



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

217 028

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 21 10 80
(21) PV 7113-80

(51) Int. Cl.³

C 07 J 5/00

// G 01 N 33/56

(40) Zveřejněno 26 02 82

(45) Vydáno 01 07 84

(75)

Autor vynálezu VĚRŠ KAREL doc. RNDr. CSc., FAJKOŠ JAN ing. DrSc., KOČOVSKÝ PAVEL
ing. CSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy stereoidních sloučenin ze skupiny (^2H) progesteronu, ^3H progesteronu a (^3H) 17- α -hydroxyprogesteronu

Vynález se týká způsobu přípravy steroidních sloučenin ze skupiny (^2H) progesteronu a (^3H) 17- α -hydroxyprogesteronu.

21-mesyloxyderivát odpovídající steroidní sloučeniny se zahřívá s $^2\text{H}_2/\text{O}$ nebo $^3\text{H}_2/\text{O}$ v poměru 1 : 5 až 1 : 50 za přítomnosti zinku a jodidu sodného a za vyloučení vzdušné vlhkosti na teplotu 40 až 100 °C v aprotickém rozpouštědle.

Připravené látky nacházejí uplatnění zejména v biochemickém výzkumu včetně radioimunoanalýzy.

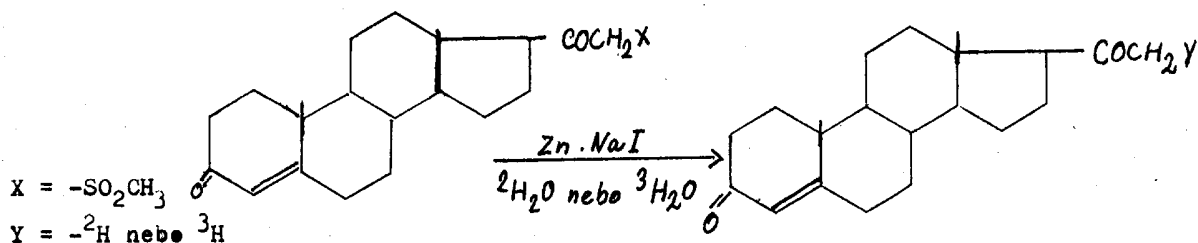
Vynález se týká způsobu přípravy steroidních sloučenin ze skupiny (^2H) progesteronu, (^3H) progesteronu a (^3H)17- α -hydroxyprogesteronu.

Steroidní sloučeniny značené izotopem vodíku jsou velmi často používány v chemickém, biochemickém a klinickém výzkumu, v neposlední řadě také při radioimunoanalýze. Příprava steroidních sloučenin značených izotopy vodíku se provádí různými způsoby, z nichž nejbežnější jsou hydrogenace nenasycených steroidních sloučenin plyným deuteriem nebo tritiem, nebo hydrogenolýza halogenderivátů těmito plynými izotopy. Nevýhodou těchto způsobů je, že se nedají použít v případech, kdy je nutno zachovat dvojnou vazbu v molekule produktu.

V literatuře je popsána redukce tosyloxy- nebo mesyloxyderivátů, např. uhlovodíků, zahříváním se zinkem a jodidem sodným na 135°C v aprotickém rozpouštědle. (Yasuo Fujimoto, Takashi Tatsuno, *Tetrahedron Lett.*, No 37, 3325-3326, 1976).

Podstatou vynálezu je způsob přípravy steroidních sloučenin ze skupiny (^2H) progesteronu, (^3H) progesteronu a (^3H)17- α -hydroxyprogesteronu, který se provádí tak, že 21-mesyloxyderivát odpovídající steroidní sloučeniny se zahřívá s $[\text{}^2\text{H}_2]\text{O}$ nebo $[\text{}^3\text{H}_2]\text{O}$ v poměru 1:5 až 1:50 za přítomnosti zinku a jodidu sodného a za vyloučení vzdušné vlhkosti na teplotu 40 až 100°C v aprotickém rozpouštědle.

