



(11) FREMLÆGGELSESSKRIFT 142992

DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(51) Int. Cl.³ C 07 J 21/00
C 07 J 31/00 // C 07 J 17/00

(21) Ansøgning nr. 2644/76 (22) Indleveret den 11. jun. 1976

(24) Løbedag 11. jun. 1976

(44) Ansøgningen fremlagt og
fremlæggeskriftet offentliggjort den 9. mar. 1981

(30) Prioritet begæret fra den
13. jun. 1975, 7696/75, CH

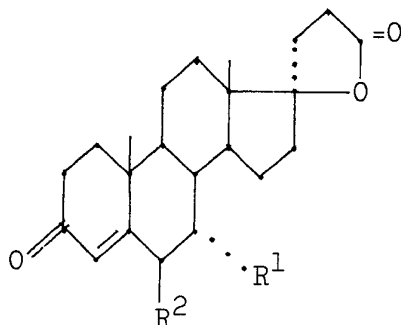
(71) CIBA-GEIGY AG, 4002 Basel, CH.

(72) Opfinder: Georg Anner, Schaeublinstrasse 91, 4059 Basel, CH: Hansuli
Wehrli, Binningerstrasse 41, 4153 Reinach, CH.

(74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Dansk Patent Kontor ApS.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af steroid-17-spirolactoner eller metal-
salte af den tilsvarende hydroxycarboxylsyre af den 6,7-umættede for-
bindelse.

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til frem-
stilling af steroid-17-spirolactoner med den almene formel

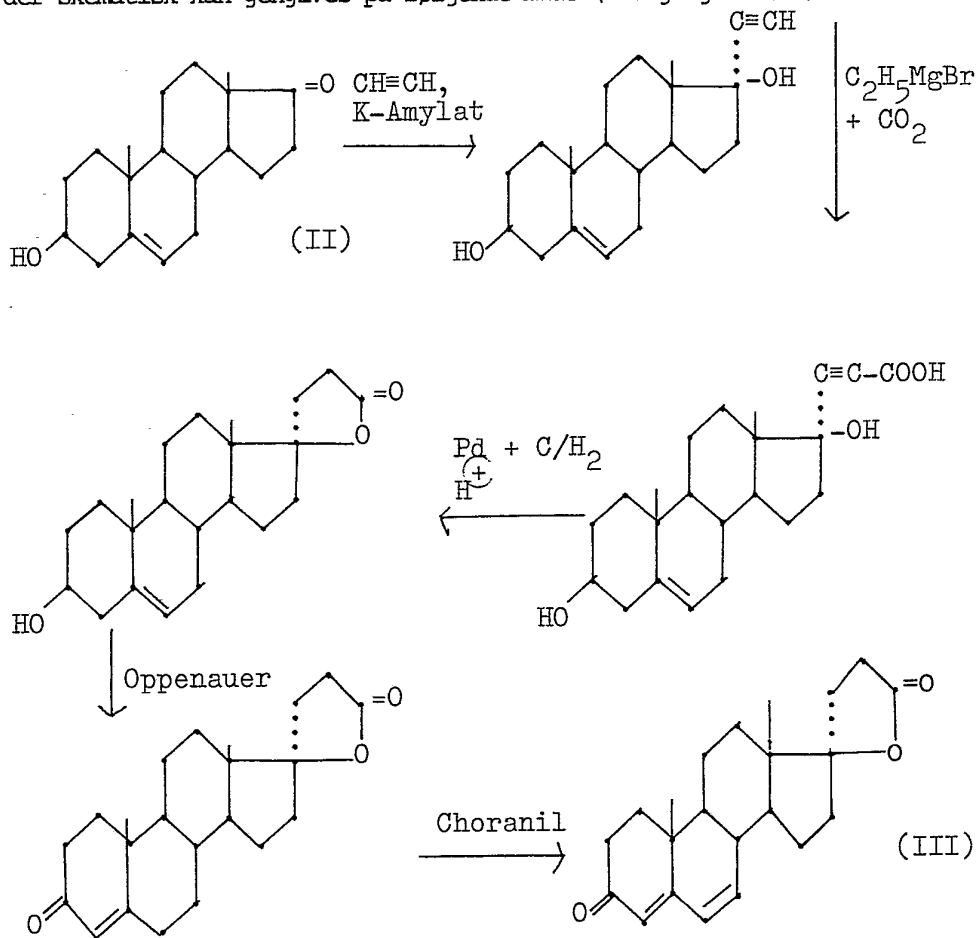


(I)

hvor R^1 er en α -acylthiogruppe, og R^2 er hydrogen, eller $R^1 + R^2$ tilsammen betyder en 6,7-C,C-binding, eller metalsalte af den tilsvarende hydroxycarboxylsyre af den 6,7-umættede forbindelse. Acylthiogruppen er fortrinvis en lav-acylthiogruppe, i første række acetylthiogruppen.

