

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Patent nr. 124070

Int. Cl. C 07 c 169/32 Kl. 12 o-25/05

Patentsøknad nr.	152.914	Inngitt	21.4.1964
Løpedag	-		
Søknaden alment tilgjengelig fra			1.7.1968
Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt			28.2.1972
Patent meddelt	8.6.1972		
Prioritet begjært fra:	20.5.1963 USA,		
	nr. 281.742		

E. R. Squibb & Sons, Inc.,
745 Fifth Avenue, New York, N.Y., USA.

Oppfinnere: Allan Eugene Hydorn, 166 So. Moetz Drive,
Milltown, N.J., John Nicholas Korzun,
1201 Williamson Road, North Brunswick og
James Riva Moetz, 502 Woodnor Court,
New Brunswick, USA.

Fullmektig: Dr. ing. Harald Aarflot.

Fremgangsmåte for omdannelse av et 16-dehydro-
steroid av pregnanserien til dets 16 α ,17 α -
dihydroksyderivat.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for
omdannelse av et 16-dehydrosteroid av pregnanserien til dets
16 α ,17 α -dihydroksyderivat.

Før foreliggende oppfinnelse fremkom var forskjellige
laboratoriefremgangsmåter kjent for omdannelse av steroider av
pregnanserien, som inneholder en reaktiv dobbeltbinding til deres
tilsvarende cis-dihydroksyderivater. Når det ble gjort forsøk på
å utføre disse laboratoriemetoder i stor målestokk, støtte man
imidlertid på mange vanskeligheter. Bruken av osmiumtetraoksyd
hemmes sterkt i praksis som følge av den høye pris og giftigheten
av dette reagens. Flertrinnsprosesser for fremstilling av di-
hydroksyderivater fra de tilsvarende epoksyutgangsmaterialer an-
vendes under tiden, men på grunn av de mange arbeidstrinn er total-

124070

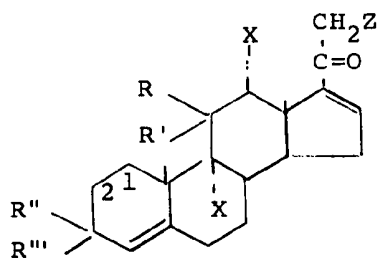
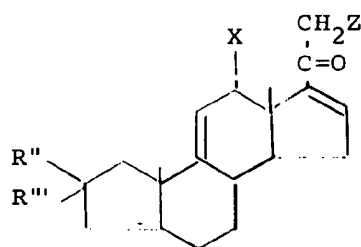
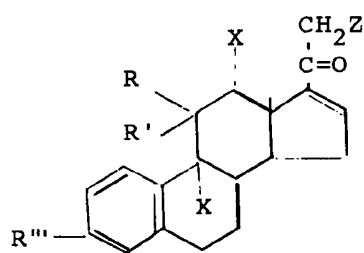
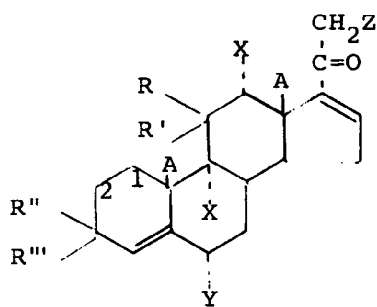
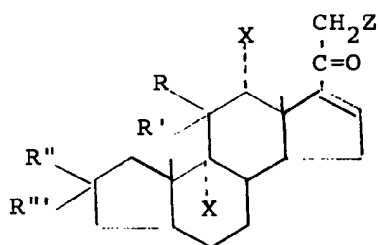
2

utbyttene forholdsvis lave og produktene er forurensset med forløpere og/eller omformete isomerer som ikke lett kan fjernes ved vanlige rensningsprosesser. Den relative enkle og foretrukkede laboratorieprosess i liten målestokk for fremstilling av dihydroksy- eller polyhydroksysteroider under anvendelse av et permanganat var derfor den mest lovende fremgangsmåte for fremstilling av slike steroider i praksis. Når man forsøkte å anvende denne laboratorieprosess i større målestokk, endog ved en konsentrasjon av fra 10 til 20 g, fikk man imidlertid det ønskede produkt med bare et relativt lite utbytte og med en lav renhetsgrad. Årsaken til dette er at med et sterkt oksyderende middel som permanganat finner det sted en utstrakt dannelse av biprodukter på grunn av at man ikke på en tilfredsstillende måte kan regulere oksydasjonsgraden ved en diskontinuerlig prosess.

