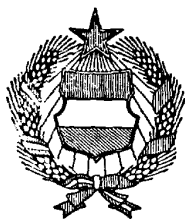


(19) HU

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATALSZABADALMI  
LEÍRÁS

(11) 187 382

B

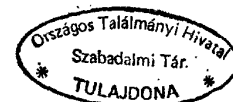
A bejelentés napja: (22) 81. 12. 08.

(21) 3691/81

|                          |          |                  |                   |
|--------------------------|----------|------------------|-------------------|
| A bejelentés elsőbbsége: | (33) JP: | (32) 80. 12. 10. | (31) (174 065/80) |
|                          |          | 81. 02. 23.      | (25 307/81)       |
|                          |          | 80. 12. 10.      | (174 065/80)      |
|                          |          | 81. 07. 28.      | (118 343/81)      |

A közzététel napja: (41) (42) 1983. 09. 28.

Megjelent: (45) 1988. 03. 25.

Nemzetközi  
osztályjelzet:  
(51) NSZO,  
C 07 J 7/00

Feltaláló(k): (72)

NITTA Issai, vegyész, Tokió, FUJIMORI Shinichiro, vegyész, INOUE Shinya, és Haruyama Toshio vegyészek, Kanagawa, JP

Szabadalmas: (73)

Mitsubishi Chemical Industries Limited, Tokió, JP

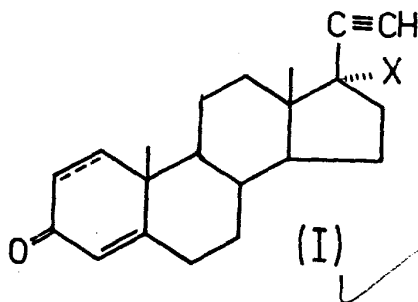
(54)

ELJÁRÁS 17 $\beta$ -ETINIL-SZTEROIDOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

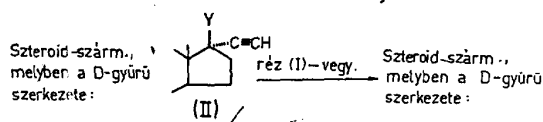
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új, (I) általános képletű – a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kettős kötést jelent és X jelentése hidroxilcsoport vagy 2–4 szénatomos acil-oxicsoport – szteroid-származékok előállítására, amely vegyületek előnyösen alkalmazhatók köztiterméként kortikoszteroidok, pl. hidrokortizon vagy prednizolon előállításánál.

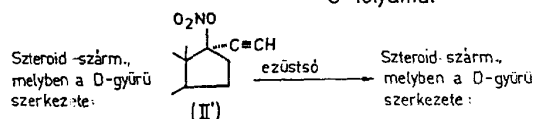
A találmány szerint olyan 17  $\alpha$ -etinil-szteroid-származékot, amelynek A, B és C gyűrűje az (I) képlet szerinti és D gyűrűje (II) általános képletű – Y jelentése –ONO<sub>2</sub> képletű vagy –OSO<sub>2</sub>R általános képletű csoport, mely utóbbiban R jelentése alkil- vagy arilcsoport –, vagy 3-helyzetben védett származékot réz(I)-klorid jelenlétében hidrolizálunk, vagy – ha Y jelentése –ONO<sub>2</sub> képletű csoport – a hidrolízist ezüst-nitrát jelenlétében is fogantatosíthatjuk; és kívánt esetben a reakcióterméket egy karbonsav anhidridjével vagy halogenidjével reagáltatjuk.



B folyamat



C folyamat



A találmány tárgya eljárás új köztitermékek előállítására, melyek felhasználásával az ismert eljárásokhoz képest kedvezőbb módon állíthatók elő különféle kortikoszteroidok (adrenokortikotrop hormonok), pl. hidrokortizon, prednizolon, stb. A közelmúltban kifejlesztett ismert eljárás lehetővé tette androszt-4-én-3,17-dion és androszta-1,4-dién-3,17-dion tömeges előállítását kis költséggel, kiindulási anyagul koleszterint vagy szitoszterint használva, a Mycobacterium nemzetséghez tartozó mikroorganizmus alkalmazásával; e termékek különböző szteránvázas farmakológiai hatóanyagok előállításánál alkalmazhatók kiindulási anyagként, pl. ösztron, tesztoszteron, spironolakton stb. gyártásánál.

Ugyanakkor a szteránvázas farmakológiai hatóanyagok jelentős részét képező kortikoszteroidok előállításánál általában továbbra is a progeszteron köztitermékből indulnak ki, mely sztigmaszterinből vagy 16-dehidropregnenolonból, az utóbbiak pedig dioszgeninből állíthatók elő, vagy pedig a kortikoszteroidok előállításánál egyesavakból indulnak ki, mikor is az előállítás sok lépésből álló, bonyolult folyamat.

Tanulmányokat végeztünk annak szem előtt tartásával, hogy a kortikoszteroidok kevesebb lépésben is előállíthatók, ha a már említett androszt-4-én-3,17-dion, illetve androszta-1,4-dién-3,17-diont vagy androszta-4,9<sup>(1)</sup>-dién-3,17-diont alkalmazzuk kiindulási anyagként.

A közelmúltban publikáltak egy eljárást szteroid-vegyület 17  $\alpha$ -etinil-csoportjának izomerizálására 17  $\beta$ -etinilcsoporttá [Tetrahedron letters, 21, 2665 (1980)]. Ezt az eljárást az A folyamatábra szemlélteti.

A cikkben leírják, hogy ösztron-metilétert etinileztek és a kapott mestranolt (a továbbiakban mestranol-nak nevezzük a 17  $\alpha$ -etinil-ösztradiol-3-metil-étert) metánszulfonil-kloriddal észterezték. A kapott mestranol-metánszulfonát-észtert tetrahidrofuran (THF) vizes oldatában hidrolizálták ezüst-nitrát jelenlétében és így mintegy 80%-os kitermeléssel kaptak epimestranolt, a mestranol 17 $\beta$ -etinil-izomerjét.