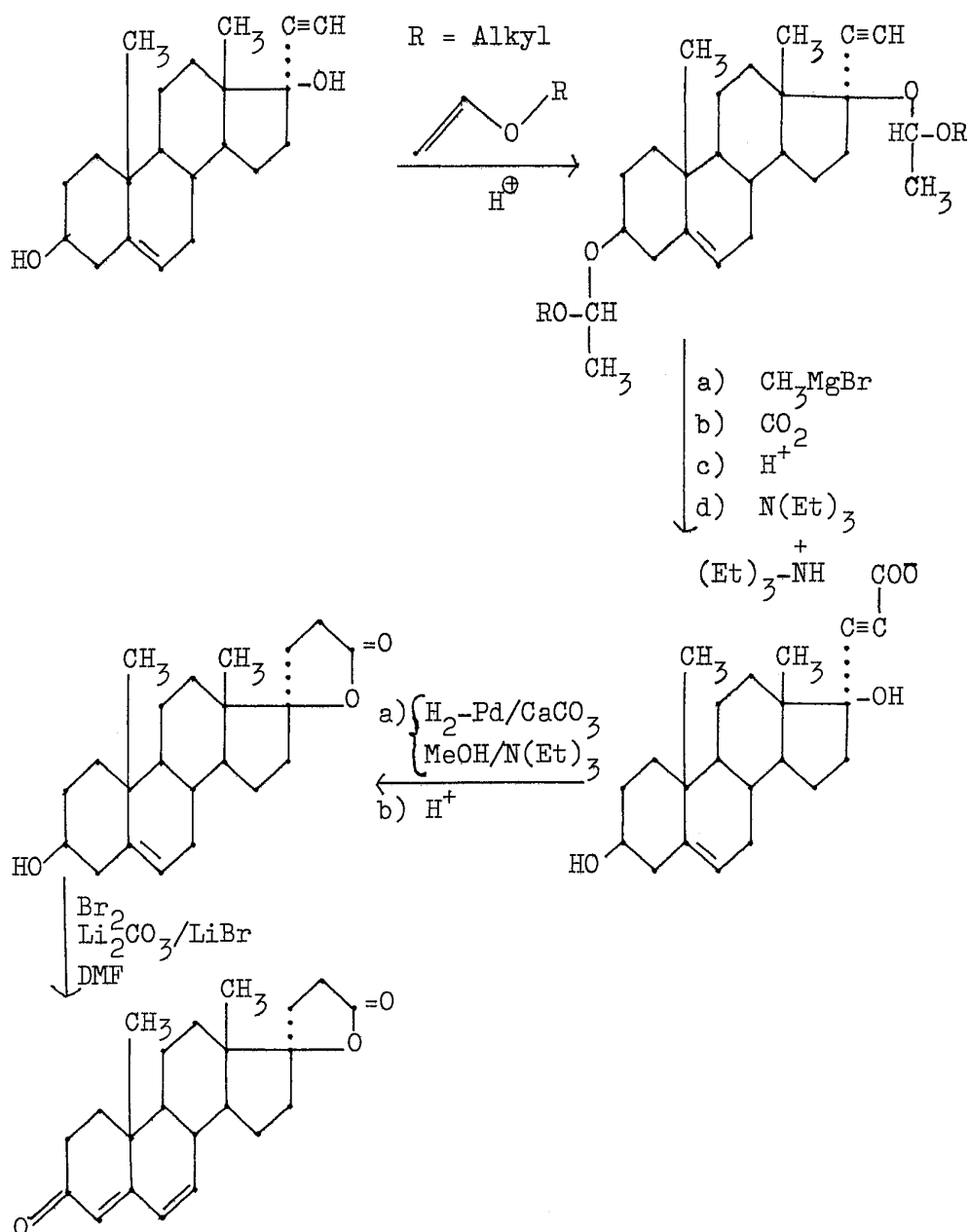
Forbindelserne er kendte aldosterin-antagonister, som f.eks. spironolactonen, forbindelsen med formelen I, hvor R^1 står for acetylthiogruppen, som findes i handdelen under varemærket "Aldacton A". Også 17-hydroxy-21-carboxylsyre og dens salte, som afledes af $\Delta^{4,6}$ -forbindelserne med ovenstående formel, har de samme antialdosteron-virkninger og anvendes ligeledes som aldosteron-antagonister.

Til fremstilling af forbindelser med formelen I er der i litteraturen og patentlitteraturen foreslået talrige fremgangsmåder: f.eks. er der i Journal of the American Chem.Society, 79, p. 4808, og i US-patentskrift nr. 2.705.712 beskrevet en fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse med formelen I, hvor $R^1 + R^2$ sammen betyder en 6,7-C,C-binding, der skematisk kan gengives på følgende måde (fremgangsmåde A):

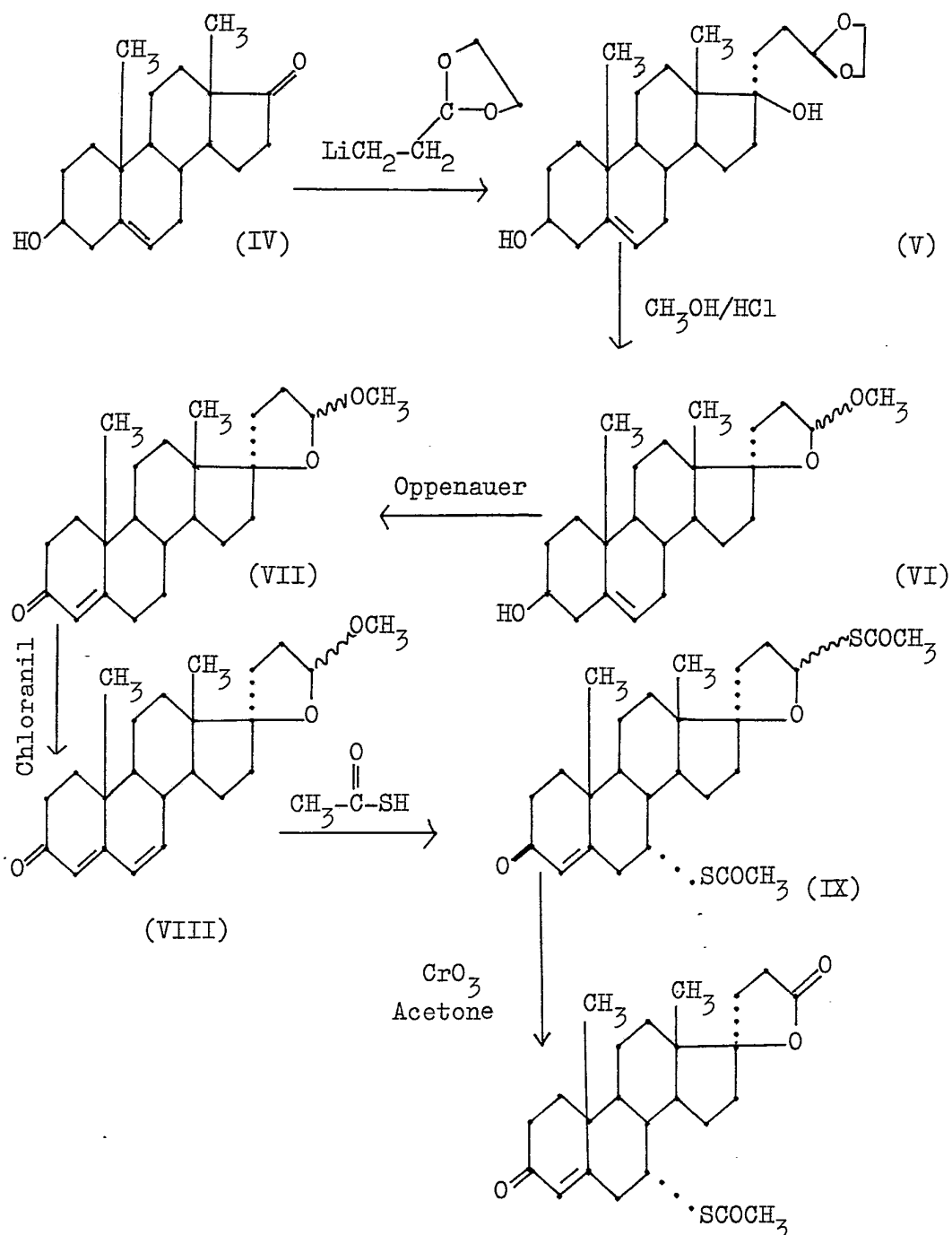


Til fremstilling af de tilsvarende forbindelser, hvori R betyder en acylthio-, især en acetylthiogruppe, omsættes den ovenstående forbindelse (III) med en thiocarboxylsyre, især thioeddikesyre, efter den f.eks. i det tyske patentskrift nr. 1.121.610 angivne fremgangsmåde.

