



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 18. 04. 1970 (P. 140120)

Pierwszeństwo: 22.04.1969 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 22.04.1976

MKP C07c 169/26

Int. Cl.² C07J3/00

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba-Geigy AG, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób redukcyjnego przekształcania grupy 5, 6-epoksydowej w wiązanie olefinowe w pozycji 5,6-steroidu szeregu pregnanu

1 Przedmiotem wynalazku jest sposób redukcyjnego przekształcania grupy 5,6-epoksydowej w wiązanie olefinowe w pozycji 5,6-steroidu szeregu pregnanu.

Ze względu na to, że grupa 5,6-epoksydowa powstaje w związku 5,6-nienasyconym najczęściej pod wpływem nadtlenowego kwasu organicznego, proces usuwania takiej grupy epoksydowej i tworzenie podwójnego wiązania w pozycji 5,6 ma szczególne znaczenie wtedy, gdy grupę 5,6-epoksydową można stosować jako grupę ochronną lub w reakcjach nadtlenowych kwasów organicznych w innych pozycjach cząsteczki steroidu, w których wytwarza się niepożądana grupa 5,6-epoksydowa.

Czasowa ochrona podwójnego wiązania w pozycji 5,6 jest procesem często stosowanym w chemii steroidów w przypadku prowadzenia reakcji w innych pozycjach cząsteczki steroidu, kiedy to podwójne wiązanie w pozycji 5,6 zostaje naruszone, jak na przykład w przypadku wprowadzania grupy 17 α -hydroksylowej do Δ^5 -3-hydroksy-20-keto-pregnanu lub estru tego związku, albo w przypadku wytwarzania w tych związkach dwuhydroksyacetanowego łańcucha bocznego, albo w przypadku przekształcania grupy Δ^5 -3-hydroksylowej w grupę Δ^4 -3-ketonową. Dotychczas ochraniało podwójne wiązanie za pomocą jednej z następujących metod:

a) wprowadzenie bromu do podwójnego wiązania w pozycji 5,6, na skutek czego wytwarza się

2 związek 5,6-dwubromowy (por. opis patentowy Stanów Zjedn. Ameryki nr 3187025);

b) wprowadzenie chloru do podwójnego wiązania w pozycji 5,6 na skutek czego powstaje związek 5,6-dwuchlorowy (por. opis patentowy Stanów Zjedn. Ameryki nr 3030389);

c) przekształcenie grupy Δ^5 -3-hydroksylowej w 3,5-cyklo-6-alkoksyteroidową (por. opis patentowy Stanów Zjedn. Ameryki nr 3231568).

Podwójne wiązanie w pozycji 5,6 regeneruje się przez redukcję z zastosowaniem metalu, na przykład cynku i kwasu octowego, albo z zastosowaniem roztworu jodku sodowego w acetonie (w przypadku metody a i b), bądź też przez podzia-
10 łanie kwasem (w przypadku metody c). Wspomniane metody stosuje się zwłaszcza przy wytwarzaniu ważnych w farmakologii kortykoidów, takich jak kortyzon, hydrokortyzon, prednisolon, prednison, 16 α -metyloprednison, 16 α -metyloprednison, trójamecynolon i jego 16,17-aldehydo- lub
15 ketonoacetale, czy deksametazon.

Grupę 17 α -hydroksylową wprowadza się korzystnie przez utlenianie za pomocą nadtlenowego kwasu $\Delta^{17,20}$ -enoloestrów związków 20-keto-pregnanych poprzez pochodne 17-20-epoksydowe. Jeżeli
20 związek wyjściowy zawiera podwójne wiązanie w pozycji 5,6, co ma miejsce na przykład w przypadku stosowania pregnenolonu w syntezie 17 α -hydroksypregnenolonu lub tak zwanej substancji S Reichsteina, wówczas konieczne jest stosowanie

przejściowo ochrony tego podwójnego wiązania, na przykład za pomocą jednej ze wspomnianych wyżej metod, ponieważ w procesie utleniania w obecności kwasu nadtlenowego wiązanie to zostaje również utlenione, czemu towarzyszy powstanie grupy 5,6-epoksydowej, która następnie bierze udział w dalszych etapach procesu. Dotychczas nie znano żadnego sposobu usuwania tej grupy i regenerowania podwójnego wiązania 5,6.

Opracowanie metody redukcyjnego przekształcania grupy 5,6-epoksydowej w podwójne wiązanie w pozycji 5,6 umożliwia uniknięcie konieczności ochrony tego wiązania i stwarza możliwość korzystnego wytwarzania 17 α -hydroksypregnenolonu i jego octanu. (Patrz: schemat reakcji 2). Ponadto, w procesie wytwarzania substancji S Reichsteina grupa 5,6-epoksydowa może służyć jako grupa ochronna podczas ostatniego etapu syntezy bocznego łańcucha dwuhydroksyacetanowego, czyli podczas wprowadzania grupy 21-hydroksylowej lub acyloksylowej. Stanowi to drugi korzystny czynnik w procesie wytwarzania 17-hydroksy-21-acetoksypregnenolonu, który, jak wiadomo, można przekształcić mikrobiologicznie, na przykład z zastosowaniem *Plavobacterium dehydrogenans*, w substancję S Reichsteina, przy czym uzyskuje się wysoką wydajność tej substancji.

Stwierdzono, że grupę 5,6-epoksydową otrzymaną w wyniku reakcji podwójnego wiązania w pozycji 5,6 z kwasem nadtlenowym, można redukcyjnie przekształcić z powrotem w podwójne wiązanie w pozycji 5,6.

