

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

56607

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 o, 25/01

Zgłoszono: 18.III.1967 (P 119 550)

Pierwszeństwo: _____

MKP C 07 c 169/00

Opublikowano: 10.XII.1968

UKD

Współtwórcy wynalazku: mgr inż. Romana Jaworska, mgr inż. Wiesław
Lewenstein, Anna Gajewska, Adam Skwarek
Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania transdwuakcyjnych 5 α -chloro-6 β -hydroksysterydów

1

Przedmiotem wynalazku jest wytwarzanie transdwuakcyjnych 5 α -chloro-6 β -hydroksysterydów z 5-enów sterydowych. Związki te są ważnymi produktami pośrednimi w syntezie wielu biologicznie czynnych sterydów, zwłaszcza gestagenów i estrogenów.

5 α -chloro-6 β -hydroksysterydy otrzymywano dotychczas z odpowiednich 5-enów sterydowych działaniem podchlorynu sodowego lub wapna chlorowanego w środowisku eteru etylowego. Jednakże reakcja ta nie zachodzi dostatecznie selektywnie.

Według wynalazku na 5-en sterydowy działa się 1,3-dwuchloro-5,5-dwuakilohydantoiną w obecności katalizatora w rozpuszczalniku organicznym w temperaturze od -5° do $+50^{\circ}$. Nadmiar środka hypochlorującego rozkłada się za pomocą wodnego rozcieńczonego roztworu tiosiarczanu sodowego lub innego środka redukującego, a wytrącony przy tym produkt odsąca się, przemycza, suszy i krystalizuje. 1,3-dwuchloro-5,5-dwuakilohydantoiny, a w szczególności 1,3-dwuchloro-5,5-dwumetylohydantoina, są to związki stosunkowo łatwo dostępne, a poza tym trwałe i mało higroskopijne, dzięki czemu dają się przechowywać w temperaturze pokojowej przez szereg miesięcy. Jako katalizator stosuje się kwasy tlenowe, takie jak kwas octowy i kwas nadchlorowy, a jako rozpuszczalnik organiczny stosuje

2

się estry i etery. Czas trwania reakcji wynosi od około 5 minut do 3 godzin, w zależności od rodzaju użytej olefiny sterydowej.

Zaletą wynalazku w porównaniu z metodami znanymi jest większa stereospecyficzność reakcji, dzięki czemu przebiega ona głównie w kierunku powstawania transdwuakcyjnych 5 α -chloro-6 β -hydroksysterydów.

Przykład. 60 g octanu cholesterylu rozpuszczono w 600 ml dioksanu, po czym do oziębionego roztworu do temperatury 10° dodano 15 ml około 60% kwasu nadchlorowego w 60 ml wody. Następnie przy energicznym mieszaniu dodano porcjami 31,5 g 1,3-dwuchloro-5,5-dwumetylohydantoiny. Mieszaninę reakcyjną mieszano w ciągu 20 minut utrzymując temperaturę $15-20^{\circ}$, następnie ochłodzono ją do temperatury 0° i wkroplono 1% roztwór tiosiarczanu sodowego w temperaturze nie wyższej niż 5° aż do zaniku reakcji jodoskrobiowej. W czasie dodawania roztworu tiosiarczanu z roztworu wytrąciła się chlorohydryna octanu cholestanolu. Produkt odsączono, przemyto około 700 ml wody i następnie małą ilością oziębionego metanolu. Po wysuszeniu w eksykatorze próżniowym w temperaturze pokojowej otrzymano 71,5 g produktu surowego o temperaturze topnienia $160-168^{\circ}$, który zawierał niewielką ilość epimerycznego 3 α -acetoksy-5 α -hydroksy-6 β -chlorocholestanu. Po jednokrotnej krystalizacji z mieszaniny eter

3

naftowy — chlorek metylenu otrzymano czysty 3 β -acetoksy-5 α -chloro-6 β -hydroksycholestan o temperaturze topnienia 192—194° z wydajnością około 60%. Po zagęszczeniu ługów pokryształizacyjnych otrzymano drugi rzut bardziej zanieczyszczzonego produktu o temperaturze topnienia 160—168°.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania transdwuakcyjnych 5 α -

4

-chloro-6 β -hydrosterydów przez hypochlorowanie 5-enów sterydowych w środowisku rozpuszczalnika organicznego, **znamienny tym**, że na 5-en sterydowy działa się 1,3-dwuchloro-5,5-dwuakilohydantoiną w obecności kwasu octowego lub nadchlorowego jako katalizatora w roztworze rozpuszczalnika organicznego o charakterze estru lub eteru w temperaturze od —5° do +50°.