Det er derfor et formål med oppfinnelsen å tilveiebringe en i praksis anvendbar fremgangsmåte for omdannelse av et 16-dehydrosteroid av pregnenrekken til dets 16 α ,17 α -dihydroksyderivat med høyt utbytte, med høy renhet og på en slik måte at bare en liten mengde verdifulle steroid utsettes for reaksjon på et hvilket som helst gitt tidspunkt.

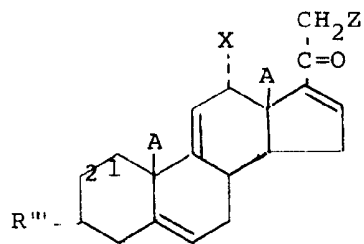
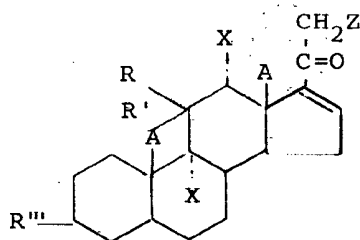
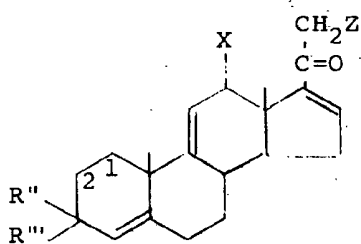
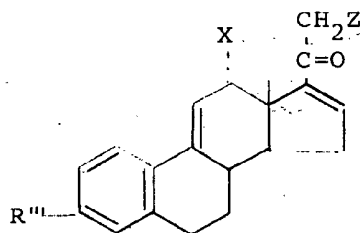
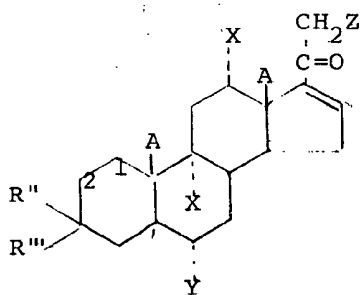
Dette formål oppnås ifølge oppfinnelsen ved en fremgangsmåte som er karakterisert ved at i et reaksjonsmedium innføres kontinuerlig en oppløsning av nevnte steroid, en lavere karboksylsyre og en oppløsning av et permanganat med en slik hastighet at forholdet mellom permanganat og steroidet i reaksjonsmediet er i det minste et mol til ett, og mindre enn to mol til ett, og de reagerende stoffer tillates å reagere i en tidsperiode av fra 1 til 60 sekunder og eventuelt overskudd av permanganat reduseres til mangan-dioksyd umiddelbart etter at den ønskede reaksjon er tilendebragt.

Egnede utgangsmaterialer er forbindelser av pregnenrekken med de følgende generelle formler:



070521
124070

4



i hvilke 1,2-stillingen er mettet eller inneholder en dobbeltbinding, R betyr hydrogen, R' betyr hydrogen eller hydroksy, fortrinnsvis β -hydroksy, eller R og R' betyr tilsammen en ketogruppe, R'' betyr hydrogen, R''' betyr hydroksy eller acyloksy, eller R'' og R''' betyr sammen en ketogruppe, A betegner hydrogen eller metyl, X betyr hydrogen, halogen, fortrinnsvis klor eller fluor, eller en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, f.eks. metyl, idet minst ett X betyr hydrogen, Y betegner hydrogen, halogen, fortrinnsvis fluor, eller en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, f.eks. metyl, og Z betyr hydrogen, halogen, hydroksy eller acyloksy. De foretrukkede acyloksygrupper fås fra karbonhydridkarboksylsyrer med mindre enn 12 karbonatomer, f.eks. alkankarboksylsyrer såsom eddiksyre, propionsyre og smørsyre, alkenkarboksylsyrer, monocykliske arylkarboksylsyrer såsom benzoesyre, monocykliske aralkankarboksylsyrer såsom fenyleddiksyre, cykloalkankarboksylsyrer og cykloalkenkarboksylsyrer.

