

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**

**OPIS PATENTOWY
PATENTU TYMCZASOWEGO**

139 184



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr ———

Int. Cl.⁴ C07J 5/00

Zgłoszono: 84 06 20 (P. 248306)

Pierwszeństwo ———

Zgłoszenie ogłoszono: 85-04 24

Opis patentowy opublikowano: 1987 07 31

Twórcy wynalazku: Czesława Danuta Księżny, Teresa Uszycka-Horawa, Jadwiga Smolińska
Romana Jaworska

Uprawniony z patentu tymczasowego: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego,
Warszawa (Polska)

**Sposób wytwarzania
21-octanu 6 α -metylo-17 α ,21-dihydroksy-4-pregnen-3,20-dionu**

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 21-octanu 6 α -metylo-17 α ,21-dihydroksy-4-pregnen-3,20-dionu, o wzorze 1, który znany jest pod skróconą nazwą 21-octan 6 α -metylokorteksolonu. Związek ten stanowi produkt pośredni w syntezie 6 α -metyloprednizolonu — substancji o aktywności biologicznej.

Znany jest sposób otrzymywania 21-octanu 6 α -metylokorteksolonu z 6 β -metylo-3 β ,5 α ,17 α -trihydroksy-pregnan-20-onu o wzorze 2, który poddawano utlenianiu grupy 3 β -hydroksylowej, działaniem kompleksu trójtlenku chromowego z pirydyną, po czym otrzymany 3-keto związek, w celu przeprowadzenia równoczesnej dehydratacji w pozycji 4,5 i izomeryzacji grupy 6 β -metylowej, poddawano działaniu stężonego kwasu solnego w lodowatym kwasie octowym. W celu wprowadzenia grupy acetoksyłowej przy C₂₁ w pochodnej 6 α -metylo- Δ^4 -3-ketonowej poddawano ją działaniu jodu i tlenu wapniowego w środowisku tetrahydrofuranu z metanolem, a następnie uzyskaną 21-jodo pochodną w reakcji z octanem potasu prowadzonej w środowisku acetonu, przeprowadzono w 21-octan 6 α -metylokorteksolonu (Ringold H.J. i inni J. Am. Chem. Soc. 81, 3712/1959). Sumaryczna wydajność otrzymywania 21-octanu 6 α -metylokorteksolonu tą drogą syntezy wynosi 12,8% w przeliczeniu na 6 β -metylo-3 β ,5 α ,17 α -trihydroksy-pregnan-20-on.

Znany sposób syntezy 21-octanu 6 α -metylokorteksolonu jest niedogodny technicznie ze względu na niską wydajność procesu, a tym samym wysoki koszt wytwarzania.

Okazało się, że można otrzymać 21-octan 6 α -metylokorteksolonu z 6 β -metylo-3 β ,5 α ,17 α -trihydroksy-pregnan-20-onu na nowej drodze syntezy, uzyskując znacznie wyższą wydajność.

Sposobem według wynalazku 6 β -metylo-3 β ,5 α ,17 α -trihydroksy-pregnan-20-onu, o wzorze 2, przeprowadza się w 21-bromopochodną o wzorze 3, poddając związek o wzorze 2 reakcji bromowania za pomocą roztworu bromu w niższym alkoholu alifatycznym o C₁ do C₃, zwłaszcza w metanolu. Dla zapoczątkowania reakcji stosuje się kwaśny katalizator, korzystnie kwas nieorganiczny. Reakcję prowadzi się w temperaturze 10°–30°C, korzystnie w temperaturze pokojowej. Wymianę bromu w pozycji 21 związku o wzorze 3 na grupę acetoksyłową prowadzi się poddając związek o wzorze 3 reakcji z octanem metalu alkalicznego, zwłaszcza z octanem potasowym, w

