



Patent dodatkowy
do patentu _____

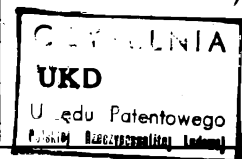
Zgłoszono: 30.XII.1965 (P 112 265)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 18.III.1968

Kl. 12 o, 25/05

MKP C 07 c



169/00

Twórca wynalazku: dr Przemysław Lenkowski

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

Sposób Beckmann'owskiego przegrupowania ketoksymów sterydowych

1 Naturalne związki sterydowe pochodzenia roślinnego, takie jak diosgenina, solasodyna, hecogenina, botogenina lub stigmasterol, są dotychczas najdogodniejszym technologicznie materiałem do produkcji na wielką skalę syntetycznych hormonów i leków sterydowych. Przeróbka chemiczna wymienionych substancji prowadzi w pierwszym rzędzie do otrzymania pochodnych sterydowych o strukturze 21-węglowej, typu pregnenolonu lub 16-dehydropregnenolonu. Uzyskanie jednakże szeregu leków, zwłaszcza z grupy męskich i żeńskich hormonów płciowych, wymaga dalszej degradacji otrzymanych półproduktów sterydowych aż do ich struktury 19-węglowej.

Proponowano już wiele metod przekształcania 20-ketosterydów szeregu pregnanu o strukturze 21-węglowej w związki szeregu androstanu o strukturze 19-węglowej (Carl Djerassi: Steroid Reactions, 1963 r. str. 403 i następne). W praktyce przemysłowej najdogodniejsze okazały się sposoby polegające na Beckmann'owskim przegrupowaniu 20-trans-ketoksymów. W reakcji Beckmanna jako czynnik przegrupowujący stosowany jest najczęściej tlenochlorek fosforu lub chlorki kwasów arylosulfonowych, przy czym reakcję z reguły prowadzi się w pirydynie jako rozpuszczalniku, z jednoczesnym intensywnym chłodzeniem do temperatury -10°C , a nawet do -15°C . Otrzymane acylowane pochodne aminowe sterydowe, o ile jest to potrzebne, poddaje się następnie hydrolizie.

2 Stosowanie pirydyny jako rozpuszczalnika w reakcji Beckmanna okazało się w praktyce nie-
5 ekonomiczne, ze względu na trudności w jej regenerowaniu, kłopotliwe oczyszczanie ścieków oraz w związku z koniecznością posiadania skomplikowanej aparatury. Poza tym przy stosowaniu pi-
rydyny jako rozpuszczalnika reakcję prowadzi się
10 w środowisku zawierającym nadmiar czynnika zasadowego, co w przypadku późniejszej hydrolizy powoduje konieczność użycia do neutralizacji du-
żej ilości kwasu solnego.

Niedogodności tych pozbawiony jest sposób we-
dług wynalazku, w którym reakcję prowadzi się
15 w mieszących się z wodą rozpuszczalnikach organicznych o charakterze ketonów lub cyklicznych eterów takich, jak dioksan, czterohydrofuran, a zwłaszcza aceton, w obecności niewielkich ilości
20 pirydyny lub innej aminy III-rzędowej. Stosowanie dodatku aminy jest niezbędne i ma podwójne znaczenie. Amina przesuwa równowagę reakcji Beckmanna w kierunku całkowitego prze-
kształcenia ketoksyemu w acylowaną sterydową
25 pochodną aminową względnie w laktam (przykład III) oraz stabilizuje rozpuszczalnik, który w nie-
obecności III-rzędowej aminy ulegałby daleko po-
suniętemu zesmoleniu pod wpływem kwaśnego
czynnika przegrupowującego, jakim w sposobie
według wynalazku jest tlenochlorek fosforu.

W sposobie według wynalazku na 1 mol keto-
30 ksymu sterydowego stosuje się tylko 5—8 moli

pirydyny oraz 3—5 moli tlenochloru fosforu. W odróżnieniu więc od znanych dotychczas sposobów przeprowadzania reakcji Beckmanna z ketoksymami sterydowymi, w których na 1 mol sterydu stosuje się 50—70 moli pirydyny oraz 8—10 moli POCl_3 , sposobem według wynalazku reakcję przeprowadza się w środowisku zawierającym stosunkowo znaczną ilość czynnika kwaśnego (POCl_3).

Stosowanie w miejsce pirydyny wymienionych wyżej rozpuszczalników organicznych, zwłaszcza acetonu, uzasadnione jest nie tylko możliwością jego regeneracji, prostszą aparaturą, łatwiejszym do rozwiązania problemem oczyszczania ścieków, lecz również korzystniejszym przebiegiem reakcji hydrolizy acetyloaminopochodnej sterydowej, w przypadku otrzymywania octanu androstenolonu z oksymu octanu 16-dehydropregnenolonu.

