

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

181846

Bejelentés napja: 1978. X. 25.

(AO-470)

Hollandiai elsőbbsége:
1977. X. 25. (77 11 667)

Közzététel napja: 1983. I. 28.

Megjelent: 1985. VI. 28.

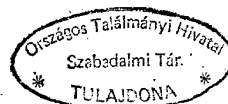
Nemzetközi osztályozás:

NSZO₃:

C 07 J 3/00,

C 07 J 7/00,

C 07 J 9/00



Feltalálók:

Dr. Zeelen Filippus Johannes vegyész, Heesch, Broess Arnoldus Isidorus Adrianus vegyész, Rijen, Hollandia

Szabadalmaz:

AKZO N.V. cég, Arnhem, Hollandia

Eljárás szubsztituált szteroid-származékok előállítására

1

A találmány tárgya eljárás új, (II) általános képletű szubsztituált szteroid-származékok, továbbá ezek enantiomerjeinek és racemátjainak előállítására. A (II) általános képletben

R₄ jelentése 1-4 szénatomos alkil-, fenil-(1-4 szénatomos) alkil-, bifenil-(1-2 szénatomos) alkil-, naftilmetil-, vagy 3-9 szénatomos acilcsoport

R₅ jelentése 1-4 szénatomos alkoxics csoport,
R₇ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.

A találmány szerinti eljárást úgy végezzük, hogy valamely (I) általános képletű vegyületet, ahol a képletben R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, R₂ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy R₁ vagy R₂ szubsztituens közül az egyik jelentése hidrogénatom; R₃ jelentése hidroxics csoport; R₄ jelentése a fenti; R₅₍₁₎ és R₅₍₂₎ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport azzal a megkötéssel, hogy a két szubsztituens közül az egyik jelentése hidrogénatom, -150 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, oldószer jelenlétében, protonos vagy protonmentes Lewis savval ciklizálunk.

A találmány szerinti eljárással kapott új vegyületek közbelső termékként alkalmazhatók gyógyszerilag jelentős 11β-oxi-szteroid-származékok előállításához.

2

Az ismert 11β-oxi-szteroidok sorába olyan gyógyászati szempontból értékes vegyületek tartoznak, mint például a 11β-metoxi-ösztadiol, 11β-metoxi-ösztroon és a megfelelő 11β-etoxi-vegyületek, valamint ezek 3-étere; ezek a vegyületek nagy hatású ösztrogén szerekként ismeretesek (vö.: 134 220 számú holland szabadalmi leírás).

Ismeretes továbbá az is, hogy oxigén-helyettesítőnek a szteroid-vegyületek 11-helyzetébe való bevitelére kémiai módszerekkel komoly nehézségekkel jár; a nehézségek egyaránt fennállnak az ilyen típusú vegyületek totálszintézise, valamint esetenkénti előállítása során is. Általában ezért a szakmában mikrobiológiai oxidációs módszereket szoktak erre a célra alkalmazni.

Az ismert oxidációs módszerek sorába tartoznak például a 121 957 és 122 324 számú holland szabadalmi leírásokban ismertetett eljárások, amelyek során az ösztroon-sorbeli 3-oxo-Δ⁵(1),9(11)-szteroidokat alkálikus körülmények között molekuláris oxigén segítségével oxidálják a megfelelő 11β-hidroperoxi-vegyületekké, amelyeket azután redukció útján alakítanak át a megfelelő 11β-hidroxi-származékokká. Ez utóbbi vegyületeket azután például bizonyos gyógyászati szempontból értékes 11β-alkoxi-A-aromás származékokká alakíthatják át (vö.: például 3 472 884 és 3 519 654 számú amerikai egyesült államokbeli és 134 220 számú holland szabadalmi leírás). A 3-oxo-Δ⁵(10),9(11)-származék kiindulási

181846

vegyületet totálszintézissel állítják elő (vö.: például 3 052 672 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

Meglepő módon azt találtuk, hogy a fenti meghatározásnak megfelelő (I) általános képletű ciklizációs szubsztrátumok ciklizációja útján sztereoselektív módon főleg a (II) általános képleteknek – ahol R_4 és R_5 jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel, R_7 pedig 1–4 szénatomos alkilcsoportot képvisel – megfelelő axiálisan helyettesített szteroid-vegyületekhez jutunk. A fenti (II) általános képletnek megfelelő vegyületek „para”-állásúak, míg a (III) általános képletű vegyületek „orto”-állásúak; e vegyületek szerkezetét és számozási rendszerét a (IIa) általános képlet szemlélteti, a szakmabeliek számára szokásos módon ábrázolva; e képletben is az általános jelek jelentése a fenti meghatározás szerintivel egyezik.

Az (I), (II) és (III) általános képletekben R_1 és R_2 elsősorban hidrogénatomot vagy metilcsoportot, R_3 hidroxilcsoportot, R_4 metil-, benzil-, vagy pivaloilcsoportot, $R_{5(1)}$ és $R_{5(2)}$ közül az egyik előnyösen hidrogénatomot, a másik pedig metoxycsoportot, R_7 pedig előnyösen metilcsoportot jelent.

Mivel $R_{5(1)}$ és $R_{5(2)}$ nem egyeznek egymással, a ciklizáció során két izomer vegyületet kapunk; ezeknek az izomereknek az egymásközötti mennyiségi aránya messzemenően befolyásolható a ciklizációs reakció körülményeinek, valamint az R_4 , $R_{5(1)}$ és $R_{5(2)}$ szubsztituensek milyenségének a megválasztása útján.

Az (I) általános képletnek megfelelő ciklizációs szubsztrátumok új vegyületek, amelyek előállítására a szakmabeliek számára ismeretes kémiai műveletekkel történhet. A találmány értelmében az (I) általános képletű ciklizációs szubsztrátumok előállítására alkalmazható eljárások tehát önmagukban ismeretes lépésekből épülnek fel. A találmány körébe tartozik az (I) általános képletű új ciklizációs szubsztrátumok ciklizálása a 11-helyzetben axiálisan helyettesített, új, biológiailag aktív (II) általános képletű szteroid-vegyületekké.

A találmány szerinti eljárás reakciómenetét például a csatolt rajz szerinti (A) reakció-folyamat-ábra szemlélteti. E szerint valamely (I) általános képletű ciklizációs szubsztrátum oly módon állítható elő, hogy az (a) reakciólépésben valamely (IV) általános képletű acetilidet valamely (V) általános képletű aldehiddel kondenzálunk a megfelelő (VI) általános képletű propargil-alkohollá; a (b) reakciólépésben a hármaskötés redukciója útján a megfelelő (VIIa) általános képletű transz-allil-alkoholt kapjuk és ezt kívánt esetben észterezés vagy éterezés útján valamely (VIIb) általános képletű észterre illetőleg éterre alakítjuk; a (c) reakciólépésben a (VIIa) illetőleg (VIIb) vegyületet a (VIII) általános képletű di-oxo-vegyületté hidrolizáljuk, majd ezt a (d) reakciólépésben a (IX) általános képletnek megfelelő ciklopentenon-származékká kondenzáljuk. Ha e vegyületekben R_2 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent, akkor a kapott ketont a megfelelő alkohollá, – oly (I) általános képletű vegyületté, amelyben R_1 hidrogénatomot, R_2 1–4 szénatomos alkilcsoportot és R_3 hidroxilcsoportot képvisel – redukáljuk; ha viszont R_2 hidrogénatomot jelent, akkor a vegyület

valamely R_1Li általános képletű vegyülettel (például metil-lítiummal, etil-lítiummal vagy butil-lítiummal) vagy pedig valamely R_1Mg -halogén általános képletű vegyülettel (például metil-magnézium-bromiddal vagy etil-magnézium-jodiddal) reagáltatjuk és így a megfelelő tercier alkoholt [vagyis olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R_1 1–4 szénatomos alkilcsoportot, R_2 hidrogénatomot és R_3 hidroxilcsoportot jelent] kapjuk. A kapott vegyületet R_3 hidroxilcsoportját kívánt esetben éterezhetjük vagy észterezhetjük is.

Az (A) reakció-folyamat-ábrában R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése megegyezik a fentebbi meghatározás szerintivel, M lítiumatomot vagy egy Mg -halogén-csoportot, például $MgBr$ -csoportot jelent; az „a” és „b” jelekkel megjelölt kötések egyszerű vagy kettős kötések lehetnek, azzal a megszorítással, hogy ha „a” egyszerű kötést jelent, akkor „b” kettőskötés és fordítva; X_1 és X_2 együtt epoxycsoportot képez, ha „a” egyszerű kötést jelent; ha „a” kettőskötés, akkor X_1 és X_2 valamely megfelelő alkilén-dikalkogén-csoportot, vagyis 2–3 szénatomos alkilén-dioxi- vagy alkilén-ditio-csoportot, például etilén-dioxi-, propilén-ditio- vagy etilén-ditio-csoportot képvisel.

