



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 10.06.76 (P. 190291)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 18.12.78

Opis patentowy opublikowano: 15.08.1981

Int. Cl.²
C07J 17/00

Twórcy wynalazku: Czesława Danuta Księżny, Józef Rząsa, Romana Jaworska

Uprawniony z patentu: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania 6 α -chlorowco- Δ^4 -3-ketonowych pochodnych steroidowych serii pregnanu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 6 α -chlorowco- Δ^4 -3-ketonowych pochodnych steroidowych serii pregnanu o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza atom chlorowca, R₂ oznacza atom wodoru lub tlenu, R₃ oznacza atom wodoru, atom chlorowca, niższą grupę alkilową, R₄ oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub grupę acyloksylową niższego kwasu karboksylowego, R₃ łącznie z R₄ oznacza atom tlenu lub grupę izopropylidenodwuoksylową, R₅ oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę hydroksylową lub grupę acyloksylową niższego kwasu karboksylowego z tym, że gdy R₃ łącznie z R₄ oznacza grupę izopropylidenodwuoksylową, to R₅ oznacza atom wodoru lub atom chlorowca, a wiązanie między C₁ i C₂ jest pojedyncze lub podwójne.

Związki te stanowią produkty pośrednie w syntezie wielu cennych leków przeciwzapalnych, takich jak 16 α ,17 α -acetonid 6 α ,9 α -dwufluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-czterohydroksy-1,4-pregnadien-3,20-dion (acetonid fluocinolonu) oraz jego 21-octanowa pochodna (fluocinonid), jak też 6 α ,9 α -dwufluoro-16 α -metylo-11 β ,17 α ,21-trójhdroksy-1,4-pregnadien-3,20-dion (flumetazon).

Znany jest sposób wytwarzania 6 α -chlorowco- Δ^4 -3-ketonowych pochodnych steroidowych serii pregnanu o wzorze ogólnym 1 z 5 α ,6 α -dwuchlorowco-3 β -hydroksylowych pochodnych o wzorze ogólnym 2, polegający na utlenianiu najpierw

2

grupy 3 β -hydroksylowej do 3-ketonowej przeważnie za pomocą związków chromu sześciowartościowego w środowisku rozpuszczalników organicznych. W dalszej syntezie stosowane są dwa warianty wytwarzania związku o wzorze ogólnym 1, z otrzymanej po utlenieniu 5 α ,6 β -dwuchlorowco-3-ketonowej pochodnej o wzorze ogólnym 3.

W pierwszym wariantie syntezы produkt utlenienia o wzorze ogólnym 3 poddaje się działaniu 5 alkaalicznych reagentów, takich jak na przykład acylany lub węglany metali alkalicznych w środowisku rozpuszczalników organicznych, a następnie uzyskaną pochodną 6 β -chlorowco- Δ^4 -3-ketonową o wzorze ogólnym 4 po ewentualnej dehydrogenacji w pozycji 1,2 znanymi metodami chemicznymi na przykład za pomocą dwutlenku selenowego poddaje się reakcji izomeryzacji chlorowca w pozycji 6 o konfiguracji β , którą prowadzi się w bezwodnym środowisku jednego lub 10 kilku rozpuszczalników organicznych, najczęściej przy użyciu bezwodnego chlorowcowodoru bądź roztworu bromowodoru w kwasie octowym, rzadziej kwasu siarkowego.

W drugim wariantie 5 α ,6 β -dwuchlorowco-3-ketonową pochodną o wzorze ogólnym 3 poddaje się 25 równoczesnej reakcji dehydrochlorowcowania w pozycji 4,5 i izomeryzacji chlorowca o konfiguracji β w pozycji 6, które prowadzi się w warunkach analogicznych jak przy izomeryzacji 6 β -chlorowco- Δ^4 -3-ketonowej pochodnej lub jej 30

Δ^1 -analogu o wzorze ogólnym 4, to znaczy w środowisku bezwodnych rozpuszczalników przy użyciu bezwodnego chlorowcowodoru.

W obydwu wariantach, przy stosowaniu substancji wyjściowej o wzorze ogólnym 2 z układem 16 α ,17 α -epoksydowym, jak ogólnie wiadomo w trakcie izomeryzacji związku o wzorze ogólnym 4, lub podczas dehydrochlorowcowania z izomeryzacją związku o wzorze ogólnym 3, zachodzi otwarcie pierścienia epoksydowego z utworzeniem 16 β ,17 α -chlorowcohydryny (opisy patentowe St. Zjedn. Am. nr 3 081 319, 3 014 938, 3 173 914, 3 364 204).

W opisach patentowych St. Zjedn. Am. nr 3 081 319 i 3 173 914 wogóle nie zostały podane wydajności, otrzymanych 6 α -chlorowco- Δ^4 -3-ketonowych pochodnych otrzymanych z 5 α ,6 β -dwuchlorowco-3 β -hydroksylowych pochodnych, natomiast w opisach patentowych 3 014 938 i 3 364 204 został uzyskany związek o wzorze ogólnym 1 ze związku o wzorze ogólnym 2 z wydajnością 46–70% teoretycznej.

Przebieg procesu w dużym stopniu uzależniony jest od budowy chemicznej związków wyjściowych o wzorze ogólnym 2 i półproduktów o wzorze ogólnym 3 i dlatego uzyskuje się tak różne wydajności. Ponadto własności fizykochemiczne niektórych α -chlorowco- Δ^4 -3-ketonowych pochodnych uzyskanych z wyżej podaną wydajnością świadczą, że zawierają one znaczne ilości β -izomeru i/lub innych zanieczyszczeń. I tak autorzy opisu patentowego St. Zjedn. Am. nr 3 364 204 otrzymują na przykład z 5 α -bromo-6 β -fluoro-16 α ,17 α -epoksy-3 β -hydroksypregnan-20-onu w wyniku reakcji utleniania 3-ketonową pochodną z wydajnością 88%, z której przez dehydrobromowanie w pozycji 4,5 otrzymują 6 β -fluoro- Δ^4 -3-ketonową pochodną z wydajnością 74%, którą poddają działaniu roztworu bromowodoru w kwasie octowym i uzyskują 6 α -fluoro-16 β -bromo-17 α -hydroksy-4-pregnen-3,20-dion z wydajnością 71% o własnościach wskazujących na znaczne ilości β -izomeru ewentualnie innych zanieczyszczeń. Łączna wydajność powyższych reakcji wynosi 46% wydajności teoretycznej. Autorzy powyższego opisu nie podając wydajności w analogiczny sposób otrzymują 6 α -chlorową pochodną.

