

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWAURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

61514

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 o, 25/02

Zgłoszono: 09.XI.1967 (P 123 832)

Pierwszeństwo: _____

MKP C 07 c,169/00

Opublikowano: 27.II.1971

UKD

Współtwórcy wynalazku: Romana Jaworska, Marian Kocór

Właściciel patentu: Jeleniogórskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”
Przedsiębiorstwo Państwowe, Jelenia Góra (Polska)Sposób wytwarzania pochodnych 3 β -hydroksy-4,6-dienów
sterydowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych 3 β -hydroksy-4,6-dienów sterydowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę acylową, R_2 oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową, alkilową o 1–10 atomach węgla lub acylową, R_3 oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylową wolną lub zestryfikowaną, ewentualnie R_2 i R_3 razem oznaczają atom tlenu; a R_4 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, przez odszczepienie bromowodoru z odpowiednich pochodnych 7-bromo-3 β -hydroksy-5-enów sterydowych.

Pochodne o wzorze ogólnym 1 stanowią ważne produkty pośrednie w syntezie biologicznie czynnych 4,6-dienów sterydowych, na przykład w syntezie 6-dehydroprogesteronu.

Znane sposoby odszczepiania bromowodoru z pochodnych 7-bromo-3 β -hydroksy-5-enów sterydowych, a zwłaszcza ich estrów, polegają na ogrzewaniu tych pochodnych, zwłaszcza w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, w ciągu 2–4 godzin ze związkami organicznymi o charakterze zasadowym, zwłaszcza z trzeciorzędowymi aminami, takimi jak dwuetyloanilina, α -pikolina, 2,6-lutydyna, skolidyna, chinaldyna i inne oraz/lub z węglanami metali alkalicznych ewentualnie w obecności rozpuszczalników organicznych. W tych warunkach reakcji powstaje mieszanina izomerów, a mianowicie obok pochodnych 3 β -hydroksy-4,6-dienów sterydowych tworzą się duże ilości pochodnych 3 β -hydroksy-5,7-dienów sterydowych, zazwyczaj z prze-

2

wagą tych drugich, przy czym ich wzajemny stosunek ilościowy zależy od rodzaju zastosowanego środka odszczepiającego bromowodór, a wydajność jednego z izomerów wynosi co najwyżej 65%. Niezależnie od zastosowanego środka odszczepiającego bromowodór wyodrębnianie pochodnej 3 β -hydroksy-4,6-dienu sterydowego z otrzymanej mieszaniny izomerów jest bardzo trudne z uwagi na jej znacznie lepszą rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych.

Według opisu patentowego (nr P 118066) odszczepienie bromowodoru z pochodnych 7-bromo-3 β -hydroksy-5-enów sterydowych za pomocą związków nieorganicznych o charakterze zasadowym w obecności aminy można przeprowadzić w sposób selektywny, prowadzący praktycznie wyłącznie do wytworzenia pochodnej 3 β -hydroksy-4,6-dienu sterydowego, stosując katalizator w postaci związków rtęci dwuwartościowej.

Obecnie stwierdzono, że pochodną 3 β -hydroksy-4,6-dienu sterydowego otrzymuje się w sposób selektywny z równie wysoką wydajnością, wynoszącą więcej niż 60% do około 90% zależnie od rodzaju podstawników, zwłaszcza podstawnika R_2 , przy wybitnym skróceniu czasu reakcji, jeżeli jako katalizatora zamiast związku rtęci dwuwartościowej zastosuje się związek rtęci jednowartościowej (Hg_2^{2+}).

Według wynalazku pochodną 7-bromo-3 β -hydroksy-5-enu sterydowego względnie jej eter lub ester o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4

mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom bromu, poddaje się działaniu związku nieorganicznego o charakterze zasadowym w obecności związku rtęci jednowartościowej i aminy organicznej. Reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej lub podwyższonej lecz niższej od temperatury 150°C, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego.

