

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

56591

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 08. VIII. 1966 (P 116 018)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 20. II. 1969

Kl. 12 o, 25/04

MKP C 07 c 169/20

CZYTELIA
UKD
Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Współtwórcy wynalazku: dr Przemysław Lenkowski, mgr Halina Cieślik,
Janina Gończ, Janina Kurpiel

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

Sposób redukcji grupy ketonowej octanu androstenolonu

1

Redukcja za pomocą wodoroków metali lub mieszaných wodoroków np. borowodoroków metali alkalicznych jest obecnie szeroko stosowana umożliwiając zachowanie nienaruszonych wiązań podwójnych. Ponadto, zależnie od doboru czynnika redukującego, można osiągnąć wysoką selektywność reakcji, co ma znaczenie, gdy cząsteczka substratu zawiera różne grupy funkcyjne, mogące ulegać redukcji. W tym zwłaszcza celu stosuje się najczęściej mieszane borowodorki, np. borowodorek sodu lub borowodorek potasu. Ich czynność redukcyjna jest znacznie ograniczona w porównaniu np. z wodorkiem litowo-glinowym. Za pomocą tego ostatniego można redukować nawet grupy karboksylowe do odpowiedniego alkoholu, gdy tymczasem borowodorek sodowy nie narusza ani grup karboksylowych ani amidów, ani też nie redukuje grup estrowych. Jest on odczynnikiem nadającym się zwłaszcza do redukcji grup ketonowych. Jest ponadto dogodny w zastosowaniu z tego względu, że redukcję za pomocą NaBH_4 przeprowadza się w roztworach wodnych, w aminach lub w alkoholach, podczas gdy wodorek litowo-glinowy wymaga stosowania eteru, czterohydrofuranu lub dioksanu.

W przemyśle farmaceutycznym redukcja za pomocą borowodoroku sodu lub borowodoroku potasu znalazła zastosowanie zwłaszcza przy syntezie leków sterydowych. Jednym z bardziej znanych procesów tego typu jest przedstawiona na rysunku

2

redukcja octanu androstenolonu, stanowiąca jeden z etapów syntezy testosteronu.

W wyniku tej reakcji powstaje z prawie ilościową wydajnością 3-octan 5-androstendiolu-3 β , 17 β .

Według znanych publikacji dotyczących tej reakcji, przeprowadza się ją w metanolu, w temperaturze 0–10°C, stosując do redukcji 1 mola ketonu 3–4-krotny nadmiar (w przeliczeniu stechiometrycznym) NaBH_4 . Nadmiar ten jest niezbędny, ponieważ znaczna część odczynnika redukującego ulega rozkładowi w reakcji z metanolem. Na przykład w redukcji grupy ketonowej bierze udział tylko około 30% borowodoroku sodowego, natomiast reszta ulegająca rozkładowi z wydzieleniem wodoru, tracona jest bezużytecznie.

Jako środek redukujący znany jest również borowodorek wapniowy. Borowodorek wapniowy można otrzymać działając alkoholowym roztworem chlorku wapnia na silnie oziębiony roztwór borowodoroku sodu w metanolu, jednak w czasie otrzymywania go następuje rozkład NaBH_4 , co znacznie zmniejsza jego wydajność.

Stwierdzono, że redukcja grupy ketonowej octanu androstenolonu za pomocą borowodoroku sodu zachodzi korzystnie, jeżeli prowadzi się ją w obecności soli metali ziem alkalicznych, zwłaszcza chlorku wapniowego, tworzących in situ z borowodorkiem sodowym odpowiednie borowodorki metali ziem alkalicznych.

