



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 14.III.1964 (P 104 022)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 20.I.1967

Kl. 12 o, 25/02

MKP C 07 c 163/26

UKD

BIBLIOTEKA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Współtwórcy wynalazku: Teresa Uszycka-Horawina, Maria Skibińska,
Jacek Vaedtke, Wiesław Lewenstein

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania 9β , 11β — tlenków sterydowych

1

Znane sposoby otrzymywania 9β , 11β -tlenków sterydowych polegają na hypobromowaniu 9/11-podwójnego wiązania i cyklizacji otrzymanej w ten sposób bromohydryny pod działaniem różnych środków alkalicznych. Prócz szeregu sposobów wymagających izolowania bromohydryny przed przeprowadzaniem jej w tlenek, znane są sposoby otrzymywania 21-acetoksy- 9β , 11β -epoksy związków bez izolowania nietrwałej bromohydryny. Polegają one na hypobromowaniu 9/11-nienasyconego związku i następnie podniesieniu pH środowiska. Prowadzą one do uzyskania mieszaniny 21-octanu i 21-alkoholu 9β , 11β -tlenku. W celu otrzymania produktu o charakterze jednolitym, mieszaninę alkoholu z octanem poddaje się acetylowaniu sprowadzając uzyskany tlenek wyłącznie do postaci 21-octanu.

Znane są dwa sposoby otrzymywania 9β , 11β -tlenku w postaci 21-alkoholu. Jeden z nich polega na hydrolizie tlenku wyodrębnionego jako octan, druga bezpośrednia, polega na stosowaniu ostrych warunków cyklizacji 9β -bromo- 11β -hydroksy-21-acetoksy-pochodnej, pozwalających na jednoczesną cyklizację i hydrolizę. Nie jest dotychczas znany sposób bezpośredniego otrzymywania 9β , 11β -tlenku w formie 21-alkoholu z 9/11-nienasyconego związku z grupą acetylową w położeniu 21.

Sposób według wynalazku pozwala na uzyskanie 9β , 11β -tlenków 21-alkoholi bądź 9β , 11β -

2

-tlenków 21-acyloksy-związków będących półproduktami w syntezie 9β -fluorokortykoidów z 9/11-nienasyconych pochodnych sterydowych bez izolowania nietrwałych bromohydryn. Polega on na hypobromowaniu izolowanego podwójnego wiązania 9/11 dwubromantyną lub związkiem analogicznym stanowiącym źródło Br^+ , w środowisku tlenowego rozpuszczalnika organicznego i następnie na obniżeniu stężenia jonów wodorowych przez dodatek ługu sodowego.

Okazało się, że stężenie jonów wodorowych decyduje o przebiegu reakcji, jak również o szybkości reakcji. Przez dobór stężenia jonów wodorowych można dowolnie otrzymać wymagany tlenek, albo w postaci 21-alkoholu albo w postaci 21 acetoksy-pochodnej. Dla dobranej stężenia jonów wodorowych należy określić czas przebiegu reakcji.

Znany sposób kontrolowania stężenia jonów wodorowych szczególnie dogodny w zastosowaniu do danego celu polega na pomiarze potencjału elektrody szklanej zanurzonej w mieszaninie reakcyjnej wobec elektrody kalomelowej.

Według wynalazku wolny alkohol otrzymuje się przy zachowaniu przez cały czas reakcji określonego potencjału na możliwie stałym poziomie zawartym w granicach 300 — 350 mV. Wartość tego potencjału dobiera się doświadczalnie dla danego związku. Jeżeli chce się otrzymać octan tego alkoholu, stosuje się podczas reakcji stały potencjał o wartości niższej o kilkanaście do kilkudziesięciu

miliwoltów, przy czym i ten niższy potencjał winien być dobrany doświadczalnie dla danego związku. Utrzymanie potencjału na mniej więcej stałym poziomie przeprowadza się kompensując spadek potencjału w czasie reakcji stałym ostrożnym dodawaniem alkaliów w miarę postępu reakcji.

Czas prowadzenia reakcji według wynalazku oznacza się dla przyjętego potencjału w doświadczeniach wstępnych, w których pobiera się próbki w niewielkich odstępach czasu i natychmiast je zakwasza. Przez zakwaszenie próbki reakcja zostaje przerywana, po czym próbki te analizuje się metodą chromatograficzną.

Reakcję prowadzi się w takich rozpuszczalnikach organicznych jak cykliczne etery, np. czterohydrofuran lub 1,4-dioksan lub trzeciorzędowe alkohole jak trzeciorzędowy butanol lub trzeciorzędowy alkohol amylov. Cechą wspólną tych rozpuszczalników jest ich mieszanie się z wodą i obojętność względem substratu reakcji. Reakcję można prowadzić w temperaturze $+5^{\circ}$ — $+40^{\circ}\text{C}$. Doskonałe wyniki uzyskuje się w temperaturze pokojowej.

Zaletą sposobu według wynalazku polega na tym, że przy doborze potencjału i zastosowaniu właściwego czasu reakcji uzyskuje się tlenek praktycznie wyłącznie w postaci alkoholu lub praktycznie wyłącznie w postaci octanu z bardzo wysoką wydajnością. Unika się przy tym przegrupowań alkalicznych towarzyszących przeważnie każdej reakcji prowadzonej w środowisku alkalicznym ze związkami mającymi w pozycji 17 układ dwuhydroksyacetony.

Przykłady otrzymywania 9β , 11β -tlenków steroidów przy zastosowaniu stałego potencjału w czasie prowadzenia reakcji, zestawiono w tabeli.