A (IV) általános képletű acetilid oly módon állítható elő, hogy valamely 4-($m-R_5$ -fenil)-butint valamely alkil-lítiummal, például etil-lítiummal, vagy valamely alkil-halogenid, például metil-bromid vagy etil-bromid jelenlétében magnézium-forgáccsal reagáltatunk valamely a reakció szempontjából közömbös oldószerben, például tetrahidrofuranban; e reakció a szakmabeliek előtt ismeretes körülmények között folytatható le.

Az (V) általános képletnek megfelelő aldehidek például a 7- R_2 -4,7-bisz-propilénditio-heptanál, 7- R_2 -4,7-bisz-etilénditio-heptanál, 3-(5'- R_2 -2'-furil)-propanál és 7- R_2 -4,7-bisz-etilénditio-heptanál említendők.

A (VI) általános képletű propargil-alkoholoknak a kívánt (E)-konfigurációjú (VII) általános képletű alkil-alkoholokká való redukciója valamely fém-hidriddel, például lítium-alumínium-hidriddel történhet.

Az (I) általános képletű ciklizációs szubsztrátumoknak a ciklizálása a kívánt axiális R_4 O-helyettesítőt tartalmazó tetraciklusos vegyületté Lewis-savakkal történhet, az alábbiakban megadott reakció-körülmények között.

A fenti általános képletek egyes R_1 – R_6 szubsztituenseivel kapcsolatban az alábbi megjegyzések tehetők:

R_1 és R_2 közül az egyik rendszerint metil- vagy etilcsoport (előnyösen metilcsoport), míg a másik hidrogénatomot képvisel.

R_3 valamely alkalmas lehasadó csoport; a szakmabeliek számára ismeretesek az ilyen célra alkalmas csoportok; elsősorban az oltalmi igényünkben szereplő hidroxilcsoport, azonkívül valamely 1–4 szénatomos alkoxycsoport jöhet tekintetbe, lehet azonban R_3 2–4 szénatomos alkoxi-alkoxi-csoport, például metoxi-metoxi- vagy 1'-etoxi-etoxi-csoport; 1–7 szénatomos karboxi-aciloxi-csoport, például acetoxi-, propioniloxi-, butiriloxi-, pivaloiloxi-, valeriloxi- vagy benzoiloxi-csoport; legfeljebb 14 szénatomos trimetil-szilil-oxi-, például trimetil-szilil-oxi-csoport.

R_4 a bevezetőben definiált 1–14 szénatomos szénhidrogén-csoportot, vagy 3–9 szénatomos acil-csoportot jelenthet. Az említett szénhidrogén-csoportok például alkil-, például metil- vagy etil-, aralkil-, mint benzil-, p-fenil-benzil-, naftil-metil-csoport említhetők. Az acilcsoportok például az acetil-, benzoil- és pivaloil-csoportot említjük.

Ha a (VII) általános képletű allil-alkohol-származékot úgy hidrolizálnánk a (c) reakciólépésben és ciklo-dehidratálnánk a (d) reakciólépésben, hogy előzőleg nem védenénk meg a „pro- C_{11} ” helyzetű hidroxil- vagy ezzel ekvivalens csoportot, akkor az említett „pro- C_{11} ” hidroxilcsoport e reakciók során maga is módosulhatna. A furil-gyűrűnek (X_1 és X_2 = epoxicsopott) metanol és kénsav elegyével történő hidrolízise például olyan (VIII) általános képletű dioxo-vegyülethez vezet, amely R_4 helyén metil-csoportot tartalmaz. Ez nem jelent szükségképpen hátrányt, de a reakciókörülmények ilyen esetben általában nem optimálisak jó hozamok elérése szempontjából. Ha az (I) általános képletű ciklizációs szubsztitúmban bizonyos meghatározott R_4O -szubsztituens jelenlétét kívánjuk, akkor általában előnyösebb, ha előbb a „pro- C_{11} ” helyzetű hidroxilcsoportot módosítjuk a kívánt módon a (VII) általános képletű vegyületben; ez például oly módon történhet, hogy a hidroxilcsoportot benzil-kloriddal és kálium-hidroxiddal reagáltatjuk tetrahidrofuranban és így a hidroxilcsoport benziloxi-csoporttá alakul át; reagáltathatjuk a hidroxilcsoportot metil-joddal és nátrium-hidriddel is dimetil-szulfoxidban, amikor is metoxicsopottot kapunk; a hidrolízist és a ciklo-dehidratációt azután a már így átalakított hidroxilcsoportú vegyülettel folytatjuk le.

A (C) lépés szerinti hidrolízis például valamely savval, mint kénsavval metanolban, vagy kénsav ecetsav elegyével, vagy pedig metil-joddal acetonitril és víz jelenlétében, a szakmabeliek előtt jól ismert reakciókörülmények között folytatható le. A ciklo-dehidratálást alkoholos alkálifém-hidroxiddal, például etanolos kálium-hidroxid-oldattal, vagy pedig trimetil-benzil-ammónium-hidroxiddal folytathatjuk le.

A szakmabeliek számára nyilvánvaló, hogy az R_4 szubsztituens kívánt esetben a (c), (d) és (e) reakciólépések bármelyike után átalakítható.

Az R_5 szubsztituensek – $R_{5(1)}$ és $R_{5(2)}$ – egyike előnyösen jelenthet a szintézis korai lépéseiben hidroxilcsoportot, de jelenthet kívánt esetben észterezett vagy éterezett, legfeljebb 14 szénatomos csoportot tartalmazó hidroxilcsoportot is. Az észterezett illetőleg éterezett csoportok példáulként a következőket említhetjük: (1) 1–8 szénatomos szénhidrogén-oxi-csoportok, mint metoxi-, etoxi-, ciklopentoxi-, ciklohexeniloxi- vagy benziloxi-csoport; (2) alfa-alkoxi-alkoxi-csoportok 2–4 szénatommal, mint metoxi-metoxi- vagy 1'-etoxi-etoxi-csoport; (3) trimetil-szilil-oxi- vagy tetrahidropiranyl-oxi-csoport; (4) 1–7 szénatomos aciloxi-csoportok, mint acetoxi-, pivaloiloxi- vagy benzoiloxi-csoport.

Ha R_5 helyén valamely oxigéntartalmú csoport áll, akkor a fenilgyűrű 2-, 4- és 6-helyezetei vannak a ciklizálás szempontjából aktívva. Szerikus tényezők következtében a 4-helyzet nem vesz részt a reakcióban és így két termék képződhet, amint ezt a

fent meghatározott (II) és (III) általános képletek szemléltetik. Amint már fentebb említettük, a kétféle termék mennyiségi aránya jelentős mértékben befolyásolható az R_4 és R_5 szubsztituensek megfelelő megválasztása útján.

Igy például ha R_4 metilcsoportot és R_5 metoxi- vagy trimetil-szilil-oxi-csoportot jelent, akkor lényegesen több „para” termék keletkezik, mint „orto” termék; e kétféle termék egymásközi súlyaránya körülbelül 3 : 1. Ha R_4 benzil- vagy pivaloilcsoport, akkor az arány még inkább eltolódik a „para” termék irányában (10 : 1 vagy még több), ami fontos, minthogy a „para” termék alkalmas a kívánt természetes szerkezetű szteroidok előállítására.

Ha kiindulási anyagnak olyan (IV) általános képletű butint alkalmazunk, amelyben R_5 helyén védett hidroxilcsoport áll, akkor a védőcsoportot megmarthatjuk a következő reakciólépések során is, de lehetőség van e csoportnak az eljárás során történő módosítására is. Egyes reakciólépések esetében bizonyos védőcsoportok előnyösebbek lehetnek, míg más reakciólépésekben ismét más védőcsoportok jelenléte lehet előnyösebb. Így például az (a) és (b) reakciólépésekben R_5 előnyösen metoxi- vagy metoxi-metoxi-csoport lehet. A (c), (d) és (e) reakciólépésekben R_5 kívánt esetben hidroxilcsoport is lehet, míg a ciklizálási reakciólépés során R_5 előnyösen valamely nagy térkitöltésű csoport, ha főként „para” konfigurációjú terméket kívánunk előállítani.