Sposób według wynalazku czasowej ochrony podwójnego wiązania w pozycji 5,6 i wytwarzania cennych w lecznictwie steroidów szeregu pregnanu stanowi znaczny postęp, ponieważ w procesie redukcji prowadzonym sposobem według wynalazku można wykorzystać surową mieszaninę związków α,α - i β,β -epoksydowych, wytwarzaną z bardzo wysoką wydajnością podczas reakcji związków nienasyconych w pozycji 5,6 z organicznym kwasem nadtlenowym, w której to mieszaninie zasadniczo dominują izomery α,α . Wysoką wydajność procesu przekształcania grupy 5,6-epoksydowej w podwójne wiązanie w pozycji 5,6 prowadzonego sposobem według wynalazku osiąga się również w przypadku czystych 5 $\alpha,6\alpha$ -epoksyteroidów.

Sposób według wynalazku wprowadzania podwójnego wiązania olefinowego do pozycji 5,6 steroidu szeregu pregnanu polega na tym, że odpowiedni 5 $\alpha,6\alpha$ -epoksyteroid lub mieszaninę tego steroidu z 5 $\beta,6\beta$ -epoksyteroidem poddaje się reakcji z nadmiarem ponad 2 równoważników molowych jodowodoru i ewentualnie z czynnikiem redukującym jod do jodowodoru lub jego soli. Reakcję prowadzi się korzystnie stosując jodowodór w stężonym, na przykład 55% roztworze wodnym oraz duży nadmiar kwasu, zwłaszcza w ilości 5—8 równoważników molowych. Redukcja grupy epoksydowej zachodzi jednak również w obecności mniejszej ilości jodowodoru, nawet poniżej 2, lecz nie poniżej 1 równoważnika molowego, przy czym wydajność jest wtedy oczywiście niższa. Proces redukcji prowadzi się korzystnie w warunkach ła-

godnych, na przykład w temperaturze pokojowej, przy czym redukcja zostaje zakończona na ogół po upływie około 0,5—1 godziny. Jako rozpuszczalniki steroidu stosuje się węglowodory, a zwłaszcza węglowodory chlorowane, takie jak chlorek metylenu, chlorek etylenu, chlorobenzen, lub etery, takie jak dioksan, a szczególnie czterowodorofuran.

Ze względu na to, że podczas reakcji prowadzonej sposobem według wynalazku zachodzi uwalnianie jodu, korzystnie jest po podziałaniu kwasem jodowodorowym, zredukować jod do kwasu jodowodorowego lub soli tego kwasu, co osiąga się przez zastosowanie jakiegokolwiek odpowiedniego środka. Szczególnie odpowiednim sposobem redukcji jodu jest wprowadzanie wodorosiarczyny sodowej, na przykład w postaci 20% roztworu wodnego. Poza tym stosuje się również inne środki redukujące, takie jak tiosiarczan sodowy lub podsiarczyn sodowy.

Jako związek wyjściowy w procesie prowadzonym sposobem według wynalazku stosuje się jakikolwiek odpowiedni 5 $\alpha,6\alpha$ -epoksyteroid lub mieszaninę takiego steroidu z epimerami 5 $\beta,6\beta$. Są to na przykład związki należące do szeregu androstanowego, pregnanowego, cholestanowego, stigmastanowego lub kardanolidowego, ewentualnie podstawione rodnikami alkilowymi, zwłaszcza metylowymi, atomami chlorowca, dalszymi grupami epoksydowymi, wolną lub funkcjonalnie zmodyfikowaną grupą hydroksylową, aminową lub ketonową. Korzystnie stosuje się 5,6-epoksyteroidy szeregu pregnanowego wytwarzane podczas syntezy wspomnianych wyżej znanych kortykoidów, a zwłaszcza związki o wzorze 1, w którym R₁ oznacza wolną, zestryfikowaną lub zetyfikowaną grupę α - lub β -hydroksylową. R₂ oznacza 2 atomy wodoru lub 1 atom wodoru wraz z rodnikiem α - lub β -alkilowym, zwłaszcza metylowym, wolną, zestryfikowaną lub zetyfikowaną grupę α -hydroksylową, lub rodnik alkilidenowy, zwłaszcza metylenowy, R₃ i R₄ oznaczają atomy wodoru lub wolne, zestryfikowane lub zetyfikowane grupy hydroksylowe, a R₅ oznacza 2 atomy wodoru lub grupę hydroksylową z atomem wodoru lub grupą ketonową, przy czym R₂ i R₃ mogą oznaczać grupę o wzorze 2, w którym X i Y oznaczają 2 rodniki węglowodorowe, ewentualnie podstawione, na przykład grupami hydroksylowymi, grupami acyloksylowymi lub wolnymi bądź estryfikowanymi grupami karboksylowymi.

Fragment z wzoru 1 o wzorze 3 oznacza, że można stosować α,α -epimery lub mieszaniny tych epimerów z β,β -epimerami, na przykład te, które powstają z $\Delta^{5,6}$ -steroidów, podczas procesu prowadzonego z zastosowaniem kwasu nadtlenowego. Wspomnianymi estryfikowanymi grupami hydroksylowymi są przede wszystkim grupy estryfikowane alifatycznym kwasem karboksylowym, na przykład kwasem octowym lub propionowym. Eteryfikowanymi grupami hydroksylowymi są natomiast szczególnie grupy eteryfikowane niższymi alkoholami alifatycznymi, na przykład metanolem lub etanolem, bądź alkoholem benzylovym lub czterowodoropiranołem.