Gazdaságosság szempontjából azonban ez az ismert eljárás nem mondható kedvezőnek, mert a tercier alkoholok metánszulfonátészterei, s így a mestranol metánszulfonsavésztere is nagyon instabil vegyületek, ezért az eljárás alkalmazása szintézisre csak korlátozottan lehetséges. Az idézett cikkben leírt eljárásnál pl. a mestranolt feloldják THF-ben és  $-60^{\circ}\text{C}$  hőmérsékletre lehűtik. A lehűtött oldathoz lítium-butilt adnak a mestranollal ekvivalens mennyiségben. Ezután – ugyancsak  $-60^{\circ}\text{C}$  hőmérsékleten – metán-szulfonil-kloridot adnak hozzá. A cikkből kitűnik, hogy az alkalmazott eljárásnál az utókezelés is kényes, jó kitermeléssel a kívánt metánszulfonát csak akkor nyerhető, ha a reakcióelegyet  $0^{\circ}\text{C}$  vagy annál is alacsonyabb hőmérsékleten vetik alá igen gondos utókezelésnek.

További hátrány, hogy a hidrokortizon vagy prednizolon előállításához szükséges köztitermékek, a 17  $\beta$ -etinil-17 $\alpha$ -hidroxil-androszt-4-én-3-on, illetve 17  $\beta$ -etinil-17 $\alpha$ -hidroxil-androszta-1,4-dién-3-on előállításához szintetizálni kell az etiszteron-

metánszulfonsavésztert vagy a 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxil-androszta-1,4-dién-3-on-17 $\beta$ -metánszulfonsavésztert. De ezek a szteroidok – ellentétben a mestranollal – a szteránváz A gyűrűjén 3-oxocsoporttal rendelkeznek, mely lítium-butilra érzékeny, hajlamos azzal reagálni. A fent leírt eljárás ezért nem alkalmas arra, hogy ilyen – 3-oxocsoporttal rendelkező – szteroidokból annak előállítását kívánt metánszulfonátját jó kitermeléssel szintetizáljuk.

A technika állása szerinti fent leírt eljárás ezért távolról sem tekinthető gazdasági szempontból megfelelő eljárásnak e szteroidok előállítására, mert szélsőségesen alacsony ( $-60^{\circ}\text{C}$  értékű) hőmérséklet fenntartását igényli és csak olyan szteroidoknál alkalmazható, melyek szerkezetében nincs lítium-butilra nézve instabil elem.

A találmány tárgya eljárás új köztitermékek, nevezetesen 17 $\beta$ -etinil-szteroidok előállítására, melyek kortikoszteroidok, pl. hidrokortizon vagy prednizolon előállításához előnyösen alkalmazhatók. Ilyen új köztitermék pl. a 17 $\beta$ -etinil-17 $\alpha$ -hidroxil-androszt-4-én-3-on, a 17 $\beta$ -etinil-17 $\alpha$ -hidroxil-androszta-1,4-dién-3-on, a 17 $\beta$ -etinil-17 $\alpha$ -acetoxil-androszta-1,4-dién-3-on stb.

A találmány szerint előállítható új köztitermékek szerkezeti képlete az (I) általános képlet, melyben a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kettős kötést jelent és X jelentése hidroxil- vagy acil-oxicsoport. Az X csoportot jelentő acil-oxicsoport acilrésze 2-4 szénatomos.

Az (I) általános képletű új köztitermékek közé tartozik a 17 $\beta$ -etinil-17 $\alpha$ -hidroxil-androszt-4-én-3-on, a 17 $\beta$ -etinil-17 $\alpha$ -hidroxil-androszta-1,4-dién-3-on, stb. továbbá ezen 17 $\beta$ -etinil-17 $\alpha$ -hidroxil-szteroid-származékok karbonsavas észterei, pl. ecetsavas vagy propionsavas észterei.

Ha Z-vel jelöljük az X szubsztituens acil-oxicsoport változatát, akkor az (I) általános képletű vegyületeket a jobb áttekinthetőség kedvéért két csoportra, a hidroxil-szubsztituens tartalmazó (I') általános képletű vegyületekre és az acil-oxi-szubsztituens tartalmazó (I'') általános képletű vegyületekre bonthatjuk. Mindkét képletben a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kettős kötést jelent, Z jelentése pedig egyértelműen acil-oxicsoport.

Az (I') általános képletű új köztitermékeket a) eljárással vagy b) eljárással állíthatjuk elő, amelyekre megfelelően a B, illetve C folyamatábrák vonatkoznak.

A B folyamatábrán látható, hogy a köztitermék előállításánál alkalmazott kiindulási anyag olyan szteránvázas vegyület, amelynél a szteránváz D gyűrűje a (II) általános részképlet szerinti, ahol Y jelentése  $-\text{ONO}_2$  képletű vagy  $-\text{OSO}_2\text{R}$  általános képletű csoport, amely képletben R jelentése alkil- vagy arilcsoport és az alkilcsoport általában 1-10, előnyösen 1-6 szénatomos, míg az arilcsoport általában 6-10 szénatomos.

A találmány szerinti eljárásnál kiindulási anyagként alkalmazható, a (II) általános részképletű csoportot tartalmazó szteroidok közé tartoznak a szulfonsavészterek, pl. a 3,3-etiléndioxil-17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxil-androszt-5-én-17 $\beta$ -metánszulfonsavészter; a salétromsavészterek, pl. a 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxil-

androszt-4-én-3-on-17 $\beta$ -salétromsavészter vagy a 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxi-androszta-1,4-dién-3-on-17 $\beta$ -salétromsavészter.

A 3-oxo-csoportot védhetjük acetál-, enol- vagy enamín-típusú védőcsoporttal.

