



Patent dodatkowy
do patentu

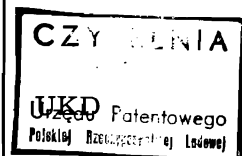
Zgłoszono: 20.XII.1966 (P 118 066)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 27.II.1971

Kl. 12 o, 25/02

MKP C 07 c, 169/00



Współtwórcy wynalazku: Romana Jaworska, Marian Kocór

Właściciel patentu: Jeleniogórskie Zakłady Farmaceutyczne „Polf”,
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, s-kolidyna, 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 sterydo-

2

wych, zazwyczaj z przewagą 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 wyodrębianie 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.

Stwierdzono, że odszczepienie bromowodoru z pochodnych 7-bromo-3 β -hydroksy-5-enów sterydowych za pomocą związków nieorganicznych o charakterze zasadowym i w obecności aminy trzeciorzędowej można przeprowadzić w sposób selektywny, prowadzący praktycznie wyłącznie do wytworzenia pochodnej 3 β -hydroksy-4,6-dienu sterydowego, jeżeli w procesie zastosuje się katalizator w postaci związków rtęci dwuwartościowej.

Otrzymuje się wówczas pochodną 3 β -hydroksy-4,6-dienu sterydowego z wysoką wydajnością wynoszącą więcej niż 60% do około 90% zależnie od rodzaju podstawników, zwłaszcza podstawnika R_2 , przy wybitnym skróceniu czasu reakcji.

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 dwuwartościowej 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 amoniak, wodorotlenek amonowy lub sól amonową słabego kwasu, taką jak węglan amonowy.

Jako związek rtęci dwuwartościowej stosuje się tlenek lub halogenek rtęciowy. 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 w 200 ml toluenu. Mieszaninę ogrzewano 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. Z połączonych przesączy 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 osadu, przemyciu acetonem i wysuszeniu otrzymano 8,5 g benzoesu cholestadienu 4,6-olu-3 β o temperaturze topnienia 122–124°C i maximum absorpcji przy λ 240 $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 680 nm, co stanowi 87% wydajności. Widmo absorpcji otrzymanego produktu w UV nie wykazało obecności domieszek benzoesu cholestadienu -5,7-olu-3 β .

Przykład II. Toluenowy roztwór benzoesu 7-bromo-17 α -metyloandrostendiolu, otrzymany przez

bromowanie allylowe 7,3 g benzoesu metyloandrostendiolu, wkropiono w ciągu 3 minut do wrzącej mieszaniny 15 g węglanu sodowego bezwodnego, 0,05 g chlorku rtęciowego (sublimatu) i 0,5 ml α -pikoliny w 100 ml toluenu. Mieszaninę ogrzano pod chłodnicą zwrotną przy silnym mieszaniu w atmosferze azotu w ciągu 30 minut, po czym schłodzono do temperatury pokojowej i odsączono sole nieorganiczne. Osad przemyto dwukrotnie po 30 ml toluenu, a przesącz wraz z przemysłkami zagęszczono w cienkowarstwowej wyparce próżniowej Rotavapor do oleistej pozostałości, którą rozpuszczono w 30 ml acetonu. Po wymrożeniu roztworu w lodówce w temperaturze –5°C w ciągu 24 godzin wykrystalizowany osad odsączono, przemyto zimnym acetonem i wysuszono. Otrzymano 3,95 g 3 β -benzoesu 17 α -metyloandrostadienu-4,6-diolu-3,17 o temperaturze topnienia 154–156°C, co stanowi 83% wydajności w stosunku do benzoesu 7-bromo-17 α -metyloandrostendiolu (54% wydajności w stosunku do benzoesu metyloandrostendiolu). Widmo otrzymanego związku w ultrafiolecie wykazuje wyłączną obecność sprzężonego układu podwójnych wiązań w pozycjach -4,6.

Po rekrystalizacji z acetonu otrzymano 3,3 g czystego związku o temperaturze topnienia 158–160°C i $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ przy λ 233 nm = 772.

