



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 14.XII.1966 (P 117 955)

Pierwszeństwo: 27.I.1966 Niemiecka
Republika
Federalna

Opublikowano: 30.V.1970

Kl. 12 o, 25/05

MKP C 07 c 169/34

UKD

Właściciel patentu: Schering Aktiengesellschaft, Berlin Zachodni, Berg-
kamen (Niemiecka Republika Federalna)

Sposób wytwarzania ketoaldehdydów sterydowych

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania ketoaldehdydów sterydowych posiadających w cząsteczce obok grupy aldehydowej co najmniej jedną grupę ketonową, o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają wodór lub najkorzystniej niższą grupę alkilową lub acylową lub razem grupę alkilenową, a wodór przy węglu w położeniu 5 jak i grupa aldehydowa przy węglu w położeniu 20 mogą posiadać konfigurację α lub β .

Sposobem według wynalazku związku o wzorze 1 wytwarza się przez reakcję związku o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, z karbonylodwuimidazolem w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, a następnie grupę karboksyloimidazolidową w położeniu 20 sterydu redukuje się selektywnie do grupy aldehydowej za pomocą związku o wzorze $LiAl/XO_3H$, gdzie X oznacza prostą lub rozgałęzioną resztę alkilową posiadającą 1–6 atomów węgla czyli wodorku litowo-trójk-(III rz. alkoksy)-glinowego, korzystnie wodorku litowo-trójk-(III rz.-butoksy)-glinowego, po czym, zależnie od potrzeby, poddaje się znanymi sposobami zmydleniu reszty acyloksylowej, względnie odszczepieniu reszty eterowej lub alkilenowej, lub też wolne grupy hydroksylowe poddaje się acylowaniu lub eteryfikacji.

W efekcie sposób według wynalazku podaje metodę selektywnej redukcji ketokwasu sterydowego do aldehydoketonu sterydowego, który z uwagi na reaktywność grupy aldehydowej stanowi wartości-

wy produkt pośredni w wytwarzaniu aktywnych hormonów sterydowych.

Spokojny przebieg powyższej reakcji jest zaskakujący, ponieważ wiadomo, że normalnie stosowany środek redukujący, wodorek litowo-glinowy, powoduje redukcję grupy ketonowej jak i odszczepienie grupy estrowej.

W celu przeprowadzenia sposobu według wynalazku ketokwas sterydowy rozpuszcza się w obojętnym rozpuszczalniku i za pomocą karbonylodwuimidazolu przeprowadza się w znany sposób w odpowiedni karboksyloimidazolid sterydu. Również środek redukujący najkorzystniej wprowadza się do mieszaniny reakcyjnej w postaci roztworu w obojętnym rozpuszczalniku. Reakcję prowadzi się najlepiej w warunkach beztlenowych, na przykład w atmosferze gazu obojętnego takiego jak argon lub azot. Temperatura reakcji wynosi około 20°C (temperatura pokojowa), co jednak nie wyklucza możliwości, że w określonych przypadkach reakcję prowadzi się zarówno w temperaturach wyższych lub niższych od temperatury pokojowej. Jako rozpuszczalniki wchodzi w rachubę te, które nie reagują z żadnym ze stosowanych zgodnie z wy nazkiem substratów, ani z żadnym z produktów reakcji, na przykład czterohydrofuran, chloroform, chlorek metylenu lub etylenu, dioksan, benzen i inne.

Jeżeli ketokwas sterydowy, stosowany jako produkt wyjściowy, zawiera dodatkowo jedną lub wię-

cej grup hydroksylowych, należy je zabezpieczyć przed reakcją z karbonylodwuimidazolem. Jako grupy zabezpieczające wchodzi w rachubę w szczególności grupy estrowa, eterowa i alkilenoksylova.

Reakcje estryfikacji lub eteryfikacji wolnych grup hydroksylowych względnie zmydlanie grup acyloksylowych czy odszczepiania grup eterowych prowadzi się znanymi sposobami.

Produkty otrzymane sposobem według wynalazku wykazują same korzystne działanie farmakologiczne lub też stanowią produkty pośrednie do wytwarzania substancji czynnych o różnorodnej aktywności hormonalnej. Produkty wytworzone sposobem według wynalazku w szczególności nadają się jako produkty pośrednie do wytwarzania bardzo aktywnych hormonów metamorfozy owadów jak na przykład „Ectyson”.