Az a) eljárásban valamely szteroid-származékot, amelynek D gyűrűje a (II) általános részképlet szerinti - e képletben Y jelentése a már megadott - vízzel reagáltatunk réz(I)-klorid katalitikus mennyiségű jelenlétében.

A réz(I)-kloridot általában a szteroid kiindulási anyag móljára vonatkoztatott 0,01-1,0, előnyösen 0,05-0,4 molarányban alkalmazzuk. Ha kevesebbet alkalmazunk, a kiindulási anyag kielégítő konverziója több időt igényel, jóval több réz(I)-kloridnak az alkalmazása viszont nem okoz különösebb nehézséget.

Célszerűen vízkompatibilis oldószerben vezetjük le a reakciót, mely nem, vagy legfeljebb kismértékben nukleofil. Alkalmos oldószernek lehetnek az éterek, pl. THF, dioxán vagy etilén-glikol-dimetiléter, az észterek, pl. etil-acetát, a ketonok, pl. aceton, vagy más, nagymértékben poláros aprotikus oldószer, pl. dimetil-formamid (DMF), illetve dimetil-szulfoxid (DMSO).

Vízet általában legalább 10 mólnyi mennyiségben alkalmazunk a szteroid kiindulási anyag móljára vonatkoztatva. Ha jóval kevesebb vizet alkalmazunk, jelentékeny mértékben keletkezik egy nem kívánt melléktermék, a (IV) részképlet szerinti D-gyűrű-szerkezettel. Jóval több víz alkalmazása is kritikus, mert a szteroid kiindulási anyag esetleg nem oldódik tökéletesen a közegben és nem lesz elég hatékony a reakció.

A reakcióhőmérséklet általában -10 és 100 °C, előnyösen 30 és 80 °C közötti.

A C folyamatábrán látható, hogy a köztitermék előállításánál alkalmazott kiindulási anyag olyan szteránvázis salétromsavészter, melynél a szteránváz D-gyűrűje a (II') részképlet szerinti; ez a vegyület könnyen állítható elő a megfelelő 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxi-szteroid(származék)ból, annak acetil-nitráttal való reakciója útján, mely módszer önmagában ismert [vö. pl. Tetrahedron. 25, 761 (1969)]. A 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxi-szteroid-vegyületet feloldjuk vagy szuszpendáltatjuk ecetsavanhidridben, majd tömény salétromsavat csepegtetünk hozzá -20 °C hőmérsékleten; ez az eljárás iparszerű mértékben is gazdaságosan alkalmazható.

A (II') részképlet szerinti szteroid-nitrát lehet pl. 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -nitrooxi-androszt-4-én-3-on vagy 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -nitrooxi-androszta-1,4,-dién-3-on.

A b) eljárás szerint valamely (II') részképletű szteroid-nitrátot vízzel reagáltatunk ezüstnitrát katalitikus mennyiségű jelenlétében.

Az ezüstsót általában a szteroid kiindulási anyag móljára vonatkoztatott 0,05-1,5, előnyösen 0,1-1,0, leginkább 0,2-0,7 molarányban alkalmazunk. Ha jóval kevesebb ezüstsót alkalmazunk, a kiindulási szteroid konverziója nem lesz kielégítő, jóval több ezüstsót alkalmazása a reakciót illetően nem kritikus, de az ezüst magas áránál fogva jelentősen megnöveli az eljárás költségeit.

Az oldószert és a vízmennyiséget az a) eljárásnál leírtak szerint választjuk, a reakcióhőmérséklet -10 és 70 °C, előnyösen 10 és 40 °C közötti.

Az (I'') általános képletű 17 $\beta$ -etinil-17 $\alpha$ -aciloxi-szteroid-származékot úgy állíthatjuk elő, hogy valamely (I') általános képletű 17 $\beta$ -etinil-17 $\alpha$ -hidroxiszteroid-származékot valamely karbonsav anhidridjével vagy halogenidjével reagáltatunk. Ezt is különbözőképpen végezhetjük.

Az egyik fogantatási mód szerint az (I') általános képletű 17 $\beta$ -etinil-17 $\alpha$ -hidroxiszteroid-származékot valamely karbonsavanhidriddel, pl. ecetsavanhidriddel reagáltatjuk egy aromás aminban, pl. piridinben. A savanhidridet a kiindulási szteroid-származék móljára vonatkoztatott legalább 1,0, előnyösen legalább 5,0 molarányban alkalmazzuk. A reakcióhőmérséklet 80 és 150 °C, előnyösen 100 és 135 °C közötti.

Egy másik fogantatási mód szerint az (I') általános képletű szteroid-származékot valamely karbonsavanhidriddel reagáltatjuk karbonsavas oldószerben, pl. ecetsavban és ezúttal katalizátorként savas vegyületet vagy Lewis-savat, pl. p-toluolszulfonsavat, trifluor-ecetsavat, kénsavat, foszforsavat, cink-kloridot, vas-kloridot stb. alkalmazunk. A reakcióhőmérséklet általában 0 és 50 °C közötti.

Egy harmadik fogantatási mód szerint is karbonsavanhidriddel, pl. ecetsavanhidriddel reagáltatjuk az (I') általános képletű szteroid-származékot, hagyományos oldószerben, a pl. benzolban, toluolban, tetraklór-metánban, diklór-etánban, stb., s katalizátorként valamely piridinszármazékot, pl. dimetilamino-piridint alkalmazunk. A dimetilamino-piridin-katalizátort a kiindulási szteroid móljára vonatkoztatott 1-50 mól%-ban, előnyösen 5-10 mól%-ban alkalmazzuk, a savanhidridet pedig a kiindulási szteroid-származék móljára vonatkoztatott legalább 1,0, előnyösen legalább 5,0 molarányban alkalmazzuk. A reakcióhőmérséklet 5 és 150 °C, előnyösen 20 és 100 °C közötti. Ennél a fogantatási módnál a reakció során keletkező karbonsavat semlegesíteni kell, ezért bázist adunk hozzá, pl. trietil-amint, trimetil-amint vagy benzil-amint, mely erősebben bázikus, mint a katalizátorként alkalmazott piridin, pl. a dimetilamino-piridin.

Egy negyedik fogantatási mód szerint karbonsav-halogeniddel reagáltatjuk az (I') általános képletű szteroid-származékot, pl. acetil-kloriddal, bázikus oldószerben, pl. piridinben. A kiindulási szteroid-származék móljára vonatkoztatott 1-10 molarányban alkalmazzuk a savhalogenidet. A reakció hőmérséklet 0 és 150 °C, előnyösen 30 és 100 °C közötti.

A találmány szerint előállítható (I) általános képletű vegyületek tehát kortikoszteroidok kedvező feltételek közötti előállítására alkalmazhatók. Ilyenformán a kortikoszteroid-végterméket is a technika állásától eltérő módon, új eljárási lépés(ek) alkalmazásával állítjuk elő. A kortikoszteroidok előállításának a találmány szerint előállított új köztitermékéből kiinduló szakaszára mutat példát a D folyamatábrára.

A találmányt részletesebben példákkal szemléltetjük, melyekre találmányunk semmilyen vonatkozásban nem korlátozódik.

### 1. példa

#### 17 $\beta$ -etinil-17 $\alpha$ -hidroxi-androszta-1,4-dién-3-on előállítása

(A) A kiindulási anyag, a 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -nitrooxi-androszta-1,4-dién-3-on előállítása

8,0 g 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxi-androszta-1,4-dién-3-onhoz 64 ml ecetsavanhidridet adunk és az elegyet  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra lehűtjük. Ezután 6,4 ml füstölő salétromsavat csepegtetünk hozzá és az elegyet 1 órán át  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  hőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet 500 g jeges vízbe öntjük és keverjük. A kiváló kristályokat szűrjük, majd etil-acetátban feloldjuk. Az etil-acetátos oldatot vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk, így kapunk 8,97 g 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -nitrooxi-androszta-1,4-dién-3-ont. A terméket a soronkövetkező hidrolizáló lépés kiindulási anyagaként további tisztítás nélkül alkalmazhatjuk.

(B) Hidrolízis

25,0 g 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -nitrooxi-androszta-1,4-dién-3-onhoz 170 ml THF-t adunk, 30 ml vizet és 2,0 g réz(I)-kloridot és az elegyet nitrogénatmoszférában  $65\text{ }^{\circ}\text{C}$  hőmérsékleten 1,5 órán át keverjük.

A reakcióelegyhez 200 ml benzolt adunk és 200 ml telített sóoldatot és a reakcióterméket a szerves fázisba extraháljuk. Az elkülönített szerves fázist kétszer mossuk telített sóoldattal és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk.

Az oldószert ledesztilláljuk és a maradék-kristályokat átkristályosítjuk 250 ml diklór-metánt és 250 ml n-hexánt tartalmazó elegyből, így kapunk 12,69 g 17 $\beta$ -etinil-17 $\alpha$ -hidroxi-androszta-1,4-dién-3-ont. E kristályokat előbb benzol és THF elegyből, majd etil-acetáttól átkristályosítjuk, így tiszta 17 $\beta$ -etinil-17 $\alpha$ -hidroxi-androszta-1,4-dién-3-ont kapunk, melynek olvadáspontja  $218\text{--}219\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Fajlagos forgatóképesség:  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +90,0^{\circ}$  (c: 1,02; THF)

Tömegspektrum: 310 (M<sup>+</sup>)

NMR spektrum (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO oldószerben:

18-metil H:  $\delta$  0,91 ppm (3H,s); 19-metil H:  $\delta$  1,21 ppm (3H,s);

etinil H:  $\delta$  2,43 ppm (1H,s)

### 1. ellenőrző példa

Az 1. példa szerint előállított 17 $\beta$ -etinil-17 $\alpha$ -hidroxi-androszta-1,4-dién-3-on 0,68 g-nyi mennyiségéhez 40 ml benzolt, 8 ml desztillált vizet, 1,12 g higany-kloridot és 0,2 ml anilint adunk és az elegyet  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  hőmérsékleten 13 órán át keverjük.

A nemoldódó anyagot leszűrjük és alaposan mossuk kloroformmal. A kloroformos mosólét a szűrlettel elegyítjük (reakcióelegy) és a vizes fázist elkülönítjük. A szerves fázist 5%-os hidrogén-klorid-oldattal és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárít-

juk. Az oldószert ledesztilláljuk, így kapunk 0,6155 g 17 $\alpha$ -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-diont.

40 ml THF és 10 ml oktán elegyből átkristályosítva a terméket, 0,499 g tisztított 17 $\alpha$ -hidroxi-pregna-1,4-dién-3,20-diont kapunk, melynek nagysébségű folyadék-kromatogramja, vékonyréteg-kromatogramja, IR-, NMR- és tömegspektrumai megegyeznek a hiteles minta elemzése során kapott megfelelő értékekkel.

### 2. példa

#### 17 $\beta$ -etinil-17 $\alpha$ -hidroxi-androszt-4-én-3-on előállítása

(A) A kiindulási anyag, a 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -nitrooxi-androszt-4-én-3-on előállítása

Hűsz (20,0) g etiszteront szuszpendálunk 160 ml ecetsavanhidridben és  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  hőmérsékletre lehűtjük. A lehűtött szuszpenzióhoz 16,0 ml füstölő salétromsavat csepegtetünk és az elegyet 3 órán át  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  hőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet fokozatosan, keverés közben beöntjük 2000 g jeges vízbe. Az alsó fázist képező olajos közeget elkülönítjük és feloldjuk 150 ml etil-acetátban. Az olajos közeg egy része nem oldódik az etil-acetátban, s kristályként kiválik, mely kiváló kristályokat kiszűrjük. A szűrlet 2,9 g kristályos etiszteron-szarmazék.

