

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

66770

Patent dodatkowy
do patentu _____

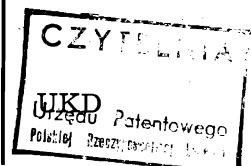
Zgłoszono: 08.X.1968 (P 129 426)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 30.III.1974

Kl. 12o,25/05

MKP C07c 169/30



Współtwórcy wynalazku: Maria Skibińska, Czesława Danuta Księżny,
Teresa Uszycka-Horawa, Maria Malinowska

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania octanu 6 β -fluoro-16 α , 17 α -epoksy pregnen-4-ol-21-dionu-3,20

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania octanu 6 β -fluoro-16 α , 17 α -epoksy pregnen-4-ol-21-dionu-3,20, stanowiącego ważny produkt pośredni w syntezie fluorokortykoidów, z podstawowego surowca steroidowego, jakim jest epoksy pregnenolon czyli 16 α , 17 α -epoksy pregnen-5-ol-3 β -on-20.

Fluorokortykoidy, a zwłaszcza pochodne 6-fluorowe i 6,9-dwufluorowe steroidów, zazwyczaj związki skomplikowane o dużej liczbie grup funkcyjnych, należą do nowoczesnych leków przeciwzapalnych, głównie leków stosowanych w dermatologii, o dużym spektrum działania farmakologicznego.

Znany sposób otrzymywania octanu 6 β -fluoro-16 α , 17 α -epoksy pregnen-4-ol-21-dionu-3,20 polega na przeprowadzeniu octanu epoksy pregnenolonu najpierw w 21-octan 16 α , 17 α -epoksy pregnen-5-diol-3 β , 21-onu-20 przez wysycenie podwójnego wiązania 5 (6) bromem, wprowadzenie bromu w pozycję 21 w wyniku działania bromu w środowisku kwaśnym oraz wymianę bromu w pozycji 21 na jod z równoczesnym usunięciem układu zabezpieczającego przy węglach 5 i 6 i końcową reakcję wymiany jodu na grupę octanową. Następnie do pierścienia A i B uzyskanego produktu wprowadza się ugrupowanie 6 β -fluoro- Δ^4 -3-ketonowe jedną z metod znanych w chemii steroidów, na przykład przez reakcję pochodnej 5 α , 6 α -epoksy steroidowej z trójfluorkiem boru lub działaniem mieszaniny fluorowodoru i N-bromoacetamidu na podwójne wiązanie 5 (6) i usuwa podstawnik przy węglu 5 po

2

uprzednim utlenieniu grupy 3-hydroksylowej do ketonu.

Według P.L. Juliana, E.W. Meyera i W.J./Karpela [J.Am.Chem.Soc., 72, 5145 (1950)] wydajność 21-octanu 16 α , 17 α -epoksy pregnen-5-diol-3 β , 21-onu-20 względem octanu epoksy pregnenolonu wynosi 48%, a wydajność octanu 6 β -fluoro-16 α , 17 α -epoksy pregnen-4-ol-21-dionu-3,20 względem 21-octanu 16 α , 17 α -epoksy pregnen-5-diol-3 β , 21-onu-20 według opisu patentowego amerykańskiego nr 3 014 938 wynosi 41,4%. Łącznie zatem wydajność octanu 6 β -fluoro-16 α , 17 α -epoksy pregnen-4-ol-21-dionu-3,20 względem octanu epoksy pregnenolonu wynosi zaledwie około 20% wydajności teoretycznej.

Stwierdzono, że octan 6 β -fluoro-16 α , 17 α -epoksy pregnen-4-ol-21-dionu-3,20 można otrzymać z epoksy pregnenolonu na innej drodze, przechodząc poprzez nowe związki dotąd nie opisane w literaturze, przy czym uzyskuje się znacznie wyższą wydajność. Wyjściowy epoksy pregnenolon otrzymuje się w znany sposób z jego octanu z wydajnością bliską teoretycznej.

