

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

52580

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 o, 25/05

Zgłoszono: 26.IX.1964 (P 105 837)

Pierwszeństwo: _____

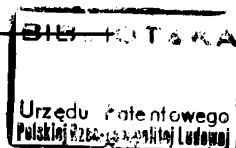
MKP C 07 c 169/32

Opublikowano: 5.I.1967

UKD

Współtwórcy wynalazku: doc. dr Stanisław Mejer, mgr Leszek Jabłoński, mgr Barbara Boratyńska

Właściciel patentu: Jeleniogórskie Zakłady Farmaceutyczne „Polf”, Przedsiębiorstwo Państwowe, Jelenia Góra, (Polska)



Sposób redukcji 16 α , 17-oksydo-20-keto pochodnych pregnanu

1

Wynalazek dotyczy sposobu redukcji 16 α , 17-epoksy-20-keto pochodnych pregnanu, za pomocą której uzyskuje się pochodne mające grupy alkoholowe w pozycjach 16 α i 20 α .

Pochodne z grupami alkoholowymi w pozycjach 16 α i 20 α występują w moczu ludzkim i są produktami przemiany pochodnych pregnanu w organizmie. Na przykład 5-pregnen-3 β , 16 α , 20 α -triol jest stałym składnikiem moczu ludzkiego, a 5 α -pregnan-3 β , 16 α , 20 α -triol wyodrębniono z moczu kobiet ciężarnych. Znajomość metod syntezy tych związków umożliwia łatwą identyfikację analogicznych związków wyodrębnionych z moczu, co ma znaczenie w diagnostyce lekarskiej.

Łatwe i wydajne otrzymywanie 16 α , 20 α -dwuhydroksypregnanów jest ważne również ze względu na zastosowanie tych związków do syntezy pochodnych pregnanu zawierających funkcję tlenową w pozycji 16. Te ostatnie związki są znane i wykazują działanie fizjologiczne hormonów kory nadnercza. Przykładem mogą być 16-ketoprogesteron i 16-ketodezoksykortikosteron oraz szereg pochodnych 16 α -hydroksy-20-ketopregnanu.

Najprostsza znana metoda otrzymywania pochodnych pregnanu z grupami alkoholowymi w pozycjach 16 α i 20 α polega na redukcji odpowiednich pochodnych 16 α , 17-oksydopregnan-20-onu sodem we wrzącym etanolu. Metodą tą otrzymuje się żądane produkty z wydajnością około 50%. Sposób ten jednak zawiódł przy próbie otrzyma-

2

nia 5 β -pregnan-3 α , 16 α , 20 α -triolu z 16 α , 17-oksydo-5 β -pregnan-3,20-dionu. Przy redukcji 16 α , 17-oksydo-5 β -pregnan-3,20-dionu za pomocą litu w etyloaminie otrzymano skomplikowaną mieszaninę, z której udało się wyodrębnić tylko niewielką ilość żadanego 5 β -pregnan-3 α , 16 α , 20 α -triolu.

Inny znany sposób otrzymywania 16 α , 20 α -dwuhydroksy pochodnych pregnanu polega na otrzymaniu najpierw połączeń typu pregnan-16 α -ol-20-onu, a następnie na redukcji tych ostatnich. Przykładem takiej syntezy jest przyłączenie alkoholu benzyloвого do pochodnych 16-pregnen-20-onu i redukcja uzyskanego 16 α -benzyloksypregnan-20-onu wodorem wobec palladu z wytworzeniem odpowiedniego pregnan-16 α -ol-20-onu. W celu uzyskania pochodnych pregnan-16 α , 20 α -diolu redukowano odpowiedni pregnan-16 α -ol-20-on wodorkiem litowo-glinowym lub wodorem wobec niklu Raney'a, przy czym przebieg reakcji w obu przypadkach nie był stereospecyficzny, co powodowało konieczność rozdziału powstałych 20 α - i 20 β -alkoholi.

Obecnie okazało się, że redukcję 16 α , 17-oksydo-20-keto pochodnych pregnanu do pochodnych mających grupy alkoholowe w pozycjach 16 α i 20 α można w prosty sposób przeprowadzić, o ile jako środka redukującego użyje się metalu alkalicznego, najczęściej sodu w ciekłym amoniaku (reakcja Birch'a), w obecności etanolu i czterohydrofuranu. Ten sposób redukcji wykazał w stosunku do α , β -epoksyketonów nieoczekiwanie wysoką stereospe-

cyficzność, gładki przebieg reakcji oraz dobrą wydajność.

Sposobem według wynalazku redukcję 16 α , 17-oksydo-20-keto pochodnych pregnanu (schemat 1 i 2 reakcji) przeprowadza się w ciekłym amoniaku przy użyciu metalu alkalicznego, najczęściej sodu, jako środka redukującego i w obecności alkoholu etylowego jako donora protonów. Według wynalazku można dodawać metal alkaliczny do roztworu zredukowanego związku i alkoholu w ciekłym amoniaku lub powoli wkraplać alkohol do roztworu metalu alkalicznego i zredukowanego związku w ciekłym amoniaku. W celu zwiększenia rozpuszczalności związków pochodnych pregnanu w ciekłym amoniaku stosuje się czterohydrofuran. Sposobem według wynalazku otrzymuje się pochodne pregnanu, zawierające grupy alkoholowe w pozycjach 16 α i 20 α , odznaczające się dużą jednolitością pod względem strukturalnym i przestrzennym.

