

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 94945

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 12.09.75 (P. 183283)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 11.09.76

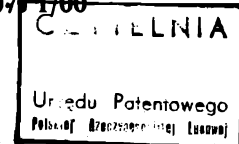
Opis patentowy opublikowano: 15.10.1979

MKP

C07c 169/00

Int. Cl.²

C07f 1/00



Twórcy wynalazku: Marian Kocór, Alicja Kurek

Uprawniony z patentu.: Polska Akademia Nauk
Instytut Chemii Organicznej,
Warszawa (Polska)

Sposób chlorohydryncwania związków o wiązaniach nienasyconych

Przedmiotem wynalazku jest sposób chlorohydrynowania związków o wiązaniach nienasyconych, w tym także związków steroidowych o wiązaniach izolowanych bądź sprzężonych.

Proces chlorohydrynowania związków nienasyconych jest ważny w syntezie organicznej, gdyż otrzymane chlorohydryny łatwo dają się przekształcać w odpowiednie epoksydy, ketony itp. Przykładowo chlorohydryny steroidowe są użytecznymi półproduktami w syntezie hormonów steroidowych i ich analogów. Można z nich z łatwością otrzymać odpowiednie epoksydy działaniem zasad; można utleniać grupę alkoholową do grupy ketonowej i dehydrohalogenować tak otrzymane związki do α,β -nienasyconych ketonów; można również przez dehydratację niektórych chlorohydryn uzyskać związki posiadające chlor przy podwójnym wiązaniu, jak np.: lek gestageny-chlormadinon.

Znany jest sposób chlorohydrynowania olefin przez działanie kwasem podchlorowym lub N-chlorozwiązkami, przy czym te ostatnie w warunkach reakcji rozkładając się tworzą kwas podchlorawy in statu nascendi. Do stosowanych w syntezie chlorohydryn N-chlorozwiązków należą N-chloroamidy i N-chloroimidy kwasów karboksylowych, np.: N-chloroacetamid (S.Mori, J.Chem. Soc.Jap. 64, 981 /1943/), N-chloroimid kwasu bursztynowego (R.Weichert at.al. Ber., 102, 2570 /1969/) oraz N-chloroamidy kwasów arylosulfonowych, np.: chloraminy B i T (M.Kocór, at.al. Bull. Acad. Pol.des Sci.Ser.Sci. Chim., XIV /2/, 79 /1966/).

Mechanizm reakcji chlorohydrynowania polega na ataku dodatnio naładowanego chloru na podwójne wiązanie od strony z najmniejszymi zawadami przestrzennymi, utworzeniu przejściowego cyklicznego jonu chlorniowego, który następnie ulega otwarciu w wyniku ataku ujemnego jonu wodorotlenowego (lub wody) zgodnie ze schematem zilustrowanym na przykładzie cholesterolu, przedstawionym na załączonym rysunku.

Znane sposoby chlorohydrynowania prostych związków olefinowych dają zadowalające wyniki pod względem wydajności reakcji i czystości otrzymywanych produktów, jednak wielofunkcyjne związki steroidowe na ogół ulegają podczas chlorohydrynowania reakcjom ubocznym i wtórnym, co prowadzi do znacznego obniżenia wydajności produktu końcowego.

Stwierdzono, że unika się tych niedogodności, jeśli do reakcji chlorohydrynowania stosuje się jako N-chlorozwiązek będący źródłem dodatniego chloru, N-perchloromelaminę tj. N,N', N''-sześcioclono-2,4,6-trójami-no-1,3,5-trójazynę.

Według wynalazku związek nienasycony poddaje się działaniu sześciochloromelaminy w łagodnych warunkach, tj. w mieszaninie rozcieńczonego kwasu mineralnego i tetrahydrofuranu w temperaturze pokojowej. Produkt reakcji wyodrębnia się w znany sposób np. przez ekstrakcję rozpuszczalnikiem organicznym np. chloroformem, benzenem, eterem etylowym itp. i następnie przez standardową obróbkę fazy organicznej.

Na ogół przez zagęszczenie tej fazy pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskuje się pierwszy rzut krystalicznej chlorohydryny (do 35%), po czym chromatografia ługów macierzystych dostarcza dodatkowo około 25% chlorohydryny obok małych ilości powstających z niej lub równolegle innych produktów reakcji.