Az etil-acetátos fázist telített sóoldattal mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az etil-acetát-oldószert ledesztilláljuk, így fehér kristályokat kapunk. Ezeket 100 ml n-hexánban szuszpendáljuk, majd szűrjük, így kapunk 17,3 g 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -nitrooxi-androszt-4-én-3-ont.

A terméket további tisztítás nélkül alkalmazhatjuk kiindulási anyagként az ezt követő hidrolízis lépésben.

(B) Hidrolízis

A fentiek szerint előállított 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -nitrooxi-androszt-4-én-3-ont (17,3 g; 48,4 mmól) 173 ml THF-ben feloldjuk. Ezután 30,0 ml desztillált vizet és 8,18 g (48,1 mmól) ezüst-nitrátot adunk hozzá és az elegyet 24 órán át  $23\text{ }^{\circ}\text{C}$  hőmérsékleten keverjük, így fehér kristályok képződnek.

A reakcióelegyhez 50 ml telített ammónium-kloridos vizes oldatot és 15,0 g nátrium-cianidot adunk és az elegyet keverjük, amíg a fehér kristályok eltűnnek.

Ezután 150 ml kloroformot adunk hozzá és a reakcióterméket azzal extraháljuk; a szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk és töményítjük, így kapunk 14,0 g fehér kristályt. Az így kapott nyers kristályokat benzolból átkristályosítjuk, így kapunk 7,0 g 17 $\beta$ -etinil-17 $\alpha$ -hidroxi-androszt-4-én-3-ont. Az átkristályosítási anyalúgot bepároljuk a reakciótermék maradékának kinyerésére, s azt szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk. Az oszlopot benzollal eluálva 2,35 g pregna-4,16-dién-20-in-3-ont kapunk. Ezt követően az oszlopot benzol-etil-acetáttal (10:1) eluáljuk, így kapunk 4,1 g 17 $\beta$ -etinil-17 $\alpha$ -hidroxi-androszt-4-én-3-ont.

Metanolból kétszer átkristályosítva tiszta 17 $\beta$ -etinil-17 $\alpha$ -hidroxi-androszt-4-én-3-ont kapunk, melynek olvadáspontja  $201,3\text{--}201,8\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Fajlagos forgatóképesség:  $[\alpha]_D^{21} = +132,7^\circ$  (c: 1,05; THF)

Tömegspektrum: 312 ( $M^+$ )

NMR spektrum  $CDCl_3$  oldószerben:

18-metil H:  $\delta$  0,91 ppm (3H,s); 19-metil H:  $\delta$  1,20 ppm (3H,s);

etnil H:  $\delta$  2,48 ppm (1H,s)

### 3. példa

2,5 g 17 $\alpha$ -etnil-17 $\beta$ -nitrooxi-androszta-1,4-dién-3-onhoz 6,2 ml THF-t és 15,8 ml vizet adunk, majd az elegyhez 0,2 g réz(I)-kloridot adunk és a kapott elegyet 4 órán át keverjük 65 °C hőmérsékleten nitrogénatmoszférában.

A reakcióelegyet benzolt és telített sóoldatot adunk és a terméket a benzollal extraháljuk. Az elkülönített benzolos réteget háromszor mossuk telített sóoldattal, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, így kristályokat kapunk. A nagysebességű folyadékkromatográfiás elemzés azt mutatja, hogy 63 mol% 17 $\beta$ -etnil-17 $\alpha$ -hidroxi-androszta-1,4-dién-3-on és 32 mol% 17-etnil-androszta-1,4,16-trién-3-on képződött.

#### 1. összehasonlító példa

1,25 g 17 $\alpha$ -etnil-17 $\beta$ -nitrooxi-androszta-1,4-dién-3-onhoz 0,1 g réz(II)-kloridot és 10 ml – 15% vizet tartalmazó – vizes THF-oldatot adunk és az elegyet 100 percen át keverjük 65 °C-on.

A reakcióelegyet az 1. példa (B) lépésében leírt módon dolgozzuk fel a termék elkülönítése és azonosítása céljából. Az azonosított anyag 17 $\alpha$ -etnil-17 $\beta$ -nitrooxi-androszta-1,4-dién-3-on. A reakció tehát nem ment végbe.

### 4. példa

#### 17 $\beta$ -etnil-17 $\alpha$ -hidroxi-androszt-4-én-3-on előállítása

(A) A kiindulási anyag, a 17 $\alpha$ -etnil-17 $\beta$ -hidroxi-androszt-5-én-3-on-3,3-etiléndioxi-acetát-17 $\beta$ -metánszulfonsavészter előállítása

1,15 g 17 $\alpha$ -etnil-17 $\beta$ -hidroxi-androszt-5-én-3-on-3,3-etiléndioxi-acetát 14,0 ml száraz THF-ben feloldunk és – 60 °C hőmérsékletre lehütünk, majd hozzácsepegtetünk 2,5 ml (1,56 mmól) lítium-butiloldatot és az elegyet 30 percen át keverjük. Ezután 0,5 ml metánszulfonil-kloridot csepegtetünk hozzá és – 60 °C hőmérsékleten további 1 órán át folytatjuk a keverést. Ezután szobahőmérsékletre engedjük melegedni a hőmérsékletet.

A reakcióelegyet 100 ml – 20% ammónium-kloridot tartalmazó – vizes oldat és 100 g jég elegyébe öntjük, majd diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, az oldószert ledesztilláljuk, így kapunk 1,48 g fehér kristályt. A nyers kristályokat 10 ml dietil-éterben szuszpendáljuk, kiszűrjük és szárítjuk, így kapunk 0,82 g

17 $\alpha$ -etnil-17 $\beta$ -hidroxi-androszt-5-én-3-on-3,3-etiléndioxi-acetát-17 $\beta$ -metánszulfonsavésztert.