Przykład. 1,9 g kwasu 2 β , 3 β dwuacetoksy-5 β -pregnen-7-on-6-karboksylowego-20 w 38 ml suchego czterohydrofuranu ogrzewa się przez 20 minut pod chłodnicą zwrotną z 10 g karbonylodwuimidazolu. Roztwór wylewa się następnie do wody z lodem, zakwasza kwasem solnym i nasycza chlorkiem sodowym. Wytrącony imidazolid sterydu odsącza się i suszy. Wydajność wynosi 2,012 g.

2 g tak otrzymanego imidazolidu rozpuszcza się w 40 ml czterohydrofuranu i miesza przez 1 godzinę w temperaturze pokojowej w 2 g wodoru litowo-trój-(III rz.-butoksy)-glinowego. Następnie mieszaninę wylewa się do wody z lodem, zakwasza kwasem solnym, buforuje octanem sodowym i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika, chromatografii na żelu krzemionkowym i przekrystalizowaniu z mieszaniny heksanu z acetonem, otrzymuje się 1,02 g 2 β , 3 β -dwuacetoksy-20-formylo-5 β -pregnen-7-onu-6, którego temperatura topnienia wynosi 200–202°C.

Stosowany jako produkt wyjściowy kwas 2 β , 3 β -dwuacetoksy-5 β -pregnen-7-on-6-karboksylowy-20 otrzymano w następujący sposób:

Do roztworu 331 g estru metylowego kwasu 3,3-etylenodwuoksy-pregnen-5-karboksylowego-20 [K. Morita, C. A. 54, 4679(60)] w 3300 ml chlorku metylenu, po dodaniu 80 g octanu potasu i 166 g siarczianu sodowego i ochłodzeniu lodem, wkrapla się 275 ml 40% kwasu nadoctowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się przez 2 godziny w 22°C, zadaje wodą i rozcieńcza chlorkiem metylenu. Oddzieloną fazę organiczną przemywa się roztworem węglanu sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią. Uzyskaną tą drogą mieszaninę epoksydów rozpuszcza się w 2500 ml czterohydrofuranu, zadaje 690 ml 3 n kwasu nadchlorowego i ogrzewa przez 3,5 godziny pod chłodnicą zwrotną. Do roztworu dodaje się teraz 30 l wody z lodem, zobojętnia i wytrącony dwuketon odsącza, przemywa i suszy.

Ester metylowy kwasu 5 α -pregnandiono-3,6-karboksylowego-20 krystalizuje się z octanem etylu. Jego temperatura topnienia wynosi 212–214°C.

Do roztworu 37,4 g estru metylowego kwasu 5 α -pregnandiono-3,6-karboksylowego-20 w 800 ml czterohydrofuranu po ochłodzeniu lodem wkrapla się roztwór 5,33 ml bromu i 4,9 octanu potasu w 50 ml kwasu octowego lodowatego. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się wody z lodem zawierającej

octan sodowy i wytrącony ester metylowy kwasu 2 α -bromo-5 α -pregnandiono-3,6-karboksylowego-20, odsącza się i krystalizuje z metanolu.

Temperatura topnienia 161–162°C (z rozkładem).

28 g estru metylowego kwasu 2 α -bromo-5 α -pregnandiono-3,6-karboksylowego-20 w 240 ml czterohydrofuranu poddaje się redukcji w temperaturze 0–5°C, roztworem 33,8 g wodoru litowo-trój-(III rz. butoksy)-glinowego w 160 ml czterohydrofuranu. Następnie dodaje się zakwaszonej kwasem siarkowym wody z lodem, odsącza się wytrącony osad i przekrystalizowuje z octanem etylu. Uzyskany w ten sposób ester metylowy kwasu 2 α -bromo-5 α -pregnanol-3 β -on-6-karboksylowego-20 ma temperaturę topnienia 211–212°C.

19,4 g estru metylowego kwasu 2 α -bromo-5 α -pregnanol-3 β -on-6-karboksylowego-20 pozostawia się na 20 godzin w temperaturze pokojowej w 80 ml pirydyny i 40 ml bezwodnika octowego, a następnie roztwór wylewa się do wody z lodem. Wytrącony osad odsącza się i krystalizuje z mieszaniny heksanu z acetonem. Tak otrzymany ester metylowy kwasu 3 β -acetoksy-5 α -pregnanono-6-karboksylowego-20 topi się w temperaturze 196–197°C.

