego odszczepienia reszty trójfenyłometylowej można pozostałość ponownie ogrzewać z wodnym roztworem alkoholu z dodatkiem kwasu solnego, a następnie odparować w próżni do sucha. Następnie można usunąć powstały trójfenylokarbinol przez wyciąganie go eterem naftowym z roztworu otrzymanego produktu w wodnym alkoholu albo około 50% metanolu. Z wodnych roztworów alkoholowych otrzymuje się 21-oksy-pregn-4-en-3,20-dion jak w przykładzie II.

Przykład IV. 0,22 g 21-chloro-pregn-5-en-3-ol-20-onu (bezbabarwe igły o temperaturze topnienia 162° — 164° C, poprawiona) bromuje się za pomocą 0,18 g bromu w chloroformie, po czym pozostawia się w ciągu 14 godzin w temperaturze pokojowej z 0,2 g trójtlenku chromu w lodowatym kwasie octowym. Mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody, wyciąga eterem, przemycwa eterowy roztwór wodą, suszy i odparowuje w 50° C. Pozostałość ogrzewa się w ciągu kilku godzin na kąpeli wodnej z 3 cm³ lodowatego kwasu octowego i 0,8 g bezwodnego octanu sodu. Następnie dodaje się 0,5 g pyłu cynkowego i mieszaninę reakcyjną ogrzewa się jeszcze w ciągu około pół godziny, zależnie od jakości pyłu cynkowego, w każdym razie dopóty, aż próbka wylana do wody i wyciągnięta eterem będzie prawie wolna od chlorowców. Wówczas mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się dużą ilością eteru, przesącza, przemycwa wodą oraz roztworem sody i odparowuje do sucha. Pozostałość najlepiej destyluje się najpierw pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym można przeprowadzić oczyszczenie przez adsorpcję, np. za pomocą aktywowanego tlenku glinu z roztworu w mieszaninie benzenu z eterem naftowym oraz wymywanie za pomocą eteru z dodatkiem acetonu. Następnie otrzymany produkt reakcji przekrystalizowuje się, jak w przykładzie I. Powstające kryształy są podobne do opisanych w tym przykładzie.

W celu przeprowadzenia reakcji nasyconych 21-chlorowców z octanem sodu w lodowatym kwasie octowym zmierzającej do wymiany chlorowca przy C₂₁ na -O-acetyl bardziej celowe jest jeszcze nieco silniejsze ogrzewanie w ciągu np. 3 godzin do 130° C. Otrzymuje się wówczas od razu w stanie czystym nasycone 21-acetoksyketony, natomiast w przypadku dwubromopochodnych jest przeważnie jednak lepiej nie ogrzewać zbyt silnie.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nasyconych i nienasyconych pochodnych pregnan-3,20-dionu, jednopodstawionych w położeniu 21 i mogących posiadać w układzie pierścieniowym dalsze podstawniki, znamienny tym, że nasycone albo nienasycone pochodne pregnan-3-ol-20-onu, które w położeniu 21 są podstawione grupą, dającą się zamienić na wolną grupę wodorotlenową, i które mogą posiadać w układzie pierścieniowym dalsze podstawniki, zwłaszcza reszty zawierające tlen, poddaje się utlenieniu, ewentualnie po przejściowym zabezpieczeniu w znany sposób istniejących wiązań podwójnych, po czym ewentualnie regeneruje się w znany sposób wiązania podwójne, w razie potrzeby zaś zastępuje się jednocześnie lub później w znany sposób podstawniki w położeniu 21 innymi podstawnikami.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że utlenienie przeprowadza się trójtlenkiem chromu w roztworze kwasu octowego.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku nienasyconych związków z chlorowcem w położeniu 21 regeneruje się po utlenieniu wysyczone bromem podwójne wiązania przez traktowanie solami kwasów organicznych albo słabych kwasów nieorganicznych, przy czym jednocześnie następuje wy-

miana atomu chlorowca w położeniu 21 na grupę acyloksylową lub wodorotlenową, po czym usuwa się przez redukcję atom bromu pozostały w układzie pierścieniowym.

4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się 21-acetoksy-pregn-5-en-3-ol-20-on.
5. Sposób według zastrz. 1, znamienny

tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się 21-trójfenylometoksy-pregn-5-en-3-ol-20-on.

N. V. O r g a n o n

Zastępcy:

inż. W. Römer i mgr J. Schoeppingk
rzecznicy patentowi