(B) Hidrolízis

0,67 g 17 $\alpha$ -etnil-17 $\beta$ -hidroxi-androszt-5-én-3-on-3,3-etiléndioxi-acetát-17 $\beta$ -metánszulfonsavészterhez 6,0 ml THF-t, 1,0 ml desztillált vizet és 0,05 g réz(I)-kloridot adunk és az elegyet 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük.

A reakcióelegyet diklór-metánnal extraháljuk, az elkülönített extraktumot vízzel mossuk és szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk, így kapunk 0,52 g kristályos közeget, mely 17 $\beta$ -etnil-17 $\alpha$ -hidroxi-androszt-5-én-3-on-3,3-etiléndioxi-acetát tartalmaz.

A kristályokat feloldjuk 10,0 ml acetonban és hozzáadunk 0,05 g p-toluolszulfonsavat. Az elegyet éjszakán át keverjük szobahőmérsékleten.

A reakcióelegyet diklór-metánnal extraháljuk és az extraktumot vízzel mossuk és szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk, így kapunk 0,411 g fehér kristályt.

Az így kapott kristályokat etil-acetátban szuszpendáljuk és a nem oldódó kristályokat szűrjük, azokat etiszteronként azonosítjuk (0,04 g).

A szűrletként kapott etil-acetátos oldatot bepároljuk és a kapott kristályokat szűrjük, így 0,23 g 17 $\beta$ -etnil-17 $\alpha$ -hidroxi-androszt-4-én-3-on-t kapunk. A termék ismételt átkristályosításával 0,15 g tiszta 17 $\beta$ -etnil-17 $\alpha$ -hidroxi-androszt-4-én-3-on-t kapunk, melynek olvadáspontja 201,3–201,8 °C.

Fajlagos forgatóképesség:  $[\alpha]_D^{21} = +132,7^\circ$  (c: 1,05; THF)

Tömegspektrum: 312 ( $M^+$ )

NMR-spektrum  $CDCl_3$  oldószerben:

18-metil H:  $\delta$  0,91 ppm (3H,s); 19-metil H:  $\delta$  1,20 ppm (3H,s);

etnil H:  $\delta$  2,48 ppm (1H,s)

### 2. ellenőrző példa

1,06 g 17 $\beta$ -etnil-17 $\alpha$ -hidroxi-androszt-4-én-3-on, 63 ml benzol, 13 ml desztillált víz, 1,75 g higany-klorid és 0,3 ml anilin elegyét 60 °C hőmérsékleten 10 órán át keverjük.

A nem oldódó közeget leszűrjük és többször mossuk kloroformmal. A reakcióelegyet (szűrletet) és a mosólevet egyesítjük, majd a vizes fázist elkülönítjük. A szerves fázist 5%-os hidrogén-klorid-oldattal és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Ezután az oldószert ledesztilláljuk és 1,04 g 17 $\alpha$ -hidroxi-pregn-4-én-3,20-diont kapunk.

Az így kapott kristályokat 20 ml metanolról átkristályosítjuk és 0,53 g tiszta 17 $\alpha$ -hidroxi-pregn-4-én-3,20-diont kapunk, melynek nagysebességű folyadék-kromatogramja, vékonyréteg-kromatogramja, IR-, NMR- és tömegspektrumai megegyeznek a hiteles mintán végzett elemzések során kapott megfelelő értékekkel.

## 5. példa

0,1 g 17 $\alpha$ -etnil-17 $\beta$ -nitrooxi-androszt-4-én-3-on, 3,0 ml THF, 0,5 ml desztillált víz és 0,008 g ezüst-nitrát elegyét 24 órán át szobahőmérsékleten keverünk. Ezután 0,1 g nátrium-cianidot tartalmazó 10 ml telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá és a reakcióelegyet diklór-metánnal extraháljuk.

Az elkülönített diklór-metános oldat nagysebességű folyadékkromatográfiás elemzése azt mutatja, hogy a termék 72 mól%-nyi 17 $\beta$ -etnil-17 $\alpha$ -hidrox-androszt-4-én-3-on, 12 mól%-nyi pregna-4,16-dién-20-in-3-on és 9 mól%-nyi 17 $\alpha$ -etnil-17 $\beta$ -nitrooxi-androszt-4-én-3-on.

## 6. példa

Az 1. példa (A) lépése szerint előállított 17 $\alpha$ -etnil-17 $\beta$ -nitrooxi-androszt-1,4-dién-3-onból 2,5 g-ot feloldunk 17 ml THF-ben. Ezt követően 3,0 ml desztillált vizet és 0,55 g ezüst-nitrátot adunk hozzá és az elegyet 24 órán át keverjük 25 °C hőmérsékleten.

A reakcióelegyet 70 ml telített ammónium-kloridos oldatba öntjük, mely 0,7 g nátrium-cianidot tartalmaz. 15 percnyi keverés után a reakcióelegyet diklór-metánnal extraháljuk és az elkülönített szerves fázist vízzel mossuk, majd szárítjuk, így kapunk 2,4 g-nyi fehér kristályt.

Az így kapott nyers kristályokat 20 ml THF és 140 ml n-hexán elegyből átkristályosítjuk, így kapunk 1,1 g 17 $\beta$ -etnil-17 $\alpha$ -hidrox-androszt-1,4-dién-3-ont.

Etil-acetátból még kétszer átkristályosítva kapjuk a tiszta 17 $\beta$ -etnil-17 $\alpha$ -hidrox-androszt-1,4-dién-3-ont, melynek olvadáspontja 218–219 °C.