W podobny sposób autorzy opisu patentowego St. Zjedn. Am. nr 3 014 938 otrzymują 21-octan

6 α -fluoro-16 β -chloro-17 α ,21-dwuhydroksy-4-pregnen-3,20-dionu oraz jego Δ^1 -analog z 21-octanu

5 α -bromo-6 β -fluoro-16 α ,17 α -epoksy-3 β ,21-dwuhydroksypregnan-20-onu z wydajnością 62% z tym, że reakcję izomeryzacji fluoru z otwarciem pierścienia epoksydowego prowadzą w środowisku lodowatego kwasu octowego za pomocą bezwodnego chlorowodoru.

Przy otrzymywaniu 6 α -fluoro-16 β -bromo analogu powyższego związku stosują drugi wariant syntezy, a więc 3-ketozwiązek otrzymany po utlenieniu powyższej substancji wyjściowej poddają działaniu bromowodoru w kwasie octowym i uzyskują surowy 21-octan 6 α -fluoro-16 β -bromo-17 α ,21-

-dwuhydroksy-4-pregnen-3,20-dionu z wydajnością 58,3% wydajności teoretycznej.

Znany jest również z opisu patentowego polskiego nr 78 899 sposób otrzymywania kilku 21-acetoksy-6 α -fluoro- Δ^4 -3-ketonowych i 6 α -fluoro-21-bromo- Δ^4 -3-ketonowych pochodnych steroidowych z 5 α ,21-dwubromo-6 β -fluoro-3 β -hydroksylowych pochodnych naogół z wydajnością około 60% wydajności teoretycznej. Autorzy opisu patentowego polskiego 21-acetoksy-6 α -fluorową pochodną otrzymują w wyniku kolejno prowadzonych reakcji utleniania, dehydrobromowania w pozycji 4, 5 z wymianą bromu przy C₂₁ na grupę acetoksyłową i izomeryzacji fluoru, natomiast 6 α -fluoro-21-bromo- Δ^4 -3-ketonową pochodną otrzymują w wyniku reakcji utleniania i potem równoczesnego dehydrobromowania z izomeryzacją.

Reakcja izomeryzacji chlorowca w pozycji 6 o konfiguracji β znana jest również z szeregu innych publikacji, których autorzy 6 β -chlorowco- Δ^4 -3-ketonową pochodną o wzorze ogólnym 4 uzyskują ze związków zawierających innego rodzaju podstawniki w pozycji 5, na przykład z pochodnych 5acetoksy-6 β -chlorowcowej lub z 5 α -hydroksy-6 β -chlorowcowej [J. A. Edwards i współautorzy J. Am. Chem. Soc. 82, 2318 (1960), opisy patentowe St. Zjedn. Am. nr 3 107 240 i nr 2 983 737, opis patentowy RFN 1 150 384].

Autorzy powyższych publikacji reakcję izomeryzacji chlorowca w 6 β -chlorowco- Δ^4 -3-ketonowej pochodnej prowadzą w warunkach wyżej opisanych, na ogół za pomocą bezwodnego chlorowodoru lub roztworu bromowodoru w kwasie octowym. W ten sposób J. A. Edwards i współautorzy otrzymują 21-octan 6 α -fluoro-16 α -metylo-17 α ,21-dwuhydroksy-4-pregnen-3,20-dion z wydajnością 80% z odpowiedniej 6 β -fluoro- Δ^4 -3-ketonowej pochodnej ale bez określenia własności produktu. Autorzy pozostałych prac nie podają wogóle wydajności.

W przypadku gdy otrzymana powyższymi sposobami 6 α -chlorowco- Δ^4 -3-ketonowa pochodna o wzorze ogólnym 1 zawiera przy C₂₁ grupę acyloksylową i gdy pożądana jest dla dalszej drogi syntezy obecność grupy hydroksylowej w pozycji 21 (na przykład do prowadzenia mikrobiologicznej hydroksylacji w pozycji 11), poddaje się ją hydrolizie w znany sposób, która na ogół zachodzi z wydajnością około 80% teoretycznej. Tak więc w znanych metodach 6 α -chlorowco- Δ^4 -3-ketonową o wzorze ogólnym 1 otrzymuje się z 5 α ,6 β -dwuchlorowco-3 β -hydroksylowej pochodnej o wzorze ogólnym 2 w dwóch lub trzech etapach z wydajnością na ogół od 46% do 70% teoretycznej. Zawsze wyodrębnia się 5 α ,6 β -dwuchlorowco-3-ketonową pochodną o wzorze ogólnym 3, która jest związkiem nietrwałym, rozkładającym się przy suszeniu jak też przy przechowywaniu do bezużytecznych substancji, co powoduje obniżenie jakości związku o wzorze ogólnym 3, a w konsekwencji również jakości i wydajności produktów dalszych reakcji.

W znanych metodach reakcję izomeryzacji chlorowca o konfiguracji β w pozycji 6 prowadzi się najczęściej za pomocą bezwodnego chlorowodo-

ru, którym wysyca się mieszaninę substratu steroidowego w bezwodnym rozpuszczalniku organicznym lub za pomocą działania na powyższą mieszaninę roztworem bromowodoru w kwasie octowym. Dla prawidłowego przebiegu izomeryzacji konieczne jest precyzyjne określenie parametrów, takich jak stężenie chlorowcowodoru w mieszaninie reakcyjnej, temperatura i czas reakcji, bowiem przy stosowaniu zbyt łagodnych warunków uzyskuje się niski stopień przereagowania β w α -izomer, natomiast przy zbyt ostrych warunkach następuje znaczny rozkład substancji steroidowej, w szczególności łańcucha bocznego przy C_{17} . Przy stosowaniu roztworu bromowodoru w kwasie octowym łatwiej można ustalić optymalne parametry niż przy stosowaniu gazowego chlorowodoru, lecz trudno jest uzyskać bezwodny roztwór bromowodoru. Gazowy chlorowódor natomiast jest niedogodnym odczynnikiem do ustalenia optymalnych parametrów izomeryzacji dlatego, że przy jego stosowaniu trudno uzyskać w określonym czasie odpowiedni stopień wysycenia mieszaniny reakcyjnej i wskutek tego izomeryzacja zachodzi na ogół niepowtarzalnie. W rezultacie uzyskuje się produkt o różnej jakości i z różną wydajnością. Ponadto przy izomeryzacji chlorowca w celu osiągnięcia wysokiego stopnia przereagowania β -izomeru w α -izomer wymagane są bezwodne odczynniki, a zatem konieczne jest uprzednie odwadnianie chlorowcowodoru i rozpuszczalnika organicznego, co szczególnie przy prowadzeniu reakcji w skali przemysłowej jest dużą niedogodnością techniczną i powoduje znaczny wzrost kosztów produkcji.