Jak wspomniano wyżej, sposób według wynalazku ma szczególne zastosowanie do wprowadzania grupy 17 α -hydroksylowej do pochodnej pregnenolonu oraz do wprowadzania grupy 21-hydroksylowej lub acyloksylowej. Reakcje te ilustruje schemat 1. We wzorach występujących w tym schemacie i w schemacie 2 Ac oznacza rodnik kwasowy. Identyczne reakcje można przeprowadzać z zastosowaniem związków utlenionych w pozycji 11 i/albo pochodnych 16 α - lub 16 α -metylowych. Wytwarzane Δ^5 -3,17 α , 21-trójhdroksy-20-keto-pregno-21-acylany utlenia się w odpowiednie Δ^4 -3-ketony, na przykład w sposób mikrobiologiczny, zgodnie z opisem patentowym Stanów Zjedn. Ameryki nr 3030278, lub za pomocą trójtlenku chromu z kwasem siarkowym w acetonie (odczynnik Jonesa), na przykład według opisu patentowego Stanów Zjedn. Ameryki nr 3187025 lub według przykładu IV z opisu patentowego Stanów Zjedn. Ameryki nr 3231568.

Grupa 5,6-epoksydowa ma również zastosowanie jako grupa ochronna w procesie wytwarzania 16 α -hydroksykortykosteroidów typu trójamcynolowego, zilustrowanym za pomocą schematu 2.

Związki wyjściowe stosowane w procesie prowadzonym sposobem według wynalazku są bądź znane, bądź można je wytwarzać znanymi sposobami. Najczęściej stosowaną metodą wytwarzania tych związków, niezwykle ważną dla pośredniego etapu ochrony podwójnego wiązania w pozycji 5,6 lub syntezy, na przykład związków Δ^5 -17 α -hydroksypregnenowych, jest reakcja odpowiednich związków nienasyconych w pozycji 5,6 z organicznym kwasem nadttlenowym, na przykład z kwasem nadbenzoesowym, chloronadbenzoesowym, nadootowym lub nadftalowym. W wyniku tej reakcji otrzymuje się mieszaninę dwóch epoksydów epimerycznych, a mianowicie 5 α ,6 α - i 5 β ,6 β -, które w dalszym ciągu opisu oznaczono jako 5 ξ , 6 ξ . Z otrzymanej mieszaniny wyodrębnia się czyste epimery w znany sposób. W procesie prowadzonym sposobem według wynalazku stosuje się powyższą mieszaninę lub α , α -epimer.

W zakresie procesu prowadzonego sposobem według wynalazku wchodzi sposób selektywnej ochrony podwójnego wiązania w pozycji 5,6 nienasyconego steroidu, polegający na tym, że steroid przekształca się w 5 ξ , 6 ξ -epoksyteroid, po czym w innych pozycjach steroidu przeprowadza się żadaną reakcję lub szereg reakcji, w których grupa 5,6-epoksydowa pozostaje nienaruszona lub zostaje zreformowana przy końcu reakcji, a następnie regeneruje się podwójne wiązanie w pozycji 5,6 przez podziałanie nadmiarem ponad 2 równoważników molowych kwasu jodowodorowego i ewentualnie czynnikiem redukującym jod w kwas jodowodorowy. Proces ten ma szczególne zastosowanie do pośredniej ochrony podwójnego wiązania w pozycji 5,6 podczas wspomnianych wyżej syntez, na przykład podczas wprowadzania grupy 21-acyloksylowej do Δ^5 -20-ketopregneny niepodstawionego w pozycji 21 oraz podczas wprowadzania grupy 16 α -hydroksylowej do Δ^5 ,16-steroidu szeregu pregnanowego.

Ponadto w zakres procesu wchodzi sposób wpro-

wadzenia grupy 17 α -hydroksylowej do Δ^5 -20-ketopregneny, polegający na tym, że wytwarza się acylan $\Delta^{17,20}$ -enolowy, który następnie poddaje się reakcji z organicznym kwasem nadttlenowym, po czym grupę 17,20-epoksydową w wytworzonym związku 5 ξ , 6 ξ ; 17,20-dwuepoksydowym przekształca się w grupę 17 α -hydroksy-20-ketonową, a podwójne wiązanie w pozycji 5,6, ewentualnie po przeprowadzeniu dalszych reakcji, w których grupa 5,6-epoksydowa pozostaje nienaruszona lub zostaje zreformowana pod koniec procesu, regeneruje się przez podziałanie nadmiarem ponad 2 równoważników molowych jodowodoru i ewentualnie czynnikiem redukującym jod w kwas jodowodorowy.

Poniższe przykłady objaśniają wynalazek.

Przykład I. Do starannie mieszanej zawiesiny 8,5 g 3 β , 17 α -dwuhydroksy-5,6 ξ -epoksy-20-ketopregnanu w 40 ml czterowodorofuranu wprowadza się ciągłym strumieniem w temperaturze 25°C 17 ml 57% wodnego roztworu jodowodoru. Otrzymany roztwór nabiera wkrótce ciemnoczerwonej barwy. Po zakończeniu dodawania miesza się roztwór w ciągu 1/2 godziny, przy czym najpierw osadza się substancja, która następnie tworzy drobną zawiesinę. Następnie dodaje się powoli 85 ml 20% wodorosiarczyny sodowej, przy czym znika zabarwienie i wytrąca się produkt. Po rozcieńczeniu mieszaniny 0,5 litra wody bezbarwny produkt przemywa się dokładnie wodą, roztworem wodorowęglanu potasowego i znów wodą, po czym suszy się, otrzymując 7,4 g surowego Δ^5 -3 β ,17 α -dwuhydroksy-20-ketopregneny. Po wymieszaniu tego produktu z 20 ml metanolu, otrzymuje się 7 g (86,5% wydajności teoretycznej) czystego Δ^5 -3 β , 17 α -dwuhydroksy-20-ketopregneny o temperaturze topnienia 260—262°C.