Sposób według wynalazku jest również użyteczny do otrzymywania chlorohydryn z bardziej skomplikowanych układów steroidowych, których nie można uzyskać innymi metodami względnie wydajności ich otrzymywania są bardzo niskie.

Przykład I. 3-octan 5 α -chlorocholestan-3 β , 6 β -diolu(1).

Do energicznie mieszanego roztworu 1,29 g (3 mole) octanu cholesterolu w 60 ml tetrahydrofuranu i 40 ml 1 N kwasu siarkowego wdroplono roztwór 240 mg (4,3 milirównoważnika) sześciochloromelaminy rozpuszczonej w 30 ml tetrahydrofuranu w sześciu porcjach w ciągu 1 godz. i 20 min. w temperaturze pokojowej. Część tetrahydrofuranu odparowano w próżni pompy wodnej, pozostałość rozcieńczono wodą i ekstrahowano chloroformem trzy razy po 50 ml CHCl_3 . Połączone warstwy organiczne przemyto dwukrotnie wodą, osuszono bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano do sucha rozpuszczalnik w próżni. Pozostałość krystalizowano z metanolu, otrzymując 480 mg (33% wyd.) chromatograficznie czystego związku 1.

Chromatografia odparowanych do sucha ługów macierzystych dostarczyła dodatkowo 221 mg (18% wyd.) związku 1 oraz 40 mg (3% wyd.) izomerycznej chlorohydryny tj. 3-octanu 6 β -chlorocholestan-3 β , 5 α -diolu (2).

Temperatura topnienia związku 1 : 199–201°C;

temperatura topnienia związku 2 : 186–189°C.

Przykład II. 17-propionian 7 α -chloroandrosa-1,4-dien-6 β , 17 β -diol-3-onu (3).

Do energicznie mieszanego roztworu 1.02 g (3 mole) propionianu androsa-1,4,6-trien-17 β -ol-3-onu w 50 ml tetrahydrofuranu i 40 ml 1 N kwasu siarkowego wdroplono roztwór 300 mg (5.4 milirównoważnika) w 60 ml tetrahydrofuranu w sześciu porcjach, w czasie 2,5 do 3 godzin w temperaturze pokojowej.

Mieszaninę poreakcyjną przerobiono w identyczny sposób jak w przykładzie I, uzyskując z niej przez krystalizację z metanolu 415 mg tj. 35% wydajności związku 3, czystego chromatograficznie. Chromatografia ługów macierzystych dała dodatkowo 300 mg (25% wydajności) produktu. Temperatura topnienia 200–203°C, wszystkie dane spektralne tego związku są zgodne z proponowaną strukturą związku 3.

Przykład III. 6 β -hydroksy-7 α -chlorocholesta-1,4-dien-3-on (4).

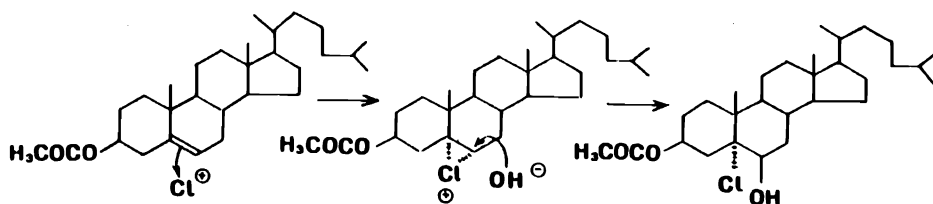
Otrzymany w identyczny sposób związek o temperaturze topnienia 230–232°C; wydajność łączna 60%.

Przykład IV. 17-propionian 7 α -chloroandrost-4-en-6 β , 17 β -diol-3-onu (5).

Otrzymany jak poprzednio, nie krystalizuje z mieszaniny poreakcyjnej, wydajność po chromatografii 27%, temperatura topnienia 166–168°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób chlorohydrynowania związków o wiązaniach nienasyconych przez działanie N-chlorozwiązkiem, będącym źródłem dodatniego chloru, z n a m i e n n y t y m, że jako N-chlorozwiązek stosuje się N,N',N''-sześciokloro-2,4,6-trójamino-1,3,5-trójazynę.



Schemat