A ciklizációs szubsztitúmban előállítási eljárása során lehetséges olyan változat is, hogy a propargil-alkohol redukálási reakciólépését és a hidrolízis- és ciklo-dehidratálási reakciólépéseket felcseréljük. A (IV) általános képletű vegyületnek az (V) általános képletű vegyülettel való kondenzálása után előbb a hidrolízist és a ciklo-dehidratációt folytatjuk le és így a megfelelő 2-[2'-hidroxil-6'-(m- R_5 -fenil)-hex-3'-inil]-3- R_2 -ciklopent-2-enont kapjuk, majd ennek az oxocsoportját átmenetileg megvédjük, például tio-ketállal való alakítás útján, a hexinilcsoportot (E)-hexenilcsoporttá redukáljuk és az oxocsoportot felszabadítjuk; így ugyancsak a (IX) általános képletnek megfelelő vegyülethez jutunk. Az oxocsoport felszabadítását megelőzően, kívánt esetben módosíthatjuk az R_4O -szubsztituens is, például a hidroxilcsoportnak benziloxi-csoporttá való átalakítása útján.

A ciklizációs szubsztitúmban két aszimmetrikus központot tartalmaz, az R_1 szubsztituens hordozó szénatomot és az R_4O -szubsztituens hordozó szénatomot. A ciklizációs termék sztereokémiai szerkezetét a tapasztalatok szerint túlnyomólag ez utóbbi aszimmetria-centrum irányítja. Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy a ciklizációs termékben az R_4O -szubsztituens túlnyomórészt axiális konfigurációban szerepel. Ha kiindulási anyagnak valamely racém ciklizációs szubsztitúmbot, vagyis az (R)- R_4O -helyettesített és (S)- R_4O -helyettesített vegyületet egyenlő mennyiségben tartalmazó terméket alkalmazunk, akkor a megfelelő racém tetraciklusos termék képződik, amely két enantiomerből áll, noha a két aszimmetria-centrumnak megfelelően négy sztereoizomer termék képződne egyenlő mennyiségekben, ha az optikai indukció nem játszana szerepet. Arra kell tehát következtetni, hogy az R_1 szubsztituens

hordozó aszimmetria-centrumnak alig van, vagy egyáltalán nincs befolyása a végtermék sztereokémiai szerkezetére, minthogy az (S)-R₁-(S)-R₄O-helyettesített ciklizációs szubsztátum ugyanazt az R₄O-axiálisan helyettesített ciklizációs terméket adja, mint az (R)-R₁-(S)-R₄O-helyettesített ciklizációs szubsztátum. Így például mind az 1(S)-3-metio-2-[2'(S)-benziloxi-6'-(m-metoxi-fenil)-3'(e)-hexenil]-2-ciklopentenol, mind pedig az 1(R)-3-metil-2-[2'(S)-benziloxi-6'-(m-metoxi-fenil)-3'(E)-hexenil]-2-ciklopentenol egyaránt a „természetes” szerkezetnek megfelelő 3-metoxi-11β-benziloxi-Δ^{1,3,5(10),13(17)}-gonatetraént adja a (II) általános képletű ciklizációs terméként.

Az (I) általános képlettel kapcsolatban utaltunk arra, hogy az R₄O-szubsztituens (R) vagy (S) konfigurációban állhat. Ha a megfelelő racemátot alkalmazzuk kiindulási anyagként és az aromás gyűrű orto/para-izomeriáját figyelmen kívül hagyjuk, úgy ciklizációs terméként a megfelelő (II) általános képletű R₄O-axiálisan helyettesített szteroid-vegyület racemátját kapjuk. Ha optikailag aktív ciklizációs szubsztátumot alkalmazunk kiindulási anyagként – például az (S)-metoxi-vegyületet – akkor optikailag aktív (II) általános képletű terméket, a „természetes” 11β-metoxi-Δ^{1,3,5(10),13(17)}-gonatetraént kapjuk.

Ha a (II) illetőleg (III) általános képletnek megfelelő 13(17)-olefin-vegyületet valamely persavval, például m-klór-perbenzoesavval epoxidáljuk, akkor terméként a (X) általános képletnek megfelelő 13α,17α-epoxi-vegyületet kapjuk. Ha az epoxid-gyűrűt gyengén savas körülmények között, előnyösen valamely aprotikus Lewis-sav alkalmazásával, például bór-trifluorid és dietil-éter elegyével felhasználjuk, akkor az R₇ szubsztituens a 17-helyzetről a 13-helyzetbe vándorol és így az α-epoxidból – lásd 3. példa – a megfelelő (XI) általános képletű 13β-R₇-17-eton képződik, amint ezt a (B) reakcióvázlat mutatja.

Ha a kiindulási vegyületben R₅₍₁₎ helyén metoxi-csoport és R₇ helyén metilcsoport áll, akkor ezen az úton a 11β-metoxi-ösztion 3-metil-éterét kapjuk.

Hasonló módon a fenti vegyület antipódját a megfelelő ent-3-R₅-11β-OR₄-13β-R₇-Δ^{1,3,5(10)}-gonatrién-17-onná alakíthatjuk.

A (VIII) általános képletű dioxi-vegyület belső kondenzációja – (d) reakciólépés – a szokásos módszerekkel, például etanolos alkálifém-hidroxid-oldattal vagy trimetil-benzil-ammónium-hidroxiddal folytathatjuk le.

Az (e) reakciólépés szerinti ciklizáláshoz valamely aprotikus vagy protikus Lewis-sav hatásos mennyiségét alkalmazzuk és a reakciót valamely nem-nukleofil protikus vagy aprotikus oldószerben folytatjuk le. Az e célra alkalmas oldószer példaként a hangyasav, ecetsav, trifluor-ecetsav, trifluor-etanol, benzol, telített szénhidrogének, mint pentán, hexán, ciklohexán, továbbá halogénezett szénhidrogének, mint diklór-metán említhetők.

Protikus Lewis-savak például az olyan karbon-savak, amelyek 20 °C-on mért pK-értéke kisebb mint 4, előnyösen kisebb mint 2; ilyenek például a trifluor-ecetsav, triklór-ecetsav és a hangyasav.

Az aprotikus Lewis-savak példaként az ón(IV)-klorid, titán-tetraklorid, cink-klorid, cink-bromid vagy bór-trifluorid említhetők. Az aprotikus Lewis-savakat a ciklizációs szubsztátum egy móljára számítva körülbelül 0,1–10 mól, előnyösen körülbelül 0,5–5 mól mennyiségi arányban alkalmazzuk. Előnyösen ón(IV)-kloridot alkalmazunk erre a célra.

A ciklizációs reakciót rendszerint a szobahőmérsékletnél (körülbelül 20–22 °C) alacsonyabb és –150 °C-nál magasabb hőmérsékleten, előnyösen körülbelül +10 °C és –100 °C között folytatjuk le.

Az (e) ciklizálási reakciólépésben terméként kapott „orto” és „para” szerkezetű (II) illetőleg (III) általános képletű vegyületeket – „orto” az 1-helyzetben helyettesített A-romás szteroid-vegyület, „para” 3-helyzetben helyettesített A-romás szteroid-vegyületet jelent – a szakmabeliek által jól ismert és ilyen esetekben szokásos műveletekkel, például kromatográfiával vagy kristályosítással választhatjuk el egymástól. A közbelső termékek vagy végtermékek racemátjait ugyancsak a szokásos eljárásokkal választhatjuk szét az optikai antipódokra.

Az (a)–(f) reakciólépések fenti ismertetéséhez még az alábbi kiegészítő megjegyzéseket fűzhetjük: Az (a) reakciólépést rendszerint körülbelül –100 °C és 0 °C közötti, előnyösen –75 °C és –25 °C közötti hőmérsékleten folytatjuk le. Oldószerként rendszerint valamely éter-jellegű oldószert, például dietil-étert, tetrahidrofuránt, vagy ezek elegyét alkalmazhatjuk. Előnyösen dietil-éter és tetrahidrofurán 1 : 1 arányú elegyét használjuk oldószerként.

A (b) reakciólépést rendszerint körülbelül 30 °C és 70 °C közötti, előnyösen 40–60 °C hőmérsékleten folytatjuk le. Oldószerként valamely éter-jellegű oldószert, mint tetrahidrofurán, dioxán vagy dietil-éter alkalmazható. Előnyösen tetrahidrofuránt használunk oldószerként, vö.: J. Org. Chem. 39, 968 (1974).