81,2 g estru metylowego kwasu 3 β -acetoksy-5 α -pregnanono-6-karboksylowego-20 ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 20 godzin w 800 ml lodowatego kwasu octowego z 16,2 ml wody i 50 g octanu srebrowego. Osad odsącza się a przesącz wylewa do wody z lodem. Wytrącony produkt reakcji odsącza się, przemywa do reakcji obojętnej i suszy. Po przekrystalizowaniu z metanolu otrzymuje się 58,6 g estru metylowego kwasu 2 β , 3 β -dwuacetoksy-pregnanono-6-karboksylowego-20 jako mieszaninę 5-H izomerów. 29,3 g powyższej mieszaniny izomerów rozpuszcza się w 500 ml lodowatego kwasu octowego, wprowadza kroplami 3,3 g bromu w 50 ml kwasu octowego i roztwór miesza się przez 2 godziny w temperaturze 50°C. Następnie roztwór wylewa się do wody z lodem zawierającej octan potasu i wytrącony osad odsącza się, przemywa do reakcji obojętnej i suszy. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu z heksanem otrzymuje się 28,5 g estru metylowego kwasu 7 α -bromo-2 β , 3 β -dwuacetoksy-5 α -pregnanono-6-karboksylowego-20. Temperatura topnienia 152–153°C.

38 g estru metylowego kwasu 7 α -bromo-2 β , 3 β -dwuacetoksy-5 α -pregnanono-6-karboksylowego-20 w 380 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się do temperatury 120–125°C przez 4,5 godziny w atmosferze azotu z 10,3 g węglanu litowego i 6,2 g bromku litowego. Nierozpuszczone sole litowe odsącza się, a przesącz wylewa do wody z lodem. Wytrącony produkt reakcji odsącza się, suszy i poddaje rozdzielowi chromatograficznemu na kolumnie z żelem krzemionkowym. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny eteru izopropylowego z chlorkiem metylenu, otrzymuje się 15,7 g estru metylowego kwasu 2 β , 3 β -dwuacetoksy-5 α -pregnen-7-on-6-karboksylowego-20. Temperatura topnienia 195–196°C, UV: $\epsilon_{248} = 12800$.

10 g estru metylowego kwasu 2 β , 3 β -dwuacetoksy-5 α -pregnen-7-on-6-karboksylowego-20 w 100 ml lutydyny ogrzewa się przez 2 godziny pod chłodnicą zwrotną z 12 g bezwodnego jodku litowego.

Następnie wytrąca się osad dodatkiem wody z lodem i mieszaninę zakwasza się kwasem solnym i nasycza chlorkiem sodowym. Wytrącony produkt reakcji odsącza się, rozpuszcza w chlorku metylenu i dwukrotnie oczyszcza chromatograficznie na kolumnie z żelom krzemionkowym. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu z heksanem otrzymuje się kwas 2β , 3β -dwuacetoxy- 5β -pregnen-7-ono-karboksylowego-20. Temperatura topnienia $245-247^{\circ}\text{C}$. UV: $\epsilon_{246} = 14800$.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania ketoaldehydów sterydowych posiadających w cząsteczce obok grupy aldehydowej, co najmniej jedną grupę ketonową, o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają wodór lub korzystnie niższą grupę alkilową lub acylową lub razem oznaczają grupę alkilenową, a wodór w położeniu 5 jak i grupa aldehydowa w położeniu 20 mogą posiadać konfigurację α lub β , **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1

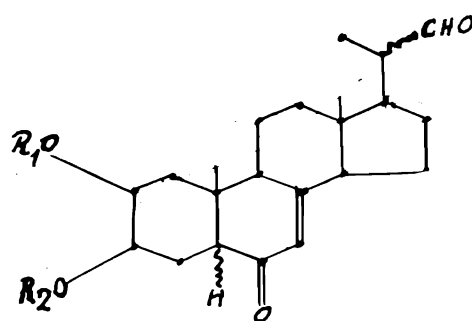
i R_2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z karbonylodwuimidazolem w obecności obojętnego rozpuszczalnika, a następnie grupę karboksyloimidazolidową w położeniu 20 sterydu redukuje się selektywnie do grupy aldehydowej za pomocą związku o wzorze $\text{LiAl}/\text{XO}/_3\text{H}$, w którym X oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1-6 atomów węgla, po czym zależnie od potrzeby poddaje się znanymi sposobami zmydleniu reszty acyloksylowej względnie odszczepieniu reszty eterowej lub alkilenowej, lub też wolne grupy hydroksylowe aceluje się lub eteryfikuje.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek redukujący stosuje się $\text{LiAl}-(\text{III rz. butyl-O})_3\text{H}$.

3. Sposób według zastrz. 1-2, **znamienny tym**, że redukcję prowadzi się w temperaturze zbliżonej do temperatury pokojowej.

4. Sposób według zastrz. 1-3, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w warunkach beztlenowych, najkorzystniej w atmosferze gazu obojętnego takiego jak azot lub argon.

Wzór 1



Wzór 2