Den ovenstående fremgangsmåde til fremstilling af 4,6-dien-forbindelsen med formlen III må i dag på grund af det utilfredsstillende udbytte betragtes som forældet. Bedre varianter er muligvis fremgangsmåden i US-patenterne nr. 3.738.983 og 3.270.008, som slår ind på følgende vej (fremgangsmåde B):



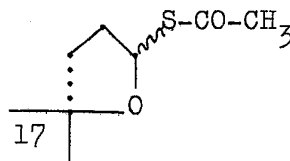
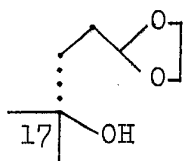
Således gengives der i det tyske offentliggørelsesskrift nr. 2.237.143 en metode til fremstilling af en spironolacton efter følgende skema (fremgangsmåde C):



I tysk offentliggørelsesskrift nr. 2.248.834 er beskrevet en variant deraf (fremgangsmåde D), og en anden variant (fremgangsmåde E) er beskrevet i tysk offentliggørelsesskrift nr. 2.248.835.

Endelig er der i det tyske offentliggørelsesskrift nr. 2.251.476 beskrevet en yderligere variant, hvor man går ud fra de til de ovenstående forbindelser V svarende 3-oxo-4,6-dien-derivater, hvortil der sættes thioeddikesyre, og det herved fremkomne tilsvarende 3-oxo-7 α -acetylthio-4-en-derivat med intakt 17 β -hydroxy-17 α -propionaldehydacetal-sidekæde oxideres i sur opløsning til spironolacton.

Additionen af thioeddikesyre til 6,7-dobbelbindingen med bibeholdelse af de i udgangsstoffet indeholdte substituentter i 17-stillingen bliver i dette skrift betegnet som overraskende, da der i det thioeddikesure medium måtte forventes en ringslutning på følgende måde



Nu har det ved en eksperimentel afprøvning af disse fremgangsmåder imidlertid vist sig, at de ovennævnte 3-oxo-4,6-diener med 17 β -hydroxy-17 α -propionaldehyd-acetal-sidekæde, der skal anvendes som udgangsstoffer, slet ikke er kendte og heller ikke kan fremstilles efter angivelserne i DE-offentliggørelsesskrift nr. 2.251.476: bliver de ifølge ovennævnte DE-offentliggørelsesskrift nr. 2.237.143 og nr. 2.248.834 (citeret på side 4 i DE-offentliggørelsesskrift nr. 2.251.476) fremkomne 3-oxo-4-ener med 17 β -hydroxy-17 α -propionaldehyd-acetal-sidekæde dehydreret med chloranil (som også i US-patent nr. 3.137.690, ligeledes citeret på side 4 i DE-offentliggørelsesskrift nr. 2.251.476 og på side 12 i den eksperimentelle del), fremkommer der ikke de tilsvarende 4,6-diener, derimod 4,6-dienerne af de ifølge ovenstående skema fremkomne cycliske derivater, således er der i dette tilfælde, i stedet for acetylthiogruppen, den ethergruppe til stede, som kan afledes af den som opløsningsmiddel anvendte alkohol. Den fremgangsmåde, som er beskrevet i DE-offentliggørelsesskrift nr. 2.251.476, er altså ikke gennemførlig.

Samtlige ovennævnte kendte fremgangsmåder til fremstilling af carb-oxylsyrelactoner med formlen I er, set ud fra et driftsteknisk standpunkt, utilfredsstillende. Ved den første publicerede fremgangsmåde A benyttes der reaktioner, som er lidet egnede til en teknisk gennemførelse, f.eks. den langvarige carbondioxid-behandling i det andet trin, og den katalytiske hydrogenering i det tredje. Desuden er udbyttet meget ringe.

Ved fremgangsmåden B fremkommer der efter oparbejdningen et udbytte på ca. 20 vægt-% beregnet af det anvendte dehydro-epiandrosteron, der tjener som udgangsstof til fremstilling af de i skemaet som første trin angivne 17 α -ethynyl-androst-5-en-3 β ,17 β -dioler.

Ved fremgangsmåderne C-E ligger vægtudbyttet, ifølge den eksperimentelle del af de pågældende beskrivelser, atter beregnet af det anvendte dehydro-epiandrosteron, i området mellem 10 og 23%.

Der er nu fundet en fremgangsmåde til fremstilling af de indledningsvis definerede forbindelser, som giver højere udbytte end ved den kendte teknik, og som i driftsteknisk henseende er simple- re, mere bekvem og lettere reproducerbar end denne.

Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse er kendetegnet ved, at man i et basisk til neutralt miljø behandler en acetal af 3 β ,17-dihydroxy-17 α -pregn-5-en-21-carbaldehyd med et for til- lejring af brom til en dobbeltbinding egnet bromeringsmiddel, oxi- derer det fremkomne 5,6-dibrom-derivat under basiske til neutrale betingelser med en chrom-VI-forbindelse, dehydrobromerer det frem- komne produkt og derefter, om ønsket, efter forudgående behand- ling med en syre eller om nødvendigt efter forudgående behandling med en til en acylthiogruppe R¹ svarende thiocarboxylsyre behand- ler det fremkomne produkt med en chrom-VI-forbindelse under sure betingelser, hvorefter man, om ønsket, på i og for sig kendt måde omdanner en forbindelse med formlen I, hvori R¹ og R² sammen be- tyder en 6,7-C,C-binding, til et metalsalt af den tilsvarende 17- hydroxy-21-carboxylsyre eller til en forbindelse med formlen I, hvori R¹ betyder en acylthiogruppe, og R² betyder hydrogen.

