



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

57931

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 o, 25/04

Zgłoszono: 20.V.1966 (P 114 670)

Pierwszeństwo:

MKP C 07 c 169/0

Opublikowano: 30.VIII.1969

UKD

Twórca wynalazku: dr Przemysław Lenkowski

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

Sposób wytwarzania 19-nortestosteronu i jego estrów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 19-nortestosteronu i jego estrów. Do grupy 19-norsterydów, której jednym z przedstawicieli jest 19-nortestosteron, należą cenne leki, jak hormony rujotwórcze, szereg substancji o wysokiej 5 czynności gestagennej stosowanych obecnie szeroko jako doustne środki antykoncepcyjne oraz sterydowe leki wzmagające anabolizm białek. Wśród tych ostatnich estry 19-nortestosteronu wyróżniają się dużą aktywnością.

Znane są metody wytwarzania wymienionych związków. Szczególnego znaczenia obecnie nabierają zwłaszcza metody polegające na funkcjonalizacji węgla C19 w cząsteczce sterydowej. Funkcjonalizacja taka polega na różnego rodzaju reakcjach, w które wprowadza się mało aktywną grupę metylową zawierającą węgiel C19, przy czym reakcje te przebiegają najłatwiej przy odpowiednim naświetleniu (reakcje fotochemiczne) i zachodzą przy udziale podstawników znajdujących się w położeniu γ do angularnej grupy metylowej, a więc np. w położeniu 2,4 lub 6.

Jednym z najbardziej wydajnych sposobów funkcjonalizacji węgla C19 w cząsteczce sterydowej jest zamknięcie pierścienia tlenkowego pomiędzy grupą metylową znajdującą się przy węglu C10, a grupą wodorotlenową znajdującą się w położeniu 6 β . Substancjami wyjściowymi do tej reakcji są najczęściej halogenohydryny sterydowe, powstające przez przyłączenie kwasu podhalogena-

2

wego do podwójnego wiązania 5—6 sterydu. Dogodną metodą wytwarzania tych halogenohydrin podaje opis patentowy nr 52 714. Przedmiotem licznych publikacji w piśmiennictwie chemicznym oraz patentów są również metody otrzymywania sterydowych 6 β ,19-tlenków z halogenohydrin sterydowych, a także dalsza przeróbka 6 β ,19-tlenków sterydowych prowadząca do 19-norsterydów.

Sposób będący przedmiotem wynalazku dotyczy otrzymywania 19-nortestosteronu i jego estrów, z 6 β ,19-tlenków sterydowych na drodze wielostopniowej syntezy. Związki pośrednie otrzymywane w kolejnych etapach tej syntezy są nowe i nie opisywane dotąd w piśmiennictwie chemicznym. Sposób ten jest szczególnie dogodny do realizacji w skali przemysłowej ze względu na łatwość przeprowadzania poszczególnych faz syntezy oraz bardzo dobre wydajności.

Sposób według wynalazku obrazuje schemat podany na rysunku. W występujących w nim wzorach X oznacza atom chloru lub bromu, a R oznacza rodnik alkilowy o ilości węgli równej lub większej od 4, aryl, aralkil lub cykloalkil.

W sposobie według wynalazku 3 β -acetoksy-5 α -halogeno-6 β ,19-oksido-androstanon-17 o wzorze 1 poddaje się selektywnej redukcji za pomocą borowodoru sodowego, potasowego lub wapniowego. Najkorzystniej stosuje się przy tym borowodorek sodowy lub potasowy w alkoholowym roztworze chlorku wapniowego. W tych warunkach reduk-

cja przebiega prawie ilościowo, gdyż nie zostają naruszone inne grupy funkcyjne w cząsteczce mogące ulec niepożądaną redukcji lub hydrolizie, jak pierścien tlenkowy, halogen lub grupa estrowa.

Utworzoną grupę wodorotlenową przy węglu C 17 w związku o wzorze 2 zabezpiecza się przez estryfikację za pomocą bezwodników lub chlorowco-bezwodników monokarboksylowych kwasów alifatycznych o ilości węgla równej lub większej od 4 lub też za pomocą monokarboksylowych kwasów posiadających pierścień aromatyczny lub alicykliczny, takich, jak kwas benzoowy, sześciohydrobenzoowy, cykloheksylopropionowy, fenylopropionowy itp. W otrzymanym dwuestrze o wzorze 3, poddaje się wybiórczej hydrolizie jedną z grup estrowych, mianowicie grupę acetoksyłową w pozycji 3 β , otrzymując monoester o wzorze 4.