Przykład I. Otrzymywanie 5 α -pregnan-3 β , 16 α , 20 α -triolu. 1g 16 α , 17-oksydo-5 α -pregnan-3 β -ol-20-onu rozpuszczono w 55 ml absolutnego czterohydrofuranu i 5 ml absolutnego etanolu. Roztwór ten wlało do 150 ml ciekłego amoniaku. Dodawano przy mieszaniu małymi porcjami 700 mg metalicznego sodu. Po 2 minutach dodano nadmiaru chlorku amonu, a następnie wody. Wytrącony produkt odsączono i przemyto wodą. Otrzymano 939 mg produktu o temperaturze topnienia 247–250° C. Krystalizacja z alkoholu dała czysty 5 α -pregnan-3 β , 16 α , 20 α -triol o temperaturze topnienia 252–254° C, $[\alpha]_D^{19} = -28^\circ$ (CHCl₃, C = 1,4). Traktowanie tego związku bezwodnikiem octowym w pirydynie dało jego trójoctan o temperaturze topnienia 177–181° C, $[\alpha]_D^{22} = -63^\circ$ (CHCl₃, C = 1,2).

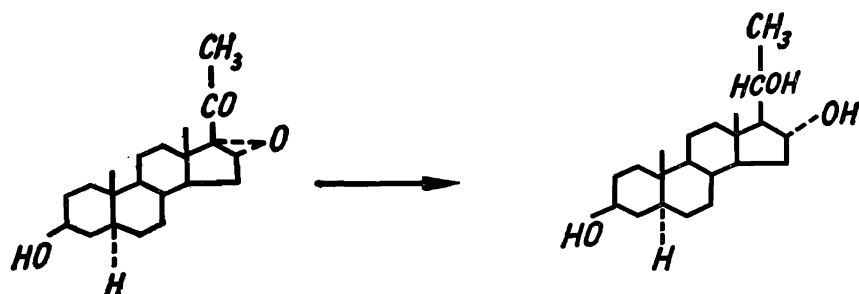
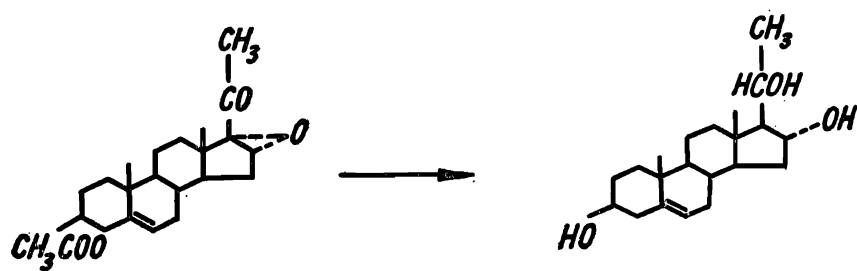
Przykład II. Otrzymywanie 5 α -pregnan-3 β , 16 α , 20 α -triolu. Postępuje się jak w przykładzie I z tą różnicą, że zamiast 700 mg metalicznego sodu stosuje się 1200 mg potasu.

Przykład III. Otrzymywanie 5-pregnen-3 β ,

16 α , 20 α -triolu. W 120 ml redestylowanego, bezwodnego ciekłego amoniaku rozpuszczono 900 mg metalicznego sodu. Dolano roztwór 1 g octanu 16 α , 17-oksydo-5-pregnen-3 β -ol-20-onu w 35 ml absolutnego czterohydrofuranu i po upływie 6 minut wkraplało powoli przy energicznym mieszaniu 10 ml absolutnego etanolu. Po zaniku niebieskiego zabarwienia sodu dolano wody i wytrącony produkt odsączono i przemyto wodą. Otrzymano 920 mg o temperaturze topnienia 225–235° C. Produkt ten wygotowano z 12 ml metanolu i uzyskano 754 mg o temperaturze topnienia 235–240° C. Dalsze krystalizacje z alkoholu dały czysty 5-pregnen-3 β , 16 α , 20 α -triol o temperaturze topnienia 247–248° C, $[\alpha]_D^{19} = -80^\circ$ (CH₃OH, C = 0,68). Przez traktowanie tego triolu bezwodnikiem octowym w pirydynie uzyskano jego trójoctan o temperaturze topnienia 176–178° C, $[\alpha]_D^{20} = -104^\circ$ (CHCl₃, C = 1,2). Parcjalna hydroliza trójoctanu dała 16, 20-dwuoctan 5-pregnen-3 β , 16 α , 20 α -triolu o temperaturze topnienia 185–188° C, $[\alpha]_D^{19} = -94^\circ$ (CHCl₃, C = 0,85). Uwodornienie trójoctanu 5-pregnen-3 β , 16 α , 20 α -triolu w obecności platyny w kwasie octowym dało trójoctan 5 α -pregnan-3 β , 16 α , 20 α -triolu, identyczny ze związkiem otrzymanym przez redukcję sodem w ciekłym amoniaku 16 α , 17-epoksy-5 α -pregnan-3 β -ol-20-onu i acetylowanie produktu redukcji.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób redukcji 16 α , 17-oksydo-20-keto pochodnych pregnanu do 16 α , 20 α -dwohydroksy pochodnych pregnanu w etanolu za pomocą metalu alkalicznego, **znamienny tym**, że redukcję za pomocą metalu alkalicznego prowadzi się w ciekłym amoniaku i etanolu oraz w czterohydrofuranie jako rozpuszczalniku organicznym.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że etanol wkrapla się do roztworu metalu alkalicznego i zredukowanego związku w ciekłym amoniaku i czterohydrofuranie.

*Schemat 1**Schemat 2*