Sposób według wynalazku przebiega w sposób uwidoczniony w schemacie. Niezbędne przy bromowaniu na węglu 21 zabezpieczenie podwójnego wiązania 5 (6) stanowi nie stosowany dotąd układ 5 α -bromo-6 β -fluorowy, który po utlenieniu grupy hydroksylowej w pozycji 3 do ketonu w wyniku dalszych reakcji prowadzących do uzyskania grupy 21-octanowej przechodzi w układ 6 β -fluoro- Δ^4 -3-

-ketonowy. Łagodne warunki prowadzenia poszczególnych przejść zapobiegają rozkładowi labilnej cząsteczki sterydu, w związku z czym produkt otrzymany według wynalazku charakteryzuje się wysokim stopniem czystości.

Sposobem według wynalazku epoksy pregnenolonu poddaje się w znany sposób działaniu bezwodnego fluorowodoru i pochodnej N-bromowej związku organicznego stanowiącego źródło jonu bromoniowego Br^+ w obecności zasady Lewisa, wyodrębnia się i oczyszcza otrzymany 5 α ,21-dwubromo-6 β -fluoro-16 α ,17 α -epoksy pregnanol-3 β -on-20, bromuje się go roztworem bromu w alifatycznej pochodnej chlorowcowej w obecności kwaśnego katalizatora, otrzymany 5 α ,21-dwubromo-6 β -fluoro-16 α ,17 α -epoksy pregnanol-3 β -on-20 i/lub jego 16 β ,17 α -bromohydrynę utlenia się do 5 α ,21-dwubromo-6 β -fluoro-16 α ,17 α -epoksy pregnandionu-3,20 i/lub jego 16 β ,17 α -bromohydryny, które następnie poddaje się kolejno działaniu jodku metalu alkalicznego i bezwodnego octanu metalu alkalicznego lub bezpośrednio bezwodnego octanu metalu alkalicznego w środowisku niższego ketonu alifatycznego, po czym wytworzony octan 6 β -fluoro-16 α ,17 α -epoksy pregnen-4-ol-21-dionu-3,20 wyodrębnia się i oczyszcza w znany sposób.

W reakcji wytwarzania pochodnej fluorobromowej epoksy pregnenolonu jako N-bromopochodną związku organicznego stanowiącego źródło jonu bromoniowego Br^+ stosuje się pochodne imidów lub amidów kwasów organicznych, takie jak N-bromoacetamid i N-bromoimid kwasu bursztynowego, lub N,N-dwubromodwualkilohydantoinę. Szczególnie korzystne okazało się stosowanie 1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoiny, przy użyciu której otrzymuje się produkt sterydowy o wysokim stopniu czystości. Reakcja zachodzi w obecności zasady Lewisa, takie jak czterowodorofuran, dwuoksan, pirydyna, alkohol etylowy i inne oraz w środowisku chlorowcowej pochodnej niższego węglowodoru nasyconego, takiego jak chloroform, chlorek metylenu i tp. Proces prowadzi się w temperaturze od -80 do -40°C , przy czym lepsze wyniki w postaci bardziej czystego produktu uzyskuje się stosując niższe temperatury z podanego zakresu.

Czas prowadzenia reakcji wynosi zwykle 2—5 godzin i zależy od stosunku wagowego fluorowodoru do sterydu i od stosunku molowego fluorowodoru do użytej zasady Lewisa. Najkrótszy czas reakcji, a zarazem najczystszy produkt uzyskuje się stosując 3—20 części wagowych fluorowodoru na 1 część epoksy pregnenolonu, zwłaszcza 10 części wagowych, oraz 1—6 moli fluorowodoru na 1 mol zasady Lewisa. W mieszaninie poreakcyjnej nadmiar fluorowodoru zubożają się np. wodnym roztworem węgla potasowego, warstwy rozdziela się, roztwór wodny ekstrahuje się chlorowcową pochodną niższego węglowodoru nasyconego, po czym rozpuszczalnik odparowuje się, a pozostałość oczyszcza np. przez krystalizację.