Produkt ten daje się łatwo utlenić odczynnikiem Jones'a, przy czym, zależnie od warunków tej reakcji (przede wszystkim zależnie od temperatury), otrzymuje się bądź produkt o wzorze 5 zawierający halogen w pozycji 5 α , bądź produkt o wzorze 6 pozbawiony halogenu, bądź też mieszaninę obu tych produktów. W razie więc potrzeby przeprowadza się dodatkowe odhalogowanie produktu o wzorze 5 lub mieszaniny o wzorze 5 i 6, uzyskując ostatecznie czysty Δ^4 -3-keton o wzorze 6.

Następną reakcją jest redukcyjne otworzenie pierścienia tlenkowego w związku o wzorze 6, które przeprowadza się za pomocą zaaktywowanego pyłu cynkowego. W odróżnieniu od znanych sposobów przeprowadzania tej reakcji prowadzących od razu do związku o wzorze 8, w sposobie według wynalazku stosuje się dwustopniowe przejście poprzez enol o wzorze 7. Stwierdzono bowiem, że forma enolowa Δ^4 -3-ketonu sterydowego o przypuszczalnej budowie oznaczonej na schemacie wzorem 7 jest pierwszym i łatwo tworzącym się produktem redukcji pierścienia tlenkowego 6 β .19. Powstaje ona szybko i z bardzo dobrą wydajnością, a dopiero podczas wielogodzinnego kontynuowania reakcji przekształca się stopniowo w trwalszą odmianę ketonową o wzorze 8. Tworzą się jednak przy tym dalsze produkty uboczne zmniejszające wydajność. Jeśli redukcję związku o wzorze 6 prowadzi się za pomocą pyłu cynkowego aktywowanego rtęcią (amalgamatu cynkowego) w alkoholu alifatycznym o 1—4 atomach węgla, enol o wzorze 7 można otrzymać w stanie czystym, jednak wydajność nie jest wówczas zadowalająca, ponieważ powstają produkty uboczne. Z tego względu w sposobie według wynalazku zastosowano do tej redukcji pył cynkowy zaaktywowany chlorkiem cynawym. Zastosowanie tego nowego sposobu aktywacji cynku, sposobu bezpieczniejszego niż stosowanie związków rtęci, zwłaszcza w skali przemysłowej, umożliwia skrócenie czasu redukcji do około 10 minut i uzyskanie enolu o wzorze 7 zawierającego jedynie ślady odmiany ketonowej o wzorze 8. Zamiast więc przeprowadzać pochodną enolową w odmianę ketonową przez wielogodzinne ogrzewanie, jak to ma miejsce przy podobnych reakcjach reduk-

cyjnego otworzenia pierścienia 6 β .19-epoksydowego w związkach sterydowych opisanych w opisach patentowych i publikacjach, w sposobie według wynalazku enol o wzorze 7 po wyodrębnieniu z mieszaniny reakcyjnej lub, korzystniej, bez wyodrębniania, przeprowadza się w odmianę ketonową o wzorze 8 działaniem rozcieńczonych kwasów mineralnych lub organicznych.

Związek ten poddaje się następnie utlenieniu odczynnikiem Jones'a, otrzymując kwas karboksylowy o wzorze 9, który łatwo ulega dekarboksylacji, w następstwie czego powstaje ester 19-nortestosteronu o wzorze 10.

Alkaliczna hydroliza estru prowadzi do 19-nortestosteronu o wzorze 11. Utlenienie i dekarboksylację można także przeprowadzić kolejno, bez wyodrębniania produktu pośredniego.

Sposób otrzymywania 19-nortestosteronu i jego estrów wyjaśniają bardziej szczegółowo niżej podane przykłady.

Przykład I. 3 β -Acetoksy-5 α -chloro-6 β .19-oksydoandrostanol-17 β . 0,5 g CaCl_2 rozpuszczono w 70 ml etanolu, dodano 5 g 3 β -acetoksy-5 α -chloro-6 β .19-oksydoandrostanolu-17, ochłodzono do temperatury 10°C i w tej temperaturze dodawano porcjami w ciągu 30 minut 0,4 g borowodoru sodowego. Mieszano następnie jeszcze 30 minut, nadmiar NaBH_4 rozłożono roztworem kwasu octowego w metanolu i wytrącono produkt redukcji 350 ml gorącej wody. Topnieje on z rozkładem w temperaturze około 150°C. Temperatura topnienia związku oczyszczonego przez krystalizację z metanolu wynosi 156—160°C z rozkładem $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 5^\circ \pm 2^\circ$ (CHCl_3).