Przykład II. Do 60 ml chlorku metylenu wprowadza się 6 g 21-octanu 3 β ,17 α ,21-trójhdroksy-5 ξ ,6 ξ -epoksy-20-ketopregnanu, do otrzymanej mieszaniny dodaje się 12 ml 57% wodnego roztworu kwasu jodowodorowego, przy czym bezbarwna substancja, powoli rozpuszcza się, a roztwór nabiera barwy ciemnoczerwonej.

Mieszaninę tę miesza się w ciągu 15 minut, a następnie dodaje 60 ml 20% roztworu wodorosiarczyny sodowej, przy czym zabarwienie roztworu znika. Roztwór w chlorku metylenu oddziela się i odparowuje pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego i bezpostaciową pozostałość traktuje 0,5 litra wody, odsącza, osad przemywa wodą i suszy, otrzymując surowy 21-octan Δ^5 -3 β ,17 α ,21-trójhdroksy-20-ketopregneny o temperaturze topnienia 190—195°C. Po przekrystalizowaniu z acetonu otrzymuje się czysty związek o temperaturze topnienia 208,5—211°C.

Związek wyjściowy wytwarza się w następujący sposób. Roztwór 7,8 g 3-octanu 3 β ,17 α -dwuhydroksy-5,6 ξ -epoksy-20-ketopregnanu w 39 ml chlorku metylenu miesza się z 5,33 g 30% roztworu kwasu bromowodorowego w lodowatym kwasie octowym, miesza się całość w ciągu 5 minut, wydziela się krystaliczna bezbarwna bromohydryna. Następnie dodaje się 39 ml chlorku metylenu i 8 ml metanolu, a po rozpuszczeniu tych składni-

ków wprowadza się część obliczonej ilości roztworu 3,2 g bromu w 8 ml chlorku metylenu i celem zainicjowania reakcji do roztworu wprowadza się gazowy chlorowódor. Pozostałą część roztworu bromu dodaje się z prędkością równą prędkości wchłaniania tego pierwiastka. Roztwór o barwie jasnożółtej przemywa się 100 ml wody, po czym odparowuje się do sucha pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego, a bezbarwny osad wprowadza do 16 ml metanolu i miesza z 16 ml 10% metanolo-
 5 wodnego roztworu kwasu solnego, po czym miesza się całość w ciągu 24 godzin w temperaturze 25°C. Następnie wkrapla się 150 ml wody i odsącza stały bezbarwny produkt, przemywa wodą i suszy w strumieniu powietrza. Produkt ten jest 21-bromo-
 10 -5,6-bromohydryną związku wyjściowego, która topi się w temperaturze 145–150°C. Otrzymany produkt rozpuszcza się w 80 g acetonu i miesza z 16 g octanu potasowego, utrzymuje się mieszaninę w stanie wrzenia w ciągu 24 godzin, a następnie ochładza i odparowuje pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego. Pozostały lepki syrop rozcieńcza się 250 ml wody, po czym odsącza się osadzony bezbarwny produkt, przemywa wodą i suszy, otrzymując 21-octan 3β,17α,21-trójhidroksy-
 15 -5,6ξ-epoksy-20-ketopregnanu.

Octan 3β,17α-dwuhydroksy-5,6ξ-epoksy-20-ketopregnanu otrzymuje się z odpowiedniego związku Δ⁵ przez działanie w znany sposób kwasem m-chloronadbenzoesowym.

Przykład III. Do starannie mieszanej zawiesiny 10 g 3β,17α-dwuhydroksy-5,6ξ-epoksy-16α-metylo-20-ketopregnanu w 40 ml czterowodorofuranu dodaje się w temperaturze 25°C 20 ml 57% wodnego roztworu kwasu jodowodorowego, otrzy-
 30 many roztwór przybiera barwę ciemnoczerwoną. Roztwór ten miesza się w ciągu 1/2 godziny, osadzająca się najpierw substancja przechodzi w stan zawiesiny. Następnie wkrapla się roztwór 20 g wodorosiarczyny sodowego w 100 ml wody, w wyniku czego zabarwienie jodowe znika i wydziela się stała substancja. Po rozcieńczeniu mieszaniny 400 ml wody, dokładnym przemyciu odsączonego stałego produktu i wysuszeniu go, otrzymuje się 9,3 g (97,5% wydajności teoretycznej Δ⁵-3β,17α-
 35 dwuhydroksy-16α-metylo-20-ketopregnanu o temperaturze topnienia 226–236°C. $[\alpha]_D = -71,9^\circ$ (w pirydynie).

Przykład IV. Do 1 litra chlorku metylenu dodaje się 108,6 g 3β,17α-dwuhydroksy-5,6ξ-epoksy-16α-metylo-20-ketopregnanu, a następnie 80 g 30% roztworu bromowodoru w lodowatym kwasie octowym. W otrzymanym roztworze o barwie zielonkawej osadza się powoli bezbarwna substancja. Po 5-minutowym mieszaniu w temperaturze 27°C do-
 40 daje się 100 ml metanolu i niewielką ilość roztworu 47,4 g bromu w 100 ml chlorku metylenu, co powoduje zabarwienie mieszaniny na czerwono. Następnie wprowadza się gazowy chlorowódor, przy czym wprowadzanie gazu przerywa się po
 45 zniknięciu czerwonego zabarwienia roztworu i wówczas dodaje się pozostałą ilość bromu z prędkością równą prędkości wchłaniania tego pierwiastka. Stała substancja rozpuszcza się powoli i po wprowadzeniu całej ilości bromu nadaje roz-

tworowi zabarwienie bladopomarańczowe. Po 5-minutowym mieszaniu i odparowaniu mieszaniny pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego w temperaturze poniżej 30°C, rozpuszcza się otrzymaną substancję w 200 ml acetonu i ponownie odparowuje roztwór, a pozostałość miesza się z 1560 ml ace-
 5 tonu i do zawiesiny dodaje się 300 g octanu potasowego. W ciągu następnych 20 godzin utrzymuje się mieszaninę w stanie wrzenia, po czym zateża się ją pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego do objętości 300 ml i dodaje 5 litrów wody. Po odsączeniu utworzonego osadu, przemywa się go dokładnie wodą i suszy, otrzymując 120 g (95,5% wydajności teoretycznej) 21-octanu 3β,17α, 21-trójhidroksy-5,6ξ-epoksy-16α-metylo-20 - ketopregnanu w postaci stałego produktu o barwie bladżół-
 10 tej.

Roztwór 120 g tego produktu w 480 ml czterowodorofuranu ochładza się do temperatury 20°C, przy czym podczas ochładzania dodaje się 240 ml 57% wodnego roztworu kwasu jodowodorowego tak, aby temperatura nie przekroczyła 35°C. Roztwór nabi-
 15 iera barwy głębokiej czerwieni, a po upływie 10 minut osadza się stała substancja. Po 20-minutowym mieszaniu dodaje się 60 ml 20% roztworu wodorosiarczyny sodowego, co powoduje zmianę barwy na jasnożółtą i powstawanie bladżółtego stałego osadu.

Następnie rozcieńcza się mieszaninę 5 litrami
 30 wody i po odsączeniu jasnożółtego produktu przemywa się go wodą. Pozostałość na filtrze miesza się z 500 ml 1% roztworu węglanu potasowego, ponownie odsącza, płucze wodą i suszy w temperaturze 80°C, otrzymując 115 g Δ⁵-16α-metylo-3β, 17α - dwuhydroksy - 21-acetoksy-2-keto - pregnanu. Po przekrystalizowaniu z acetonu otrzymuje się 95 g produktu o temperaturze topnienia 179–
 35 182°C. Czysty produkt topi się w temperaturze 182–184°C.

Odpowiednie związki nienasycone w pozycji 5 otrzymuje się z podobnie wysoką wydajnością przez zredukowanie odpowiednich czystych α,α- i β,β-epoksy steroidów z zastosowaniem kwasu jodowodorowego w czterowodorofuranie.

Przykład V. W zimnej kąpieli wodnej miesza się roztwór 15 g 21-octanu 3β,16α,17α,21-czterohydroksy-5,6ξ-epoksy-20-ketopregnanu w 45 ml czterowodorofuranu, dodaje powoli 30 ml 57% wodnego roztworu kwasu jodowodorowego. Ciem-
 40 noczerwoną mieszaninę miesza się w ciągu 1/2 godziny, a następnie łączy z 150 ml 20% wodorosiarczyny sodowego, po czym dodaje się 450 ml wody i całość ekstrahuje chlorkiem metylenu. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego i przekrystalizowaniu bez-
 45 barwnego krystalicznego osadu z metanolu, otrzymuje się 14 g 21-octanu Δ⁵-3β,16α,17α, 21-czterohydroksy-20-ketopregnanu o temperaturze topnienia 193–195°C. $[\alpha]_D = -26^\circ$.

Związek wyjściowy wytwarza się w następujący sposób. Zawiesinę 30 g Δ⁵-3β,16α,17α-trójhidroksy-20-ketopregnanu w 150 ml chlorku metylenu ochładza się i miesza z 22,2 g kwasu m-chloronadbenzoesowego w 150 ml chlorku metylenu. Otrzy-
 50 maną mieszaninę miesza się w ciągu 3 godzin w

temperaturze 25°C, po czym wyodrębnioną bezbarwną stałą substancję miesza się w ciągu 5 minut z 200 ml 1% roztworu wodorotlenku sodowego i ponownie odsacza, otrzymując 24 g 3 β ,16 α ,17 α -trójhidroksy-5,6 ξ -epoksy-20-ketopregnanu o temperaturze topnienia 214–216°C.

Do roztworu 36 g otrzymanego epoksydu w 360 ml chlorku metylenu wprowadza się 36 ml 10% roztworu chlorowodoru w metanolu i otrzymaną mieszaninę miesza się w ciągu 5 minut. Następnie wkrapla się roztwór 16 g bromu w 80 ml chlorku metylenu, po wklepieniu pierwszej porcji roztworu wprowadza się gazowy chlorowódor celem zainicjowania reakcji. Pozostałą część roztworu bromu dodaje się z prędkością równą prędkości jego wchłaniania, którą określa zanikanie zabarwienia mieszaniny.

