



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 15.VIII.1963 (P 102 383)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 20.XI.1965

Kl. 12 o, 24/05

MKP C 07 **169/26**

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Przemysław Lenkowski, inż. Józef Wajcht,
mgr Halina Daszkiewicz, mgr Mieczysław Me-
doń, mgr inż. Antoni Walczak

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

BIBLIOTEKA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Sposób wytwarzania 16 β -bromo-17 α -hydroksysterydów szeregu pregnanu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 16 β -bromo-17 α -hydroksy-pochodnych pregnanu, stanowiących półprodukt do otrzymywania substancji leczniczych o działaniu hormonalnym.

Dotychczas 16 β -bromo-17 α -hydroksysterydy szeregu pregnanu otrzymywano w sposób podany przez P. L. Juliana i współpracowników (J. Am. Chem. Soc., 72, 5145 (1950), polegający na otwieraniu pierścienia 16 α , 17 α -epoksydowego za pomocą stężonego, 30- i więcej- procentowego roztworu bromowodoru w lodowatym kwasie octowym. Modyfikację tej metody podaje niemiecki opis patentowy nr 1067019 [Chem. Zbl. 7941 (1960)], według którego pierścień 16 α , 17 α -epoksydowy otwiera się przez działanie stężonym roztworem bromowodoru w dioksanie.

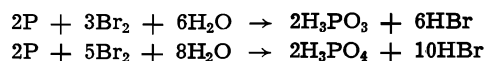
Przy zastosowaniu w opisanych metodach mniejszych stężeń bromowodoru reakcja przebiega z niezadawalającą wydajnością i sposób ten nie posiada praktycznego znaczenia.

Wymienione wyżej sposoby są uciążliwe w przemysłowym wykorzystaniu ze względu na konieczność stosowania stężonych roztworów bromowodoru w bezwodnym kwasie octowym lub w dioksanie, które uzyskuje się przez wysycanie wymienionych rozpuszczalników organicznych suchym, gazowym bromowodorem przy intensywnym chłodzeniu. Proces ten jest technologicznie trudny (trudne do rozwiązania na dużą skalę problemy uszczelnienia aparatury, wentylacji, korozji) i kosztowny.

2

Stwierdzono, że 16 β -bromo-17 α -hydroksysterydy szeregu pregnanu można otrzymywać z praktyczną ilościową wydajnością również przez działanie na 16 α -17 α -epoksydy niskoprocentowymi 5—15%-owymi, roztworami bromowodoru, najkorzystniej 10—15%-owymi, w kwasie octowym, pod warunkiem, że proces prowadzi się w obecności tlenowych kwasów fosforowych, takich jak kwas ortofosforowy lub kwas forforawy, katalitycznie zwiększających szybkość reakcji przyłączenia bromowodoru połączonej z otwarciem pierścienia 16 α , 17 α -epoksydowego.

Roztwór bromowodoru w kwasie octowym zawierający 10—15% bromowodoru i 4—5% kwasu fosforowego (względnie kwasu ortofosforowego) otrzymuje się działając bromem wziętym w ilości 0,18—0,20 mola na 0,17—0,19 gramoatomu czerwonego fosforu zawieszonego w kwasie octowym zawierającym stechiometryczną ilość wody, potrzebną do przemiany powstającego początkowo trójbromku względnie pięciobromku fosforu na bromowódór i odpowiedni kwas fosforowy, zgodnie z przybliżonymi schematami reakcji;



Następnie oddziela się nadmiar fosforu, który nie wszedł w reakcję.

Tak przygotowany roztwór bromowodoru i tlenowego kwasu fosforowego w kwasie octowym na-

daje się bezpośrednio do przeprowadzenia sposobu według wynalazku.

W tym celu roztwór ten wprowadza się powoli, w temperaturze pokojowej, do zawiesiny 16a, 17a-epoksystrydu w kwasie octowym. Po zakończeniu reakcji masę reakcyjną rozcieńcza się wodą, odsącza wytrącony osad 16β-bromo-17a-hydroksystrydu, przemywa wodą i suszy.

Sposób według wynalazku bliżej wyjaśnia podany niżej przykład.

Przykład. Do zawiesiny 5,5 g czerwonego fosforu w mieszaninie 200 ml kwasu octowego lodowatego z 6 ml wody, wkrapla się w ciągu około 1 godziny, przy stałym mieszaniu, 31 g bromu utrzymując temperaturę około 20°C. Po zakończeniu wkraplania miesza się masę reakcyjną w ciągu około 30 minut i odsącza nieprzereagowany fosfor. Przesącz wprowadza się powoli, w ciągu 15 minut, przy ciągłym mieszaniu do zawiesiny 100 g octanu 16a, 17a-epoksypregnenolonu w 400 ml kwasu octowego, utrzymując temperaturę 18—20°C. Masę reakcyjną miesza się 2 godziny i następnie dodaje w ciągu 30 minut 600 ml wody.

Wytrącony osad odsącza się, przemywa 250 ml 50%-owego kwasu octowego oraz wodą i suszy. Otrzymuje się 119 g (98,3% wydajności teoretycz-

nej) 3-octanu 16β-bromo-Δ⁵-pregnendiol-3β, 17a-onu-20 o temperaturze topnienia 158—161°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 16β-bromo-17a-hydroksystrydów szeregu pregnanu przez działanie bromowodorem na odpowiednie 16a, 17a-epoksystrydy, **znamienny tym**, że stosuje się 5—15%-owy, najkorzystniej 10—15%-owy roztwór bromowodoru w kwasie octowym, zawierający 4—5% kwasu fosforowego lub kwasu ortofosforowego przy czym reakcję otwarcia bromowodorem pierścienia 16a, 17a-epoksydowego prowadzi się w temperaturze pokojowej.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się roztwór bromowodoru w kwasie octowym, otrzymany przez działanie bromem w ilości 0,18—0,20 mola na fosfor czerwony w ilości 0,17—0,19 gramoatomu, w postaci zawiesiny w kwasie octowym, zawierającym wodę w ilości niezbędnej do przeprowadzenia powstającego początkowo trójbromku lub pięciobromku fosforu w bromowódór i kwas fosforawy lub ortofosforowy i odsączenie nieprzereagowanego fosforu.