A (c) reakciólépést rendszerint körülbelül 20 °C és 80 °C közötti, előnyösen 50–60 °C hőmérsékleten folytatjuk le. Oldószerként valamely éter-jellegű oldószert, mint dimetoxi-etán, vagy víz és valamely alkohol, például etanol elegye alkalmazható. Különösen jól alkalmazható erre a célra víz és etanol 1 : 2 arányú elegye, amely literenként 5–10 mmól sósavat tartalmaz.

A (d) reakciólépést rendszerint körülbelül 60 °C és 80 °C közötti, előnyösen 80 °C körüli hőmérsékleten folytatjuk le. Oldószerként a (c) alatt említett oldószer alkalmazható; különösen jól alkalmazható e célra víz és etanol 1 : 2 arányú elegye, amely 5–10 mmól nátrium-hidroxidot tartalmaz (nátrium-hidroxid helyett ekvivalens mennyiségű kálium-hidroxid vagy trimetil-benzil-ammónium-hidroxid is alkalmazható).

Az (e) reakciólépésben a keton alkohollá történő redukcióját valamely komplex fém-hidriddel, például lítium-alumínium-hidriddel, di-izobutil-alumínium-hidriddel, nátrium-di-izobutil-bór-hidriddel folytatjuk le körülbelül –50 °C és 0 °C közötti, előnyösen körülbelül –25 °C és 0 °C közötti hőmérsékleten. A ketonnak valamely R₁-Li vagy R₁-Mg-halogen

vegyülettel való reakcióját általában -70°C és 0°C közötti, előnyösen -70°C és -20°C közötti hőmérsékleten folytatjuk le. Oldószerként rendszerint valamely éter-jellegű oldószer, előnyösen dietil-éter alkalmazható.

Az (a), (e) és (f) reakciólépéseket előnyösen valamely inert gázlégkörben, például nitrogén- vagy argon-légkörben folytathatjuk le.

Az (f) ciklizációs reakciólépésben protikus oldószer alkalmazása esetén előnyösen valamely protikus Lewis-savat is alkalmazunk. A protikus oldószerként alkalmazott hangyasav, trifluor-ecetsav vagy trifluor-etanol egyúttal protikus Lewis-savként is szerepelhet. Ha aprotikus oldószerrel dolgozunk, akkor akár protikus, akár aprotikus Lewis-sav egyaránt alkalmazható.

Bár a találmányt a fentiekben különböző specifikus kiviteli módok figyelembevételével ismertettük, a szakmabeliek számára nyilvánvaló, hogy a leírt eljárásban számos különböző változat és módosítás lehetséges, anélkül, hogy ezzel kilépnének a találmány köréből. A találmány szerinti eljárás gyakorlati kiviteli módjait közelebbről az alábbi példák szemléltetik:

1. példa

a) 4,7-bisz-(Propilén-ditio)-heptán-etilén-acetál előállítás; az (V) általános képletű vegyület prekúrzora

41,80 g (157 mmól) 2,2'-etilén-bisz-(m-ditián) 1000 ml tetrahydrofuránnal készített oldatához nitrogén-légkörben, körülbelül -40°C hőmérsékleten 10 perc alatt hozzácepegtetünk körülbelül 160 ml 2 N hexános butil-lítium-oldatot. Az elegyet körülbelül -20°C és -30°C közötti hőmérsékleten 4 óra hosszat keverjük, majd 30 perc alatt hozzácepegtetjük a narancsszínű oldathoz 28,8 g (160 mmól) 3-bróm-propanál-etilén-acetál 120 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát. Az elegyet -20°C körüli hőmérsékleten 2 óra hosszat, majd szobahőmérsékleten ($20-25^{\circ}\text{C}$) további 16 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyhez azután 0°C körüli hőmérsékleten lassan hozzácepegtetünk 40 ml vizet. Az elegyet csökkentett nyomáson körülbelül 100 ml térfogatra pároljuk be, majd 500 ml vízzel hígítjuk és diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres fázist vízzel semlegesséig mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A kapott 59,0 g maradékot 120 g semleges, mosott alumínium-oxid rétegen keresztül szűrjük, 500 ml toluol hozzáadásával. A szűrletből a toluolt elpárologtatjuk; 39,0 g cím szerinti terméket kapunk.

b) 4,7-bisz-(Propilén-ditio)-heptánál előállítás; (V) képletű vegyület, R_2 = hidrogén, $X_1 = X_2$ = propilén-ditio-csoport

25,62 g (70 mmól) 4,7-bisz-(propilén-ditio)-heptánál-etilén-acetál 25 ml diklór-metánnal készített oldatához nitrogén-légkörben keverés közben hozzá-

adunk 250 ml 0,5 N sósavat. Az elegyet olajfürdőben, 110°C körüli hőmérsékleten 5 óra hosszat keverjük. A szobahőmérsékletre való lehűlés után az elegyet diklór-metánnal extraháljuk. A szerves oldószeres réteget vízzel semlegesre mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. Az így kapott 22,5 g cím szerinti terméket közvetlenül felhasználjuk a következő reakciólépésben.

c) dl-1-(m-Metoxi-fenil)-8,11-bisz-(propilén-ditio)-3-undecín-5-ol előállítás; (a) reakciólépés, (VI) általános képletű vegyület, $R_2 = \text{H}$, R_5 = metoxi, $X_1 = X_2$ = propilén-ditio-csoport.

1,92 g (80 mmól) magnéziumforgácshoz 30 ml tetrahydrofuránt adunk és nitrogén-légkörben, körülbelül 1 óra alatt hozzácepegtetjük 8,76 g (80 mmól) etil-bromid 40 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát. Az elegyet 15 percig tovább keverjük, hogy tiszta oldatot kapjunk, majd ehhez cseppenként, körülbelül 30 perc alatt hozzáadjuk 12,8 g (80 mmól) 4-(m-metoxi-fenil)-1-butin 20 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát. A reakcióelegyet ezután 50°C körüli hőmérsékleten másfél óra hosszat keverjük, majd 5°C -ra hűtjük és 20 perc alatt, ezen a hőmérsékleten hozzácepegtetjük 22,50 g (70 mmól) 4,7-bisz-(propilén-ditio)-heptánál 50 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát. Az elegyet szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük, majd 0°C hőmérsékletre hűtjük, 30 ml 6 N sósavoldatot adunk hozzá és ezt az elegyet csökkentett nyomás alatt 50 ml hőmérsékletre pároljuk be. A maradékot 200 ml vízzel hígítjuk, majd diklór-metánnal extraháljuk. A szerves oldószeres fázist semlegesre mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A bepárlási maradékot 150 g szilikagélén keresztül szűrjük 1 liter 9 : 1 arányú hexán-aceton-elegy hozzáadásával. A szűrletből 26,3 g terméket kapunk.

d) dl-(E)-1-(m-Metoxi-fenil)-8,11-bisz-(propilén-ditio)-3-undecén-5-ol előállítás; (b) reakciólépés, (VIIa) általános képletű vegyület, $R_2 = \text{H}$, R_5 = metoxi, $X_1 = X_2$ = propilén-ditio-csoport

1,26 g (33 mmól) lítium-alumínium-hidrid 72 ml tetrahydrofuránnal készített szuszpenziójához nitrogén-légkörben 20 perc alatt hozzácepegtetjük 8,20 g (17 mmól) dl-1-(m-metoxi-fenil)-8,11-bisz-(propilén-ditio)-3-undecín-5-ol 40 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát. Az elegyet vízfürdőn 60°C körüli hőmérsékleten tartjuk 3 óra hosszat, majd 0°C -ra hűtjük és cseppenként óvatosan hozzáadunk 1,26 ml vizet, azután 1,26 ml 15%-os nátrium-hidroxid-oldatot, végül ismét 3,5 ml vizet. Ehhez az elegyhez 5 g vízmentes nátrium-szulfátot adunk és az egészet le-
szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk; maradékként 8,20 g cím szerinti vegyületet kapunk.

e) dl-(E)-1-(m-Metoxi-fenil)-8,11-bisz-(propilén-ditio)-3-undecén-5-ol-5-benzil-éter elő-

állítás; (VIIb) általános képletű vegyület,
 $R_2 = H$, $R_5 = \text{metoxi}$, $X_1 = X_2 = \text{propilén-}$
 -ditio , $R_4 = \text{benzilcsoport}$.

8,20 g (17 mmól) dl-(E)-1-(m-metoxi-fenil)-8,11-bisz-(propilén-ditio)-3-undecén-5-ol 82 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához nitrogén-légkörben hozzáadunk 16,0 g (296 mmól) porított kálium-hidroxidot és ezt követően 16,0 ml (171 mmól) benzil-kloridot. Az elegyet szobahőmérsékleten 16 óra hosszat keverjük, majd leszűrjük és a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot 100 g szilikagélén keresztül szűrjük 600 ml 98 : 2 arányú toluol-etil-acetát-elegy hozzáadásával. Ily módon 8,78 g cím szerinti terméket kapunk.

f) dl-2-[(E)-6-(m-Metoxi-fenil)-2-benziloxi-3-hexenil]-2-ciklopentenon; (c) + (d) reakció-lépés, (IX) általános képletű vegyület,
 $R_2 = H$, $R_4 = \text{benzil}$, $R_5 = \text{metoxicsoport}$.

5,65 g (9,84 mmól) dl-(E)-1-(m-metoxi-fenil)-8,11-bisz-(propilén-ditio)-3-undecén-5-ol-5-benzil-éter 110 ml 4 : 1 arányú metil-cianid-víz-eleggyel készített oldatához nitrogén-légkörben hozzáadunk 13,00 g (130 mmól) kalcium-karbonátot. Ehhez az elegyhez azután körülbelül 30 perc alatt hozzá-csepegtetünk 25 ml (400 mmól) metil-jodidot és az elegyet vízfürdőn, 50 °C körüli hőmérsékleten 5 óra hosszat keverjük, majd leszűrjük, a szűrletet 400 ml vízbe öntjük és diklór-metánnal extraháljuk. A diklór-metános réteget elkülönítjük és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot 50 g szilikagélén keresztül szűrjük toluol és etil-acetát 200 ml elegyének hozzáadásával. A szűrletet szárazra pároljuk csökkentett nyomáson; a maradékként kapott 2,55 g terméket 250 ml 0,1 N etanolos kálium-klorid-oldatban olajfürdőben 80 °C körüli hőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük. Lehűlés után a reakció-elegyet 500 ml vízbe öntjük és diklór-metánnal extraháljuk. A diklór-metános réteget elkülönítjük, vízzel mossuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A kapott 2,40 g maradékot 50 g szilikagélén keresztül szűrjük toluol és etil-acetát 9 : 1 arányú elegye (250 ml) hozzáadásával. A szűrletből 1,35 g cím szerinti terméket kapunk.

g) dl-1-Metil-2-[(E)-6-(m-metoxi-fenil)-2-benziloxi-3-hexenil]-2-ciklopentenol; (e) reakció-lépés, (I) általános képletű vegyület,
 $R_1 = \text{metil}$, $R_2 = H$, $R_3 = \text{hidroxil}$,
 $R_4 = \text{benzil}$, $R_5 = \text{metoxicsoport}$

1,08 g (2,87 mmól) dl-2-[(E)-6-(m-metoxi-fenil)-2-benziloxi-3-hexenil]-2-ciklopentenon 40 ml abszolút éterrel készített oldatához 0 °C hőmérsékleten, nitrogén-légkörben cseppenként hozzáadunk 6,0 ml éteres 2 M metil-lítium-oldatot. A reakcióelegyet 0 °C körüli hőmérsékleten 30 percig keverjük, majd 50 ml jeges vízbe öntjük és éterrel extraháljuk. Az éteres fázist vízzel semlegesre mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. Maradékként 1,12 g cím szerinti vegyületet kapunk olaj-szerű termék alakjában.

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ elegyében): δ 1,25 és 1,29 (s, $-\text{CH}_3$ C-1), 3,78 (s, $-\text{OCH}_3$), 3,9 (m, $\text{H}-\text{C}-\text{O}-$), 4,20 és 4,50 (2 x d, $J = 12$, $\text{ArCH}_2\text{O}-$), 5,15–5,85 (m olefin protonok).

2. példa

dl-3-Metoxi-11 β -benziloxi-17-metil- $\Delta^{1,3,5(10),13(17)}$ -gona-tetraén; (f) ciklizálási reakciólépés, (II) általános képletű vegyület,
 $R_5 = \text{metoxi}$, $R_4 = \text{benzil}$, $R_7 = \text{metilcsoport}$

1,02 ml (9,0 mmól) ön(IV)-klorid 30 ml diklór-metánnal készített oldatához nitrogén-légkörben, -75 °C hőmérsékleten 30 perc alatt hozzá-csepegtetjük 1,12 g dl-1-metil-2-[(E)-6-(m-metoxi-fenil)-2-benziloxi-3-hexenil]-2-ciklopentenol (amelyet az 1. példában leírt módon állítottunk elő) 2 ml diklór-metánnal készített oldatát. Az elegyet -75 °C hőmérsékleten további 45 percig keverjük, majd cseppenként, 15 perc alatt hozzáadunk 30 ml 20%-os metanolos kálium-hidroxid-oldatot. A reakcióelegyet 100 ml vízbe öntjük és diklór-metánnal extraháljuk. A diklór-metános réteget vízzel semlegesre mossuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A kapott 1,05 g maradékot 30 g szilikagélén kromatografáljuk toluol és etil-acetát 99 : 1 arányú elegyével. Ily módon 0,52 g cím szerinti terméket kapunk olaj alakjában.

NMR (CDCl_3 -ban): δ 1,60 (s, $17-\text{CH}_3$), 3,76 (s, $\text{CH}_3\text{O}-$), 4,15–4,5 (m, $11\alpha-\text{H} + \text{ArCH}_2\text{O}-$).

3. példa

dl-3-Metoxi-11 β -benziloxi- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -ösztratrién-17-on; (g) + (h) reakciólépés, (XI) általános képletű vegyület, $R_4 = \text{benzil}$, $R_5 = \text{metoxi}$, $R_7 = \text{metil-csoport}$

187 mg (0,50 mmól) dl-3-metoxi-11 β -benziloxi-17-metil- $\Delta^{1,3,5(10),13(17)}$ -gona-tetraén 20 ml diklór-metánnal készített oldatához 0 °C hőmérsékleten cseppenként hozzáadjuk 173 mg m-klór-perbenzoesav (70%-os, 0,70 mmól) 10 ml diklór-metánnal készített oldatát, majd az elegyet 0 °C körüli hőmérsékleten további 2,5 óra hosszat keverjük. Ezután 12,5 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá és 15 percig élénken keverjük. A szerves oldószeres réteget elkülönítjük, vízmentes kálium-karbonáttal szárítjuk és leszűrjük. A 13 α ,17 α -epoxidot tartalmazó szűrlethez 1 ml bór-trifluorid-éterátot keverünk, 1 percig erősen rázzuk, majd a vörös színű reakcióelegyet 25 ml 10%-os kálium-karbonát-oldattal mossuk. Az elkülönített szerves oldószeres fázist vízmentes kálium-karbonáttal szárítjuk és szárazra pároljuk. A kapott 190 mg maradékot 10 g szilikagélén történő kromatografálással tisztítjuk; hexán és etil-acetát 9 : 1, majd 8 : 2 arányú oldatával eluálunk; így módon 90 mg tiszta cím szerinti vegyületet kapunk olaj alakjában.

NMR (CDCl₃-ban); δ 1,12 (s, 13-CH₃), 3,73 (s, CH₃O-), 4,35 (q, 11α-H), 4,30 és 4,60 (2 x d, J = ArCH₂O-).

4. példa

- a) dl-(E)-1-(m-Metoxi-fenil)-8,11-bisz-(1,3-propilén-ditio)-3-undecén-5-ol-5-metil-éter; (VIIb)
általános képletű vegyület, R₂ = H,
R₄ = metil-, R₅ = metoxi-, X₁ = X₂ = propilén-
-ditio-csoport

4,24 g (8,7 mmól) dl-(E)-1-m-metoxi-fenil)-8,11-bisz-(propilén-ditio)-3-undecén-5-ol 15 ml tetrahidrofuran és 50 ml dimetil-szulfid elegyével készített oldatához nitrogén-légkörben hozzáadunk 1,00 g (20,8 mmól) nátrium-hidridet (50%-os olajos szuszpenzió alakjában). Az elegyet szobahőmérsékleten 5 percig keverjük, majd 1,00 ml (15,5 mmól) metil-jodidot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten további 60 percig keverjük, majd beleöntjük 500 ml jeges vízbe és diklór-metánnal extraháljuk. A diklór-metános fázist vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd az oldatot csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, 4,5 g cím szerinti terméket kapunk.

- b) dl-2-[(E)-6'-(m-Metoxi-fenil)-2'-metoxi-3'-hexenil]-2-ciklopentenon; (c) + (d) reakciólépés

Az 1. példa f) szakaszában leírt módon dolgozunk, de kiindulási anyagként 4,5 g dl-(E)-1-(m-metoxi-fenil)-8,11-bisz-(1,3-propilén-ditio)-3-undecén-5-ol-5-metil-étert alkalmazunk; így termékként 0,4 g cím szerinti vegyületet kapunk.

- c) dl-1-Metil-2-[(E)-6'-(m-metoxi-fenil)-2'-metoxi-3'-hexenil]-2-ciklopentenol;
(e) reakciólépés, (I) általános képletű vegyület, R₁ = metil-, R₂ = H, R₃ = hidroxil-,
R₄ = metil-, R₅ = metoxicsoport

Az 1. példa g) szakaszában leírt módon dolgozunk, de kiindulási anyagként 0,4 g dl-(E)-1-(m-metoxi-fenil)-8,11-bisz-(1,3-propilén-ditio)-3-undecén-5-ol-5-metil-étert alkalmazunk. Ily módon 0,4 g cím szerinti vegyületet kapunk olaj alakjában. NMR (CDCl₃ + C₆D₆N-ban): δ 1,25 és 1,29 (s, -CH₃ C=I), 3,16 (s, alifás CH₃O-), 3,75 (s, aromás CH₃O-), 3,65 (m, H-C-OCH₃), 5,1-5,8 (m, olefin protonok).

5. példa

- dl-3,11β-Dimetoxi-17-metil-Δ^{1,3,5(10),13(17)}-gonatetraén; (f) reakciólépés, ciklizálás;
(II) általános képletű vegyület, R₄ = metil-,
R₅ = metoxi-, R₇ = metilcsoport

A 2. példában leírt módon dolgozunk, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 0,4 g dl-1-metil-2-[(E)-6'-(m-metoxi-fenil)-2'-metoxi-3'-hexenil]-2-ciklopentenolt alkalmazunk; így módon ciklizációs

termékként 0,2 g cím szerinti vegyületet kapunk olaj alakjában.

NMR (CDCl₃-ban): δ 1,62 (s, 17-CH₃), 3,20 (s, 11β-OCH₃), 3,75 (3-OCH₃), 4,15 (q, 11α-H).

5

6. példa

- a) dl-3-Metil-2-[6-(m-metoxi-fenil)-2-hidroxi-3-hexenil]-2-ciklopentenon

10,00 g (33,6 mmól) dl-1-(m-metoxi-fenil)-7-(5-metil-2-furil)-3-heptin-5-ol 20 ml ecetsav, 10 ml víz és 0,40 ml 20%-os kénsav elegyével készített oldatát nitrogén-áramban olajfürdőben, 90 °C hőmérsékleten 24 óra hosszat keverjük. Lehűlés után a reakcióelegyet 220 ml vízbe öntjük és diklór-metánnal extraháljuk. A diklór-metános fázist elkülönítjük, vízzel mossuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A kapott 10,60 g maradékot 500 ml 0,1 N etanolos kálium-hidroxid-oldatban oldjuk és nitrogén-légkörben-olajfürdőben, 80 °C hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. Lehűlés után a reakcióelegyet 1000 ml vízbe öntjük, diklór-metánnal extraháljuk, a diklór-metános fázist elkülönítjük, vízzel mossuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. Maradékként 9,85 g cím szerinti vegyületet kapunk.

- b) dl-3-Metil-2-[6-(m-metoxi-fenil)-2-hidroxi-3-hexenil]-2-ciklopentenon-etilén-ditioketál

9,85 g (33 mmól) dl-3-metil-2-[6-(m-metoxi-fenil)-2-hidroxi-3-hexenil]-2-ciklopentenon 50 ml metanollal készített oldatához 1,50 ml bór-trifluorid-éterátot és 5,0 ml etán-ditiolt adunk és az elegyet nitrogén-légkörben 3 óra hosszat forraljuk visszafolyatós hűtő alkalmazásával. Lehűlés után a reakcióelegyet 500 ml vízbe öntjük, diklór-metánnal extraháljuk, a diklór-metános fázist elkülönítjük, vízzel mossuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot 130 g semleges, mosott alumínium-oxid-rétegen át szűrjük, hexán és diklór-metán 9 : 1 arányú elegyének (700 ml) hozzáadásával. Ily módon 9,20 g cím szerinti terméket kapunk.

- c) dl-3-Metil-2-[(E)-6-(m-metoxi-fenil)-2-benzil-oxi-3-hexenil]-2-ciklopentenon-etilén-ditioketál

9,20 g (24,6 mmól) dl-3-metil-2-[6-(m-metoxi-fenil)-2-hidroxi-3-hexenil]-2-ciklopentenon-etilén-ditioketál 53 ml tetrahidrofuranal készített oldatát cseppeként, körülbelül 20 perc alatt, nitrogén-légkörben hozzáadjuk 1,86 g (49 mmól) lítium-alumínium-hidrid 80 ml tetrahidrofuranal készített szuszpenziójához. Az elegyet vízfürdőben, 60 °C hőmérsékleten 4 óra hosszat keverjük, majd 0 °C-ra hűtjük és óvatosan hozzáadunk 1,86 ml vizet, ezt követően 5,50 ml vizet. Az elegyhez 5 g nátrium-szulfátot adunk és leszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk és a kapott 7,35 g maradékot 100 ml tetrahidrofuranban oldjuk. Ehhez az oldathoz nitrogén-légkörben hozzáadunk 20,0 g (370

mmól) porított kálium-hidroxidot, majd ezt követően 20,0 ml (214 mmól) benzil-kloridot. Az elegyet szobahőmérsékleten 16 óra hosszat keverjük, majd leszűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot 100 g szilikagél rétegén keresztül szűrjük, hexán és acetón 9 : 1 súlyarányú elegyének (500 ml) hozzáadásával. Ily módon 8,70 g súly szerinti terméket kapunk.

d) dl-3-Metil-2-[(E)-6-(m-metoxi-fenil)-2-benziloxi-3-hexenil]-2-ciklopentenon (IX) általános képletű vegyület, R_2 = metil-, R_4 = benzil-, R_5 = metoxicsoport

8,70 g (18,6 mmól) dl-3-metil-2-[(E)-6-(m-metoxi-fenil)-2-benziloxi-3-hexenil]-2-ciklopentenon-etilénditioketál metil-cianid és víz 4 : 1 súlyarányú elegyével (100 ml) készített oldatához nitrogén-légkörben hozzáadunk 10,0 g (100 mmól) kalcium-karbonátot. A reakcióelegyhez ezután élénk keverés közben, körülbelül 1 óra alatt hozzácsepegtetünk 12,5 ml (200 mmól) metil-jodidot és az elegyet vízfürdőn, 50 °C körüli hőmérsékleten 5 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet leszűrjük, a szűrletet 500 ml vízbe öntjük és diklór-metánnal extraháljuk. A diklór-metános réteget elkülönítjük, vízzel mossuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot 90 g szilikagélrétegén keresztül szűrjük, hexán és etil-acetát 95 : 5 súlyarányú elegyének (500 ml) a hozzáadásával. Ily módon 3,60 g cím szerinti terméket kapunk.

e) dl-3-Metoxi-11 β -benziloxi-17-metil- $\Delta^{1,3,5(10),13(17)}$ -gona-tetraén; (II) általános képletű vegyület, R_4 = benzil-, R_5 = metoxi-, R_7 = metilcsoport

0,37 g (9,7 mmól) lítium-alumínium-hidrid 30 ml éterrel készített szuszpenziójához nitrogén-légkörben, -5 °C hőmérsékleten cseppenként, 15 perc alatt hozzáadjuk 1,50 g (3,86 mmól) dl-3-metil-2-[(E)-6-(m-metoxi-fenil)-2-benziloxi-3-hexenil]-2-ciklopentenon 15 ml éterrel készített oldatát. Az elegyet 0 °C körüli hőmérsékleten további 30 percig keverjük, majd óvatosan hozzáadunk cseppenként 0,37 ml vizet, 0,37 ml 15%-os nátrium-hidroxid-oldatot, végül 1,10 ml vizet. Az elegyhez azután 1 g vízmentes nátrium-szulfátot adunk és a szuszpenziót leszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, a kapott 1,50 g maradékot 4,5 ml diklór-metánban oldjuk és ezt az oldatot 30 perc alatt hozzácsepegtetjük 1,36 ml (12 mmól) ón(IV)-klorid 13 ml diklór-metánnal készített és -75 °C hőmérsékletre hűtött oldatához; ezt a hozzácsepegtetést nitrogén-légkörben végezzük. A fenti művelet befejezése után a reakcióelegyhez cseppenként 15 perc alatt hozzáadunk 20 ml 20%-os metanolos kálium-hidroxid-oldatot. A reakcióelegyet 100 ml vízbe öntjük, diklór-metánnal extraháljuk, a diklór-metános réteget elkülönítjük, vízzel mossuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A kapott 1,40 g maradékot 45 g szilikagélen kromatografáljuk, hexán és etil-acetát 95 : 5 arányú elegyével (200 ml); ily módon 0,43 g dl-3-metoxi-11 β -benziloxi-17-metil- $\Delta^{1,3,5(10),13(17)}$ -gona-tetraént kapunk, amely jel-

lemző tulajdonságai szempontjából is mindenben megegyezik a 2. példa szerint kapott vegyülettel.

7. példa

dl-3-Metoxi-11 β -benziloxi-17-etil- $\Delta^{1,3,5(10),13(17)}$ -gona-tetraén; (II) képletű vegyület, R_4 = benzil-, R_5 = metoxi-, R_7 = etilcsoport

A dl-2-[(E)-6-(m-metoxi-fenil)-2-benziloxi-3-hexenil]-2-ciklopentenont az 1. példa g) szakaszában leírt módon, etil-lítiummal történő reagáltatás útján dl-1-etil-2-[(E)-6-(m-metoxi-fenil)-2-benziloxi-3-hexenil]-2-ciklopentenollá alakítjuk át.

0,30 g (0,74 mmól) dl-1-etil-2-[(E)-6-(m-metoxi-fenil)-2-benziloxi-3-hexenil]-2-ciklopentenolt 3 ml nitro-etánban oldunk és az oldatot cseppenként, 10 perc alatt hozzáadjuk 0,34 g (1,5 mmól) cink-bromid 15 ml nitro-etánnal készített és -20 °C hőmérsékletre hűtött oldatához. A reakcióelegyet -20 °C hőmérsékleten további 3 óra hosszat keverjük, majd 30 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet 50 ml vízbe öntjük és diklór-metánnal extraháljuk. A diklór-metános réteget elkülönítjük, vízzel mossuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot 9 g szilikagél rétegén keresztül szűrjük, hexán és etil-acetát 95 : 5 arányú elegyének (20 ml) a hozzáadásával. Ily módon 140 mg cím szerinti terméket kapunk, amely 90–92 °C-on olvad.

8. példa

a) 4,7-bisz-(Etilén-ditio)-heptánsav-n-propil-észter; az (V) általános képletű vegyület prekúrzora

12,0 g (80 mmól) 3-(2-furil)-propionsav, 20 ml (22,4 g, 0,24 mól) etán-ditiol és 20 ml bór-trifluorid-éterát 160 ml n-propanollal készített oldatát 22 óra hosszat forraljuk visszafolyatós hűtő alkalmazásával. A reakcióelegyet azután lehűtjük, éterrel hígítjuk és 2 N nátrium-hidroxid-oldattal mossuk. A szerves oldószeres fázist elkülönítjük, vízmentes kálium-karbonáttal szárítjuk, leszűrjük és a szűrletet szárazra pároljuk. A kapott maradékot 400 g szilikagélen kromatografáljuk, hexán és etil-acetát 8 : 2 arányú elegyével. Ily módon 22,5 g cím szerinti vegyületet kapunk, szintelen olaj alakjában.

b) 4,7-bisz-(Etilén-ditio)-heptánál; (V) általános képletű vegyület R_2 = H, X_1 = X_2 = etilén-ditio-csoport

21,1 g (60 mmól) 4,7-bisz-(etilén-ditio)-heptánsav-n-propil-észtert – amelyet az a) szakaszban leírt módon állítottunk elő – 120 ml vízmentes toluolban oldunk, az oldatot nitrogén-légkörben -78 °C hőmérsékletre hűtjük és keverés közben, cseppenként, körülbelül 30 perc alatt hozzáadunk 50 ml toluolos 1,2 M diizobutil-alumínium-hidrid-oldatot.

10 perc múlva 10 ml vizet adunk az elegyhez, szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni és „Hyflo” szűrőanyag rétegén keresztül leszűrjük. A szűrletet vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd szárazra pároljuk. A maradékot 200 g szilikagélén kromatografáljuk, hexán és etil-acetát 8 : 2 arányú elegyével. Ily módon 13,4 g cím szerinti vegyületet kapunk, szintelen olaj alakjában.

- c) dl-1-(m-Metoxi-fenil)-8,11-bisz-(etilén-ditio)-3-undecén-5-ol; (VI) általános képletű vegyület, $R_2 = H$, $R_5 = \text{metoxi-}$, $X_1 = X_2 = \text{etilén-ditio-csoport}$

8,0 g (50 mmól) 4-(m-metoxi-fenil)-1-butin oldatát nitrogén-légkörben 10°C hőmérsékletre hűtjük, majd n-butil-lítium 1,6 M hexános oldatát adjuk cseppenként hozzá, addig, míg az oldat színe világos-sárgára nem változik (körülbelül 33 ml oldat hozzáadása után). Az így kapott elegyet 0°C körüli 20°C hőmérsékleten 30 percig keverjük, majd -15°C -ra hűtjük és lassan hozzáadjuk 12,8 g (43,6 mmól) 4,7-bisz-(etilén-ditio)-heptánál 75 ml tetrahidrofuranál készített oldatát. Az elegyet -10°C hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, majd vízbe öntjük és éterral extraháljuk. Az éteres oldatot vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. A maradékot 300 g szilikagélén kromatografáljuk hexán és etil-acetát 8 : 2 arányú elegyével. Ily módon 17,6 g cím szerinti terméket kapunk.

- d) dl-(E)-1-(m-metoxi-fenil)-8,11-bisz-(etilén-ditio)-3-undecén-5-ol; (VIIa) általános képletű vegyület, $R_2 = H$, $R_5 = \text{metoxi-}$, $X_1 = X_2 = \text{etilén-ditio-csoport}$

A c) szakasz szerint előállított vegyületet az 1. példa d) szakaszában leírttal egyező módon redukáljuk és így mennyiségi hozammal kapjuk a cím szerinti vegyületet szintelen olaj alakjában.

- e) dl-(E)-1-(m-Metoxi-fenil)-5-pivaloiloxi-8,11-bisz-(etilén-ditio)-3-undecén; (VIIb) általános képletű vegyület, $R_2 = H$, $R_4 = \text{pivaloil-}$, $R_5 = \text{metoxi-}$, $X_1 = X_2 = \text{etilén-ditio-csoport}$

A d) bekezdés szerint előállított 18,2 g dl-(E)-1-(m-metoxi-fenil)-8,11-bisz-(etilén-ditio)-3-undecén-5-ol (40 mmól) 200 ml vízmentes piridinben oldunk. Az oldatot nitrogén-légkörben 0°C hőmérsékletre hűtjük, majd 10 ml (körülbelül 2 ekvivalens) pivaloil-kloridot adunk hozzá cseppenként, keverés közben. Az elegyet azután 2 óra hosszat keverjük 0°C körüli hőmérsékleten, majd 16 óra hosszat szobahőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyhez vizet adunk és éterral extraháljuk. Az éteres kivonatot 2 N sósavoldattal, majd telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, végül vízzel mossuk és vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk. Szűrés után az oldószert elpárologtatjuk és a maradékot 300 g szilikagélén kromatografáljuk hexán és etil-acetát 9 : 1 arányú elegyével. Ily módon 20,1 g terméket kapunk.

- f) dl-2-[(E)-6-(m-Metoxi-fenil)-2-pivaloiloxi-3-hexenil]-2-ciklopentenon; (IX) általános képletű vegyület, $R_2 = H$, $R_4 = \text{pivaloil-}$, $R_5 = \text{metoxicsoport}$

4,3 g (8 mmól) dl-(E)-1-(m-metoxi-fenil)-5-pivaloiloxi-8,11-bisz-(etilén-ditio)-3-undecén — amelyet az e) szakaszban leírt módon állítottunk elő — az 1. példa f) szakasza szerinti módon hidrolizálunk. A kapott nyers terméket 70 g szilikagélén kromatografáljuk hexán és etil-acetát 8 : 2 arányú elegyével. Az így kapott 1,74 g keto-aldehidet 175 ml 96%-os etanolban oldjuk és az oldathoz 1,75 ml 40%-os trimetil-benzil-ammónium-hidroxid-oldatot („Triton B”) keverünk. Az elegyet 30 percig melegítjük 60°C hőmérsékleten, majd lehűtjük és az 1. példa f) szakaszában leírt módon dolgozzuk fel tovább. Ily módon 1,40 g cím szerinti terméket kapunk világos-sárga olaj alakjában.