Do otrzymanego bezbarwnego roztworu dodaje się ostrożnie roztwór 8 g wodorowęglanu potasowego, w 20 ml wody, przy czym mieszanina zaczyna się pienić i tworzy się osad. Po odsączeniu mieszaniny i dokładnym przemyciu pozostałości na filtrze wodą oraz wysuszeniu, otrzymuje się produkt, który topi się w temperaturze 126–154°C z rozkładem. Produkt ten rozpuszcza się w 460 ml acetonu i do roztworu dodaje się 92 g octanu potasowego. W ciągu następnych 16 godzin utrzymuje się mieszaninę w stanie wrzenia, po czym niemal całkowicie odparowuje się aceton pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego, a pozostałą masę rozcieńcza wodą. Po odsączeniu produkt przemycywa się wodą i suszy. Po przekrystalizowaniu z metanolu otrzymuje się 21-octan 3 β ,16 α ,17 α ,21-czterohidroksy-5,6 ξ -epoksy-20-ketopregnan, topi się w temperaturze 188–192°C.

Przykład VI. Do roztworu 3,2 g 16,17-acetonidu 3 β ,16 α ,17 α -trójhidroksy-5,6 ξ -epoksy-20-ketopregnanu w 32 ml chlorku metylenu dodaje się powoli, mieszając 6,4 ml 57% wodnego roztworu kwasu jodowodorowego, po czym miesza się ciemnoczerwoną mieszaninę w ciągu 1/2 godziny. Następnie dodaje się 16 ml 20% wodorosiarczyny sodowej, co powoduje odbarwienie roztworu. Oddzieloną fazę chlorku metylenu przemycywa się dokładnie wodą, po czym odparowuje rozpuszczalnik pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego i oleistą pozostałość przekrystalizowuje z acetonu, otrzymując 16,17-acetonid Δ^5 -3 β ,16 α ,17 α -trójhidroksy-20-ketopregnanu z wydajnością wynoszącą 92% wydajności teoretycznej.

Związek wyjściowy wytwarza się w następujący sposób. Do zawiesiny 5 g Δ^5 -3 β ,16 α ,17 α -trójhidroksy-20-ketopregnanu w 75 ml acetonu dodaje się 0,5 g jodu i miesza w temperaturze wrzenia w ciągu 1/2 godziny. Po ochłodzeniu otrzymanego roztworu dodaje się 20 ml 20% tiosiarczanu sodowego, po czym barwa roztworu zanika.

Po dodaniu 150 ml wody osadza się bezbarwny produkt, który odsacza się, przemycywa wodą i przekrystalizowuje z acetonu, otrzymując 6 g acetonidu o temperaturze topnienia 204–209°C. Acetonid ten rozpuszcza się w 50 ml chlorku metylenu, po czym dodaje się 4,5 g kwasu m-chloronadbenzoesowego w 50 ml chlorku metylenu i miesza całość w cią-

gu 2 godzin w temperaturze 25°C. Następnie przesacza się mieszaninę, roztwór w chlorku metylenu płucze 2% roztworem wodorowęglanu potasowego do uzyskania wartości pH 8, a następnie wodą do ustalenia wartości pH 7. Po odparowaniu chlorku metylenu pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego i przekrystalizowaniu otrzymanego osadu z acetonu, otrzymuje się 16,17-acetonid 3 β ,16 α ,17 α -trójhidroksy-5,6 ξ -epoksy-20-ketopregnanu o temperaturze topnienia 201–203°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób redukcyjnego przekształcania grupy 5,6-epoksydowej w wiązanie olefinowe w pozycji 5,6 steroidu szeregu pregnanu, **znamienny tym**, że pochodną 5 α ,6 α -epoksypregnanu lub mieszaninę pochodnych 5 α ,6 α - i 5 β ,6 β -epoksypregnanu poddaje się reakcji z nadmiarem ponad 2 równoważników molowych jodowodoru.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się około 6–8 równoważników molowych kwasu jodowodorowego.

3. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że stosuje się około 55% wodny roztwór kwasu jodowodorowego.

4. Sposób według zastrz. 1 albo 3, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w łagodnych warunkach.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że redukcję prowadzi się w temperaturze pokojowej.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że po reakcji z kwasem jodowodorowym do mieszaniny reakcyjnej wprowadza się środek redukujący jod w kwas jodowodorowy lub sól tego kwasu.

7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że jako środek redukujący stosuje się wodorosiarczyn sodowy.

8. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że stosuje się około 20% wodny roztwór wodorosiarczyny sodowego.

9. Sposób według zastrz. 1 albo 7, albo 8, **znamienny tym**, że związek wyjściowy poddaje się w ciągu około 1/2 godziny reakcji z około 55% wodnym roztworem kwasu jodowodorowego w temperaturze pokojowej, po czym dodaje się wodorosiarczyn sodowy i kontynuuje reakcję w temperaturze pokojowej w ciągu około 1/2 godziny.

10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się roztwór steroidu w węglowodorze.

11. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że stosuje się węglowódor chlorowany.

12. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że stosuje się chlorek metylenu.

13. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik wyjściowy steroidu stosuje się eter.