Jako związek nieorganiczny o charakterze zasadowym stosuje się tlenek, wodorotlenek lub sól obojętną metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych i słabego kwasu, albo też aminiak, wodorotlenek amonowy lub sól amonową słabego kwasu, taką jak węglan amonowy.

Jako związek rtęci jednowartościowej stosuje się halogenek rtęciawy. Jako aminę organiczną stosuje się trzeciorzędową aminę taką jak pirydyna, α -pikolina, symetryczna kolidyna i inne.

Jako obojętny rozpuszczalnik organiczny stosuje się rozpuszczalnik z grupy węglowodorów aromatycznych lub nasyconych łańcuchowych lub cyklicznych; mogą być również stosowane ketony, estry i etery alifatyczne. Szczególnie korzystne okazało się zastosowanie benzenu lub toluenu i prowadzenie reakcji w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

Czas reakcji jest krótszy niż w znanych metodach i wynosi około pół godziny w temperaturze bliskiej 100°C. Stwierdzono, że dłuższe ogrzewanie wytworzonego termolabilnego sterydu, zwłaszcza powyżej temperatury 120°C, prowadzi do częściowego rozkładu produktu i powstawania pochodnych trienowych.

Korzystne jest prowadzenie procesu w atmosferze gazu obojętnego, w szczególności azotu, w celu ochrony łatwo utleniających się produktów i substratów reakcji. Po oziębieniu mieszaniny poreakcyjnej oddziela się w znany sposób trzeciorzędową aminę i związki nieorganiczne, a produkt wyodrębnia się zazwyczaj przez odparowanie rozpuszczalnika i oczyszcza przez krystalizację.

Przykład I. 11,4 g benzoesu 7-bromocholesterylu stabilizowanego α -pikoliną rozpuszczono w 50 ml toluenu i dodano do ogrzanej do temperatury 110°C mieszaniny zawierającej 7,5 g bezwodnego węglanu sodowego i 0,1 g chlorku rtęciowego (kalomelu) w 200 ml toluenu. Mieszaninę ogrzano pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia w ciągu 15–20 minut intensywnie mieszając i przepuszczając przez nią strumień azotu. Następnie mieszaninę poreakcyjną oziębiono, odsączono sole nieorganiczne i przemyto osad kilkakrotnie toluenem.

Przesącz złączono z przemywkami i odparowano całkowicie rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 35–40°C. Do pozostałości dodano acetonu i po wymieszaniu pozostawiono roztwór w temperaturze –10°C do krystalizacji. Po odsączeniu wykrystalizowanego osadu, przemyciu acetonem i wysuszeniu otrzymano około 8,5 g benzoesu cholestadienu-4,6-olu-3 β o temperaturze topnienia 122–124°C i maximum absorpcji $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ przy λ 240 nm = 680, co stanowi 87% wydajności teoretycznej. Widmo absorpcji otrzymanego produ-

ktu w ultrafiolecie nie wykazało obecności domieszek benzoesu cholestadienu-5,7-olu-3 β .

Przykład II. 100 ml toluenu, 20 g bezwodnego octanu potasowego oraz 0,05 g chlorku rtęciowego (kalomelu) zmieszano, ogrzano do wrzenia i do wrzącej pod chłodnicą zwrotną mieszaniny wkroplono w ciągu 5 minut roztwór 7,12 g benzoesu 7-bromocholesterylu i 0,03 ml symetrycznej kolidyny w 15 ml toluenu. Kontynuowano mieszanie i ogrzewanie jeszcze przez 25 minut, następnie mieszaninę chłodzono do temperatury pokojowej i odsączono osad soli. Przesącz zagęszczono w wyparce próżniowej do oleistej pozostałości, dodano 10 ml acetonu i pozostawiono w lodówce w temperaturze –15°C w celu krystalizacji. Odsączone i przemyte zimnym acetonem kryształy pierwszego rzutu wysuszono w temperaturze pokojowej, przesącz zagęszczono do 1/3 objętości i ponownie wymrożono do krystalizacji drugiego rzutu.

Otrzymano łącznie w I i II rzucie 5,42 g surowego produktu o temperaturze topnienia 122–124°C i $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 750 przy λ max. 240. Wydajność 89,5%.