środkowi niższego ketonu alifatycznego, korzystnie acetonu, w temperaturze 40°–80°C, najlepiej w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Otrzymany 21-octan 6 β -metylo-3 β ,5 α ,17 α ,21-tetrahydroksy-pregnan-20-onu, o wzorze 4, można albo po wyodrębnieniu z mieszaniny poreakcyjnej albo w mieszaninie poreakcyjnej utleniać za pomocą roztworu odczynnika Jones'a w niższym ketonie alifatycznym, zwłaszcza w acetonie, w temperaturze od –5°C do +10°C. Wytworzony 21-octan 6 β -metylo-5 α ,17 α ,21-trihydroksy-pregnan-3,20-dionu, o wzorze 5, poddaje się albo najpierw dehydratacji w pozycji 4,5 a następnie izomeryzacji w pozycji 6, albo równoczesnej dehydratacji z izomeryzacją. Dehydratację związku o wzorze 5 przeprowadza się działaniem chlorku tionylu w środowisku zasady organicznej, korzystnie w pirydynie, przy temperaturze od –40°C do –10°C i uzyskuje się 21-octan 6 β -metylo-17 α ,21-dihydroksy-4-pregnen-3,20-dionu, o wzorze 6, który następnie izomeryzuje się działaniem kwasu nieorganicznego, korzystnie kwasu solnego, w środowisku eteru cyklicznego, zwłaszcza w dioksanie, w temperaturze od 0°C do 20°C. Równoczesną dehydratację z izomeryzacją związku o wzorze 5 przeprowadza się działaniem kwasu nieorganicznego, zwłaszcza kwasu solnego, w środowisku eteru cyklicznego, zwłaszcza dioksanu, w temperaturze 15°–30°C. Wyodrębnianie produktu, czyli związku o wzorze 1 i jego oczyszczanie przeprowadza się w znany sposób.

W procesie wytwarzania 21-octanu 6 α -metylokorteksolonu, sposobem według wynalazku, otrzymuje się podwyższenie wydajności procesu o 30–35% w stosunku do wydajności uzyskiwanej znanym posobem. Znacznym uproszczeniem procesu jest możliwość przeprowadzenia w jednym etapie wymiany bromu na grupę acetoksyłową w związku o wzorze 3 i utlenianie grupy 3 β -hydroksylowej w związku o wzorze 4.

Związki pośrednie w procesie są w większości związkami nowymi.

Następujące przykłady wyjaśniają wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Do mieszaniny 2g 6 β -metylo-3 β ,5 α ,17 α -trihydroksy-pregnan-20-onu (związek 2) w 30 ml metanolu, przy mieszaniu w temperaturze pokojowej, w atmosferze azotu, dodano 2 ml 13% roztworu kwasu siarkowego w metanolu i 1,7 ml metanolowego roztworu bromu przygotowanego z 0,4 ml bromu i 20 ml metanolu. Całość mieszano do odbarwienia się mieszaniny po czym wkroplono do niej 15,3 ml powyższego roztworu bromu i kontynuowano mieszanie do zaniku substratu w mieszaninie, określonego metodą chromatografii cienkowarstwowej (czas reakcji 1–2 godziny). Po zakończeniu reakcji nadmiar bromu zredukowano 5% wodnym roztworem siarczyny sodowego i następnie zobojętniono mieszaninę 5% wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego. Do otrzymanej zawiesiny dodano wodę w takiej ilości, aby jej stosunek do metanolu wyniósł 2:1, po czym przesączono ją, osad przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 2,36 g (97% wyd.) surowego 6 β -metylo-21-bromo-3 β ,5 α ,17 α -trihydroksy-pregnan-20-onu (związek 3) o temperaturze topnienia 159–160°C, $[\alpha]_D^{20} + 31^\circ$ (C = 1%, aceton).

Po krystalizacji z chloroformu-cykloheksanu otrzymano próbę analityczną o temperaturze topnienia 184–185°C, $[\alpha]_D^{20} + 28,4^\circ$ (C = 1%, aceton).

Analiza dla wzoru C₂₂H₃₅O₄Br

Obliczono: C 59,59%, H 7,96%

Znaleziono: C 59,53%, H 7,87%

Mieszaninę złożoną z 2,36 g związku o wzorze 3, 50 ml acetonu i 2,4 g octanu potasowego ogrzewano przy mieszaniu we wrzeniu w czasie 1,5–2 godzin, sprawdzając postęp reakcji metodą chromatografii cienkowarstwowej. Po całkowitym przereagowaniu substratu, mieszaninę przesączono i osad przemyto acetonem. Otrzymany przesącz połączono z przemywkami, schłodzono do temperatury 0–5°C i przy mieszaniu wkroplono 9 ml roztworu przyrządzonego z 2 ml odczynnika Jones'a i 8 ml acetonu. Reakcję prowadzono w powyższej temperaturze 10 minut, po czym nadmiar odczynnika utleniającego zredukowano wodnym roztworem siarczyny sodowego. Do uzyskanej mieszaniny dodano 200 ml wody i oddestylowano aceton. Otrzymaną zawiesinę przesączono, osad przemyto wodą i następnie 4 razy mieszaniną dioksanu i wody w stosunku objętościowym 3:4. Po wysuszeniu osadu otrzymano 2,01 g (90% wydajności w przeliczeniu na związek 3) surowego 21-octanu 6 β -metylo-5 α ,17 α -21-trihydroksy-pregnan-3,20-dionu o wzorze 5, o temperaturze topnienia 245–248°C, $[\alpha]_D^{20} + 44,8^\circ$ (c = 1, dx).