Okazało się, że 6 α -chlorowco- Δ^4 -3-ketonowe pochodne o wzorze ogólnym 1 można otrzymać w prostszy sposób i z wyższą wydajnością, niż przy stosowaniu znanych sposobów i to zarówno z 5 α ,6 β -dwuchlorowco-3 α -hydroksylowej pochodnej o wzorze ogólnym 2, jak i z 6 β -chlorowco- Δ^4 -3-ketonowej pochodnej o wzorze ogólnym 4 jako substancji wyjściowych. Pochodną o wzorze ogólnym 1 można otrzymać z 5 α ,6 β -dwuchlorowco-3 β -hydroksylowej pochodnej o wzorze ogólnym 2 bez wyodrębniania związków pośrednich, a mianowicie: 5 α ,6 β -dwuchlorowco-3-ketonowej pochodnej o wzorze ogólnym 3 i ewentualnie 6 β -chlorowco- Δ^4 -3-ketonowej pochodnej o wzorze ogólnym 4. Sposób ten umożliwia zatem przeprowadzenie co najmniej trzech reakcji jednoetapowo, a mianowicie reakcji utleniania, dehydrochlorowcowania w pozycji 4,5 i izomeryzacji chlorowca o konfiguracji β w pozycji 6. Dodatkowo bowiem w przypadku stosowania jako substancji wyjściowej 21-chlorowcowej pochodnej o wzorze ogólnym 2, w której R_4 łącznie z R_7 nie oznacza grupy izopropylidenodwuoksyłowej i gdy pożądana jest dla dalszej drogi syntezy obecność grupy acyloksylowej przy C_{21} , można stosując acylany metali alkalicznych do reakcji dehydrochlorowcowania w pozycji 4,5 przeprowadzić czwartą reakcję, a mianowicie wymianę chlorowca w pozycji 21 na grupę acyloksylową.

Okazało się również, że zastosowanie do izomeryzacji chlorowca w 6 β -chlorowco- Δ^4 -3-ketonowej

pochodnej o wzorze ogólnym 4, powstałej w mieszaninie po reakcji utleniania i dehydrochlorowcowania substancji wyjściowej o wzorze ogólnym 2, jak też do dehydrochlorowcowania w pozycji 4,5 z równoczesną izomeryzacją chlorowca w pozycji 6 w 5 α ,6 β -dwuchlorowco-3-ketonowej pochodnej o wzorze ogólnym 3, obecnej w mieszaninie uzyskanej po reakcji utleniania związku wyjściowego o wzorze ogólnym 2, nie stosowanych dotąd kwaśnych reagentów, pozwala na podwyższenie stopnia konwersji β -izomeru w α -izomer, a tym samym na podwyższenie wydajności i czystości 6 α -chlorowco- Δ^4 -3-ketonowej pochodnej o wzorze ogólnym 1.

Okazało się ponadto, że zastosowanie nie używanych dotychczas kwaśnych reagentów przy wytwarzaniu 6 α -chlorowco- Δ^4 -3-ketonowej pochodnej o wzorze ogólnym 1 z 6 β -chlorowco- Δ^4 -3-ketonowej pochodnej o wzorze ogólnym 4 pozwala na łatwe ustalenie optymalnych parametrów izomeryzacji umożliwiających prawie jednokierunkowy jej przebieg, o czym świadczy uzyskanie wysokiego stopnia konwersji β -izomeru w α -izomer, wynoszący 95—99%, jak też bardzo niska zawartość produktów ubocznych w surowym związku o wzorze ogólnym 1. W konsekwencji użycia nie stosowanych dotąd kwaśnych reagentów uzyskano związek o wzorze ogólnym 1 o wyższym stopniu czystości i z wyższą o około 10% wydajnością, niż przy stosowaniu znanych, kwaśnych reagentów.

Stwierdzono również, że w przypadku otrzymania 6 α -chlorowco- Δ^4 -3-ketonowej pochodnej o wzorze ogólnym 1 zawierającej grupę acyloksylową przy C_{21} z odpowiedniej substancji wyjściowej o wzorze ogólnym 4, można powyższą pochodną estrową poddać reakcji hydrolizy za pomocą znanych reagentów bez wyodrębniania z mieszaniny poreakcyjnej i uzyskać odpowiednią 21-hydroksylową pochodną z wydajnością wyższą niż przy stosowaniu dwuetapowego znanego sposobu wytwarzania.

Sposobem według wynalazku mieszaninę poreakcyjną, uzyskaną po utlenieniu grupy 3 β -hydroksylowej do 3-ketonowej w pochodnej 5 α ,6 β -dwuchlorowco-3 β -hydroksylowej o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 , R_4 mają wyżej podane znaczenie, R_6 oznacza atom chlorowca, R_7 oznacza atom wodoru, atom chlorowca lub niższą grupę alkilową; R_4 łącznie z R_7 oznacza atom tlenu lub grupę izopropylidenodwuoksyłową, R_8 oznacza atom wodoru, atom chlorowca lub grupę acyloksylową niższego kwasu karboksylowego, a wiązanie między C_1 i C_2 jest pojedyncze, przy czym gdy R_4 łącznie z R_7 oznacza grupę izopropylidenodwuoksyłową, wtedy R_8 oznacza atom wodoru lub atom chlorowca i po ewentualnym zredukowaniu nadmiaru środka utleniającego w celu dehydrochlorowcowania w pozycji 4,5, a w przypadku gdy R_8 oznacza chlorowiec w celu ewentualnej równoczesnej wymiany chlorowca w pozycji 21 na grupę acyloksylową, poddaje się działaniu alkalicznych reagentów, zwłaszcza acylanów i węglianów metali alkalicznych.

Następnie wytworzoną mieszaninę, zawierającą 6 β -chlorowco- Δ^4 -3-ketonową pochodną o wzorze ogólnym 4, w którym R₁, R₂, R₄, R₇ i R₈ mają wyżej podane znaczenie, a wiązanie między C₁ i C₂ jest pojedyncze po ewentualnym osuszeniu i oddzieleniu stałych substancji niesteroidowych poddaje się w celu izomeryzacji chlorowca w pozycji 6 działaniu chlorowcowodoru lub jego roztworu w rozpuszczalniku organicznym, lub nie stosowanego dotąd w tym celu kwaśnego reagenta, takiego jak związek chemiczny zawierający chlorowec, z którego w wyniku rozkładu, szczególnie w zetknięciu z wodą, powstaje chlorowcowodór, korzystnie pochodną chlorowcową fosforu, chlorek kwasowy, pochodną chlorowcotionylową, roztwór tych związków w rozpuszczalniku organicznym, mieszanina uzyskana w wyniku reakcji czerwonego fosforu z chlorowcem w rozpuszczalniku organicznym, mieszanina uzyskana z powyższych reagentów i wody użytej w ilości stechiometrycznej do wytworzonej w reakcji tróchlorowcowej pochodnej fosforu, lub roztwór powyższych mieszanin w innych rozpuszczalnikach organicznych niż stosowane do reakcji, po czym produkt wyodrębni się i oczyszcza w znany sposób.

W przypadku, gdy pochodna o wzorze ogólnym 4 zawiera układ 16 α ,17 α -epoksydowy w trakcie izomeryzacji zachodzi równocześnie otwarcie pierścienia epoksydowego z utworzeniem 16 β ,17 α -chlorowcohydryny.

Również sposobem według wynalazku 6 β -chlorowco- Δ^4 -3-ketonową pochodną o wzorze 4, w którym R₁, R₂, R₄, R₇ i R₈ mają wyżej podane znaczenie, a wiązanie między C₁ i C₂ jest pojedyncze lub podwójne w celu izomeryzacji chlorowca w pozycji 6 i w przypadku, gdy R₄ łącznie z R₇ oznacza atom tlenu równoczesnego utworzenia 16 β ,17 α -chlorowcohydryny poddaje się działaniu nie stosowanego dotąd w reakcji izomeryzacji chlorowca w pozycji 6 wyżej opisanego kwaśnego reagenta w środowisku rozpuszczalnika organicznego, korzystnie, takiego jak chlorowcopochodna węglowodoru alifatycznego, niższy keton alifatyczny, niższy kwas alifatyczny lub w środowisku mieszaniny rozpuszczalników organicznych, po czym produkt o wzorze ogólnym 1 wyodrębnia się i oczyszcza lub ewentualnie mieszaninę po reakcyjną, zawierającą 6 α -chlorowco- Δ^4 -3-ketonową pochodną o wzorze ogólnym 1 z grupą acyloksylową przy C₂₁ po ewentualnym dodaniu niższego alkoholu alifatycznego bezpośrednio poddaje się działaniu znanych reagentów, stosowanych do hydrolizy grupy estrowej, korzystnie alkoholowych roztworów wodorotlenków metali alkalicznych, po czym wytworzoną 21-hydroksylową pochodną o wzorze ogólnym 1 wyodrębnia się i oczyszcza w znany sposób.

Opracowany sposób wytwarzania 6 α -chlorowco- Δ^4 -3-ketonowej pochodnej o wzorze ogólnym 1 z substancji wyjściowej o wzorze ogólnym 2 poza skróceniem procesu do jednego etapu oraz zmniejszeniem pracochłonności, jak też obniżeniem kosztów aparaturowych i energetycznych pozwala na podwyższenie wydajności. I tak na przykład wydajność 21-acetoksy-6 α -fluoro-16 α -me-

tylo-17 α ,21-dwuhydroksy-4-pregnen-3,20- wzrasta z 60—63% do 68,3% w przeliczeniu na 5 α ,21-dwubromo-6 β -fluoro-16 α -metylo-3 β ,17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu, natomiast wydajność 16 β -bromo-6 α -fluoro-17 α -hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu wzrasta z 46 do 63% w przeliczeniu na 5 α -bromo-6 β -fluoro-16 α ,17 α -epoksy-3 β -hydroksypregnan-20-onu. Dla uzyskania powyższą metodą dobrych efektów jakościowych i ilościowych konieczne są: wysoki stopień czystości substancji wyjściowej oraz możliwość przeprowadzenia szybkiej i dokładnej kontroli przebiegu poszczególnych reakcji metodą chromatografii cienkowarstwowej.

Również według wynalazku sposób wytwarzania 6 α -chlorowco- Δ^4 -3-ketonowej pochodnej o wzorze ogólnym 1 z substancji wyjściowej o wzorze ogólnym 4 pozwala na podwyższenie wydajności i stopnia czystości oraz na uproszczenie procesu. I tak wydajność reakcji izomeryzacji wzrasta na ogół z 70—80% do 75—90%. Ponadto przy stosowaniu tych nowych, kwaśnych reagentów, które w zetknięciu z wodą rozkładają się, jak np. chlorowcopochodnych fosforu, można uprościć proces izomeryzacji, a mianowicie można stosować techniczne rozpuszczalniki organiczne bez konieczności ich uprzedniego odwadniania, ponieważ obecna w nich woda przereagowuje z powyższymi kwaśnymi reagentami, tworząc chlorowcowodór i kwasy fosforowe, a więc związki pożądane przy prowadzeniu omawianej reakcji.

Przy stosowaniu opracowanego jednoetapowego sposobu prowadzenia reakcji izomeryzacji chlorowca w pozycji 6 i hydrolizy grupy estrowej w pozycji 21 w trakcie hydrolizy tworzy się mniej produktów ubocznych niż przy prowadzeniu jej w znany sposób. Okazało się bowiem, że obecność w mieszaninie reakcyjnej chlorowcowych połączeń z metalami alkalicznymi i ewentualnie fosforanów metali alkalicznych nie tylko nie przeszkadza, ale prawdopodobnie ze względu na ich własności buforujące alkaliczność mieszaniny umożliwia bardziej jednokierunkowy przebieg reakcji hydrolizy, niż przy prowadzeniu jej w znany sposób za pomocą alkalicznych reagentów.

Przykład I. 6 α -Fluoro-21-bromo-16 α -metylo-17 α -hydroksy-4-pregnen-3,20-dion

Do roztworu 2 g 5 α ,21-dwubromo-6 β -fluoro-16 α -metylo-3 β ,17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu w 40 ml acetonu schłodzonego do 10°C przy mieszaniu wkroplono powoli roztwór odczynnika Jonesa w acetonie (przygotowany z 1,6 ml odczynnika Jones'a i 4 ml acetonu) do chwili uzyskania brunatnego zabarwienia mieszaniny. Po zakończeniu reakcji utleniania której przebieg kontrolowano metodą chromatografii cienkowarstwowej do mieszaniny dodano 0,6 g siarczynu sodowego oraz 1 g siarczynu magnezu i mieszano całość 20 minut. Następnie mieszaninę przesączono w celu oddzielenia soli nieorganicznych.

Do uzyskanego roztworu chłodzonego do 10°C wkroplono 0,4 ml trójbromku fosforowego lub 3 ml 40% roztworu bromowodoru w kwasie octowym i mieszano całość w powyższej temperaturze.

rze w czasie 1,5 godziny kontrolując postęp reakcji izomeryzacji metodą chromatografii cienkowarstwowej, po czym do mieszaniny wkropiono dwie objętości 2% wodnego roztworu siarczynu sodowego w stosunku do objętości wody, odsączono wytrącony osad, przemyto wodą i 50% etanolem.

Po wysuszeniu otrzymane 1,52 g surowego produktu z którego po krystalizacji z acetonu i 75% etanolu uzyskano 1,2 g 6 α -fluoro-21-bromo-16 α -metylo-17 α -hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu (71,4% wydajności teoretycznej) o temperaturze topnienia 191–192°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 236 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 370, $[\alpha]_D^{21} + 108,7^\circ$ (1%, CHCl_3).

Przykład II. 21-octan 6 α -fluoro-16 α -metylo-17 α ,21-dwuhydroksy-4-pregnen-3,20-dionu

Reakcję utleniania 2 g 5 α ,21-dwubromo-6 β -fluoro-16 α -metylo-3 β ,17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu prowadzono analogicznie jak w przykładzie I, po czym do mieszaniny dodano 5 g octanu potasu i ogrzewano ją w ciągu 3–5 godzin kontrolując przebieg reakcji dehydrobromowania w pozycji 4,5 i wymiany bromu w pozycji 21 na hrupę acetyloksylową metodą chromatografii cienkowarstwowej.