Den ifølge den omhandlede fremgangsmåde gennemførte tillejring af brom til 5,6-dobbeltbindingen af de nævnte udgangsstoffer kan bestå i anvendelse af et bromeringsmiddel, som alment er i stand til at tilleje brom til en dobbeltbinding, hvorunder man må sørge for, at reaktionen gennemføres i basisk til neutralt medium. Denne tillejring kan altså udføres på i og for sig kendt måde, f.eks. ved anvendelse af brom i et inert neutralt opløsningsmiddel, f.eks. et halogeneret carbonhydrid, såsom ethylenchlorid eller chloroform, eller et dilavalkyl-lavalkan-syreamid, f.eks. dimethylformamid, eventuelt i tilstedeværelse af en puffer, f.eks. en organisk eller uorganisk base, eller i en organisk nitrogenbase, som anvendes i overskud, f.eks. brom i en tertiær, organisk, aromatisk base, f.eks. pyridin og dens C-methyl-homologe picoliner, især collidin. Med de nævnte nitrogenbaser dannes brom intermediære perbromider, henholdsvis perbromider af de nævnte basers halogenider, f.eks. perbromider af hydrogenbromidsaltene. Sådanne perbromider kan ligeledes med fordel anvendes til bromering ifølge den omhandlede fremgangsmåde. Især anvender man pyridinhydrobromidperbromid. Man anvender med fordel et ringe overskud af den til bromering af en dobbeltbinding teoretisk fornødne mængde brom.

Foruden perbromiderne af de nævnte nitrogenbaser eller af andre baser kan også bromtillejningsprodukterne af brom og ethere, især cycliske ethere såsom dioxan, anvendes. I disse tilfælde tilsætter man også med fordel en tertiær, aromatisk base, såsom en af de ovenfor nævnte.

Perbromiderne henholdsvis bromaddukterne omsættes i et inert organisk opløsningsmiddel, såsom et af de ovennævnte, eller i en ether, et carbonhydrid eller en alkohol, herunder især lavaliphatiske mono- eller divalente alkoholer, f.eks. methanol, ethanol, n-butanol eller ethylenglycol.

Også andre brom-additions-komplekser udover de nævnte, kan bevirke en addition ifølge fremgangsmåden, f.eks. additionskomplekset af brom og tetramethylammoniumbromid.

Meget fordelagtig er anvendelsen af pyridin-hydrobromidperbromid som i pyridin-opløsning og ved stuetemperatur bringes til at reagere ved lav eller forhøjet temperatur, f.eks. mellem -10° og $+100^{\circ}\text{C}$, fortrinsvis mellem 0° og $+20^{\circ}\text{C}$.

Oxidationen ifølge fremgangsmåden af de fremkomne 5,6-dibromadditionsprodukter med en chrom-VI-forbindelse, f.eks. chromtrioxid eller chromsyre, foregår i basisk til og med neutralt medium. Eventuelt tilsætter man ved oxidationen endnu en gang en tilstrækkelig mængde af den ved den forudgående bromering anvendte base, altså f.eks. pyridin, således at man undgår at overskride neutralpunktet, eller man omsætter den i det foregående trin fremkomne bromeringsreaktionsblanding med en pyridinchromat-opløsning. Denne operation udføres med fordel ved temperaturer på ca. -10° til ca. $+30^{\circ}\text{C}$.

Dehydrobromeringen af chromsyreoxidaionsprodukterne kan ifølge fremgangsmåden foregå på kendt måde. Man anvender hertil f.eks. uorganiske, basiske reagenser, såsom lithiumsalte, især lithiumhalogenider, i første række lithiumbromid, i tilstedeværelse af et basisk salt af et alkali- eller jordalkalimetal, såsom carbonater eller basiske carbonater af f.eks. lithium, natrium, calcium eller magnesium. Som opløsningsmiddel anvender man ved denne metode med fordel en dialkylamid af en lavere alifatisk carboxylsyre, især et di-lavalkyl-derivat, f.eks. dimethylformamid, ved temperaturer på mellem 0° og ca. 180°C , fortrinsvis ved temperaturer mellem 80° og 150°C . Man kan til dehydrobromering også anvende nitrogenholdige baser med aromatisk karakter som de ovennævnte, især pyridin eller collidin.

Efter at hydrogenbromidet er fjernet på den beskrevne måde, foreligger som reaktionsprodukt 4,6-dien-3-on-derivatet med 17α -propionaldehyd-acetal-sidekæde. Dette kan nu ifølge fremgangsmåden direkte forarbejdes til den tilsvarende lacton med formlen I, hvor $R^1 + R^2$ betyder endnu en C,C-binding mellem 6- og 7-stillingen, eller indirekte til forbindelser af samme type med 7α -acylthiogruppen. I det første tilfælde oxideres produktet med en chrom-VI-forbindelse i sur opløsning, især en mineralsur opløsning. Herved fjernes samtidig aldehydacetalgruppen, hvorved en ringslutning mellem propionaldehyd-sidekæden og 17β -hydroxylgruppen til en cyclisk halvacetal, som oxideres til den tilsvarende lactongruppe finder sted. Oxidationen kan udføres med chromtrioxid i sur opløsning, især i svovlsyre, saltsyre eller en phosphorsyre eller i en lavere carboxylsyre, f.eks. en alkancarboxylsyre med 1-7 C-atomer,

f.eks. myre-, eddike- eller propionsyre, eller én af smør- eller valerianesyrenerne eller en blanding af disse syrer, hvortil man i givet fald kan sætte vand. Endvidere kan oxidationen fuldføres i organiske opløsningsmidler, såsom ketoner eller ethere, f.eks. i acetone, dioxan eller tetrahydrofuran, med eller uden tilsætning af vand.

Inden oxidationen er det fordelagtigt at gennemføre en forbehandling med én af de nævnte syrer, hvorved en af de ovennævnte cycliske halvacetaler dannes, og derefter at foretage oxidationen i et andet trin under de netop nævnte betingelser.

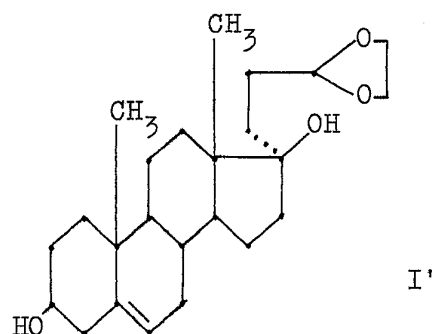
Idet andet tilfælde tillejres der til det ved dehydrobromerings-trinet fremkomne 4,6-dien-derivat en thioalkansyre på kendt måde, d.v.s. som det kendes fra forbindelser med formlen I, hvor $R^1 + R^2$ betyder endnu en C-C-binding mellem 6- og 7-stillingen, og i tilslutning hertil eller samtidigt med behandling med en chrom-VI-forbindelse i sur opløsning som beskrevet ovenfor.