14. Sposób według zastrz. 13, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się czterowodorofuran.

15. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek wyjściowy stosuje się steroid o ogólnym wzorze I, w którym R₁ oznacza wolną, zestyfikowaną lub zetyfikowaną grupę α - lub β -hydroksylową, R₂ oznacza dwa atomy wodoru lub 1 atom wodoru i rodnik α - lub β -alkilowy, wolną,

11

zestryfikowaną lub zeteryfikowaną grupę α -hydroksylową albo rodnik alkilidenowy, R_3 i R_4 oznaczają atomy wodoru, wolne, estryfikowane lub eteryfikowane grupy hydroksylowe, a R_5 oznacza dwa atomy wodoru, grupę hydroksylową z atomem wodoru lub grupę ketonową, przy czym R_3 razem z R_2 oznacza grupę o wzorze 2, w którym X i Y oznaczają rodniki węglowodorowe, ewentualnie podstawione grupami hydroksylowymi, grupami acylowymi albo wolnymi lub zestryfikowanymi grupami karboksylowymi.

16. Sposób według zastrz. 15, **znamienny tym**, że stosuje się związki wyjściowe, w których jako zestryfikowana grupa hydroksylowa występuje grupa zestryfikowana niższym alifatycznym kwasem karboksylowym.

17. Sposób według zastrz. 16, **znamienny tym**, że stosuje się związki wyjściowe, w których jako rodnik alkilowy występuje rodnik metylowy.

18. Sposób według zastrz. 16, **znamienny tym**, że jako związek wyjściowy stosuje się 21-octan

12

3 β , 16 α , 17 α , 21-czterohydroksy-5,6 ξ - -epoksy - 20-ketopregnanu.

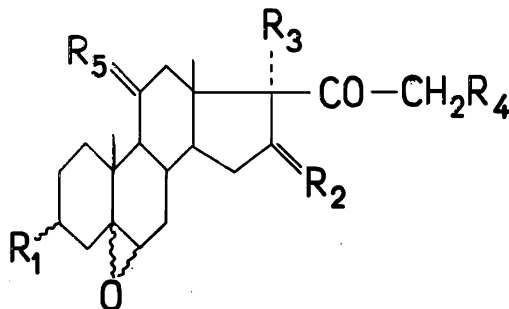
19. Sposób według zastrz. 16, **znamienny tym**, że jako związek wyjściowy stosuje się 16,17-acetonid 3 β , 16 α , 17 α -trójhdroksy - 5,6 ξ - epoksy - 20-ketopregnanu.

20. Sposób według zastrz. 16, **znamienny tym**, że jako związek wyjściowy stosuje się 21-octan 3 β , 17 α , 21-trójhdroksy-5,6 ξ - epoksy - 20 - keto-pregnanu.

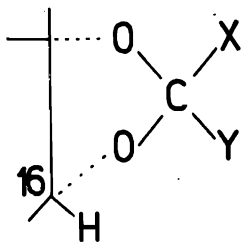
21. Sposób według zastrz. 16, **znamienny tym**, że jako związek wyjściowy stosuje się 21-octan 16 α -metylo-3 β , 17 α , 21-trójhdroksy - 5,6 ξ - epoksy-20-ketopregnanu.

22. Sposób według zastrz. 16, **znamienny tym**, że jako związek wyjściowy stosuje się 3 β , 17 α -dwuhydroksy-5,6 ξ -epoksy-20-ketopregnanu.

23. Sposób według zastrz. 16, **znamienny tym**, że jako związek wyjściowy stosuje się 21-octan 3 β , 17 α , 21 - trójhdroksy - 5,6 ξ - epoksy- 20 - keto-pregnanu.



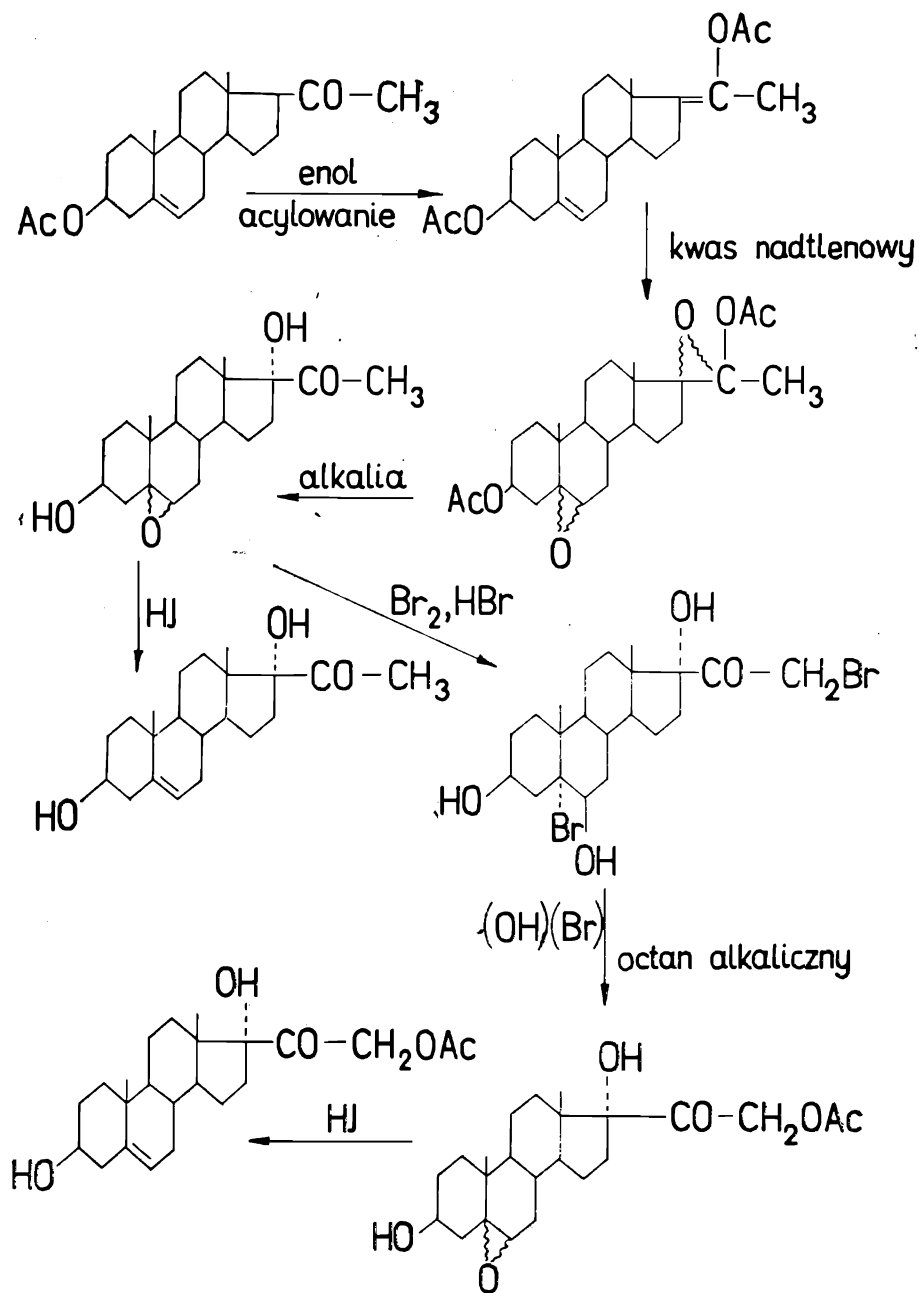
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Schemat 1