Produkt reakcji	Wzór	mV	minut
$9\beta, 11\beta$ -epoksypregnen-4-diol-17 α -21-dion-3,20	1	300	60
Związek o wzorze 2	2	250	55
$9\beta, 11\beta$ -epoksypregnadien-1,4-diol-17 α -21-dion-3,20	3	350	60
Związek o wzorze 4	4	290	30

Przykład I. 1 g 21-octanu pregnadien-4,9/11/-diol-17 α -21-dionu-3,20 zawieszono w mieszaninie 40 ml dioksanu wolnego od nadtlenu i 4 ml 0,5 n kwasu nadchlorowego i po uruchomieniu mieszkadła wprowadzono stopniowo 0,6 g 1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoiny zwanej dwubromantyną. Całość mieszano w ciągu około 30 minut, aż do uzyskania klarownego, ciemno żółtego roztworu i zakończono reakcję hypobromowania dodatkiem 10 procentowego roztworu pirosiarczyny sodowej dla rozłożenia nadmiaru środka bromującego. Następnie dodano 24 ml wody oraz 2 n ług sodowy do osiągnięcia potencjału elektrody szklanej zanurzonej w mieszaninie reakcyjnej wobec elektrody kalomelowej 300 mV. Potencjał

ten utrzymywano w ciągu 60 minut przez stałe dodawanie ługu sodowego. Przez cały czas trwania reakcji przez mieszaninę przepuszczano azot. Następnie zakończono reakcję przez dodanie kwasu octowego do reakcji słabo kwaśnej. Po oddestylowaniu większości rozpuszczalników w próżni w temperaturze nie przekraczającej 40°C , ekstrahowano mieszaninę chloroformem. Po przemyciu i wysuszeniu połączonych ekstraktów oraz po odparowaniu rozpuszczalnika w próżni uzyskano 800 mg produktu. Produkt ten zawierał niewielkie ilości substancji polarnych, które usunięto na kolumnie z tlenkiem glinu o aktywności I stopnia według Brockmanna, eluując właściwy produkt suchym acetonem. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika uzyskano 730 mg czystego chromatograficznie związku o wzorze 1 o $\lambda_{\text{max}}^{\text{alk}} = 243 \text{ m}\mu$,

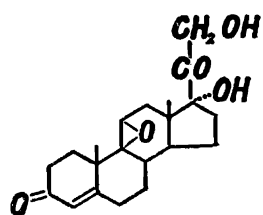
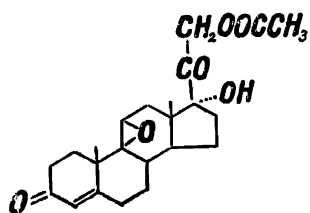
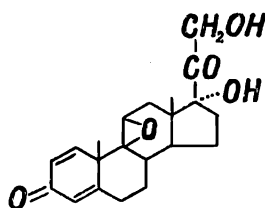
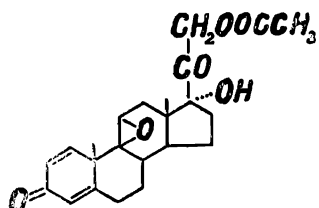
$$E_{1 \text{ cm}}^{1\%} = 354.$$

Przykład II. Reakcję prowadzono jak w przykładzie I z tym, że cyklizację prowadzono przy potencjale 250 mV w ciągu 55 minut. Dalej postępowano analogicznie. Otrzymano surowy produkt o wzorze 2 w ilości 940 mg o $\lambda_{\text{max}}^{\text{alk}} = 243 \text{ m}\mu$, $E_{1 \text{ cm}}^{1\%} = 365$.

Przykład III. Reakcję prowadzono jak w przykładzie I z tą różnicą, że jako surowiec zastosowano 21-octan pregnatrien-1, 4,9/11/-diol-17 α -21-dion-3,20, a cyklizację prowadzono przy potencjale 350 mV w ciągu 60 minut. Po wydzielaniu, produkt surowy w ilości 1,18 g poddano oczyszczeniu przez chromatografię na tlenku glinu I stopnia według Brockmanna. Eluowanie acetonem i oddestylowanie rozpuszczalnika w próżni dało czysty chromatograficznie związek o wzorze 3 w ilości 810 mg o $\lambda_{\text{max}}^{\text{alk}} = 249 \text{ m}\mu$, $E_{1 \text{ cm}}^{1\%} = 375$.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 9β , 11β -tlenków steroidów w postaci 21-alkoholi bądź 21-acyloksy-pochodnych z 9,11-nienasyconych związków steroidów przez hypobromowanie dwubromantyną lub innym związkiem analogicznym stanowiącym źródło Br^+ , a następnie cyklizację w środowisku alkalicznym, znamienny tym, że po ukończeniu hypobromowania obniża się stężenie jonów wodorowych do uzyskania określonej wartości potencjału elektrody szklanej zanurzonej w mieszaninie reakcyjnej wobec elektrody kalomelowej i utrzymuje tę wartość na stałym poziomie w czasie reakcji przez dodawanie alkaliów, przy czym w celu uzyskania tlenku steroidowego w postaci 21-alkoholu stosuje się wartość potencjału około 300 — 350 mV ustaloną we wstępnych doświadczeniach z danym substratem, a w celu uzyskania tlenku w postaci octanu stosuje się wartość potencjału o kilkadziesiąt miliwoltów niższą.

**Wzór 1****Wzór 2****Wzór 3****Wzór 4**