Den nævnte addition af en thiocarboxylsyre til 4,6-dien-derivatet kan udføres på i og for sig kendt måde som angivet ovenfor, f.eks. ved behandling af steroiderne med et overskud af thiocarboxylsyren uden opløsningsmiddel under opvarmning. Bedre udbytte giver det imidlertid at omsætte 4,6-steroiddienerne i et polært opløsningsmiddel, især en alkohol, i første række en lavere alkanol med 1-7 C-atomer, med ca. 1,5-3,5 mol thiocarboxylsyre, hvis ønskes under tilsætning af vand. Det bedste udbytte opnås ved temperaturer mellem 0° og ca. 120° , f.eks. hvis man omsætter ved kogepunktet for de nævnte alkoholer, såsom methanol, ethanol, propylalkohol, isopropylalkohol, butanoler eller pentanoler, uden tilstedeværelse af vand. Det fordelagtigste temperaturinterval ligger mellem 50° og 100°C . På denne måde får man et udmærket udbytte af det ønskede 7α -acyl-thio-derivat uden nævneværdig dannelse af 7β -isomeren. Som thiocarboxylsyrer anvendes især lavere thioalkansyrer med 1-7 C-atomer, såsom thioeddikesyre, thiopropionsyre eller thiovaleriansyre.

De som udgangsstoffer anvendte acetalder lader sig aflede af en vilkårlig aliphatisk, alicyclisk, araliphatisk eller blandet ali-

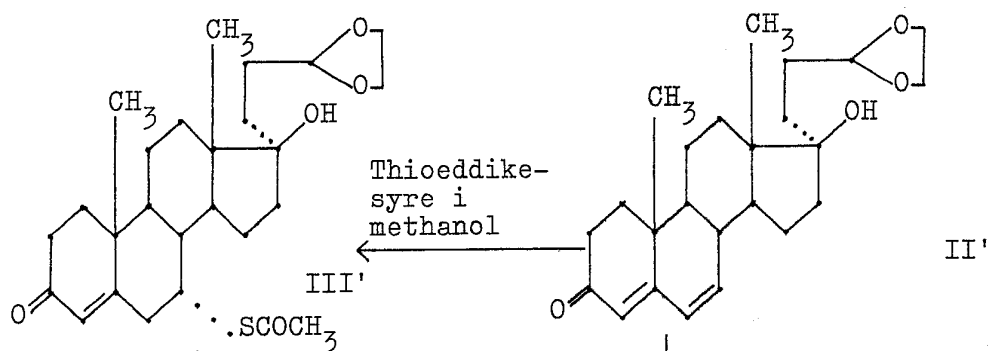
phatisk-alicyclisk alkohol, fremfor alt af lavere alkanoler med 1-7 C-atomer eller lavere alkandiolere med 1-7 C-atomer. Især anvender man som udgangsstof ethylenglycol-acetalen af $3\beta,17\beta$ -dihydroxy- 17α -pregn-5-en-21-carbaldehyd.

Fremgangsmåden illustreres ved følgende skema på fremstilling af spironolacton eller canrenon (3-oxo- 17α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton), hvori det teoretiske udbytte beregnet af udgangsstoffet I' er indført. Som det kan ses, er totaludbyttet af spironolacton IV' beregnet af udgangsstoffet I' 47% af det teoretiske og af canrenon V' 61% af det teoretiske:

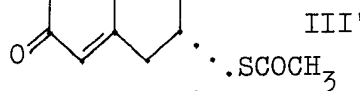


74,7%
af det
teore-
tiske

- 1) Pyridinperbromid
- 2) Chromtrioxid-Pyridin
- 3) Li_2CO_3 + Dimethyl-
formamid

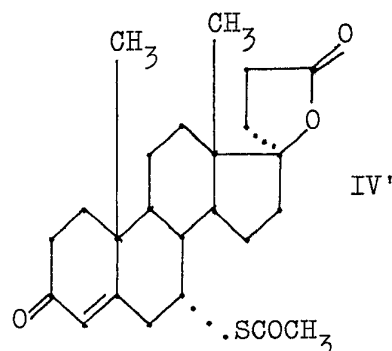


Thioeddike-
syre i
methanol



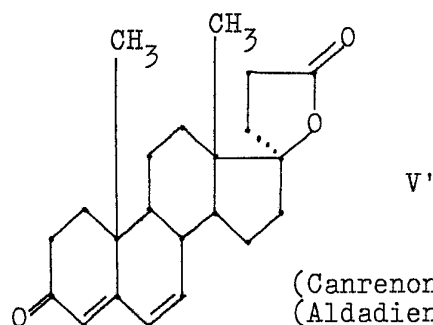
Chromsyre

64% af det teore-
tiske af forb. II'



Spironolacton
47% af det teore-
tiske af forb. I'

- 1) H_2SO_4
- 2) Chromsyre
81,8% af det
teoretiske



(Canrenon
(Aldadien)

61% af det teore-
tiske af forb. I'

For at kunne sammenligne med tidligere fremgangsmåder, f.eks. de i de ovenfor nævnte tyske offentliggørelsesskrifter, må man medregne fremstillingen af I' udfra dehydro-epi-androsteron efter de i skrifterne anvendte metoder, nemlig, omsætningen af dehydro-epi-androsteron med en chlorpropionaldehyd-acetal, f.eks. ethylen-acetalen, i tilstedeværelse af lithium. Denne forløber med et udbytte på ca. 60% af det teoretiske. Hvis ethvert udbytte omregnes til vægtprocent, beregnet af dehydro-epi-androsteron, fremkommer der ved fremstillingen af spironolacton efter fremgangsmåden ifølge opfindelsen, f.eks. som i de efterfølgende eksempler 2 og 7, et udbytte på ca. 41 vægtprocent og ved canrenon, når dette f.eks. fremstilles ifølge de efterfølgende eksempler 2 og 4, et udbytte på ca. 43. Som anført ovenfor er udbyttet ved fremgangsmåderne C-E 10-23 vægtprocent for spironolacton, beregnet af dehydro-epi-androsteron.

Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse gør det muligt at opnå højere udbytte af de ønskede slutprodukter, såfremt man fremstiller forbindelsen I' udfra dehydro-epi-androsteron ved tillejring af chlorpropionaldehyd-ethylenacetal/Li, hvis man derved vælger følgende nye variant: Man har fundet, at man ved omsætningen af dehydro-epi-androsteron med chlorpropionaldehyd-acetal i tilstedeværelse af lithium kan genudvinde en betragtelig mængde dehydro-epi-androsteron, hvis man efter omsætning på i og for sig kendt måde behandler reaktionsproduktet med vanddamp. Af den ikke vanddampflygtige del lader sig såvel dehydro-epi-androsteron som omsætningsproduktet, f.eks. 17 α -(3'-ethylendioxy-propyl)-androst-5-en-3 β ,17-di α l, let adskille fra hinanden ved sædvanlige rensningsmetoder som kromatografi, f.eks. på aluminiumoxid, og/eller omkrystallisation. Ved denne forbedring af fremstillingen af udgangsstofferne, der anvendes ved den foreliggende fremgangsmåde, som f.eks. illustreret i det efterfølgende eksempel 8, kan udbyttet f.eks. af spironolacton bl.a. som følge af regenereringen af udgangsmaterialet, dvs. af dehydro-epi-androsteron, øges til 50% og af canrenon til 52% af vægten af det omsatte dehydro-epi-androsteron.