Po krystalizacji surowego produktu z dioksanu-wody uzyskano próbkę analityczną związku o wzorze 5, temperatura topnienia 251–253°C $[\alpha]_D^{20} + 47,4^\circ$ (c = 1, dx).

Mieszaninę 2,01 g surowego związku o wzorze 5, 60 ml dioksanu i 3,9 ml stężonego kwasu solnego mieszano w atmosferze azotu, w temperaturze pokojowej do zaniku substratu w mieszaninie reakcyjnej, ustalonego poprzez badania metodą chromatografii cienkowarstwowej. Po zakończeniu reakcji mieszaninę wylano na wodę z lodem, osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 1,67 g surowego produktu o wzorze 1, który rozpuszczono w chloroformie, wymieszano z 7 g tlenku glinowego II o aktywności według Brockmanna, zawieszinę przesączono, osad przemyto chloroformem. Przesącz połączono z przemywkami i odparowano do sucha. Suchą pozostałość przekrystalizowano z acetonu-cykloheksanu, następnie z metanolu-wody. Otrzymano 1,07 g 21-octanu 6 α -metylo-17 α ,21-dihydroksy-4-pregnen-3,20-dionu (wzór 1) o temperaturze topnienia 190–192° [α]_D²⁰ + 124° (c = 1, CHCl₃),

$$\begin{array}{c} \text{MeOH} \\ \lambda \quad 242 \text{ nm}; a_{1\text{cm}}^{1\%} 409 \\ \text{max} \end{array}$$

Wydajność sumaryczna procesu w przeliczeniu na związek 2 wynosi 48,5%.

Przykład II. Z 2 g 6 β -metylo-3 β ,5 α ,17 α -trihydroksy-pregnan-20-onu (związek 2) otrzymano 2,02 g 21-octanu 6 β -metylo-5 α ,17 α ,21-trihydroksy-pregnan-3,20-dionu (związek 5) w sposób opisany w przykładzie I.

Mieszaninę 2,02 g związku 5 i 20 ml pirydyny schłodzone do –30°C i dodano do niej 20 ml roztworu chlorku tionylu w pirydynie (1,6 ml chlorku tionylu i 20 ml pirydyny) schłodzonego do –35°C. Całość mieszano w powyższej temperaturze 5 minut, po czym mieszaninę wylano do 180 ml 5% wodnego roztworu wodorowęglanu sodowego o temperaturze około 0°C i uzyskaną zawieszinę mieszano 30 minut. Następnie osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 1,74 g surowego 21-octanu 6 β -metylo-17 α ,21-dihydroksy-4-pregnen-3,20-dionu (związek 6), z którego po krystalizacji z chloroformu-toluenu uzyskano 1,48 g związku o wzorze 6, o temperaturze topnienia 190–192°, [α]_D²³ + 86,1° (c = 1, CHCl₃)

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{OH} \\ \lambda \quad 242\text{--}244 \text{ nm}; a_{1\text{cm}}^{1\%} 423 \\ \text{max} \end{array}$$

Po krystalizacji z etanolu otrzymano próbkę analityczną związku 6 o temperaturze topnienia 203–206°C; [α]_D²⁰ + 79,7° (c = 1, CHCl₃);

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{OH} \\ \lambda \quad 242 \text{ nm}; a_{1\text{cm}}^{1\%} 402 \\ \text{max} \end{array}$$

CH₃OH

$$\lambda_{\text{max}} 242 \text{ nm}; a_{1\text{cm}}^{1\%} 402$$

Analiza dla wzoru C₂₄H₃₄O₅

Obliczono: C 71,61% H 8,51%

Znaleziono: C 71,42% H 8,40%

Mieszaninę 12 ml dioksanu i 0,6 ml stężonego kwasu solnego schłodzone do 10°C, wsypało do niej 1,48 g związku o wzorze 6 i całość mieszano w powyższej temperaturze, w atmosferze azotu, kontrolując postęp reakcji metodą chromatografii cienkowarstwowej. Po zakończeniu reakcji mieszaninę wylano na 120 ml lodu, osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 1,36 g surowego związku o wzorze 1, który traktowano 20 ml mieszaniny (1 : 1) acetonu i wody w temperaturze wrzenia przez 30 minut. Otrzymano 1,11 g 21-octanu 6 α -metylo-17 α ,21-dihydroksy-4-pregnen-3,20 dionu (związek 1), o temperaturze topnienia 185–193°C; [α]_D²⁰ + 115,6 (c = 1, CHCl₃);

$$\begin{array}{c} \text{MeOH} \\ \lambda \quad 242 \text{ nm}; a_{1\text{cm}}^{1\%} 385 \\ \text{max} \end{array}$$

Wydajność sumaryczna procesu w przeliczeniu na związek 2 wynosi 50,3%.