W podobny sposób jak w przykładzie I i II otrzymuje się 3 β -acetoksy-4,6-cholestadien, 3 β -benzoiloksy-4,6- β -sitostadien, 3 β -benzoiloksy-17 α -metylo-4,6-androstadien-17 β -ol oraz dwubenzoesan androstadien-4,6-diolu-3 β , 17 β .

Przykład III. Roztwór 2,55 g 3 β -acetoksy-7-bromo-5-androsten-17-onu w 10 ml toluenu wkroplono w ciągu 3 minut do wrzącej mieszaniny 15 g węglanu potasowego, 1,5 g chlorku rtęciowego i 0,76 g s-kolidyny w 50 ml toluenu w atmosferze azotu. Mieszaninę utrzymywano w stanie wrzenia i intensywnie mieszano zawartość kolby jeszcze w ciągu 35 minut, po czym ostudzono do temperatury pokojowej. Odsączono osad soli nieorganicznych i przemyto 3 $\times$ 10 ml benzenu. Połączone przesącze przepłukano dwukrotnie 5% kwasem solnym i wodą do reakcji obojętnej, a po wysuszeniu nad bezwodnym siarczanem sodowym odpędzono rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość krystalizowano z eteru etylowego. Otrzymano 1,54 g 3 β -acetoksy-4,6-androstadien-17-onu o temperaturze topnienia 145–147°C i $E_{238}^{1\%}$ = 21 900.

W podobny sposób otrzymuje się 3 β -acetoksy-4,6-androstadien-17-on, 3 β -acetoksy-4,6-pregnadien-20-on, trójoctan pregnadien-4,6-on-20-triolu-3 β , 17 α -21 oraz 3 β -acetoksy-17 α -hydroksypregnadien-4,6-on-20.

Zastrzeżenia patentowe

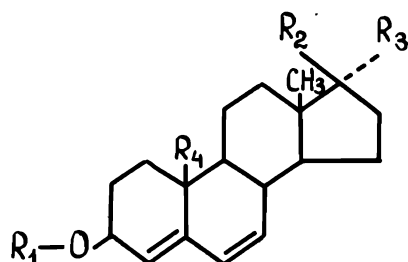
1. Sposób wytwarzania pochodnych 3 β -hydroksy-4,6-dienów sterydowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę acylową, R_2 oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową, alkilową o 1–10 atomach węgla lub acylową, R_3 oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylową wolną lub zestryfikowaną, ewentualnie R_2 i R_3 razem oznaczają atom tlenu, a R_4 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, przez odszczepienie bromowodoru z pochodnej 7-bromo-3 β -hydroksy-5-enu sterydowego lub jej eteru lub estru o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają podane wyżej znaczenie, a X oznacza

atom bromu, na drodze ogrzewania ze związkiem nieorganicznym o charakterze zasadowym i z trzeciorzędową aminą organiczną, **znamienny tym**, że odszczepienie bromowodoru prowadzi się w obecności związku rtęci jednowartościowej w temperaturze pokojowej lub podwyższonej nie wyższej jednak od 150°C, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, w środowisku obojętnego dla reakcji rozpuszczalnika organicznego, a następnie w znany sposób oddziela się z mieszaniny rea-

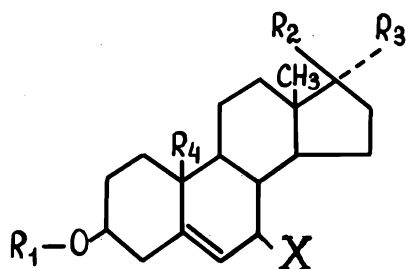
kcyjnej związki nieorganiczne i aminę organiczną i wyodrębnia i oczyszcza produkt.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek rtęci jednowartościowej stosuje się halogenek rtęciawy.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako obojętny dla reakcji rozpuszczalnik organiczny stosuje się węglowodór aromatyczny, nasycony łańcuchowy lub cykliczny lub keton, ester i eter alifatyczny.



Wzór 1



Wzór 2