

CO/c 168/60.



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 46840

 Kl. 12 o, 25/02
 Kl. internat. C 07 c

Instytut Farmaceutyczny*)

Warszawa, Polska

Sposób wytwarzania α , β -trans-dwuakcyjnych bromohydrin sterydowych

Patent trwa od dnia 3 lipca 1961 r.

Przedmiotem patentu jest wytwarzanie α , β -trans-dwuakcyjnych bromohydrin sterydowych z olefin sterydowych. Te bromohydriny mają duże znaczenie w syntezie sterydów jako produkty przejściowe przy wytwarzaniu „akcyjnych” cyklicznych tlenków lub innych związków sterydowych o pożądanej konfiguracji przestrzennej. W znany sposób można je otrzymać z olefin sterydowych przez selektywne hypobromowanie. Do przeprowadzania tej reakcji jest niezbędne stosowanie nośnika bromu w postaci odpowiedniego związku organicznego. Znane jest stosowanie do tego celu N-bromoamidu octowego, N-bromoamidu bursztynowego, N-bromoamidu ftalowego itd. Wszystkie te odczynniki są nietrwałe, zwłaszcza nieodporne na światło i należy je przygotowywać

bezpośrednio przed użyciem do reakcji. Wydajność ich otrzymywania jest na ogół niezbyt wysoka, a ponadto działanie przy hypobromowaniu związków sterydowych nie zachodzi dostatecznie selektywnie.

Wynalazek polega na zastosowaniu jako nośnika bromu do hypobromowania olefin sterydowych 1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoiny w celu otrzymania α , β -trans-dwuakcyjnych bromohydrin sterydowych. Wymienioną hydantoinę otrzymuje się łatwo z tanich produktów jak kwaśny węglan amonowy, cyjanek potasowy, aceton, wodorotlenek sodowy i brom. Posiada ona wyższą zawartość bromu aktywnego w cząsteczce niż wymienione powyżej związki służące jako nośniki bromu i odznacza się wysoką trwałością, może np. być przechowywana w temperaturze pokojowej w ciągu roku. Najważniejszą zaletą tego związku stanowiącą jego przewagę nad innymi nośnikami bromu jest wysoka stereo-spe-

*) Właściciel patentu oświadczył, iż współtwórcami wynalazku są mgr inż. Wiesław Leuwenstein i mgr inż. Teresa Uszycka.

cyficzność reakcji z olefinami sterydowymi w kierunku tworzenia dwuakcyjnych bromohydrin wbrew regule Markownikowa. Stosowanie tego związku jako nośnika bromu jest znane w pewnych reakcjach bromowania, jednakże nie jest znane jego selektywne działanie w chemii sterydów, o których była mowa.

Reakcję hypobromowania prowadzi się w dowolnym rozpuszczalniku tlenowym, np. w dioksanie, czterohydrofuranie i innych eterach, acetonie, butanionie-2 i innych ketonach, niższych alkoholach oraz estrach niższych kwasów tłuszczowych. Temperatura reakcji może wynosić 0–40°C, przy czym czas trwania reakcji wynosi od 15 minut do 5 godzin, w zależności od budowy cząsteczki sterydu. Jako katalizatory stosuje się nieorganiczne kwasy tlenowe, przy czym okazało się szczególnie korzystne stosowanie kwasu nadchlorowego.

Przykład. 1 g 21-octanu pregnadien-4,9(11)-diol-17β, 21-dionu-3,20 rozpuszczono w 10 ml acetonu zawierającego 1 ml 70%-owego HC10₄ oraz 0,25 g 1,3-dwubromo-5,5-dwume-

tylohydantoiny. Mieszano 15 minut, dodano 10%-owy wodny roztwór Na₂SO₃ i całość wylano do 50 ml wody. Uzyskano krystaliczny 21-octan 9α-bromopregnen-4-triol-11β, 17α, 21-dionu-3,20 z wydajnością 90–95%. Produkt ten był tak czysty, że nadawał się do dalszej przeróbki na 9β, 11β-tlenek bez oczyszczania.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania α,β-trans-dwuakcyjnych bromohydrin sterydowych przez hypobromowanie olefin sterydowych przy użyciu organicznego nośnika bromu, znamienny tym, że jako nośnik bromu stosuje się 1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoinę, a reakcję prowadzi się w organicznym rozpuszczalniku tlenowym w temperaturze 0–40°C stosując jako katalizator kwas nadchlorowy.

Instytut Farmaceutyczny

Zastępca: mgr inż. Witold Hennel
rzecznik patentowy