W procesie bromowania uzyskanej pochodnej fluorobromowej epoksy pregnenolonu jako alifatyczną pochodną chlorowcową stanowiącą środowisko reakcji stosuje się zwłaszcza chlorek metylenu, przy czym korzystny jest dodatek alkoholu

alifatycznego, zwłaszcza metanolu. Reakcję zapoczątkowuje się dodatkiem kwaśnego katalizatora, takiego jak suchy halogenowódor lub jego roztwór w bezwodnym kwasie octowym, ewentualnie w obecności małej ilości kwasu fosforowego. Reakcję można prowadzić w temperaturze $5-40^\circ\text{C}$. W temperaturze niższej, np. $5-20^\circ\text{C}$, przy przepuszczaniu chlorowodoru przez mieszaninę reakcyjną w czasie krótszym niż 15 minut, uzyskuje się po krystalizacji jednorodny chromatograficznie produkt z pierścieniem epoksydowym.

Stosując ostrzejsze warunki reakcji, a więc dłuższy czas oraz wyższą temperaturę, można doprowadzić do uzyskania mieszaniny epoksydu i 16,17-bromohydryny sterydowej ze znaczną przewagą tej ostatniej. Nie ma to jednak istotnego znaczenia, ponieważ pod wpływem octanu metalu alkalicznego stosowanego w ostatnim etapie syntezy do wymiany jodu lub bromu na grupę octanową, następuje równoczesna cyklizacja bromohydryny do epoksydu. Otrzymana pochodna 5 α ,21-dwubromo-6 β -fluorowa epoksy pregnenolonu jak i powstającą ubocznie 16,17-bromohydryna są związkami nowymi, nie opisanymi dotąd w literaturze.

W reakcji utleniania grupy 3-hydroksylowej do grupy ketonowej jako czynnik utleniający stosuje się kwas chromowy. Substrat rozpuszcza się w niższym ketonie alifatycznym, zwłaszcza w acetonie, po czym reakcję utleniania prowadzi się w temperaturze $0-15^\circ\text{C}$ stosując roztwór wodny kwasu chromowego z dodatkiem kwasu siarkowego, np. odczynnik Jonesa. Czynnik utleniający stosuje się w nadmiarze 2—15 gramorównoważników korzystnie 5—9 gramorównoważników kwasu chromowego na 1 mol sterydu. Można również prowadzić reakcję w roztworze kwasu octowego, przy czym stosuje się kwas chromowy w roztworze kwasu octowego i temperaturę $15-20^\circ\text{C}$. Powstający w reakcji 5 α ,21-dwubromo-6 β -fluoro-16 α ,17 α -epoksy pregnandion-3,20 i ewentualnie jego 16 β ,17 α -bromohydryna (w przypadku stosowania niejednorodnego substratu) są związkami nowymi, nie opisanymi dotąd w literaturze. Wyodrębnia się je przez rozcieńczenie mieszaniny poreakcyjnej dużą ilością wody, na przykład 4—8 części wody na 1 część objętościową acetonu użytego do rozpuszczania substratu. W środowisku zbyt kwaśnym, a więc przy dodaniu małej ilości wody, zachodzi niepożądana reakcja uboczna dehydrobromowania, w wyniku której powstaje nietrwała pochodna 21-bromo- Δ^4 -3-ketonowa.

Ostatnią fazę syntezy prowadzi się w roztworze niższego ketonu alifatycznego, na przykład acetonu, działając na uzyskaną w reakcji utleniania 5 α ,21-dwubromo-3-ketonową pochodną sterydową i/lub jej 16 β ,17 α -bromohydrynę w temperaturze pokojowej lub niższej jodkiem metalu alkalicznego, a następnie w temperaturze $40-70^\circ\text{C}$ bezwodnym octanem metalu alkalicznego, przy czym następuje wymiana bromu na jod, jodu na grupę octanową oraz równoczesne dehydrobromowanie podstawnika bromowego w pozycji 5 z wytworzeniem Δ^4 -3-ketonu i ewentualnie wytworzenie pierścienia epoksydowego przy pierścieniu D. Jodek metalu alkalicznego stosuje się w ilości 1—6 moli

na 1 mol substratu, korzystanie przy stosunku molowym 1:1. Bezwodny octan metalu alkalicznego stosuje się w znacznym nadmiarze, zwłaszcza w nadmiarze molowym 5-7-krotnym w przypadku epoksydu i 7-krotnym w przypadku bromohydryny.