Po zakończeniu powyższych reakcji do mieszaniny dodano 3 g siarczynu magnezu i mieszano całość w czasie 30 minut, po czym mieszaninę przesączono, oddzielone sole nieorganiczne przemyto acetonem. Uzyskany roztwór podgęszczono do około 25 ml, dodano do niego 0,4 ml trójbromku fosforowego lub 3 ml 40% roztworu bromowodoru w kwasie octowym bądź 5 ml roztworu uzyskanego w wyniku reakcji 0,2 mola czerwonego fosforu z 0,23 mola bromu i 0,40 mola wody prowadzonej w środowisku 230 ml kwasu octowego w temperaturze około 15°C i odsączenia nieprzereagowanego fosforu i mieszano powyższą mieszaninę w temperaturze od 10–15°C w czasie 1,5–3 godzin kontrolując postęp reakcji izomeryzacji fluoru metodą chromatografii cienkowarstwowej.

Po zakończeniu reakcji przez mieszaninę przepuszczano azot w czasie 20–30 minut, po czym do mieszaniny wkropiono 2% wodny roztwór siarczynu sodowego do czasu uzyskania obojętnego odczynu mieszaniny oraz wodę w takiej ilości aby łącznie z roztworem siarczynu sodowego stanowiła dwie obojętności mieszaniny poreakcyjnej. Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 1,4 g surowego produktu, który rozpuszczono w chloroformie, do roztworu dodano 4,2 g tlenku glinowego III^o aktywności według Brockmanna i mieszano zawiesinę 20 minut, po czym mieszaninę odsączono, tlenek glinu przemyto kilka razy chloroformem. Uzyskany roztwór odbarwiono węglem aktywnym, podgęszczono do 6–8 ml i pozostawiono w temperaturze około 0°C w ciągu 6–10 godzin.

Wytrącony osad odsączono, przemyto chloroformem i wysuszono. Otrzymano 1,1 g 21-octanu 6 α -fluoro-16 α -metylo-17 α ,21-dwuhydroksy-4-pregnen-3,20-dionu (68,3% wydajności teoretycznej) o

temperaturze topnienia 198–202°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 236 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 370, $[\alpha]_D + 98,1^\circ$ (1%, CHCl_3).

Przykład III. 6 α -Fluoro-16 β -bromo-17 α -hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu

Do roztworu 2 g 5 α -bromo-6 β -fluoro-16 α ,17 α -epoksy-3 β -hydroksypregnan-20-onu w 35 ml acetonu i 5 ml chloroformu schłodzonego do 0°C wkraplano powoli odczynnik Jones'a do uzyskania żółtego zabarwienia, po czym mieszaninę utrzymywano w temperaturze 0–+5°C w czasie 20 minut.

Następnie do mieszaniny dodano 1 g siarczynu sodowego oraz 1 g siarczynu magnezowego i mieszano całość 20 minut, po czym mieszaninę przesączono, osad przemyto kilka razy acetonem. Przesącz połączony z przemywkami zagęszczono do objętości około 20 ml i schłodzono do 0–5°C. Do uzyskanej zawiesiny przy mieszaniu dodano 0,3 ml trójbromku fosforowego i mieszano całość w powyższej temperaturze w czasie 2 godziny, po czym dodano 0,2 ml trójbromku fosforowego i kontynuowano mieszanie w czasie 2 godzin. Następnie przez mieszaninę przepuszczono azot w czasie 20 minut po czym wkropiono do niej 15 ml 80% etanolu i zagęszczono ją do około 10 ml.

Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 1,62 g produktu, który przekrystalizowano z mieszaniny acetonu i 65% etanolu. Uzyskano 1,3 g 6 α -fluoro-16 β -bromo-17 α -hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu (65,3% wydajności teoretycznej) o temperaturze topnienia 192–193°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 236 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 372; $[\alpha]_D^{23} + 84,0^\circ$ (1%, CHCl_3).

Przykład IV. 21-Octan 6 α -chloro-16 α -metylo-17 α ,21-dwuhydroksy-4-pregnen-3,20-dionu

2 g 21-Octanu 5 α -bromo-6 β -chloro-16 α -metylo-3 β -17 α ,21-trójhdroksypregnan-20-onu poddano reakcjom utleniania, dehydrobromowania w pozycji 4,5, izomeryzacji chloru w pozycji 6 prowadzonych w warunkach analogicznych do opisanych w przykładzie I. Otrzymano 1,48 g surowego produktu, który rozpuszczono w mieszaninie acetonu z chloroformem, do roztworu dodano 4 g tlenku glinowego III^o aktywności według Brockmanna i zawiesinę mieszano 20 minut, po czym mieszaninę przesączono, odsączony tlenek glinu przemyto acetonem.

Uzyskany roztwór odbarwiono węglem aktywnym, zagęszczono do około 10 ml, dodano do niego 30 ml toluenu i zagęszczono do objętości około 20 ml. Po kilku godzinach stania osad odsączono, przemyto toluenem i wysuszono. Otrzymano 1,14 g 21-octanu 6 α -chloro-16 α -metylo-17 α ,21-dwuhydroksy-4-pregnen-3,20-dionu (68% wydajności teoretycznej) o temperaturze topnienia 160–162°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 236–238 nm $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 309; $[\alpha]_D^{20} + 69,4^\circ$ (1%, CHCl_3).

Przykład V. 21-Octan 6 α -fluoro-16 α -metylo-17 α ,21-dwuhydroksy-4-pregnen-3,20-dionu

Mieszaninę 5 g 21-octanu 6 β -fluoro-16 α -metylo-17 α ,21-dwuhydroksy-4-pregnen-3,20-dionu, 7,0 ml

chloroformu i 10 ml roztworu uzyskanego po przesączeniu mieszaniny poreakcyjnej otrzymanej w wyniku reakcji bromowania zawiesiny 3,1 g czerwonego fosforu w 80 ml chloroformu przy użyciu 2 ml bromu lub mieszaninę 5 g powyższego substratu steroidowego, 17 ml chloroformu i 0,2 ml trójbromku fosforowego mieszano w temperaturze około 10°C w czasie 1,5 godziny.

Następnie do mieszaniny wklepiono 2% wodny roztwór siarczynu sodowego do chwili całkowitego odbarwienia mieszaniny poreakcyjnej i po 20 minutach mieszania odsączono wytrącony osad, przemyto chloroformem, wodą i wysuszono. Otrzymano 4,3 g 21-octanu 6 α -fluoro-16 α -metylo-17 α ,21-dwuhydroksy-4-pregnen-3,20-dionu (86% wydajności teoretycznej) temperatura topnienia 199–202°C, $\lambda_{\text{CH}_2\text{OH}}^{\text{maks}}$ 236–238 nm; $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 370, $[\alpha]_D^{20}$ +98° (1%, CHCl₃).

Warstwę organiczną oddzieloną z przesączu połączono z przemywkami chloroformowymi, przemyto ją wodą, po czym podczyszczono i osuszono za pomocą tlenku glinowego III° aktywności według Brockmann'a. Uzyskany roztwór chloroformowy podgęszczono i poddano powtórnej reakcji izomeryzacji w wyżej opisanych warunkach.

Otrzymano 0,5 g II rzutu produktu, z którego po krystalizacji z chloroformem toluenu otrzymano 0,4 g związku wymienionego w tytule o właściwościach wyżej podanych. Łączna wydajność reakcji izomeryzacji wynosiła 94% wydajności teoretycznej.

Podobne wyniki uzyskano przy stosowaniu w reakcji izomeryzacji fluoru 10 ml chloroformu i 10 ml mieszaniny uzyskanej z reakcji fosforu czerwonego z bromem i wodą w kwasie octowym przygotowanej w sposób opisany w przykładzie II.

Przykład VI. 21-Octan 6 α -fluoro-16 α -metylo-17 α ,21-dwuhydroksy-4-pregnen-3,20-dion.

Mieszaninę 5 g 21-octanu 6 β -fluoro-16 α -metylo-17 α ,21-dwuhydroksy-4-pregnen-3,20-dionu, 50 ml acetonu i 0,3 ml trójbromku fosforowego mieszało się godzinę w temperaturze około 15°C, po czym dodano 0,1 ml trójbromku i kontynuowano reakcję w ciągu godziny. Następnie do mieszaniny wklepiono 2% wodny roztwór siarczynu sodowego, wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono.

Otrzymano 4,7 g surowego produktu, z którego po krystalizacji z chloroformu otrzymano 4,4 g 21-octanu 6 α -fluoro-16 α -metylo-17 α ,21-dwuhydroksy-4-pregnen-3,20-dionu o właściwościach podobnych do podanych w przykładzie V. Z przesączu stosując sposób opisany w przykładzie V zregenerowano 0,15 g produktu (łączna wydajność 92% teoretycznej).

Przykład VII. 6 α -Fluoro-16 α -metylo-17 α ,21-dwuhydroksy-4-pregnen-3,20-dion.

5 g 21-octanu 6 α -fluoro-17 α ,21-dwuhydroksy-4-pregnen-3,20-dionu poddano reakcji izomeryzacji w sposób opisany w przykładzie V, po czym przez mieszaninę przepuszczono azot w czasie 15 minut.

Następnie do mieszaniny w temperaturze 10–15°C przy mieszaniu w atmosferze azotu wklepiano 0,5% metanolowy roztwór wodorotlenku tak, aby pH mieszaniny w trakcie prowadzenia reakcji hydrolizy wynosiło 8–9 (badano papierkiem uniwersalnym). Reakcję prowadzono w ciągu 40–90 minut kontrolując postęp reakcji metodą chromatografii cienkowarstwowej.

Po zakończeniu reakcji, mieszaninę zobojętniono 50% kwasem octowym, odbarwiono węglem aktywnym, podgęszczono do około 10 ml i dodano 60 ml wody. Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 4,1 g produktu, z którego po maceracji eterem etylowym uzyskano 3,5 g 6 α -fluoro-16 α -metylo-17 α ,21-dwuhydroksy-4-pregnen-3,20-dionu (77,8% wydajności teoretycznej).

Przykład VIII. 6 α -Fluoro-21-bromo-16 α -metylo-17 α -hydroksy-4-pregnen-3,20-dion.

Mieszaninę 5 g 6 β -fluoro-21-bromo-16 α -metylo-17 α -hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu, 40 ml acetonu i 0,5 ml trójbromku fosforowego mieszało się w temperaturze około 10°C w czasie 1 godziny od rozpuszczenia osadu. Po zakończeniu reakcji mieszaninę odbarwiono węglem aktywnym. Do uzyskanego roztworu wklepiono 60 ml 2% wodnego roztworu siarczynu sodowego, wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono.

Otrzymano 4,5 g surowego produktu, z którego po oczyszczeniu tlenkiem glinowym III° aktywności według Brockmann'a i krystalizacji z acetonu i benzyny o temperaturze wrzenia 40–60°C otrzymano 4,0 g 6 α -fluoro-21-bromo-16 α -metylo-17 α -hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu o właściwościach podanych w przykładzie I (80% wydajności teoretycznej).

Przykład IX. 6 α -fluoro-16 β -bromo-17 α -hydroksy-4-pregnen-3,20-dion.

Mieszaninę 1 g 6 β -fluoro-16 α ,17 α -epoksy-4-pregnen-3,20-dionu, 10 ml acetonu i 2 ml mieszaniny uzyskanej w wyniku reakcji czerwonego fosforu z bromem i wodą w kwasie octowym (przygotowywany w sposób podany w przykładzie II) mieszało się w temperaturze około 15°C w czasie 5 godzin. Następnie do mieszaniny dodano 30 ml 2% wodnego roztworu siarczynu sodowego, wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 1,1 g surowego produktu, z którego po odbarwieniu węglem aktywnym i krystalizacji z chloroformu — 80% etanolu uzyskano 0,9 g 6 α -fluoro-16 β -bromo-17 α -hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu o temperaturze topnienia 191–194°C; $\lambda_{\text{CH}_2\text{OH}}^{\text{maks}}$ 236 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 375; $[\alpha]_D^{20}$ +85,3° (1%, CHCl₃).

Przykład X. 6 α -fluoro-21-chloro-16 α -17 α -izopropylidenodwuoksy-4-pregnen-3,20-dionu.

2 g 6 β -fluoro-21-chloro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-4-pregnen-3,20-dionu poddano reakcji izomeryzacji w warunkach analogicznych do opisanych w przykładach V i VI lub też do mieszaniny powyższego związku w chloroformie wklep-

lono w 3 porcjach co godzinę 0,1 ml chlorku tiotolu. Reakcję prowadzono w temperaturze 10–15°C w czasie 5 godzin, po czym roztwór chloroformowy przemyto wodnym roztworem węglanu sodowego i wodą.

Uzyskany roztwór chloroformowy podgęszczono, do zawiesiny dodano 95% etanol i oddestylowano chloroformem. Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i 80% etanolem. Otrzymano 1,68 g 6 α -fluoro-21-chloro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-4-pregnen-3,20-dionu (84% wydajności teoretycznej) o temperaturze topnienia 312–315°C, $\lambda_{\text{CHOH maks}}$ 236 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 361, $[\alpha]_D^{20} + 129,3^\circ$, który jest nowym związkiem chemicznym.

Przykład XI. 6 α -fluoro-21-bromo-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-4-pregnen-3,20-dionu.

Do zawiesiny 2 g 6 β -fluoro-21-bromo-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-4-pregnen-3,20-dionu w 50 ml acetonu o temperaturze około 15°C wkropiono 4 ml roztworu uzyskanego w wyniku reakcji 1 g czerwonego fosforu z 6 g bromu i 1 g wody w 30 ml kwasu octowego i odsączenia nadmiaru fosforu z mieszaniny poreakcyjnej.

Całość mieszano w powyższej temperaturze 2 godziny, po czym mieszaninę zobojętniono wodnym roztworem siarczynu sodowego, podgęszczono, odsączono wytrącony osad, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 1,82 g surowego produktu, z którego po krystalizacji z chloroformu i etanolu uzyskano 1,6 g 6 α -fluoro-21-bromo-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-4-pregnen-3,20-dionu (80% wydajności teoretycznej) o temperaturze topnienia 268–270°C, $[\alpha]_D^{20} + 117^\circ$ (0,5%, CHCl_3) $\lambda_{\text{CHOH maks}}^{1\%}$ 236 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 297, który jest nowym związkiem chemicznym.

Przykład XII. 21-Octan-6 α -fluoro-17 α -21-dwuhydroksy-1,4-pregnadien-3,11,20-trion.

5 g 21-octanu-6 β -fluoro-17 α ,21-dwuhydroksy-1,4-pregnadien-3,11,20-trionu poddano reakcji izomerizacji w warunkach analogicznych do opisanych w przykładach V, VI, IX. Po krystalizacji surowego produktu z etanolu otrzymano 4 g octanu-6 α -fluoro-17 α ,21-dwuhydroksy-1,4-pregnadien-3,11,20-trionu (80% wydajności teoretycznej) o temperaturze topnienia 220–222°C, $[\alpha]_D + 137^\circ$ (1% dioksan), $\lambda_{\text{CHOH maks}}^{1\%}$ 238 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 354.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 6 α -chlorowco- Δ^4 -3-ketowych pochodnych steroidowych serii pregnanu o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza atom chlorowca, R₂ oznacza atom wodoru lub atom tlenu, R₃ oznacza atom wodoru, atom chlorowca, niższą grupę alkilową, R₄ oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub grupę acyloksylową niższego kwasu karboksylowego, R₃ łącznie z R₄ oznacza atom tlenu lub grupę izopropylidenodwuoksyłową, R₅ oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę hydroksylową lub grupę acyloksylową niższego kwasu karboksylowego, wiązanie

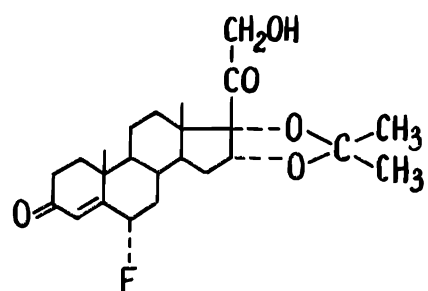
między C₁ i C₂ jest pojedyncze lub podwójne z tym, że gdy R₃ łącznie z R₄ oznacza grupę izopropylidenodwuoksyłową to R₅ oznacza atom wodoru lub atom chlorowca kolejno przez utlenianie pochodnej 5 α ,6 β -dwuchlorowco-3 β -hydroksylowej, przez dehydrochlorowcowanie w pozycji 4,5 otrzymanej pochodnej 5 α ,6 β -dwuchlorowco-3-ketownowej, przez izomerizację chlorowca w pozycji 6 w wytworzonej pochodnej 6 β -chlorowco- Δ^4 -3-ketownowej i ewentualną dehydrogenację w pozycji 1,2 oraz/lub hydrolizę grupy acyloksylowej przy C₂₁ w pochodnej 6 α -chlorowco- Δ^4 -3-ketownowej, **znamienny tym**, że mieszaninę poreakcyjną uzyskaną po utlenieniu grupy 3 β -hydroksylowej do 3-ketownowej w pochodnej 5 α ,6 β -dwuchlorowco-3 β -hydroksylowej o wzorze ogólnym 2, w którym R₁, R₂, R₄ mają wyżej podane znaczenie, R₆ oznacza atom chlorowca, R₇ oznacza atom wodoru, atom chlorowca lub niższą grupę alkilową, R₄ łącznie z R₇ oznacza atom tlenu lub grupę izopropylidenodwuoksyłową, R₈ oznacza atom wodoru, atom chlorowca lub grupę acyloksylową niższego kwasu karboksylowego, a wiązanie między C₁ i C₂ jest pojedyncze, przy czym gdy R₄ łącznie z R₇ oznacza grupę izopropylidenodwuoksyłową, wtedy R₈ oznacza atom wodoru lub atom chlorowca i po ewentualnym zredukowaniu nadmiaru środka utleniającego poddaje się działaniu znanego, alkalicznego reagenta, po czym wytworzoną mieszaninę poreakcyjną, zawierającą pochodną 6 β -chlorowco- Δ^4 -3-ketową o wzorze ogólnym 4, w którym R₁, R₂, R₄, R₇ i R₈ mają wyżej podane znaczenie, a wiązanie między C₁ i C₂ jest pojedyncze po ewentualnym osuszeniu i oddzieleniu stałych substancji niesterydowych, poddaje się działaniu chlorowcowodoru lub jego roztworu w rozpuszczalniku organicznym lub działaniu kwaśnego reagenta, takiego jak związek chemiczny zawierający chlorowec, z którego w wyniku rozkładu, szczególnie w zetknięciu z wodą, powstaje chlorowcowodór, korzystnie pochodną chlorowcową fosforu, chlorek kwasowy, pochodną chlorowcotionylową, roztwór tych związków w rozpuszczalniku organicznym, mieszanina uzyskana w wyniku reakcji czerwonego fosforu z chlorowcem w rozpuszczalniku organicznym, mieszanina uzyskana z powyższych reagentów i wody użytej w ilości stechiometrycznej do wytworzonej w reakcji trójklorowcowej pochodnej fosforu, lub roztwór powyższych mieszanin w innych rozpuszczalnikach organicznych niż stosowane do reakcji, po czym produkt w znany sposób wyodrębnia się i oczyszcza.

2. Sposób wytwarzania 6 α -chlorowco- Δ^4 -3-ketowych pochodnych steroidowych serii pregnanu o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza atom chlorowca, R₂ oznacza atom wodoru lub atom tlenu, R₃ oznacza atom wodoru, atom chlorowca, niższą grupę, alkilową, R₄ oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub grupę acyloksylową niższego kwasu karboksylowego, R₃ łącznie z R₄ oznacza atom tlenu lub grupę izopropylidenodwuoksyłową, R₅ oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę hydroksylową lub grupę acyloksylową niższego kwasu karboksylowego, wiąża-

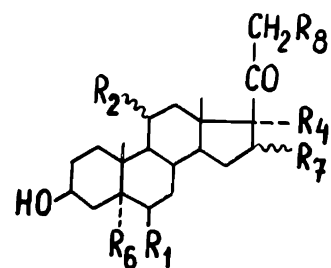
nie między C_1 i C_2 jest pojedyncze lub podwójne z tym, że gdy R_3 łącznie z R_4 oznacza grupę izopropylidenodwuoksyłową to R_5 oznacza atom wodoru lub atom chlorowca, kolejno przez utlenianie pochodnej 5 α ,6 β -dwuchlorowco-3 β -hydroksylowej, przez równoczesne dehydrochlorowcowanie w pozycji 4,5 z izomeryzacją chlorowca w pozycji 6 o konfiguracji β w wytworzonej pochodnej 5 α ,6 β -dwuchlorowco-3-ketonowej i ewentualną dehydrogenację w pozycji 1,2 oraz/lub hydrolizę grupy acyloksylowej przy C_{21} w pochodnej 6 α -chlorowco- Δ^4 -3-ketonowej, **znamienny tym**, że mieszaninę poreakcyjną uzyskaną po utlenieniu grupy 3 β -hydroksylowej do 3-ketonowej w pochodnej 5 α ,6 β -dwuchlorowco-3 β -hydroksylowej o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 , R_4 mają wyżej podane znaczenie, R_6 oznacza atom chlorowca, R_7 oznacza atom wodoru, atom chlorowca lub niższą grupę alkilową, R_4 łącznie z R_7 oznacza atom tlenu lub grupę izopropylidenodwuoksyłową, R_8 oznacza atom wodoru, atom chlorowca lub grupę acyloksylową niższego kwasu karboksylowego, a wiązanie między C_1 i C_2 jest pojedyncze, przy czym gdy R_4 łącznie z R_7 oznacza grupę izopropylidenodwuoksyłową, wtedy R_8 oznacza atom wodoru lub atom chlorowca i po ewentualnym zredukowaniu nadmiaru środka utleniającego poddaje się działaniu chlorowcowodoru lub jego roztworu w rozpuszczalniku organicznym lub kwaśnego reagenta takiego jak związek chemiczny zawierający chlorowiec, z którego w wyniku rozkładu, szczególnie w zetknięciu z wodą, powstaje chlorowcowodór, korzystnie pochodna chlorowcowa fosforu, chlorek kwasowy, pochodna chlorowcotionylowa, roztwór tych związków w rozpuszczalniku organicznym, mieszanina uzyskana w wyniku reakcji czerwonego fosforu z chlorowcem w rozpuszczalniku organicznym, mieszanina uzyskana z powyższych reagentów i wody użytej w ilości stechiometrycznej do wytworzonej w reakcji trójklorowcowej pochodnej fosforu, lub roztwór powyższych mieszanin w innych rozpuszczalnikach organicznych niż stosowane do reakcji, po czym produkt w znany sposób wyodrębnia się i oczyszcza.

3. Sposób wytwarzania 6 α -chlorowco- Δ^4 -3-ketonowych pochodnych steroidowych serii pregnanu o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom chlorowca, R_2 oznacza atom wodoru lub atom tlenu, R_3 oznacza atom wodoru, atom chlorowca, niższą grupę alkilową, R_4 oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub grupę acyloksylową niższego kwasu karboksylowego, R_3 łącznie z R_4

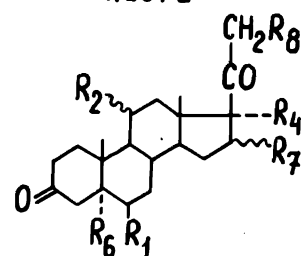
oznacza atom tlenu lub grupę izopropylidenodwuoksyłową, R_5 oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę hydroksylową lub grupę acyloksylową niższego kwasu karboksylowego, wiązanie między C_1 i C_2 jest pojedyncze lub podwójne z tym, że gdy R_3 łącznie z R_4 oznacza grupę izopropylidenodwuoksyłową to R_5 oznacza atom wodoru lub atom chlorowca przez izomeryzację chlorowca o konfiguracji β w pozycji 6 w pochodnej 6 β -chlorowco- Δ^4 -3-ketonowej za pomocą chlorowcowodoru lub jego roztworu w rozpuszczalniku organicznym i ewentualną hydrolizę grupy acyloksylowej przy C_{21} , **znamienny tym**, że pochodną 6 β -chlorowco- Δ^4 -3-ketonową o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 , R_2 , R_4 mają wyżej podane znaczenie, R_6 oznacza atom chlorowca, R_7 oznacza atom wodoru, atom chlorowca lub niższą grupę alkilową, R_4 łącznie z R_7 oznacza atom tlenu lub grupę izopropylidenodwuoksyłową, R_8 oznacza atom wodoru, atom chlorowca lub grupę acyloksylową niższego kwasu karboksylowego, a wiązanie między C_1 i C_2 jest pojedyncze lub podwójne, przy czym, gdy R_4 łącznie z R_7 oznacza grupę izopropylidenodwuoksyłową, wtedy R_8 oznacza atom wodoru lub atom chlorowca, poddaje się w środowisku rozpuszczalnika organicznego działaniu kwaśnego reagenta, takiego jak związek chemiczny zawierający chlorowiec, z którego w wyniku rozkładu, szczególnie w zetknięciu z wodą, powstaje chlorowcowodór, korzystnie pochodna chlorowcowa fosforu, chlorek kwasowy, pochodna chlorowcotionylowa, roztwór tych związków w rozpuszczalniku organicznym, mieszanina uzyskana w wyniku reakcji czerwonego fosforu z chlorowcem w rozpuszczalniku organicznym, mieszanina uzyskana z powyższych reagentów i wody użytej w ilości stechiometrycznej do wytworzonej w reakcji trójklorowcowej pochodnej fosforu, lub roztwór powyższych mieszanin w innych rozpuszczalnikach organicznych niż stosowane do reakcji, po czym produkt w znany sposób wyodrębnia się i oczyszcza lub ewentualnie mieszaninę poreakcyjną zawierającą pochodną 6 α -chlorowco- Δ^4 -3-ketonową o wzorze ogólnym 1 z grupą acyloksylową przy C_{21} po ewentualnym dodaniu niższego alkoholu alifatycznego bezpośrednio poddaje się działaniu znanych reagentów, stosowanych do hydrolizy grupy estrowej, korzystnie alkoholowych roztworów wodorotlenków metali alkalicznych, po czym wytworzoną 21-hydroksylową pochodną o wzorze ogólnym 1 wyodrębnia się i oczyszcza w znany sposób.



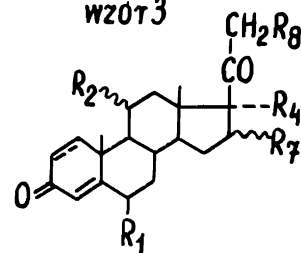
WZ07 1



WZ07 2



WZ07 3



WZ07 4