Fajlagos forgatóképesség:  $[\alpha]_D^{24} = +90,9^\circ$  (c: 1,02; THF)

Tömegspektrum: 312 (M<sup>+</sup>)

NMR-spektrum (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO oldószerrel:

18-metil H:  $\delta$  0,91 ppm (3H,s); 19-metil H:  $\delta$  1,21 ppm (3H,s);

etnil H:  $\delta$  2,43 ppm (1H,s)

## 7. példa

12,0 g 17 $\beta$ -etnil-17 $\alpha$ -hidrox-androszt-1,4-dién-3-on, 50 ml piridin és 50 ml ecetsavanhidrid elegyét 120 °C hőmérsékleten tartjuk 30 órán át. A reakcióelegyet ezután jeges vízbe öntjük és az elkülönülő kátrányszerű közeget diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist előbb 5%-os hidrogén-kloridos oldattal, majd 5%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk és az elkülönített szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A párlatot 250 g alumínium-oxidral töltött oszlopon át bocsátjuk és 500 ml – benzolt és etil-acetátot 9:1 arányban tartalmazó – eleggyel eluáljuk, így 12,3 g-nyi kristályt kapunk. Oktán és THF 20:1 arányú, heptán és etanol 5:1 arányú, továbbá oktán és THF 30:7 arányú elegyből végzett átkristályosítások után 8,1 g 17 $\beta$ -etnil-17 $\alpha$ -

acetoxi-androszt-1,4-dién-3-ont kapunk, melynek olvadáspontja 171,8–172,6 °C (a hőmérsékletnövekedés üteme: 1 °C/perc).

NMR-spektrum CDCl<sub>3</sub> oldószerrel:

$\delta$  ppm 1,00 (3H,s); 1,26 (3H,s); 2,02 (3H,s); 2,56 (1H,s); 6,04 (1H,s); 6,15 (1H,q); 6,98 (1H,d).

## 8. példa

2,0 g 17 $\beta$ -etnil-17 $\alpha$ -hidrox-androszt-1,4-dién-3-on, 2,0 ml ecetsavanhidrid, 2,0 ml trietil-amin, 0,114 g dimetilamino-piridin és 5,0 ml toluol elegyét 11 órán át 80–90 °C hőmérsékleten tartjuk. Lehűlés után a reakcióterméket diklór-metánnal extraháljuk a 7. példánál ismertetett módon. Az extraktum folyadékkromatográfiás elemzése azt mutatja, hogy 96,7 mól%-os kitermeléssel 17 $\beta$ -etnil-17 $\alpha$ -acetoxi-androszt-1,4-dién-3-ont kapunk.

## 9. példa

2,0 g 17 $\beta$ -etnil-17 $\alpha$ -hidrox-androszt-1,4-dién-3-on, 10,0 ml ecetsav, 4,0 ml ecetsavanhidrid és 0,4 g cink-klorid elegyét 25 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióterméket diklór-metánnal extraháljuk a 7. példánál leírt módon. Az extraktum folyadékkromatográfiás elemzése azt mutatja, hogy 77,2 mól%-os kitermeléssel 17 $\beta$ -etnil-17 $\alpha$ -acetoxi-androszt-1,4-dién-3-ont kapunk.

## Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű új 17 $\beta$ -etnil-szteroid-származékok előállítására, amely képletben a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kettős kötetést jelent és X jelentése hidroxilcsoport vagy 2–4 szénatomos acil-oxicsoport, *azzal jellemezve*, hogy a) egy olyan 17 $\alpha$ -etnil-szteroid-származékot, amelynek A, B és C gyűrűje az (I) általános képlet szerinti, és D gyűrűje (II) általános képletű – Y jelentése –ONO<sub>2</sub> képletű csoport vagy –OSO<sub>2</sub>R általános képletű csoport, mely utóbbiban R jelentése legfeljebb 10, előnyösen 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy 6–10 szénatomos arilcsoport – illetve adott esetben egy, a 3-helyzetben védett származékot réz(I)-klorid jelenlétében hidrolizálunk és egy, az adott esetben jelenlévő 3-oxo-védőcsoport eltávolítása után kapott (I') általános képletű vegyületet – a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kettős kötetést jelent – kívánt esetben egy – X jelentésének megfelelő – karbonsav anhidridjével vagy halogenidjével reagáltatunk; vagy

b) egy (I-a) általános képletű 17 $\alpha$ -etnil-szteroid-származékot – a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kettős kötetést jelent – ezüst-nitrát jelenlétében hidrolizálunk és egy kapott (I') általános képletű vegyületet – a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kettős kötetést jelent – kívánt esetben egy – X jelentésének megfelelő – karbonsav anhidridjével vagy halogenidjével reagáltatunk. (Elsőbbség: 1981. 12. 08.)

2. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás fogantatási módja az (I) általános képlet körébe tartozó (I') általános képletű 17 $\beta$ -etinil-17 $\alpha$ -aciloxi-szteroid-származékok előállítására, amely képletben a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kettős kötést jelent és Z jelentése 2–4 szénatomos acil-oxi-csoport, azzal jellemezve, hogy az első lépésben kapott (I') általános képletű reakcióterméket, amely képletben a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kettős kötést jelent egy – Z jelentésének megfelelő – karbonsav anhidridjével vagy halogénidjével reagáltatjuk. (Elsőbbség: 1981. 07. 28.)