3 β -Acetoksy-17 β -benzoiloksy-5 α -chloro-6 β .19-oksydoandrostan. 4,6 g nieoczyszczonego produktu z poprzedniej reakcji rozpuszczono w 15 ml bezwodnej pirydyny i dodano 3 ml chlorku benzoilu. Mieszaninę pozostawiono przez noc w temperaturze pokojowej i wytrącono produkt przez dodanie około 40 g lodu. Produkt ten odsączono i przemyto wodą oraz niewielką ilością metanolu. Otrzymany dwuester topnieje w temperaturze 228—231°C, a po rekrytalizacji z mieszaniny metanolu i benzenu wziętych w stosunku 3:1 temperatura topnienia podnosi się do 230—232°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 44 \pm 2^\circ$ (CHCl_3). 5 α -chloro-6 β .19-oksydo-17 β -benzoiloksy-androstanol-3 β . 5,7 g Dwuestru rozpuszczono w 55 ml chlorku etylenu, dodano 65 ml metanolu i chłodzono do temperatury 10°C. Dodano następnie roztwór KOH (0,6 g) w metanolu (10 ml), wymieszano i pozostawiono przez noc w temperaturze około 0°C. Dodano 1 ml kwasu octowego w celu neutralizacji zasady i odparowano rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zadano 30 ml metanolu, ogrzano do wrzenia i pozostawiono do krystalizacji. Otrzymano monoester, 5 α -chloro-6 β .19-oksydo-17 β -benzoiloksy-androstanol-3 β , o temperaturze topnienia 215—216°C, który po rekrytalizacji z metanolu topnieje w temperaturze 218—219°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 35^\circ \pm 2^\circ$ (CHCl_3).

5 α -chloro-6 β .19-oksydo-17 β -benzoiloksyandrostanon-3. 11,8 g monoestru rozpuszczono w 600 ml

acetonu, ochłodzono roztwór do temperatury 8°C i w ciągu 10 minut wkraplano 25 ml odczynnika Jones'a. Mieszano 1 godzinę w temperaturze 8–10°C. Dodano następnie w ciągu 10 minut 35 ml izopropanolu i rozcieńczono mieszaninę reakcyjną 2 litrami wody. Pozostawiono do krystalizacji przez noc w temperaturze około 0°C.

Otrzymano benzoesan 5 α -chloro-6 β ,19-oksytosteronu o temperaturze topnienia 208–210°C z rozkładem, $[\alpha]_D^{20} + 88^\circ \pm 2^\circ$ (CHCl₃).

Benzoesan 6 β ,19-oksytosteronu. 3,75 g chlo-roketonu z poprzedniej reakcji ogrzewano do wrzenia przez 30 minut w roztworze octanu potasu (7 g) w metanolu (150 ml). Dodano następnie 200 ml wody i odparowano większą część metanolu pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostawiono w chłodni do krystalizacji.

Otrzymano benzoesan 6 β ,19-oksytosteronu o temperaturze topnienia 211–212°C, $[\alpha]_D^{20} - 2^\circ \pm 2^\circ$ (CHCl₃).

17-Benzoesan-19-hydroksytosteronu.

240 g pyłu cynkowego zadano roztworem 36 g SnCl₂ w 500 ml wody. Zdekantowano roztwór wodny, a cynk przemyto trzykrotnie metanolem 3 $\times$ 500 ml). Dodano 500 ml metanolu oraz 9,5 g benzoesanu 6 β ,19-oksytosteronu. Ogrzano do wrzenia przy energicznym mieszaniu i mieszaninę reakcyjną utrzymywano w temperaturze wrzenia przez 10 minut. Odsączono cynk, przesącz zateżono do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, dodano 100 ml acetonu i ponownie odparowano rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszczono w 120 ml wrzącego acetonu, przesączono na gorąco i do gorącego roztworu dodano roztwór 20 ml stężonego kwasu solnego w 60 ml wody. Mieszaninę pozostawiono do krystalizacji i otrzymano 17-benzoesan 19-hydroksytosteronu o temperaturze topnienia 242–244°C, $[\alpha]_D^{20} + 144^\circ \pm 2^\circ$ (CHCl₃).

19-Nortestosteron.

Bez oczyszczania produktów w poszczególnych fazach reakcji przeprowadzono utlenienie 17-benzoesanu 19-hydroksytosteronu odczynnikiem Jones'a w acetonie dekarboksylację otrzymanego benzoesanu 19-karboksytosteronu oraz hydrolizę benzoesanu 19-nortestosteronu, otrzymując znany 19-nortestosteron.

Przykład II. 3 β -Acetoksy-5 α -bromo-6 β ,19-oksyoandrostanol-17 β .

1,86 g 3 β -acetoksy-5 α -bromo-6 β ,19-oksyoandrostanonu-17 zawieszono w roztworze 0,2 g CaCl₂ w 50 ml etanolu. Ochłodzono do temperatury 10°C i dodano porcjami 0,15 g NaBH₄. Mieszano 30 minut, nadmiar borowodoru sodowego rozłożono roztworem kwasu octowego w metanolu i wytrącono produkt reakcji gorącą wodą. Otrzymano 3 β -acetoksy-5 α -bromo-6 β ,19-oksyoandrostenol-17 β o temperaturze topnienia 135–137°C, $[\alpha]_D^{20} - 7^\circ \pm 2^\circ$ (CHCl₃). Produkt ten przeprowadzono w benzoesan 6 β ,19-oksytosteronu, a następnie w 19-nortestosteron, przeprowadzając kolejno analogiczne reakcje, jak w przykładzie I. Temperatury topnienia i skręcalności właściwe (w CHCl₃) zwią-

ków zawierających brom w pozycji 5 α były następujące:

3 β -acetoksy-17 β -benzoiloksy-5 α -bromo-6 β ,19-oksyoandrostan topniejący w temperaturze 248–250°C, $[\alpha]_D^{20} + 38^\circ \pm 2^\circ$. 5 α -bromo-6 β ,19-oksyo-17 β -benzoiloksyandrostanol-3 β : temperatura topnienia 225–227°C, $[\alpha]_D^{20} + 33^\circ \pm 2^\circ$. 5 α -bromo-6 β ,19-oksyo-17 β -benzoiloksyandrostanon-3 o temperaturze topnienia 157–158°C z rozkładem, $[\alpha]_D^{20} + 84^\circ \pm 2^\circ$.

Przykład III. 17-fenylpropionian 19-nortestosteronu. 3 β -Acetoksy-5 α -chloro-6 β ,19-oksyoandrostanol-17 β otrzymany w sposób podany w przykładzie I zestryfikowano chlorkiem fenylpropionilu w roztworze pirydynowym, a następnie przeprowadzono analogicznie jak w przykładzie I i II serię reakcji prowadzących do otrzymania 17-fenylpropionianu 19-nortestosteronu. Kolejne produkty posiadały następujące temperatury topnienia:

3 β -acetoksy-17 β -fenylpropoksy-5 α -chloro-6 β ,19-oksyoandrostan: olej;

5 α -chloro-6 β ,19-oksyo-17 β -fenylpropoksyandrostenol-3 β : 147–149°C.

5 α -chloro-6 β ,19-oksyo-17 β -fenylpropoksyandrostenon-3: 132–135°C (z rozkładem),

fenylpropionian 6 β ,19-oksytosteronu: 128–130°C,

17-fenylpropionian 19-hydroksytosteronu (enol) 115–120°C (z rozkładem),

fenylpropionian 19-karboksytosteronu: olej.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania 19-nortestosteronu i jego estrów **znamienny tym**, że 3 β -acetoksy-5 α -halogeno-6 β ,19-oksyoandrostanon-17 poddaje się redukcji za pomocą borowodoru sodowego, borowodoru potasowego lub borowodoru wapniowego, powstałą grupę hydroksylową w pozycji 17 β zabezpiecza się przez jej estryfikację za pomocą bezwodników lub chlorowcobezwodników monokarboksylowych kwasów alifatycznych o ilości węgla równej lub większej od 4 lub też za pomocą monokarboksylowych kwasów posiadających pierścień aromatyczny lub hydroaromatyczny, takich, jak kwas benzoesowy, sześciocydrobenzoesowy, cykloheksylopropionowy, fenylpropionowy, następnie hydrolizuje się wybiórczo grupę acetoksyłową w pozycji 3 β i wolną grupę hydroksylową utlenia odczynkiem Jones'a do ketonu, przeprowadza się odhalogenowanie tego ketonu, a następnie prowadzi redukcyjne rozszczepienie pierścienia tlenkowego 6 β ,19, zatrzymując tę reakcję w chwili przekształcenia 17-estru 6 β ,19-oksytosteronu w pochodną enolową 3-keto- Δ^4 -19-alkoholu sterydowego lub w mieszaninę pochodnej enolowej i ketonowej, którą przekształca się w formę ketonową przez działanie roz-

cieńczonym kwasem mineralnym lub organicznym, utlenia grupę hydroksylową w pozycji 19 do kwasu karboksylowego, otrzymany kwas poddaje dekarboksylacji, a powstały ester 19-nortestosteronu w razie potrzeby poddaje hydrolizie w celu otrzymania wolnego alkoholu.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że redukcyjne rozszczepienie pierścienia tlenkowego 6 β ,19 przeprowadza się we wrzącym alkoholu za pomocą pyłu cynkowego poddanego uprzednio działaniu chlorku cynawego.