Przy prowadzeniu reakcji Beckmann'a w pirydynie jako rozpuszczalniku, konieczne jest, jak wspomniano wyżej, użycie dużej ilości kwasu solnego. W takim przypadku wytrącenia produktu sterydowego następuje właściwie z roztworu wodnego, nie zawierającego już organicznego rozpuszczalnika, w związku z czym produkt jest mocno zanieczyszczony. Jeżeli natomiast, jak to ma miejsce w sposobie według wynalazku, stosuje się niewielką tylko ilość pirydyny, spełniającej głównie rolę katalizatora reakcji Beckmanna, a jako zasadniczy rozpuszczalnik np. aceton, to do przeprowadzenia hydrolizy acetyloaminopochodnej sterydowej wystarcza odpowiednio mniejsza ilość HCl . Ponadto, przez stopniowe rozcieńczanie roztworu acetonowego, otrzymuje się produkt od razu w czystej, drobnokrystalicznej postaci (chromatogram nie wykazuje obecności w nim ubocznie powstających związków sterydowych).

W sposobie według wynalazku reakcję prowadzi się w temperaturze $0-30^\circ\text{C}$. Dzięki wyeliminowaniu dużych ilości pirydyny oraz dzięki zmniejszeniu stosowanej ilości tlenochloru fosforu, bilans energetyczny wszystkich egzotermicznych reakcji zachodzących w tym procesie został tak znacznie zmniejszony, że nie jest konieczne intensywne chłodzenie mieszaniny reakcyjnej lub też użycie lodu. Chłodzenie płaszcza reaktora wodą wodociągową o temperaturze $10-15^\circ\text{C}$ jest zupełnie wystarczające.

Sposób według wynalazku posiada więc liczne zalety technologiczne, z których warto zwłaszcza podkreślić: częściowe wyeliminowanie drogiej i uciążliwej w pracy pirydyny, prostą aparaturę nie wymagającą instalacji chłodniczej oraz łat-

wość regeneracji rozpuszczalnika. Stanowi to dalszy postęp w technologii produkcji hormonów i leków sterydowych.

Przykład I. 250 g oksymu octanu 16-dehydropregnenolonu umieszcza się w 10-litrowym emaliowanym reaktorze, dodaje 400 ml bezwodnej pirydyny oraz 1500 ml suchego, technicznego acetonu.

Utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej w granicach w $20-25^\circ\text{C}$ dozuje się następnie 250 ml tlenochloru fosforu, zawartość reaktora miesza się i chłodząc płaszc reaktora wodą wodociągową, dozuje powoli mieszaninę składającą się z 300 ml acetonu i 100 ml wody w celu rozłożenia tlenochloru fosforu.

Powstały w mieszaninie reakcyjnej osad stopniowo się przy tym rozpuszcza. Następnie do zawartości reaktora dozuje się powoli rozcieńczony kwas solny (600 ml stężonego HCl + 3,8 l. wody). Powstałą krystaliczną breję pozostawia się na 12—16 godzin, chłodząc reaktor zimną wodą, po czym odsączony lub odwirowany produkt przemywa się rozcieńczonym acetonem (300 ml acetonu + 700 ml wody) i następnie gorącą wodą (1,5 litra).

Produkt suszy się w suszarce próżniowej do stałej wagi. Otrzymuje się 200 g octanu androstenolonu o temperaturze topnienia $164-166^\circ\text{C}$.

Przykład II. Postępując jak w przykładzie I, poddaje się przeróbce 250 g oksymu octanu pregnenolonu. Otrzymuje się 220 g surowego 3 β -acetoksy-17 β -acetyloaminoandrosten-5 o temperaturze topnienia $188-192^\circ\text{C}$.

Przykład III. Postępując jak w przykładzie I, poddaje się przeróbce 25 g oksymu octanu androstenolonu. Otrzymuje się 21 g surowego octanu androstenololaktamu. Po rekrytalizacji z metanolem uzyskuje się 14,0 g czystego produktu o temperaturze topnienia $290-295^\circ\text{C}$.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób Beckmann'owskiego przegrupowania ketoksymów sterydowych przy użyciu tlenochloru fosforu w obecności pirydyny, **znamienny tym**, że reakcję Beckmann'a prowadzi się w środowisku mieszanym z wodą rozpuszczalników organicznych o charakterze ketonów lub eterów cyklicznych takich, jak dioksan, czterohydrofuran, a zwłaszcza aceton, w obecności 5—8 moli pirydyny, w przeliczeniu na 1 mol ketoksymu sterydowego użytego do tej reakcji oraz 3—5 moli tlenochloru fosforu, w temperaturze $0-30^\circ\text{C}$.