Et særligt fortrin ved den foreliggende fremgangsmåde ligger endvidere i, at i det trin, hvor udgangsstoffet omsættes med bromeringsmidlet og yderligere oxideres og dehydrobromeres, kan 4,6-dien-3-on-mellemtrinet isoleres som en veldefineret forbindelse, som man let kan få i ren tilstand, f.eks. blot ved en omkrystallisation. Herimod er det, f.eks. ved de ovenfor omtalte fremgangsmåder C-E, som alle fører over 4,6-dien-3-on-trinet ifølge formel VIII, vanskeligt at opnå rene præparater med denne konstitution, da det til stadighed drejer sig om blandinger af de ved carbonatom 21a epimerer alkoxy-forbindelser. En følge deraf er det bl.a., at rensningen af slutproduktet, f.eks. af spironolacton, former sig meget besværlig og kostbar. Herimod får man ved det sidste trin af den foreliggende fremgangsmåde produkter af en sådan kvalitet, at det almindeligvis er tilstrækkeligt med en simpel rensningsmetode, som f.eks. omkrystallisation, for at opnå helt rene produkter.

Fordelen ved den foreliggende fremgangsmåde i sammenligning med den ovenfor omtalte fremgangsmåde B i US-patent nr. 3.738.983 og 3.270.008, udover de allerede omtalte fordele vedrørende udbyttet, ligger endvidere i, at den i sammenligning hermed kun udviser få operationer, som teknisk er simple at udforme.

Hvis det ønskes, kan forbindelsen med formlen I, hvori $R^1 + R^2$ betyder endnu en C,C-binding mellem 6- og 7-stillingen på i og for sig kendt måde omdannes til salte, især metalsalte af den tilsvarende 17 β -hydroxy-21-carboxylsyre, f.eks. ved behandling med metalhydroxider, såsom kalium- eller natriumhydroxid i vandig eller alkoholisk opløsning.

Hvis ønsket, kan den efter fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede forbindelse med formlen I, hvori $R^1 + R^2$ betyder endnu en C-C-binding i 6,7-stilling, på i og for sig kendt måde omdannes med en thiocarboxylsyre, især med en lavere thioalkansyre, som f.eks. de ovenfor nævnte, til forbindelser med formlen I, hvori R^1 betyder en acylthiogruppe, og R^2 hydrogen.

Opfindelsen omfatter også de udførelsesformer af fremgangsmåden, hvor man isolerer en som mellemprodukt fremstillet forbindelse og udfører den manglende del af fremgangsmåden med denne forbindelse,

eller hvor man fremstiller udgangsstofferne in situ.

Udgangsstoffet kan som nævnt fås ved omsætning af dehydro-epi-androsteron med en chlorpropionaldehyd-acetal i tilstedeværelse af lithium; efter reaktionen regenereres det uomsatte dehydro-epi-androsteron efter forudgående vanddampbehandling af reaktionsblandingen.

Opfindelsen angår også den udførelsesform af den foreliggende fremgangsmåde, hvor man fremstiller en forbindelse med formlen I, hvori $R^1 + R^2$ betyder endnu en 6,7-C,C-binding, og på i og for sig kendt måde omdanner denne til forbindelser med formlen I, hvori R^1 betyder en acylthiogruppe og R^2 hydrogen.

De følgende eksempler belyser fremgangsmåden ifølge opfindelsen nærmere.

Eksempel 1.

20 g dehydro-epi-androsteron opløses i 500 ml abs. tetrahydrofuran. Derefter tilsættes 5,2 g lithiumtråd, som er skåret i små stykker. Derpå afkøles med et isbad til 0°C og tildrypper under omrøring i N_2 -atmosfære i løbet af 15 minutter 38 g β -chlorpropionaldehyd-ethylenacetal i 50 ml abs. tetrahydrofuran. Herved afkøles så kraftigt (is-kogsalt-blanding), at reaktionstemperaturen ikke overstiger 10°C . I tilslutning hertil fortsættes omrøringen i 2 1/2 time ved 0°C og derefter i 16 timer ved stuetemperatur (stadigvæk under nitrogen). Derefter fjernes de overskydende lithiumstykker, og reaktionsblandingen hældes i isvand. Man ekstraherer derefter med ethylacetat og vasker til neutralitet med mættet vandig NaCl-opløsning. Det efter tørring over Na_2SO_4 og inddampning af den organiske fase udfældede råprodukt filtreres på 300 g neutralt Al_2O_3 (aktivitet II). Herved elueres med 3 liter petroleumsether-toluen (1:1)-blanding først uomsat reagens og ikke steroidagtige forureninger. Med CH_2Cl_2 som elueringsmiddel får man derefter 19,9 g 17α -(3'-ethylendioxy-propyl)-androst-5-en- 3β , 17β -diol, som efter en omkrystallisation fra acetone-petroleumsether smelter ved 181 - 182°C . Udbytte 16,4 g (60,6% af det teoretiske).

IR-spektrum: 3600, 3450 cm^{-1} (CH_2Cl_2).

NMR-spektrum: 0,87 (s, CH_3 (18)), 1,02 (s, CH_3 (19)), 3,50 (m, CH (3)), 3,92 (m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4,91 (t, $J = 4$, CH (3')), 5,34 (m, CH (6) (CDCl_3)).

Eksempel 2.

6 g 17α -(3'-ethylendioxy-propyl)-androst-5-en- 3β , 17β -diol omsættes i 60 ml pyridin ved 0°C med 5,4 g fast pyridin-hydrobromidperbromid. Derefter omrøres i 3 timer ved 0°C under udelukkelse af fugtighed. 1 time, efter at reaktionen er begyndt tildryppes 4,5 g CrO_3 i 6 ml H_2O til 45 ml iskold pyridin, hvorunder tildrypnings-hastigheden vælges således, at temperaturen i kolben ikke overstiger 10°C . Den heraf resulterende pyridinchromatopløsning omrøres herefter ved 0°C , indtil den parallelt løbende bromeringsreaktion er afsluttet. Derpå hældes pyridinchromatopløsningen i bromeringsopløsningen, og der omrøres først endnu i 3 timer ved 0°C og derefter yderligere i 16 timer ved stuetemperatur. Derpå fortyndes med rigeligt CHCl_3 , og der vaskes fire gange efter hinanden med mættet vandig NaCl -opløsning, ti gange med vand og endnu fire gange med mættet vandig NaCl -opløsning. Derefter tørres den organiske fase med Na_2SO_4 og inddampes til tørhed i vakuum.