Reakcję tę można również prowadzić bezpośrednio, nie stosując jodku metalu alkalicznego dla wymiany bromu na jod. W tym celu roztwór substratu w niższym ketonie alifatycznym, np. w acetonie, ogrzewa się w temperaturze 40—70°C z octanem metalu alkalicznego w dużym nadmiarze. Stosuje się 7—15 moli octanu metalu alkalicznego na 1 mol substratu sterydowego.

W obu wariantach mieszaninę poreakcyjną zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje wody, ekstrahuje średniopolarnym rozpuszczalnikiem, takim jak chloroform, chlorek metylenu, octan etylu, rozpuszczalnik odparowuje, pozostałość rozpuszcza się w niskopolarnym rozpuszczalniku, takim jak benzen lub jego mieszanina z cykloheksanem i roztwór przepuszcza przez warstwę adsorbenta, na przykład Florisilu. Po odparowaniu eluatu i przekrystalizowaniu pozostałości, np. z mieszaniny benzen—cykloheksan, uzyskuje się produkt jednorodny chromatograficznie, nadający się do dalszej syntezy.

Przykład I. 30 ml (29,6 g tzn. 1,48 mola) bezwodnego fluorowodoru zmieszano z 30 ml (26,7 g tzn. 0,37 mola) suchego czterowodorofuranu i schłodzono mieszaninę w łaźni aceton-suchy lód do temperatury —70°C. Do takiej mieszaniny dodano schłodzony uprzednio roztwór 1,7 g (0,012 gramorównoważnika) 1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoiny w 70 ml suchego chlorku metylenu, a po osiągnięciu przez mieszaninę temperatury —70°C dodano 3,3 g (0,01 mola) epoksypregnenolonu. Mieszaninę mieszało się w ciągu 2 godzin w temperaturze —70°C, a następnie wkraplono do 300 ml 20% wodnego roztworu węgla potasowego ochłodzonego do temperatury 0°C. Warstwę wodną ekstrahowano chlorkiem metylenu 1×40 ml i 3×30 ml, połączone warstwy organiczne przemyto 3×30 ml wody, osuszono bezwodnym siarczanem sodowym i odparowano ekstrakt pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskano 4,95 g suchej pozostałości, którą krystalizowano z mieszaniny benzen-cykloheksan uzyskując 3 g (70% wydajności teoretycznej) 5α-bromo-6β-fluoro-16α,17α-epoksypregnanol-3β-onu-20 o temperaturze topnienia 188—190°C i $[\alpha]_D^{21} = -23^\circ$ ($c = 1\%$, CHCl_3).

3 g (0,007 mola) krystalizowanego 5α-bromo-6β-fluoro-16α,17α-epoksypregnanol-3β-onu-20 rozpuszczono w mieszaninie 17,6 ml suchego chlorku metylenu i 1,17 ml suchego metanolu. Przy mieszaniu wkropiono 0,55 ml roztworu otrzymanego przez rozpuszczenie 0,4 ml (0,0078 mola) bromu w 1,24 ml chlorku metylenu. Następnie przepuszczano przez mieszaninę suchy chlorowódór do zapoczątkowania reakcji bromowania w ciągu około 5 minut, dodano 2,37 ml metanolu i 1,09 ml roztworu bromu. Mieszaninę mieszało się w ciągu 20 minut i zakończono reakcję dodatkiem 2,5 ml 10% roztworu tiosiarczana sodowego i 20 ml 5% roztworu kwaśnego węgla-

nu sodowego. Kontynuowano mieszanie w temperaturze 0°C w atmosferze azotu w ciągu 30 minut, rozdzielono warstwy i warstwę wodną ekstrahowano chlorkiem metylenu 1×20 ml i 5×15 ml.