Jako aprotického rozpouštědla se používá 1,2-dimethoxyethanu nebo 1,2-diethoxyethanu. Uvedená metoda se dá použít i pro přípravu jiných steroidních sloučenin, zejména pregnenového typu, například těch, které jsou substituované v poloze 3, 6, 11 apod. a mají násobné vazby $\text{C}=\text{C}$ nebo $\text{C}=\text{O}$. Reakce probíhá podle tohoto schématu



Reakce podle shora uvedeného schématu probíhá již s ekvimolárním množstvím vody. V zájmu inkorporace izotopu vodíku je proto nutné provést reakce s naprostým vyloučením vzdušné vlhkosti.

Dále jsou uvedeny příklady přípravy steroidních sloučenin značených izotopem ^2H nebo ^3H podle vynálezu.

Příklad 1

Příprava ^2H / progesteronu

Ve 25 ml baňce opatřené zpětným chladičem a uzávěrem proti vzdušné vlhkosti se smíchá 30 mg 21-mesyloxy-4-pregnen-3, 20-dienu, 30 mg jodidu sodného, 30 mg práškového zinku, 0,1 ml 99% $^2\text{H}_2/\text{O}$ a 4 ml 1,2-dimethoxyethanu a zahřívá se 6 hodin na olejové lázni na 80°C . Po této době se 1,2-dimethoxyethan odpaří ze sníženého tlaku a anorganický zbytek se vyextrahuje 10 ml ethylacetátu. Extrakt se promyje 1 ml 3% roztoku hydrogensířičitanu sodného a po vysušení se ethylacetát odpaří.

Organický zbytek se čistí sloupceovou chromatografií na 1 g silikagelu a použitím směsi rozpouštědel (petrolether:aceton:diethylether = 90 : 5 : 5). Získá se 12 mg produktu. Identita byla ověřena pomocí hmotové spektrometrie, při níž se současně zjistilo, že takto připravený ^2H / progesteron obsahuje 63,9 % d_1 a 15,0 % d_2 .

Analytická čistota se ověřuje chromatografií na tenké vrstvě v soustavě petrolether :
acetone : diethylether = 75 : 15 : 15.

Příklad 2

Příprava ^3H /progesteronu

Do 10 ml silnostěnné zkumavky se vnese 20 mg 21-mesyloxy-4-pregnen-3,20-dionu, 20 mg práškového zinku, 20 mg jodidu sodného a 2 ml 1,2-dimethoxyethanu, obsahujícího 0,01 ml tritiované vody o aktivitě 222 TBq. Po zatavení se obsah zkumavky zahřívá 6 hodin za občasného protřepání. Po ukončení reakce se zpracování provede způsobem popsaným v příkladu 1.

Získá se 7 mg ^3H /progesteronu o merné aktivitě 203,13 TBq/mmol.

Příklad 3

Příprava ^3H /17- α -hydroxyprogesteronu

Způsobem popsaným v příkladu 1 se reakce provede s 21 mg 17- α -hydroxy-21-mesyloxy-4-pregnen-3,20-dionu, 20 mg práškového zinku, 20 mg jodidu sodného ve 2 ml 1,2-dimethoxyethanu obsahujícím 0,01 ml tritiované vody o aktivitě 2,96 TBq.

Po zpracování způsobem popsaným v příkladu 1 se získají 3 mg produktu o merné aktivitě 5,36 TBq/mmol.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy steroidních sloučenin ze skupiny (^2H) progesteronu, (^3H) progesteronu a (^3H)17- α -hydroxyprogesteronu, vyznačený tím, že 21-mesyloxyderivát odpovídající steroidní sloučeniny se zahřívá s $^2\text{H}_2\text{O}$ nebo $^3\text{H}_2\text{O}$ v poměru 1 : 5 až 1 : 50 za přítomnosti zinku a jodidu sodného a za vyloučení vzdušné vlhkosti na teplotu 40 až 100 °C v aprotickém rozpouštědle.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že jako aprotické rozpouštědlo se používá 1,2-dimethoxyethan nebo 1,2-diethoxyethan.

O P R A V A

popisu vynálezu k autorskému osvědčení č. 217 028
Int.C12 C 07 J 5/00 // G 01 N 33/56

V popisu vynálezu k autorskému osvědčení č. 217 028 je chybně
vytištěn název vynálezu.

Správně: Způsob přípravy steroidních sloučenin ze skupiny
(²H) progesteronu, (³H) progesteronu a (³H)17- α -
hydroxyprogesteronu

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY