



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 17.02.75 (P. 178098)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 11.09.76

Opis patentowy opublikowano: 31.03.1978

MKP C07c 169/34

Int. Cl.² C07J 1/00

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Teresa Ryznar, Henryk Salwa, Jadwiga Smolińska

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

**Sposób wytwarzania 16 β -metylo-3 β , 17 α -dwohydroksy-5-pregnen-
-20-onu**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 16 β -metylo-3 β , 17 α -dwohydroksy-5-pregnen-20-onu, to jest 16 β -metylo-17 α -hydroksypregnenolonu, który jest cennym produktem pośrednim w syntezie leków steroidowych o silnym działaniu przeciwzapalnym, zwłaszcza w syntezie betametonu i beclometazonu.

16 β -metylo-17 α -hydroksypregnenolon jest związkiem znanym. Sposób jego wytwarzania z 20-etylenoketalu 3 β -acetoksy-16 α , 17 α -epoksy-5-pregnen-20-onu opisany w Gazz. Chim. Ital. 562 (1961) polegał na poddaniu powyższego substratu reakcji z eterowym roztworem jodku metylomagnezowego w tetrahydrofuranie, w temperaturze wrzenia mieszaniny przez okres 24 godzin i następnym zmydleniu surowego produktu w metanolu, z dodatkiem kwasu octowego. Wydajność reakcji wynosiła około 50%.

Natomiast sposób jego wytwarzania opisany w Lzw. Akad. Nauk ZSRR — 2257 (1960) polegał na prowadzeniu reakcji metylowania powyższego substratu również jodkiem metylomagnezowym, z tym, że reakcję prowadzono w benzenie, w temperaturze 88–90°C przez okres 10 godzin. Następnie zmydlało ketal 2 n kwasem siarkowym otrzymując trudną do rozdzielenia mieszaninę produktów.

Nieoczekiwanie okazało się, że reakcję metylo-

2

wania można przeprowadzić ze znacznie wyższą wydajnością, w krótszym okresie czasu, z jednoczesnym otrzymaniem produktu o dużej czystości, jeśli ester 20-etylenoketalu 3 β -hydroksy-16 α , 17 α -epoksy-5-pregnen-20-onu podda się reakcji z mieszaniną bromku metylomagnezowego i bezwodnego bromku magnezowego, w rozpuszczalniku aprotycznym.

Według wynalazku reakcję metylowania estru 20-etylenoketalu 3 β -hydroksy-16 α , 17 α -epoksy-5-pregnen-20-onu, a zwłaszcza 20-etylenoketalu 3 β -acetoksy-16 α , 17 α -epoksy-5-pregnen-20-onu prowadzi się mieszaniną bromku metylomagnezowego i bezwodnego bromku magnezu, korzystnie otrzymanego in situ. Reakcję tę prowadzi się w ten sposób, że steroid dodaje się do mieszaniny bromków magnezowego i metylomagnezowego, otrzymanych na drodze reakcji magnezu metalicznego z 1,2-dwubromoetanem i bromkiem metylu lub z bromem i bromkiem metylu, w rozpuszczalniku aprotycznym, korzystnie mieszaninie benzen-tetrahydrofuran (1:1) w temperaturze 80°C w ciągu 5,5–6 godzin, a surowy produkt reakcji, po rozłożeniu i odparowaniu nadmiaru odczynnika Grignarda, zmydla się w metanolu z 20% kwasem siarkowym. Po czym po wykrystalizowaniu odsadza się produkt, który prawie wcale nie wymaga oczyszczania. Jak podano powyżej zastosowanie powyższego sposobu pozwala na otrzymanie produktu odznaczającego się du-

żą czystością, znaczne skrócenie czasu reakcji i podniesienie wydajności reakcji o około 20,0%.

Przykład I. Do reaktora wypełnionego azotem, wprowadzono 3,2 g wiórków magnezowych i 11 ml bezwodnej mieszaniny tetrahydrofuran-benzen (1:1). Powoli przy chłodzeniu i mieszaniu wkroplono roztwór 2,4 ml 1,2-dwubromoetanu w 11 ml mieszaniny tetrahydrofuran-benzen (1:1), a następnie 22 ml roztworu bromku metylu w mieszaninie benzen-tetrahydrofuran (1:1), zawierający 12 g bromku metylu. Roztwór wkroplono z taką szybkością, aby mieszaninę utrzymywać w stanie łagodnego wrzenia przez okres 30–40 minut. Następnie całość ogrzewano do wrzenia przez 30 minut.

Otrzymany roztwór chłodzono do temperatury pokojowej i wsypano do niego 4,5 g ketalu 3 β -acetoksy-16 α , 17 α -epoksy-5-pregnen-20-onu. Następnie ogrzano do wrzenia i utrzymywano w tej temperaturze (80°C) przez 5,5–6 godzin. Po tym czasie mieszaninę schłodzono do około 5°C, dodano 50 ml benzenu i powoli około 50 ml nasyconego i oziębionego roztworu chlorku amonowego. Mieszano około 15 minut w temperaturze pokojowej i przelano do rozdzielacza oddzielną warstwę benzenową przemyto najpierw nasyconym roztworem chlorku amonowego a następnie wodą i suszono. Roztwór benzenowy odparowano do sucha i pozostałość rozpuszczono w 120 ml metanolu. Dodano 3 ml 20% kwasu siarkowego i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 40 minut.

W czasie reakcji wytrącał się osad 16 β -metylo-3 β , 17 α -dwohydroksy-5-pregnen-20-onu. Otrzymałą mieszaninę pozostawiono na kilka godzin w temperaturze +5°C i następnie odsączono.

Uzyskano 2,25 g produktu o temperaturze topnienia 236–241°C, $[\alpha]_D^{22} = -15,8^{\circ}$ (0,2% dioksan).

Przykład II. 16 β -metylo-3 β , 17 α -dwohydroksy-5-pregnen-20-on

Postępowano jak w przykładzie I, z tym że zamiast 1,2-dwubromoetanu wkroplono 1,38 ml bromu w 11 ml mieszaniny tetrahydrofuran-benzen (1:1).

Uzyskano 2,08 g produktu o temperaturze topnienia 236–240°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 16 β -metylo-3 β , 17 α -dwohydroksy-5-pregnen-20-onu z estru 20-etylenoketalu 16 α , 17 α -epoksy-3 β -hydroksy-5-pregnen-20-onu na drodze reakcji z odczynnikami Grignarda, **znamienny tym**, że ester 20-etylenoketalu-16 α , 17 α -epoksy-3 β -hydroksy-5-pregnen-20-onu poddaje się reakcji z bromkiem metylomagnezowym w obecności bezwodnego bromku magnezu w rozpuszczalniku aprotycznym korzystnie mieszaninie benzen-tetrahydrofuran, a następnie po rozłożeniu i odparowaniu nadmiaru odczynnika Grignarda mieszaninę reakcyjną poddaje się zmydleniu znanym sposobem.