Połączone ekstrakty przemyto dokładnie wodą. Warstwę wodną ekstrahowano dodatkowo 10 ml chlorku metylenu. Ekstrakt osuszono bezwodnym siarczanem sodowym i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskano 3,67 g surowego 5α,21-dwubromo-6β-fluoro-16α,17α-epoksypregnanol-3β-onu-20, zawierającego niewielką ilość produktu z układem 16β,17α-bromohydryny. Po krystalizacji z metanolu uzyskano 2,12 g (około 60% wydajności teoretycznej) jednorodnego chromatograficznie produktu o temperaturze topnienia 170,5—171,5°C i $[\alpha]_D^{27} = -13,4^\circ$ ($c = 1\%$, CHCl_3).

2,12 g (0,0042 mola) krystalizowanego 5α,21-dwubromo-6β-fluoro-16α,17α-epoksypregnanol-3β-onu-20 rozpuszczono w 170 ml acetonu, oziębiono do 10°C i przy silnym mieszaniu dodano 3,65 ml (0,03 gramorównoważnika) 8-normalnego kwasu chromowego. Po dalszych 5 minutach mieszania mieszaninę wylano do 850 ml wody, wytrącono osad odsączono i przemyto wodą do odczynu obojętnego. Produkt przemyto dodatkowo 95% etanolem i wysuszono na powietrzu. Uzyskano 2 g (94% wydajności teoretycznej) chromatograficznie czystego 5α,21-dwubromo-6β-fluoro-16α,17α-epoksypregnanol-3,20.

Po krystalizacji z etanolu uzyskano analityczną próbkę o $[\alpha]_D^{21} = +13,2^\circ$ ($c = 1\%$, CHCl_3).

2 g 5α,21-dwubromo-6β-fluoro-16α,17α-epoksypregnanol-3,20 nie krystalizowanego (0,00395 mola), 0,6 g jodku sodowego (0,004 mola) i 0,2 g (0,02 mola) bezwodnego octanu potasowego w 40 ml suchego acetonu mieszało się w temperaturze pokojowej w ciągu 15 minut. Następnie dodano dalsze 40 ml suchego acetonu, 2 g (0,02 mola) octanu potasowego i 0,125 ml (0,002 mola) kwasu octowego i uzyskaną zawiesinę mieszało się w temperaturze wrzenia w atmosferze azotu w ciągu 3 godzin. Po zakończeniu reakcji mieszaninę zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem do gęstej brei, dodano 100 ml wody i ekstrahowano chloroformem 2×20 ml i 3×15 ml.

Połączone ekstrakty przemyto wodą, osuszono i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskano 1,8 g surowego produktu, który rozpuszczono w 15 ml mieszaniny benzen-cykloheksan w stosunku objętościowym 5:2 i przepuszczono przez warstwę Florisilu. Produkt sterydowy wymyło około 150 ml benzenu. Po odparowaniu eluatu i krystalizacji pozostałości z mieszaniny benzenu i cykloheksanu uzyskano 1,27 g (około 80% wydajności teoretycznej) czystego octanu 6β-fluoro-16α,17α-epoksypregnen-4-ol-21-dionu-3,20. Po krystalizacji z 95% etanolu uzyskano analityczną próbkę o temperaturze topnienia 185—184°C, $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}} = 232 \text{ nm}$, $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 319$, $[\alpha]_D^{25} = +70,1^\circ$ ($c = 1\%$, CHCl_3). Łączna wydajność względem epoksypregnenolonu wynosi 31,4%.

Przykład II. 0,5 g surowego 5α,21-dwubromo-6β-fluoro-16α,17α-epoksypregnanol-3β-onu-20 otrzymanego w przykładzie I, zawierającego domieszkę bromohydryny, rozpuszczono w 40 ml ace-

tonu i utleniono jak w przykładzie I zużywając 0,86 ml 8-normalnego kwasu chromowego. Po prze-myciu produktu reakcji 2 ml 95% etanolu uzyska-no 0,45 g (około 90% wydajności teoretycznej) 5 α ,21-dwubromo-6 β -fluoro-16 α ,17 α -epoksypregnan-dionu-3,20 zawierającego domieszkę produktu o ukła-dzie 16 β ,17 α -bromohydryny.