Errata

łam: 1, wiersz 22

jest: -pregnanu lub estru tego związku, albo w przy-
powinno być: -pregnenu lub estru tego związku, albo w przy-

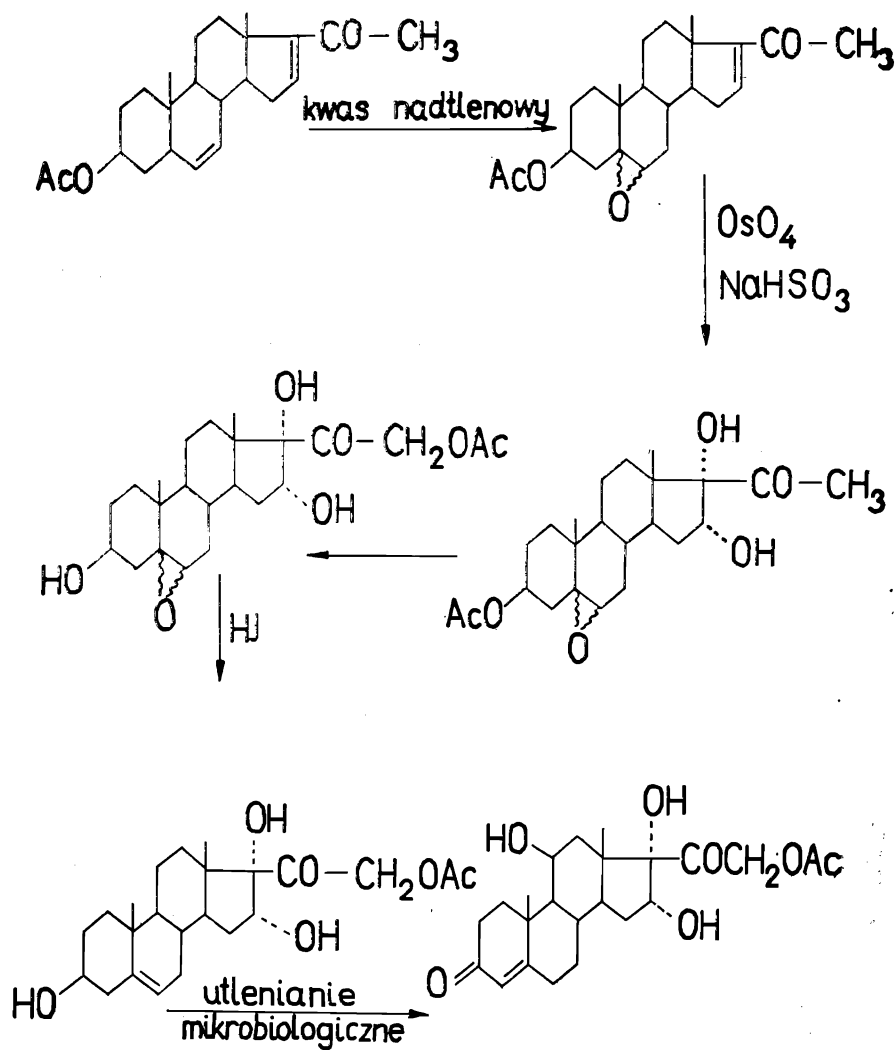
łam: 4, wiersz 23

jest: kolwiek odpowiedni 5a, 6a-epoksyteroid lub mie-
powinno być: kolwiek odpowiedni 5a, 6a-epoksyteroid lub mie-

łam: 10, wiersz 27

jest: 4. Sposób według zastrz. 1 albo 3, znamieny

powinno być: 4. Sposób według zastrz. 1 albo 2 albo 3, znamieny



Schemat 2