Det opnåede rå oxidationsprodukt opløses flere gange i toluen og inddampes til tørhed i vakuum, for azeotropt at fjerne resterende pyridin. Derpå opløser man i 108 ml abs. dimethylformamid, omsætter med 10,8 g af henholdsvis LiBr og Li_2CO_3 og opvarmer under omrøring i N_2 -atmosfære i løbet af 15 minutter til 100°C og bibeholder denne temperatur i endnu 1 1/4 time. Derefter afkøles, fortyndes med ethylacetat og vaskes ti gange med vand og én gang med mættet vandig kogsaltopløsning. Den over Na_2SO_4 tørrede organiske fase inddampes derpå i vakuum, og den resulterende inddampningsremanens filtreres på 100 g neutralt Al_2O_3 (aktivitet II). Derved eluerer man først med 500 ml toluen de upolære forureninger. De efterfølgende ethylacetateluater består af 4,56 g 17β -hydroxy- 17α -(3'-ethylendioxy-propyl)-androsta-4,6-dien-3-on som, omkrystalliseret én gang fra acetone-petroleumsether, smelter ved 132°C . Udbyttet efter omkrystallisation 4,44 g (74,7% af det teoretiske).

IR-spektrum: 3570, 3450, 1655, 1620, 1585 cm^{-1} (CH_2Cl_2).
 UV-spektrum: 287 (19700) i $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$.
 NMR-spektrum: 0,95 (s, $\text{CH}_3(18)$), 1,10 (s, $\text{CH}_3(19)$), ca. 3,95 (m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4,89 (t, $J = 4$, $\text{CH}(3')$), 5,65 (s, $\text{CH}(4)$), 6,08 (s, (2H), $\text{CH}(6) + \text{CH}(7)$ (CDCl_3)). $-\alpha]_D = -6^\circ$ (1,04 i CHCl_3).

Eksempel 3.

5 g 17 β -hydroxy-17 α -(3'-ethylendioxy-propyl)-androsta-4,6-dien-3-on opløses ved stuetemperatur i 50 ml methanol. Der tilsættes 7,5 ml vand og derefter 2,5 ml thioeddikesyre og omrøres i 3 timer ved stuetemperatur. Blandingen hældes i iskold 2 N vandig NaHCO_3 -opløsning, ekstraheres med ethylacetat og vaskes med mættet vandig NaCl -opløsning til neutralitet. Efter tørring (Na_2SO_4) og indampning i vakuum fremkommer 5,86 g 7 α -acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3'-ethylendioxy-propyl)-androsta-4-en-3-on,

[IR-spektrum: 3450 (bred) 1685, 1670, 1620 cm^{-1} (CH_2Cl_2),
 NMR-spektrum: 0,92 (s, $\text{CH}_3(18)$), 1,22 (s, $\text{CH}_3(19)$), 2,33 (s, SCOCH_3), 3,94 (m, $\text{CH}(7) + -\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4,91 (t, $J = 4$, $\text{CH}(3')$), 5,68 (bs, $\text{CH}(4)$ (CDCl_3)],

som direkte videreforarbejdes. De 5,86 g råprodukt opløses i 200 ml acetone og afkøles til 0°C . Man tildrypper derefter under omrøring 10 ml 8 N CrO_3 i 8 N H_2SO_4 , således at temperaturen ikke overstiger 10°C . Derefter omrøres i 45 minutter ved stuetemperatur. Derpå tildryppes ved stuetemperatur endnu en gang 5 ml af den ovennævnte CrO_3 -opløsning og omrører endnu en time ved stuetemperatur. Herpå tilsættes 10 ml methanol, omrører endnu 10 minutter og fortynder derefter med ethylacetat. Ethylacetatfasen vaskes 3 gange med henholdsvis mættet vandig opløsning af natriumacetat og af kogsalt, tørrer den over Na_2SO_4 og inddamper til tørhed i vakuum. Derved fås 5,5 g af et krystallinsk råprodukt, som ved omkrystallisation fra methanol ved -10°C giver 2,75 g spironolacton (7 α -acetylthio-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton) (51% af det teoretiske beregnet ud fra udgangsstoffet i eksempel 3) med dobbeltmeltepunkt 135° og 202°C .

IR-spektrum: 1770, 1670-1700 bred, 1620 cm^{-1} (CH_2Cl_2).

UV-spektrum: 240 (19400) i $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$.

NMR-spektrum: 0,97 (s, $\text{CH}_3(18)$), 1,20 (s, $\text{CH}_3(19)$), 2,31 (s, SCOCH_3), 2,84 8-liniet signal, $J_{6,6} = 15$, $J_{6,7} = 4$, $J_{4,6} = 2$,

CH(6 β), 3,97 (m, CH(7)), 5,68 (d, J = 2, CH(4) (CDCl₃)).

Eksempel 4.

1 g 17 β -hydroxy-17 α -(3'-ethylendioxy-propyl)-androsta-4,6-dien-3-on koges under tilbagesvaling med 1 ml 1 N vandig H₂SO₄ i 90 ml acetone under omrøring i 45 minutter. Så afkøler man til 0°C, tildrypper i løbet af 15 minutter under omrøring 7 ml 8 N CrO₃ i 8 N vandig H₂SO₄ og lader blandingen henstå i yderligere 10 minutter ved 0°C. Herefter tilsætter man 10 ml methanol, fortynder med ethylacetat og vasker 4 gange med henholdsvis mættet vandig opløsning af natriumacetat og af kogsalt. Det efter tørring over Na₂SO₄ og indampning af den organiske fase udfældede råprodukt bliver i CH₂Cl₂ filtreret på neutralt Al₂O₃ (aktivitet II), hvorved der elueres 840 mg 3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton, som efter omkrystallisation fra acetone-petroleumsether smelter ved 152-153°C. Udbytte 720 mg (81,8% af det teoretiske).

IR-spektrum: 1770, 1658, 1620, 1585 cm⁻¹ (CH₂Cl₂).

UV-spektrum: 283 (24000) i C₂H₅OH.

NMR-spektrum: 1,00 (s, CH₃(18)), 1,11 (s, CH₃(19)), 5,67 (s, CH(4)), 6,08 (s, (2H), CH(6) + CH(7) (CDCl₃)).

Eksempel 5.