0,38 g otrzymanego produktu, 0,115 g jodku so-dowego i 0,04 g octanu potasowego w 7,6 ml suche-go acetonu mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 15 minut, dodano następną porcję 7,6 ml acetonu, 0,38 g octanu potasowego i 0,025 ml lodo-watego kwasu octowego. Mieszaninę przerobiono jak w przykładzie I i uzyskano 0,36 g surowego produktu, z którego po przepuszczeniu przez war-stwę Florisilu i krystalizację z mieszaniny benzen-cykloheksan otrzymano 0,15 g (około 50% wydaj-ności teoretycznej) jednorodnego octanu 6 β -fluoro-16 α ,17 α -epoksypregnen-4-ol-21-dionu-3,20. Łączna wydajność względem epoksypregnenolonu wynosi 32,3%.

Przykład III. 2,4 g (0,00475 mola 5 α ,21-dwu-bromo-6 β -fluoro-16 α ,17 α -epoksypregnan-dionu-3,20 o-trzymanego w sposób podany w przykładzie I rozpuszczono w 48 ml suchego acetonu, dodano 3,94 g (0,04 mola) bezwodnego octanu potasowego i mieszaninę ogrzewano do wrzenia w ciągu 3 go-dzin w atmosferze azotu. Surowy produkt (2,1 g) wydzielono w sposób opisany w przykładzie I. Uzy-skano 1,14 g (około 60% wydajności teoretycznej) octanu 6 β -fluoro-16 α ,17 α -epoksypregnen-4-ol-21-dio-nu-3,20. Łączna wydajność względem epoksypreg-nenolonu wynosi 23,7%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania octanu 6 β -fluoro-16 α ,17 α -epoksypregnen-4-ol-21-dionu-3,20 z epoksypreg-nenolonu, **znamienny tym**, że epoksypregnenolon pod-daje się w znany sposób działaniu bezwodnego fluorowodoru i pochodnej N-bromowej związku organicznego, stanowiącego źródło jonu bromonio-wego, w obecności zasady Lewisa, wyodrębnia się i oczyszcza otrzymany 5 α -bromo-6 β -fluoro-16 α ,17 α -epoksypregnanol-3 β -on-20, bromuje się go roz-tworem bromu w alifatycznej pochodnej chloro-wcowej w obecności kwaśnego katalizatora, otrzy-many 5 α ,21-dwubromo-6 β -fluoro-16 α ,17 α -epoksy-pregnanol-3 β -on-20 i/lub jego 16 β ,17 α -bromohydry-nę utlenia się do 5 α ,21-dwubromo-6 β -fluoro-16 α ,17 α -epoksypregnan-dionu-3,20 i/lub jego 16 β ,17 α -bromohydryny, które następnie poddaje się ko-

lejno działaniu jodku metalu alkalicznego i bez-wodnego octanu metalu alkalicznego lub bezpo-srednio działaniu bezwodnego octanu metalu alka-licznego w niższym ketonie alifatycznym, po czym wytworzony produkt wyodrębnia się i oczyszcza w znany sposób.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako alifatyczną pochodną chlorowcową stosuje się chlorek metylenu.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że do chlorku metylenu dodaje się alkoholu alifatycz-nego, zwłaszcza metanolu.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako kwaśny katalizator stosuje się suchy haloge-nowodór lub jego roztwór w bezwodnym kwasie octowym, ewentualnie w obecności małej ilości kwasu fosforowego.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że bromowanie prowadzi się w temperaturze 5—40°C.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że utlenianie prowadzi się przy użyciu kwasu chro-mowego.

7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że kwas chromowy stosuje się w postaci roztworu wodnego z kwasem siarkowym w środowisku niż-szego ketonu alifatycznego w temperaturze 0—15°C.

8. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że kwas chromowy stosuje się w postaci roztworu w kwasie octowym w środowisku kwasu octowego w temperaturze 15—20°C.