Eksempler på egnede steroidreaktanter er 16-dehydroprogesteron, 16-dehydropregnenolon, 16-dehydro-A-norprogesteron, 16-dehydrocorticosteron, 9 α -fluor-16-dehydrocorticosteron, 6 α ,9 α -difluor-16-dehydrocorticosteron, $\Delta^{1,4,9(11),16}$ -pregnatetraen-3,20-dion-21-ol, $\Delta^{4,9(11),16}$ -pregnatrien-3,20-dion-21-ol, $\Delta^{1,5,9(11),16}$ -pregnatetraen-20-on-3,21-diol, $\Delta^{5,9(11),16}$ -pregnatrien-20-on-3,21-diol-21-acetat og estere av disse steroider, som inneholder en 3- eller 21-hydroksygruppe eller begge deler (fortrinnsvis en ester med en karbonhydridkarboksylsyre med mindre enn 12 karbonatomer, fortrinnsvis et acetat).

Ved utførelsen av fremgangsmåten oppløses steroidreaktanten i et organisk oppløsningsmiddel, som er indifferent overfor oksydasjon med permanganat. De foretrukkede organiske oppløsningsmidler er blandbare med vann og omfatter alkanoner med 1-4 karbonatomer, f.eks. aceton, acetonitril, dioksan og dimetylformamid. Skjønt det kan anvendes en hvilken som helst konsentrasjon av steroid innenfor de grenser som steroidets oppløselighet i oppløsningsmidlet setter, ligger det foretrukne steroidkonsentrasjonsområde slik at sluttkonsentrasjonen i steroidtilførselsstrømmen ligger fra ca. 5 til ca. 35 g/liter, optimalt fra ca. 15 til ca. 25 g/liter.

Skjønt det kan anvendes et hvilket som helst permanganat, foretrekkes det å benytte permanganater som er oppløselige i vann i en konsentrasjon på minst ca. 10 g/liter ved romtemperatur. Slike permanganater omfatter alkalimetallpermanganatene, f.eks. natriumpermanganat og kaliumpermanganat, samt andre metallpermanganater såsom sinkpermanganat. Permanganatet oppløses i vann eller i

124070

6

et vandig organisk oppløsningsmiddel, f.eks. en blanding av vann og et av de ovenfor nevnte med vann blandbare organiske oppløsningsmidler. Skjønt det kan anvendes en hvilken som helst permanganat-konsentrasjon, tilsettes permanganatet fortrinnsvis i en slik konsentrasjon at sluttkonsentrasjonen i permanganattilførselsstrømmen er fra ca. 2 til ca. 30 g/liter, optimalt fra ca. 10 til ca. 20 g/liter.

Ved den foretrukke utførelsesform av oppfinnelsen, særlig med steroider som er tilbøyelige til omdannelse i basisk oppløsning, tilsettes også en syre til reaksjonsblandingen for å holde reaksjonsblandings pH ved en konstant verdi. For dette øyemed tilsettes reaksjonsmediet en oppløsning av syren i vann, et av de foran nevnte organiske oppløsningsmidler som er blandbare med vann, eller en vandig blanding herav, enten som en særskilt enhet eller ved forutgående sammenblanding med steroidoppløsningen. Egnete syrer er organiske syrer såsom maursyre, eddiksyre eller andre karboksylsyrer med 1-4 karbonatomer. Mengden av tilsatt syre og den hastighet med hvilken den tilsettes, reguleres slik at reaksjonsmediet holdes ved en sur pH, fortrinnsvis i området fra ca. 4 til ca. 7.

Etter at omsetningen er tilendebragt, reduseres det eventuelle overskudd av permanganat ved behandling med et reduksjonsmiddel såsom svoveldioksyd eller et bisulfitt, f.eks. et alkali-metallbisulfitt såsom natriumbisulfitt eller kaliumbisulfitt. For gjennomføring herav oppløses reduksjonsmidlet i vann forut for innføringen i reaksjonsmediet.

Ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen settes steroidoppløsningen og permanganatoppløsningen kontinuerlig til en reaksjonsbeholder, f.eks. en omrørt rørreaksjonsbeholder, i et slikt forhold at det ved omsetningen er tilstede minst ett mol, men fortrinnsvis mindre enn to mol permanganat pr. ekvivalent reaktiv dobbeltbinding i steroidet. For å sikre fullstendig omdannelse av steroidreaktanten til dens dihydroksyderivat, skal permanganatet fortrinnsvis være til stede i en mengde på ca. 1,0 til ca. 1,5 mol permanganat pr. ekvivalent reaktiv dobbeltbinding i steroidreaktanten.

Reaksjonen lar man skride frem i en tidsperiode av fra 1 sekund til 60 sekunder (fortrinnsvis fra ca. 2 sekunder til ca. 7 sekunder), hvorefter omsetningen øyeblikkelig avbrytes ved innføring av reduksjonsmiddelstrømmen for å ødelegge permanganat som fremdeles kan være til stede i mediet. Det foretrukne temperatur-

område ligger fra ca. -40°C til ca. $+40^{\circ}\text{C}$; fortrinnsvis fra ca. -5°C til ca. $+5^{\circ}\text{C}$. Da reaksjonen av permanganat med steroiddobbelbindingen eller bindingene er eksoterm, opprettholdes denne temperatur ved forutgående avkjøling av de reagerende stoffer eller ytre avkjøling av reaksjonsblandingen eller begge deler.

Ved den praktiske gjennomføring av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen fås dihydroksysteroidet i høye utbytter (større enn ca. 90 vektprosent, beregnet på grunnlag av steroidreaktanten) og med en høy renhetsgrad (større enn 95%'s renhet). Steroidet kan isoleres fra reaksjonsmediet ved vanlig arbeidsteknikk og slik som mer detaljert beskrevet i de følgende eksempler.

Eksempel 1

16 α ,17 α -dihydroksypregesteron

(a) Fremstilling av reaktanter

10 kg 16,17-dehydroprogesteron oppløses i 350 liter aceton. Det tilsettes ytterligere aceton slik at det fås et slutt-oppløsningsvolum av 428 liter (23,3 g steroid pr. liter oppløsning). Det fremstilles en oppløsning av 9,0 kg kaliumpermanganat i 150 liter vann. Oppløsningen oppvarmes til kokning og kokes i 1 time. Oppløsningen avkjøles deretter til $25-30^{\circ}\text{C}$, det tilsettes 0,200 kg "Hyflo" (handelsnavn for et diatoméjordprodukt), og oppløsningen filtreres. Den fortynnes deretter med vann, hvorved det fås en sluttkonsentrasjon på 49 g kaliumpermanganat pr. liter. Deretter tilsettes aceton inntil det fås et sluttvolum av oppløsningen av 448 liter.

6,9 kg natriumbisulfitt oppløses i en tilstrekkelig mengde vann for å gi et sluttvolum av 46,0 liter.

2,42 liter 90%'s maursyre oppløses i en tilstrekkelig mengde vann for dannelsen av 31,1 liter oppløsning. Denne maursyreoppløsning tilsettes derpå den ovenfor fremstilte steroidoppløsning.

(b) Omsetningen

Steroidoppløsningen og permanganatoppløsningen som er fremstilt ifølge (a), avkjøles begge til -10°C . Disse oppløsninger ledes deretter med like store hastigheter til reaksjonssonen i en rørformet reaksjonsbeholder som er utstyrt med en rører. Hastighetene reguleres slik at de to oppløsninger er i berøring ved 0°C i 2-7 sekunder før reaksjonen avbrytes ved tilsetning av natriumbisulfittoppløsningen ved 25°C i avbrytelsessonen i rørreaksjonsbeholderen, idet tilsetningen av bisulfittoppløsningen skjer

med en hastighet som er ca. 3% av den kombinerte reagenstilsetningshastighet.

