



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 16.IX.1964 (P 105 744)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 25.I.1967

Kl. 12 o, 25/02

MPK ~~C-01-t~~

UKD

C07c 169/00

BIBLIOTEKA

Współtwórcy wynalazku: Marian Kocór, Łucja Nowak, Przemysław Lenkowski

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

Sposób otrzymywania halogenohydryn sterydowych

1

Chlorowcohydryny sterydowe stosuje się często jako półprodukty do syntezy różnych leków sterydowych, zwłaszcza gdy chodzi o wprowadzenie nowych grup funkcyjnych w miejsce podwójnego wiązania znajdującego się w cząsteczce sterydowej, np. grupy hydroksylowej (po usunięciu chlorowca) lub ketonowej (po utlenieniu drugorzędowej grupy hydroksylowej).

Chlorowcohydryny były dotychczas otrzymywane za pomocą trzech głównych metod, mianowicie przez rozszczepienie epoksytlenu sterydowych za pomocą halogenowodoru w roztworze wodnym lub w kwasie octowym, przez działanie N — halogenoacylamidów na nienasycone sterydy w obecności rozcieńczonych kwasów albo przez działanie kwasów podhalogenawych na nienasycone związki sterydowe.

Metoda pierwsza, najczęściej stosowana, daje na ogół bardzo dobre wydajności, wymaga jednakże uprzedniego wytworzenia epoksytlenu. W pozostałych dwóch metodach stosuje się wprawdzie tańsze odczynniki i wychodzi się z prostszych substratów, jednakże uzyskiwane wydajności rzadko przekraczają 50%.

Stwierdzono, że halogenohydryny sterydowe można uzyskać w sposób prosty i z łatwo dostępnych surowców, o ile jako substraty stosuje się nienasycone sterydy i sole sodowe N-halogeno-p-toluenosulfonamidu lub N-halogenobenzenosul-

2

fonamidu, np. N-chloro-p-toluenosulfonamidu lub N-chlorobenzenosulfonamidu, czyli tzw. chloroaminy T i B. Reakcja otrzymywania chlorohydryn sterydowych według wynalazku przebiega według podanego na rysunku schematu.

Wywiązujący się „in situ” z halogenoaminy pod działaniem wodnego roztworu kwasu mineralnego lub kwasu octowego kwas podhalogenawy przyłącza się stereospecyficznie do podwójnego wiązania, przy czym powstaje pochodna 5 α -halogeno-6 β -hydroksylowa z wydajnością 60—75%.

Według wynalazku reakcję prowadzi się w środowisku rozcieńczonego wodą rozpuszczalnika organicznego, np. tetrahydrofuranu, dioksanu lub nawet w przypadku łatwo rozpuszczalnych sterydów metanolu lub etanolu, w temperaturze pokojowej, przy mieszanii roztworu reakcyjnego, przy czym do roztworu sterydu dodaje się kwasu mineralnego lub organicznego oraz dodaje się (lub wkrapla) wodny roztwór halogenoaminy w czasie 10—20 minut i następnie mieszaninę reakcyjną pozostawia się na 1—1,5 godziny. Odparowanie rozpuszczalnika organicznego przeprowadza się w temperaturze pokojowej w warunkach podciśnienia wytworzonego przez pompę wodną. Wytrącony osad związku sterydowego odsącza się, przemywa kilkakrotnie gorącą wodą lub gotuje z wodą 2—5 minut w celu usunięcia sulfonamidu. Tak otrzymany surowy produkt jest dostatecznie czysty do dalszej przeróbki. Dodatkowo może on być prze-

krystalizowany z chloroformu i eteru lub eteru naftowego.

W powyższy sposób otrzymano następujące chlorohydryny sterydowe:

Lp.	Materiał wyjściowy	Produkt	Produkty surowe otrzymane przy jednej krystalizacji	
			Temperatura topnienia w °C	Wydajność w %
1	3 α -acetoksy-5-cholesten	3 β -acetoksy-5 α -chloro-6 β -hydroksy-cholesten	189—194	62
2	3 α -acetoksy-5-androsten-17-on	3 β -acetoksy-5 α -chloro-6 β -hydroksy-17-on	222—225	73
3	3 α -acetoksy-5-pregnen-20-on	3 β -acetoksy-5 α -chloro-6 β -hydroksy-pregnen-20-on	190—192	69

Identyfikację otrzymanych związków przeprowadzano przez porównanie z preparatami otrzymanymi na innej drodze. Wydajność metody może być zwiększona o kilka procent przez dokładne odparowanie rozpuszczalnika organicznego oraz przez chromatografię ługów macierzystych po ewentualnej krystalizacji produktu.

W sposobie według wynalazku rodzaj użytego rozpuszczalnika, zmiana czasu reakcji oraz zmiany ilości chloraminy nie wpływają w istotny sposób na wydajność reakcji. Reakcja chloramin ze związkami zawierającymi podwójne wiązanie może być również wykorzystana do otrzymywania

innych chlorohydrin sterydowych. Jako zalety sposobu według wynalazku można wymienić: łagodne warunki reakcji — temperatura pokojowa i krótki czas reakcji, proste odczynniki i łatwo dostępne rozpuszczalniki, łatwość prowadzenia reakcji i przeróbki produktu, dobrą wydajność w porównaniu z innymi metodami.

Przykład. Otrzymywanie chlorohydryny sterydowej z 3 β -acetoksy-5-androsten-17-onu. Do roztworu 10 g 3 β -acetoksy-5-androsten-17-onu w 300 ml tetrahydrofuranu w kolbie okrągłodennej na 0,75 litra dodano 31 ml 2n H₂SO₄ i przy energicznym mieszaniu dodano małymi porcjami w ciągu 15 minut 13 g chloraminy B. Mieszaninę reakcyjną mieszano dalej w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze pokojowej odparowano 200 ml rozpuszczalnika. Powstały krystaliczny osad odsączono, przemyto 200 ml wody destylowanej, a następnie 500 ml wody o temperaturze 70°—80°C. Osad wysuszono w eksykatorze i przekrystalizowano z mieszaniny chloroform — eter. Otrzymano 6,4 g produktu o temperaturze topnienia 222—225°C. Z zagęszczenia ługu macierzystego uzyskano dodatkowo 0,87 g produktu bardziej zanieczyszczonego.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania halogenohydrin sterydowych przez działanie kwasów podhalogenawych na nienasycone związki sterydowe, **znamienny tym**, że nienasycony związek sterydowy po rozpuszczeniu w rozpuszczalniku organicznym, ewentualnie z dodatkiem wody, poddaje się reakcji w temperaturze pokojowej z kwasem podhalogenawym wytworzonym w środowisku reakcyjnym in situ z soli sodowych N-halogeno-p-toluenosulfonamidu lub N-halogenobenzenosulfonamidu pod wpływem działania wodnego roztworu kwasu mineralnego lub organicznego.