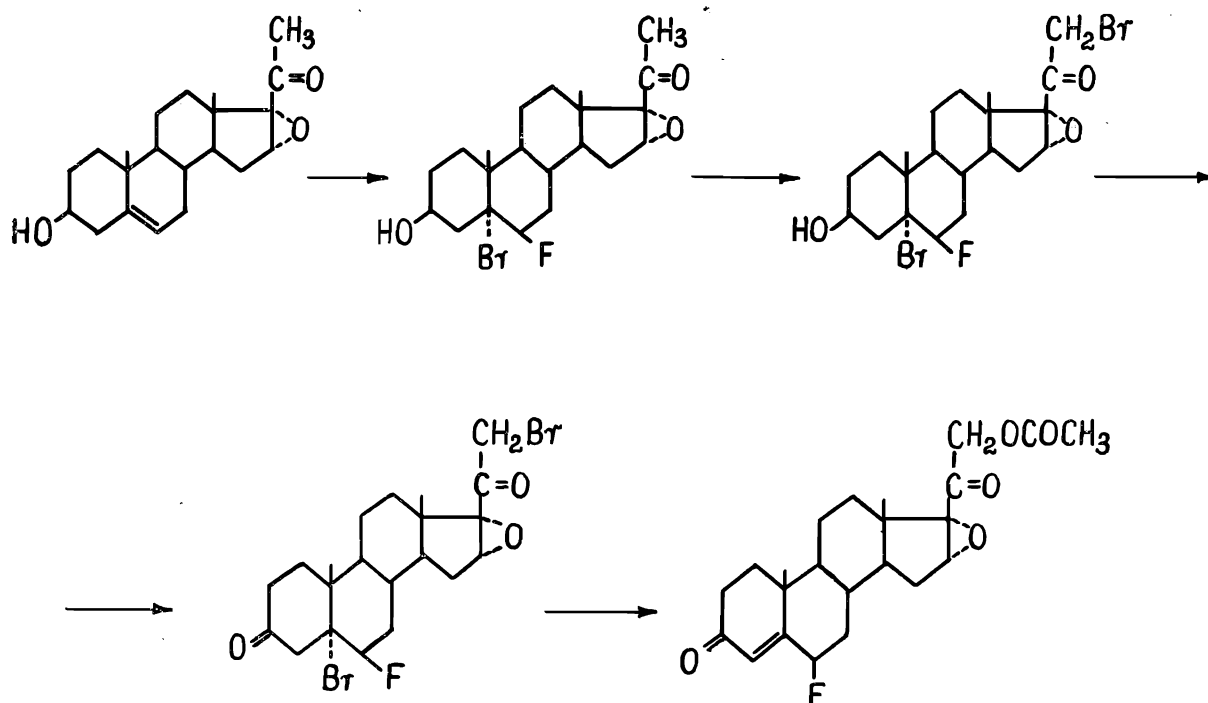
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że produkt utlenienia wyodrębnia się przez rozcień-czenie mieszaniny po reakcyjnej wodą w ilości 4—8 części wody na 1 część objętościową acetonu.

10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję z jodkiem metalu alkalicznego prowadzi się w temperaturze pokojowej lub niższej stosując 1—6 moli jodku na 1 mol substratu sterydowego, korzystnie przy stosunku molowym 1:1.

11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję z bezwodnym octanem metalu alkalicznego po uprzedniej reakcji jodkiem metalu alkalicz-nego prowadzi się w temperaturze 40—70°C, sto-sując octan w nadmiarze 5—7 krotnym w przypad-ku epoksydu i 7-krotnym w przypadku bromohyd-ryny.

12. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się bezpośrednio bezwodny octan metalu alkalicznego w ilości 7—15 moli na 1 mol sub-stratu sterydowego.

13. Sposób według zastrz. 1, 7, **znamienny tym**, że jako niższy keton alifatyczny stosuje się aceton.



Schemat.

ERRATA

Lam 3, wiersz 38

jest: takie

powinno być: takiej

Lam 3, wiersz 41

jest: chlorofrom

powinno być: chloroform

Lam 4, wiersz 22

jest: powstającą

powinno być: powstająca