(c) Isolering av produktet

Reaksjonsblandingen oppsamles, det tilsettes "Hyflo" i en mengde av 1 kg pr. 200 liter reaksjonsblanding, og blandingen filtreres for fjernelse av det dannede mangandioksyd. Filterkaken vaskes med 90%'s vandig aceton, og vaskevannet forenes med filtratet. Det forente vaskevann og filtrat innstilles på en pH-verdi på 7,0-7,5 med 5%'s natriumbikarbonatoppløsning, og filtratet konsentreres i vakuum inntil all acetonen er fjernet. Konsentratet filtreres deretter for fjernelse av det utfelte $16\alpha,17\alpha$ -dihydroksyprogesteron. Bunnfallet oppslemmes i 20,0 liter metanol og oppvarmes til $40-50^{\circ}\text{C}$ i 5 minutter. Oppslemmingen avkjøles til 10°C , holdes i 30 minutter og filtreres. Utfellingen vaskes med 5,0 liter metanol og tørres, hvorved det fåes ca. 9,0 kg $16\alpha,17\alpha$ -dihydroksyprogesteron med mer enn 95%'s renhet ved papirkromatografisk bestemmelse samt smeltepunkt $208-210^{\circ}\text{C}$. Renheten av dihydroksyprogesteron som dannes, kan nærme seg 100%, avhengig av den grad man kan opprettholde en riktig regulering av de reagerende stoffer. Såfremt det opptrer forurensninger utgjør disse vanligvis bare noen få prosent av ikke-omsatt 16-dehydroprogesteron.

Eksempel 2

$16\alpha,17\alpha$ -dihydroksypregnenolonacetat

En oppløsning av 2,0 g 16-dehydropregnenolonacetat og 4,6 ml 10%'s maursyre i 40 ml aceton og en oppløsning av 1,2 g kaliumpermanganat og 18 ml vann i 86 ml aceton ledes samtidig til en liten reaksjonsbeholder som er beregnet for kontinuerlig tilstrømning i laboratoriemålestokk, ved en temperatur på -10°C og med en slik hastighet at den totale reaksjonstid er ca. 10 sekunder før reaksjonen avbrytes ved hjelp av 8,0 ml 10%'s natriumbisulfitoppløsning. Reaksjonsblandingen filtreres for fjernelse av utfelt mangandioksyd og konsentreres for fjernelse av aceton. Råproduktet omkrystalliseres av metanol, hvorved det fåes 1,8 g $16\alpha,17\alpha$ -dihydroksypregnenolonacetat med smeltepunkt $193-195^{\circ}\text{C}$

Eksempel 3

A-nor-3-pregnen-2,20-dion- $16\alpha,17\alpha$ -diol

En oppløsning av 100 g A-nor-3(5),16-pregnadien-2,20-dion og 230 ml 10%'s maursyre i 3000 ml aceton og en oppløsning av 63 g kaliumpermanganat og 900 ml vann i 2330 ml aceton ledes samtidig til en reaksjonsbeholder med kontinuerlig strømning ved -20°C

med en slik hastighet at den totale reaksjonstid er ca. 8 sekunder, før den plutselig avbrytes med 400 ml 10% 's natriumbisulfitoppløsning. Etter filtrering og vaskning av det utfelte mangandioksyd og konsentrering til 500 ml fortynnes produktoppløsningen med 6 liter vann. Det utskilte faste stoff skilles fra ved filtrering og tørkes for å gi 85 g A-nor-3-pregnen-2,20-dion-16 α ,17 α -diol med smp. 187-190°C. Ved omkrystallisering fra aceton heves smeltepunktet til 189-192°C. $[\alpha]_D^{22} = -44^\circ$ (c = 1% i CHCl₃)

P a t e n t k r a v

Frengangsmåte for omdannelse av et 16-dehydrosteroid av pregnanserien til dets 16 α ,17 α -dihydroksyderivat under anvendelse av en permanganatoppløsning, k a r a k t e r i s e r t ved at i et reaksjonsmedium innmates kontinuerlig en oppløsning av nevnte steroid, en lavere karboksylsyre og en oppløsning av et permanganat med en slik hastighet at forholdet mellom permanganat og steroidet i reaksjonsmediet er i det minste et mol til ett, og mindre enn to mol til ett, og de reagerende stoffer tilates å reagere i en tidsperiode av fra 1 til 60 sekunder og eventuelt overskudd av permanganat reduseres til mangandioksyd umiddelbart etter at den ønskede reaksjon er tilendebragt.

Anførte publikasjoner:

U.S. patent nr. 3.060.175
C.A., 50, 10753 d (1956)
J.A.C.S., 77, 196 (1955)