1 g 3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton opløses ved stuetemperatur i 6 ml methanol og omsættes først med 1,5 ml vand og derefter med 0,5 ml thioeddikesyre. Derefter omrører man i 3 timer ved stuetemperatur, optager i ethylacetat og vasker først med 2 N vandig NaHCO₃ og derefter med mættet vandig kogsaltopløsning, indtil neutralpunktet nås. Derefter tørrer man over Na₂SO₄ og inddamper i vakuum. Heraf fås 1,1 g råprodukt, som ved krystallisation fra methanol ved -10°C giver 550 mg spironolacton, som ved direkte sammenligning med det i eksempel 3 fremkomne præparat i enhver henseende viser sig at være identisk med dette.

Eksempel 6.

3,4 g 3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton opløses i 10,2 ml kogende methanol. Derpå drypper man til denne kogende opløsning i løbet af 5 minutter 2 ml thioeddikesyre og koger derefter videre i 30 minutter. Derefter afkøler man til 0°C, hvorved reaktionsproduk-

tet udkrystalliserer. Man lader det henstå i 15 minutter ved -10°C og suger krystallerne fra, vasker med 10 ml kold methanol og tørrer i vakuum ved 40°C . Deraf fås 3,41 g rent spironolacton med dobbeltsmeltepunkt 135° og 202°C , som ved direkte sammenligning med det i eksempel 3 beskrevne materiale i enhver henseende viser sig identisk med dette.

Eksempel 7.

1,80 g 17β -hydroxy- 17α -(3'-ethylendioxy-propyl)-androsta-4,6-dien-3-on opløses i 5,1 ml kogende methanol. Man tildrypper så til denne kogende opløsning i løbet af 5 minutter 1 ml thioeddikesyre og koger derefter videre i 30 minutter. Derpå afkøler man, fortynder med ethylacetat og vasker med vandige opløsninger af NaHCO_3 og derefter NaCl indtil neutralitet. Den organiske fase tørres over Na_2SO_4 og inddampes i vakuum. Derved fås 2,09 g råprodukt, som i 80 ml acetone ved 0°C under omrøring omsættes med 4 ml af en 8 N CrO_3 -opløsning i 8 N vandig H_2SO_4 . Derefter omrører man i 1 time ved stuetemperatur og omsætter endnu en gang med 2 ml af den ovennævnte CrO_3 -opløsning, hvorefter man omrører endnu 1 time. Herefter optager man i ethylacetat, vasker 3 gange med mættet vandige opløsninger af henholdsvis natriumacetat og NaCl , tørrer over Na_2SO_4 og inddamper i vakuum til tørhed. Derved fås 1,87 g rå spironolacton, hvoraf der ved én omkrystallisation fra CH_2Cl_2 -methanol fremkommer 1,25 g af den rene forbindelse. (Fysiske data som i eksempel 3).

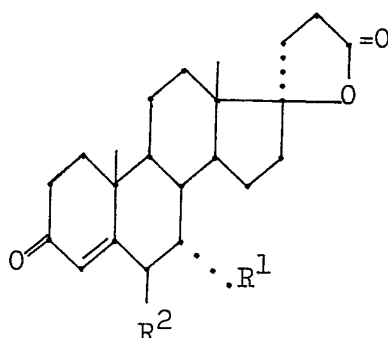
Eksempel 8.

20 g dehydro-epi-androsteron opløses i 500 ml abs. tetrahydrofuran. Der tilsættes 5,2 g blank lithiumtråd, som er skåret i små stykker. Derpå afkøler man med et isbad til 0°C og tildrypper under omrøring i N_2 -atmosfære i løbet af 15 minutter 38 g β -chlorpropionaldehyd-ethylenacetal i 50 ml abs. tetrahydrofuran. Herved afkøles så kraftigt, at reaktionstemperaturen ikke overstiger 10°C . Derefter omrøres endnu 2 1/2 time ved 0°C og endvidere i 16 timer ved stuetemperatur (altsammen under nitrogen). Derpå fjernes de overskydende lithiumstykker, og blandingen hældes i isvand, det overskydende reagens, såvel som nedbrydningsprodukterne heraf, skilles fra ved vanddampdestillation. Den ikke vanddampflygtige reamens ekstraheres derefter med methylenchlorid. Den derved resulterende

rende methylenchlorid-fase vaskes neutral med mættet vandig NaCl-opløsning, tørres over Na_2SO_4 og inddampes i vakuum. Det udfældede råprodukt filtreres på 600 g neutralt Al_2O_3 (aktivitet II). Derved elueres først fire fraktioner med hver 1 liter methylenchlorid. Derefter vaskes søjlen med 6 fraktioner methylenchlorid-ethylacetat-(4:1)-blanding (pr. 1 liter). Ved inddampning af den tredje fraktion fremkommer der 3,2 g uomsat rå dehydro-epi-androsteron, hvoraf der ved krystallisation fra acetone-petroleums-ether genudvindes 2,65 g af den rene substans. Fraktionerne 4-10 giver 20,1 g 17α -(3-ethylendioxy-propyl)-androst-5-en- 3β , 17β -diol, som efter krystallisation fra methylenchlorid-petroleumsether smelter ved $181-182^\circ\text{C}$ (17 g; 74% af det teoretiske, når det genudvundne udgangsmateriale tages i betragtning).

P A T E N T K R A V

Fremgangsmåde til fremstilling af steroid-17-spirolactoner med den almene formel



(I)

hvor R^1 betyder en α -acylthiogruppe og R^2 hydrogen, eller R^1 og R^2 sammen betyder en 6,7-C,C-binding eller metallsalte af den tilsvarende hydroxycarboxylsyre af den 6,7-umættede forbindelse, k e n d e t e g n e t ved, at man behandler en acetal af $3\beta,17$ -di-hydroxy-17 α -pregn-5-en-21-carbaldehyd i basisk til neutralt miljø med et for tillejring af brom til en dobbeltbinding egnet bromeringsmiddel, oxiderer det fremkomne 5,6-dibromderivat med en chrom-(VI)-forbindelse ved neutrale til basiske betingelser, dehydrobromerer det fremkomne produkt og derefter om ønsket efter forudgående behandling med en syre eller om nødvendigt efter forudgående behandling med en til en acylthiogruppe R^1 svarende thiocarboxylsyre behandler det fremkomne produkt med en chrom-(VI)-forbindelse ved sure betingelser, hvorefter man, hvis det ønskes, på i og for sig kendt måde omdanner en forbindelse med formlen I, hvor R^1 og R^2 sammen betyder en 6,7-C,C-binding, til et metallsalt af den tilsvarende 17-hydroxy-21-carboxylsyre eller til en forbindelse med formlen I, hvor R^1 betyder en acylthiogruppe og R^2 hydrogen.

Fremdragne publikationer:

Langkjær København