W sposobie według wynalazku stosuje się alko-

hol etylowy zamiast metanolu, ograniczając w ten sposób reakcję rozkładu borowodorku, która w roztworze metanolowym przebiega znacznie energiczniej niż w alkoholu etylowym. Według wynalazku chlorek wapnia rozpuszcza się najpierw w 96% alkoholu etylowym, po czym dodaje się octanu androstenolonu i po ochłodzeniu mieszaniny do temperatury około 10°C dozjuje się borowodorek sodowy. W miarę postępu reakcji redukcji octan androstenolonu rozpuszcza się stopniowo i po pewnym czasie zaczyna się wytrącać 3-octan 5-androstendiolu 3 β , 17 β . Niewielki pozostały nadmiar borowodorku wapniowego rozkłada się następnie przez dodanie alkoholowego roztworu kwasu, np. metanolowego roztworu kwasu octowego, a produkt reakcji wytrąca wodą. Prowadząc redukcję sposobem według wynalazku unika się 40–50% strat borowodorku sodu.

Redukcję według wynalazku prowadzi się w temperaturze 0–15°C, najkorzystniej w temperaturze 8–10°C.

Redukcję można prowadzić również w środowisku mieszaniny 96% alkoholu etylowego z benzenem lub z benzenem i metanolem.

Należy podkreślić, że przy prowadzeniu redukcji octanu androstenolonu w alkoholu etylowym, za pomocą NaBH₄ bez dodatku chlorku wapnia następuje hydroliza grupy estrowej przy C(3) a produkt reakcji zawiera zawsze znaczną domieszkę (30–50%) diolu. Natomiast w sposobie według wynalazku powstający w środowisku reakcyjnym borowodorek wapniowy posiada odczyn obojętny i nie wywołuje niepożądanego hydrolizy estru. Niepożądanego hydrolizy można uniknąć w dużym stopniu również przez zastosowanie metanolu jako rozpuszczalnika (nawet bez stosowania chlorku wapnia), jednak jak już wspomniano w roztworze metanolowym reakcja rozkładu borowodorku sodu jest bardzo intensywna i wówczas trzeba stosować duży nadmiar czynnika redukującego.

W sposobie według wynalazku otrzymuje się bar-

dzo czysty produkt z wydajnością prawie ilościową.

Zamiast chlorku wapniowego można również stosować inne sole metali ziem alkalicznych rozpuszczalne w alkoholu etylowym, np. chlorek magnezowy, jednakże w tych przypadkach nie uzyskuje się tak dobrych wyników, jak przy stosowaniu chlorku wapniowego.

Przykład I. W 50 ml gorącego 96% alkoholu etylowego rozpuszcza się 0,5 g chlorku wapnia oraz 5 g octanu androstenolonu. Roztwór ochładza się, mieszając, do temperatury 8°C i w odstępach co 10 minut dodaje borowodorek sodu w 3-ch kolejnych porcjach po 100 mg, utrzymując temperaturę dokładnie w granicach 8–10°C. Po dodaniu ostatniej porcji borowodorku roztwór miesza się jeszcze w tej samej temperaturze przez 60 minut, po czym dodaje roztwór 1 ml CH₃COOH w 5 ml metanolu. Produkt reakcji wytrąca się za pomocą gorącej wody (250 ml), a po ostygnięciu mieszaniny odsącza i przemywa wodą. Otrzymuje się 4,95–5,0 g 3-octanu 5-androstendiolu -3 β , 17 β , o temperaturze topnienia 147–149°C (bez korekty).

Przykład II. Postępuje się jak w przykładzie 1, z tą różnicą, że reakcję prowadzi się w mieszaninie 55 ml 96% alkoholu etylowego i 15 ml benzenu.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób redukcji grupy ketonowej octanu androstenolonu za pomocą borowodorku sodu w temperaturze do 10°C, w środowisku alkoholu, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności soli metali ziem alkalicznych, korzystnie chlorku wapniowego, tworzących podczas reakcji z borowodorkiem sodowym odpowiednie borowodorki metali ziem alkalicznych, w środowisku 96% alkoholu etylowego, ewentualnie w mieszaninie z benzenem lub z benzenem i metanolem.