Przykład III. 2g 6 β -metylo-3 β ,5 α ,17 α -trihydroksy-pregnan-20-onu o wzorze 2, poddano reakcji bromowania i następnie reakcji wymiany bromu na grupę acetoksyłową w warunkach opisanych w przykładzie I. Uzyskaną mieszaninę poreakcyjną przesączono, osad przemyto aceto-

nem. Przesącz przefiltrowany z przemywkami zagęszczono, dodano wodę i oddestylowano resztę acetonu. Uzyskaną zawiesinę przesączono, przemyto osad wodą i wysuszono. Otrzymano 2,3 g 21-octanu 6 β -metylo-3 β ,5 α ,17 α ,21-tetrahydroksypregnan-20-onu (związek 4) o temperaturze topnienia 172–175°C, $[\alpha]_D^{20} + 22,6^\circ$ ($c = 1$, acetonu).

Do roztworu 2,3 g surowego związku o wzorze 4 w 92 ml acetonu schłodzonego do 0–5°C wkropiono 11 ml roztworu odczynnika Jones'a w acetonie (4 ml odczynnika Jones'a + 16 ml acetonu). Całość mieszano w powyższej temperaturze 10 minut. Dalsze operacje prowadzono w sposób opisany w przykładzie 1, z tym że osad otrzymany po przesączeniu zawiesiny przemyto kilka razy chloroformem. Otrzymano 2 g 21-octanu 6 β -metylo-5 α ,17 α ,21-trihydroksypregnan-3,20-dionu (związek 5) o temperaturze topnienia 251–253°C, $[\alpha]_D^{20} + 47,4^\circ$ ($c = 1$, dx).

Związek 5 poddano reakcjom dehydratacji i izomeryzacji w sposób opisany w przykładzie I lub II.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 21-octanu 6 α -metylo- 17 α ,21- dihydroksy-4- pregnen-3,20 -dionu, o wzorze 1, z 6 β - metylo-3 β ,5 α ,17 α -trihydroksy-pregnan -20-onu, o wzorze 2, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2 poddaje się reakcji bromowania za pomocą roztworu bromu w niższym alkoholu alifatycznym o C₁ do C₃, zwłaszcza w metanolu, wobec kwaśnego katalizatora, korzystnie kwasu nieorganicznego, przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze 10°–30°C, korzystnie w temperaturze pokojowej, a wytworzony 21-bromo- 6 β -metylo- 3 β ,5 α ,17 α -trihydroksy-pregnan-20-on, o wzorze 3, poddaje się reakcji z octanem metalu alkalicznego, zwłaszcza z octanem potasowym, w środowisku niższego ketonu alifatycznego, korzystnie w acetonie, w temperaturze 40°–80°C, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny, a otrzymany 21-octan 6 β - metylo-3 β ,5 α ,17 α ,21 -tetrahydroksy-pregnan- 20-onu, o wzorze 4, albo wyodrębniony, albo w mieszaninie poreakcyjnej utlenia się za pomocą odczynnika Jones'a w niższym ketonie alifatycznym, zwłaszcza w acetonie, w temperaturze od –5°C do +10°C, a wytworzony 21-octan 6 β -metylo- 5 α ,17 α ,21 -trihydroksy-pregnan -3,20-dionu, o wzorze 5, poddaje się albo najpierw dehydratacji działaniem chlorku tionylu, a środowisku zasady organicznej, korzystnie w pirydynie, w temperaturze od –40°C do –10°C, a uzyskany 21-octan 6 β - metylo-17 α ,21 -dihydroksy-4-pregnen- 3,20-dionu, o wzorze 6, następnie izomeryzacji działaniem kwasu nieorganicznego, korzystnie kwasu solnego, w środowisku eteru cyklicznego, zwłaszcza w dioksanie, w temperaturze od 0°C do 20°C; albo związek o wzorze 5 poddaje się równoczesnej dehydratacji z izomeryzacją poprzez działanie na niego kwasem nieorganicznym, zwłaszcza kwasem solnym, w środowisku eteru cyklicznego, korzystnie dioksanu, w temperaturze 15°–30°C, po czym produkt wyodrębnia się i oczyszcza w znany sposób.