3. Eljárás (I) általános képletű új 17 $\beta$ -etinil-szteroid-származékok előállítására, amely képletben a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kettős kötést jelent és X jelentése hidroxilcsoport, azzal jellemezve, hogy

a) egy olyan 17 $\alpha$ -etinil-szteroid-származékot, amelynek A, B és C gyűrűje az (I) általános képlet szerinti, és D gyűrűje (II) általános képletű – Y jelentése –ONO<sub>2</sub> képletű csoport vagy –OSO<sub>2</sub>R általános képletű csoport, mely utóbbiban R jelentése legfeljebb 10, előnyösen 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy 6–10 szénatomos arilcsoport –, illetve adott esetben egy, a 3-helyzetben védett származékot réz(I)-klorid jelenlétében hidrolizálunk, majd az adott esetben jelenlévő 3-oxo-védőcsoportot eltávolítjuk; vagy

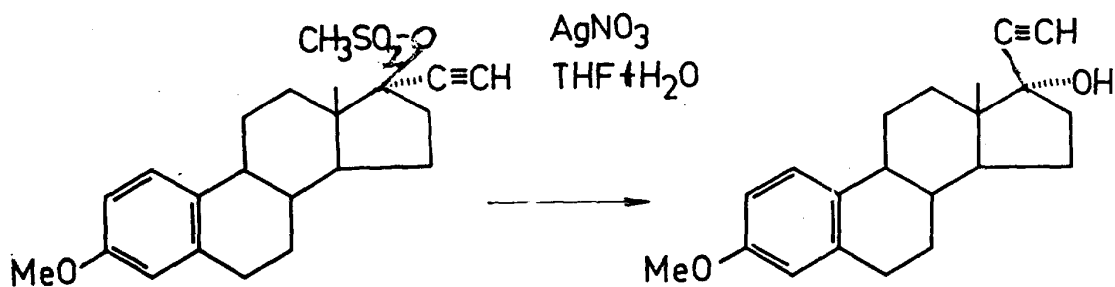
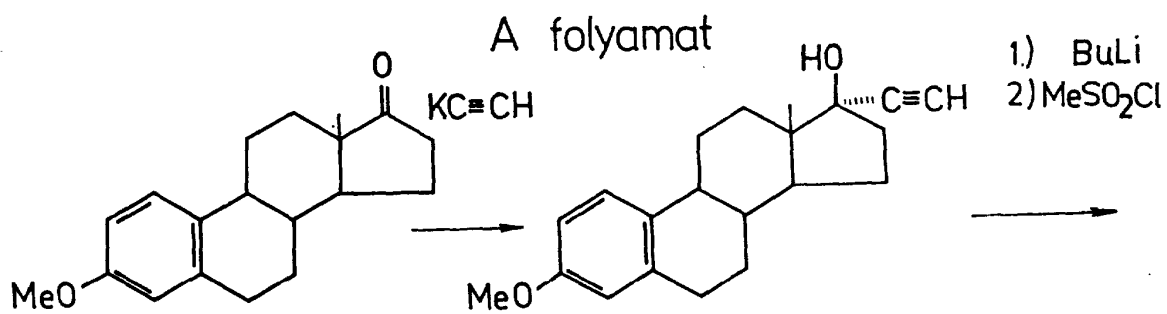
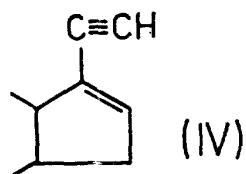
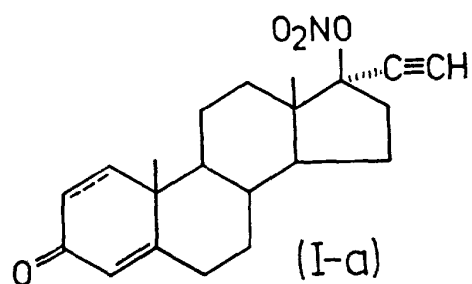
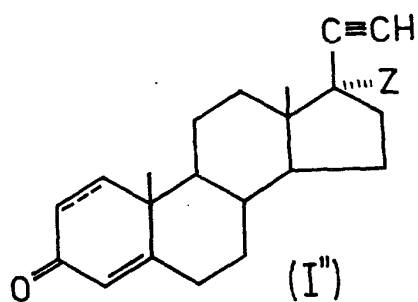
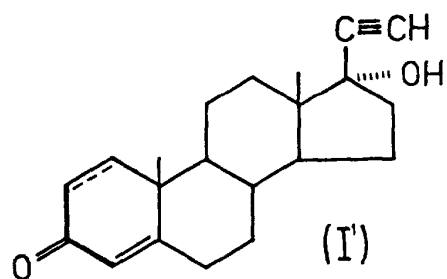
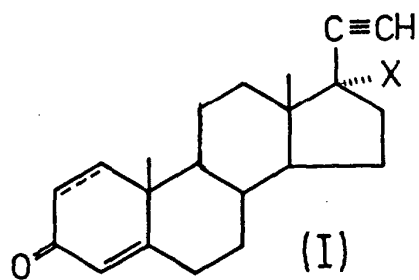
b) egy (I-a) általános képletű 17 $\alpha$ -etinil-szteroid-származékot – a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kettős kötést jelent – ezüst-nitrát jelenlétében hidrolizálunk. (Elsőbbség: 1980. 12. 10.)

---

3 db ábra

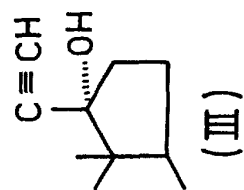
---

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal  
 A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető  
 Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (877664/09)  
 88-0178 — Dabasi Nyomda, Budapest — Dabas  
 Felelős vezető: Bálint Csaba igazgató

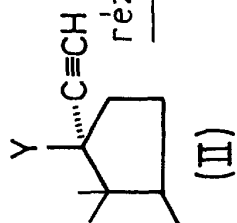




## B folyamat

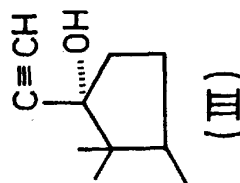


Szteroid-szárma.,  
melyben a D-gyűrű  
szerkezete:

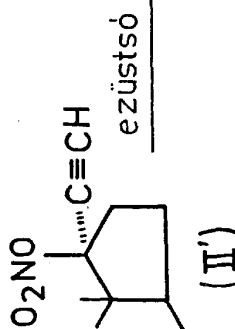


réz (I)-vegy.

## C folyamat



Szteroid-szárma.,  
melyben a D-gyűrű  
szerkezete:



ezüstsó