Przykład III. Do wrzącej mieszaniny 100 ml toluenu, 7,5 g bezwodnego węglanu sodowego, 2,05 g chlorku rtęciowego (sublimatu) i 4 ml symetrycznej kolidyny wkropiono w ciągu 5 minut toluenowy roztwór octanu 7-bromoandrostenolonu, otrzymany przez allylowe bromowanie 2,95 g octanu androstenolu. Mieszaninę ogrzewano następnie pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu w ciągu 25 minut, utrzymując przez cały czas reakcji silne mieszanie substratów. Po oziębieniu odsączono i przemyto sole nieorganiczne, a przesącz wraz z przemysłkami przemyto 5% roztworem kwasu solnego i potem wodą do reakcji obojętnej. Roztwór wysuszono nad bezwodnym siarczanem sodowym i zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem do oleistej pozostałości.

Pozostałość tę rozpuszczono w 30 ml acetonu i wstawiono do lodówki na okres 48 godzin w temperaturze –5°C. Wykrystalizowany osad odsączono i przemyto zimnym metanolem, a następnie wysuszono. Otrzymano 13 g octanu androstadienu-4,6-olu-3 β -onu-17 o temperaturze topnienia 142–145°C. Widmo w ultrafiolecie wykazywało maximum absorpcji w zakresie 232, 238 i 248 nm, charakterystycznym dla 17,4,6-dienów.

$$E_{1\text{ cm}}^{1\%} \text{ przy } \lambda 238 = 740$$

Wydajność 44% w stosunku do octanu androstenolonu (około 68% w stosunku do octanu 7-bromoandrostenolonu).

Przykład IV. Do wrzącej zawiesiny 15 g bezwodnego węglanu sodowego i 0,05 g chlorku rtęciowego w toluenie dodano 1 kroplę s-kolidyny i wkropiono w ciągu 5 minut roztwór 3,57 g (6,25 milimoli) benzoesu 7-bromocholesterylu w 10 ml toluenu. Mieszaninę utrzymywano w temperaturze wrzenia w ciągu 30 minut, po czym ochłodzono do

temperatury pokojowej. Osad soli nieorganicznych odsączono i przemyto 2×10 ml benzenu, a przesącz zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Do olejistej pozostałości dodano 15 ml acetonu i mieszaninę pozostawiono w lodówce w temperaturze -15°C na przeciąg 2 dni.

Wytrącony osad odsączono i przemyto oziębionym acetonem. Przesącz zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości 10 ml i pozostawiono w lodówce w temperaturze -15°C na przeciąg dalszych 2 dni do krystalizacji drugiego rzutu. Obydwa rzuty wysuszone w eksykatorze próżniowym wykazywały tę samą temperaturę topnienia $122\text{--}124^{\circ}\text{C}$. Otrzymano łącznie 2,93 g 3 β -benzoiloksy-4,6-cholestadienu, którego widmo w ultrafiolecie wykazywało tylko jedno wysokie maksimum absorpcji przy λ 240 nm. Wydajność czystego produktu po krystalizacji z eteru naftowego wynosiła 2,81 g (92,3% wydajności teoretycznej). Temperatura topnienia $125\text{--}126^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -92^{\circ}\text{C}$, $E_{240} = -38\ 000$.

Przykład V. Analogicznie jak w przykładzie IV z 3,18 g (6,25 milimoli) octanu 7-bromocholesterylu otrzymano 2,6 g surowego 3 β -acetoksy-4,6-cholestadienu o temperaturze topnienia $72\text{--}74^{\circ}\text{C}$. Po krystalizacji z acetonu otrzymano 2,38 g (89,5%) czystego produktu o temperaturze topnienia $76\text{--}77^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -63^{\circ}\text{C}$, λ maks 232, 239, 248 nm, $E_{239} = 25\ 300$.

Przykład VI. Analogicznie jak w przykładzie IV z 6,25 milimoli benzoenu 7-bromo- β -sitosterylu otrzymano 3,05 g surowego 3 β -benzoiloksy-4,6- β -sitostadienu o temperaturze topnienia $100\text{--}102^{\circ}\text{C}$, którego widmo w ultrafiolecie wykazywało jedno wysokie maksimum absorpcji przy $\lambda = 240$ nm przy $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 700$ i całkowity brak absorpcji charakterystycznej dla sprzężonego układu 5,7-dienów. Po krystalizacji z acetonu uzyskano 2,48 g (75,6%) czystego produktu o temperaturze topnienia $101\text{--}102^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -90^{\circ}$, $E_{240} = 36\ 000$.

Przykład VII. Analogicznie jak w przykładzie IV z 3,04 g (6,25 milimoli) 3 β -benzoiloksy-17 β -hydroksy-17 α -metylo-7-bromoandrostenu-5 otrzymano 2,32 g 3 β -benzoiloksy-17 α -metylo-4,6-androstadien-17 β -olu o temperaturze topnienia $155\text{--}157^{\circ}\text{C}$. Po krystalizacji z acetonu uzyskano 1,92 g (76,1%) czystego produktu o temperaturze topnienia $158,5\text{--}160^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -87,2^{\circ}$, $E_{240} = 31\ 800$.

Przykład VIII. Roztwór 2,55 g (6,25 milimoli) 3 β -acetoksy-7-bromo-5-androsten-17-onu w 10 ml toluenu wkroplono w ciągu 5 minut do wrzącej mieszaniny 15 g węglanu sodowego, 1,7 g chlorku rtęciowego i 0,76 g s-kolidyny w 50 ml toluenu w atmosferze azotu. Po wkropleniu bromopochodnej kontynuowano ogrzewanie jeszcze w ciągu 55 minut, po czym mieszaninę oziębiono do temperatury pokojowej. Osad soli nieorganicznych odsączono i przemyto 2×10 ml benzenu. Połączone przesącze przepłukano dwukrotnie 5% kwasem solnym i następnie wodą do reakcji obojętnej, a po osuszeniu bezwodnym siarczanem magnezowym odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem.

Oleistą pozostałość przekrystalizowano z eteru etylowego w temperaturze -15°C . Po odsączeniu

pierwszego rzutu przesącz zagęszczono do połowy objętości i wymrożono w lodówce w temperaturze -15°C w ciągu dwóch dni. Łącznie otrzymano 1,65 g produktu o temperaturze topnienia $142\text{--}145^{\circ}\text{C}$.

Widmo w ultrafiolecie wykazało obecność wysokiego maksimum absorpcji przy λ 238 nm i przecięcia przy λ 232 i 249 nm oraz całkowity brak absorpcji charakterystycznej dla sprzężonego układu 5,7-dienu. Po krystalizacji z eteru etylowego otrzymano 1,4 g (68,4%) czystego chromatograficznie 3 β -acetoksy-4,6-androstadien-17-onu o temperaturze topnienia $148\text{--}149^{\circ}\text{C}$, $E_{238} = 24\ 400$, przecięcia przy 232 i 249 nm.

Przykład IX. Analogicznie jak w przykładzie VIII z 2,74 g (6,25 milimoli) 3 β -acetoksy-7-bromopregnen-5-onu-20 otrzymano 1,6 g 3 β -acetoksy-4,6-pregnadien-20-onu o temperaturze topnienia $126\text{--}130^{\circ}\text{C}$. Widmo w ultrafiolecie wykazało charakterystyczne maksimum absorpcji przy λ 239 nm i przecięcia przy λ 232 i 249 nm oraz całkowity brak absorpcji charakterystycznej dla układu 5,7-dienu. Po krystalizacji z eteru etylowego otrzymano 1,41 g (62%) 3 β -acetoksy-4,6-pregnadien-20-onu o temperaturze topnienia $128\text{--}130^{\circ}\text{C}$, $E_{239} = 16\ 800$.

W analogiczny sposób otrzymano trójoctan pregnadien-4,6-on-20-triolu-3 β , 17 α , 21.

Przykład X. Analogicznie jak w przykładzie IV z 1,45 g (2,5 milimoli) dwubenzoesanu 7-bromoandrostenu-5-diolu-3 β , 17 β otrzymano 0,88 g (1,77 milimoli) dwu-benzoesanu androstadien-4,6-diolu-3 β , 17 β , o temperaturze topnienia $196\text{--}201^{\circ}\text{C}$, co odpowiada wydajności 71%. Po zmydleniu otrzymano androstadien-4,6-diol-3 β , 17 β o temperaturze topnienia $189\text{--}191^{\circ}\text{C}$ i widmie w ultrafiolecie charakterystycznym dla układu 4,6-dienu ($E_{232} = 21\ 500$, $E_{238} = 23\ 800$, $E_{249} = 14\ 900$).

Przykład XI. Analogicznie jak w przykładzie IX z 3 β -acetoksy-17 α -hydroksy-7-bromopregnen-5-onu-20 otrzymano 3 β -acetoksy-17 α -hydroksypregnadien-4,6-on-20 w temperaturze topnienia $146\text{--}150^{\circ}\text{C}$ i widmie absorpcji w ultrafiolecie charakterystycznym dla układu 4,6-dienu ($E_{232} = 34\ 500$, $E_{240} = 35\ 900$, $E_{248} = 23\ 700$).

Przykład XII. Benzoestan cholestadien-4,6-olu-3 β otrzymano sposobem analogicznym jak w przykładzie IV, z tym, że reakcję prowadzono we wrzącym ksylenu zamiast w toluenie i użyto 20 g bezwodnego węglanu amonowego. Otrzymano produkt o temperaturze topnienia $120\text{--}124^{\circ}\text{C}$ i $E_{240} = 36\ 900$ z wydajnością 81,2%.

Przykład XIII. Benzoestan cholestadien-4,6-olu-3 β otrzymano sposobem analogicznym jak podano w przykładzie IV, z tym, że reakcję prowadzono we wrzącym benzenie zamiast w toluenie i użyto 22 g bezwodnego węglanu potasowego. Otrzymano produkt o temperaturze topnienia $122\text{--}124,5^{\circ}\text{C}$ i $E_{240} = 37\ 200$ z wydajnością 89,1%.

Przykład XIV. Mieszaninę 5,0 g tlenku rtęciowego w 50 ml toluenu podgrzano do wrzenia w atmosferze azotu i wkroplono do niej w ciągu 5 minut roztwór 3,56 g (6,25 milimoli) benzoenu 7-bromocholesterylu. Utrzymywano zawartość kolby we wrzeniu w ciągu 30 minut, następnie mieszaninę oziębiono do temperatury pokojowej, odsą-

czono osad związków rtęci, a przesącz zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem do oleistej pozostałości. Olej rozpuszczono w 15 ml acetonu i poddano krystalizacji w warunkach opisanych powyżej. Otrzymano łącznie w I i II rzucie 1,65 g benzoesu $\Delta^{4,6}$ -cholestadienu o temperaturze topnienia 118–120°C, λ_{max} 240 nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}} = 710$). Brak absorpcji w zakresie 272, 282 i 294 nm charakterystycznej dla izomeru $\Delta^{5,7}$,

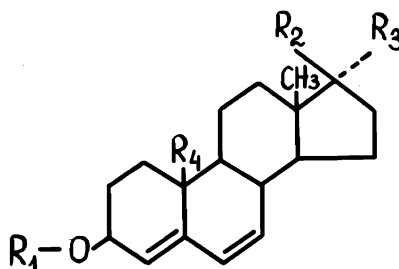
Zastrzeżenia patentowe

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

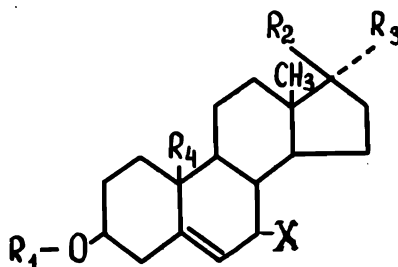
eteru lub estru o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają podane wyżej znaczenie, a X oznacza atom bromu, na drodze ogrzewania ze związkiem nieorganicznym o charakterze zasadowym i z trzeciorzędową aminą organiczną, **znamienny tym**, że odszczepienie bromowodoru prowadzi się w obecności związku rtęci dwuwartościowej 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 reakcyjnej związki nieorganiczne i aminę organiczną, i wyodrębnia i oczyszcza produkt.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek rtęci dwuwartościowej stosuje się tlenek lub halogenek rtęciowy.

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