- g) dl-1-Metil-2-[(E)-6-(m-metoxi-fenil)-2-pivaloiloxi-3-hexenil]-2-ciklopentenol; (I) általános képletű vegyület, $R_1 = \text{metil-}$, $R_2 = H$, $R_3 = \text{hidroxil-}$, $R_4 = \text{pivaloil-}$, $R_5 = \text{metoxicsoport}$

1,40 g (4,8 mmól) dl-[(E)-6-(m-metoxi-fenil)-2-pivaloiloxi-3-hexenil]-2-ciklopentenont 70 ml vízmentes éterben oldunk, az oldatot nitrogén-légkörben -70°C hőmérsékletre hűtjük és cseppenként hozzáadunk 1,9 ml éteres 2 M metil-lítium-oldatot (3,8 mmól). Az elegyet -70°C hőmérsékleten 30 percig keverjük, majd vízbe öntjük. A szerves oldószeres fázist elkülönítjük, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk és az oldószert elpárologtatjuk. Maradékként 1,44 g cím szerinti vegyületet kapunk olaj-szerű termék alakjában.

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ elegyében): δ 1,13 (s, $\text{-C}_4\text{H}_9\text{COO-}$), 1,25 és 1,29 (s, -CH_3 C-1), 3,75 (s, $\text{CH}_3\text{Q-}$), 5,1–5,8 (m, olefinés protonok + -H-C-O-).

9. példa

A dl-3-metoxi-11 β -pivaloiloxi-17-metil- $\Delta^{1,3,5(10),13(17)}$ -gonatetraén előállítása, ciklizálása; (II) általános képletű vegyület, $R_5 = \text{metoxi-}$, $R_4 = \text{pivaloil-}$, $R_7 = \text{metilcsoport}$

1,44 g (3,7 mmól) dl-1-metil-2-[(E)-6-(m-metoxi-fenil)-2-pivaloiloxi-3-hexenil]-2-ciklopentenolt — amelyet a 8. példa g) szakaszában leírt módon állítottunk elő — a 2. példával egyező módon ciklizálunk. A kapott nyers terméket 40 g szilikagélén történő kromatografálással tisztítjuk, hexán és etil-acetát 9 : 1 arányú elegyével. Ily módon 0,69 g tiszta cím szerinti vegyületet kapunk, amely $91\text{--}92^\circ\text{C}$ -on olvad.

10. példa

dl-3,11β-Dihidroxi-Δ^{1,3,5(10)}-ösztatrién-17-on-3-metil-éter

0,69 g (1,9 mmól) dl-3-metoxi-11β-pivaloiloxi-17-metil-Δ^{1,3,5(10,13(17))}-gona-tetraén – amelyet a 9. példában leírt módon állítottunk elő – a 3. példában leírttal egyező módon a megfelelő 13α,17α-epoxiddá alakítunk. A kapott epoxidot, amely 101–105 °C hőmérsékleten olvad, –40 °C hőmérsékleten 0,07 g (1,9 mmól) lítium-alumínium-hidriddel kezeljük, hogy így a pivaloiloxi-csoportot hemiacetál-csoporttá alakítsuk át. A kapott terméket, amely 152 °C-on olvad, toluolban bór-trifluorid-éteráttal reagáltatjuk, pontosan a 3. példában leírt módon. A termék kromatográfiás tisztítása után 0,20 g cím szerinti vegyületet kapunk, amely 95–100 °C-on olvad.

11. példa

a) dl-(E)-1-(m-Metoxi-fenil)-8,11-bisz-(etilén-ditio)-3-undecén-5-ol-5-(α-naftil-metil)-éter (VIIb) általános képletű vegyület, R₂ = H, R₄ = benzoil-, R₅ = metoxi-, X₁ = X₂ = etilén-ditio-csoport

3,2 g dl-(E)-1-(m-metoxi-fenil)-8,11-bisz-(etilén-ditio)-3-undecén-5-ol-5-(α-naftil-metil)-étert a 8. példa e) szakaszában leírt módon 1,3 ml benzoil-kloriddal reagáltatunk. Ily módon 2,57 g cím szerinti terméket kapunk.

b) dl-2-[(E)-6-(m-Metoxi-fenil)-2-benzoiloxi-3-hexenil]-2-ciklopentenon; (IX) általános képletű vegyület, R₂ = H, R₄ = benzoil-, R₅ = metoxicsoprt

Az a) szakasz szerint előállított 2,57 g (4,6 mmól) dl-(E)-1-(m-metoxi-fenil)-8,11-bisz-(etilén-ditio)-3-undecén-5-ol-5-(α-naftil-metil)-étert a tioketál-csoport lehasítása céljából az 1. példa f) szakaszában leírt módon kezeljük. A reakciótermékként kapott 1,0 g keto-aldehydet a 8. példa f) szakaszában leírt módon ciklohidratáljuk; 0,66 g cím szerinti vegyületet kapunk.

c) dl-1-Metil-2-[(E)-6-(m-metoxi-fenil)-2-benzoiloxi-3-hexenil]-2-ciklopentenol; (I) általános képletű vegyület, R₂ = H, R₁ = metil-, R₃ = hidroxil-, R₄ = benzoil-, R₅ = metoxi-csoport

A b) szakasz szerint előállított 0,66 g (1,7 mmól) dl-2-[(E)-6-(m-metoxi-fenil)-2-benzoiloxi-3-hexenil]-2-ciklopentenont a 8. példa g) szakaszában leírt módon alakítjuk át a cím szerinti vegyületté, amelyet mennyiségi hozammal kapunk olaj alakjában. NMR (CDCl₃ + C₆D₆N elegyében): δ 1,32 (s, –CH₃ C–1), 3,78 (s, CH₃O–), 5,3–6,0 (m, olefines protonok + H–C–O–).

10

12. példa

dl-3-Metoxi-11β-benzoiloxi-17-metil-Δ^{1,3,5(10),13(17)}-gona-tetraen; (II) általános képletű vegyület, R₄ = benzoil-, R₅ = metoxi-, R₇ = metil-csoport

A 11. példa c) szakaszában leírt módon előállított 0,68 g (1,67 mmól) dl-1-metil-2-[(E)-6-(m-metoxi-fenil)-2-benzoiloxi-3-hexenil]-2-ciklopentenolt a 2. példában leírt módon ciklizáljuk. A kapott nyers terméket 20 g szilikagélén hexán és etil-acetát 9 : 1 arányú elegyével történő kromatografálással tisztítjuk. 169 mg tiszta cím szerinti vegyületet kapunk, amely bomlás közben 133 °C-on olvad.

13. példa

a) dl-(E)-1-(m-Metoxi-fenil)-8,11-bisz-(etilén-ditio)-3-undecén-5-ol-5-(α-naftil-metil)-éter (VIIb) általános képletű vegyület, R₂ = H, R₅ = metoxi-, X₁ = X₂ = etilén-ditio-, R₄ = α-naftil-metil-csoport

2,3 g (5 mmól) dl-(E)-1-(m-metoxi-fenil)-8,11-bisz-(etilén-ditio)-3-undecén-5-ol 10 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához 1 ml hexametil-foszforsav-triamidot és 0,48 g nátrium-hidridet (50%-os ásványolajos szuszpenzió alakjában, 10 mmól) adunk. Az elegyet 50 °C hőmérsékleten melegítjük körülbelül 30 percig, majd cseppenként hozzáadunk 1,77 g (10 mmól) α-klórmetyl-naftalint. Az elegyet 50 °C körüli hőmérsékleten 4 óra hosszat keverjük, majd vizet és étert adunk hozzá. A szerves oldószeres fázist elkülönítjük, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük és a szűrletet szárazra pároljuk. A kapott maradékot 40 g szilikagélén kromatografáljuk hexán és etil-acetát 9 : 1 arányú elegyével. Ily módon 2,58 g cím szerinti vegyületet kapunk szintelen olaj alakjában.

b) dl-2-[(E)-6-(m-Metoxi-fenil)-2-(α-naftil-metiloxi)-3-hexenil]-2-ciklopentenon; (IX) általános képletű vegyület, R₂ = H, R₄ = α-naftil-metil-, R₅ = metoxicsoprt

Az a) szakaszban leírt módon előállított 2,58 g dl-(E)-1-(m-metoxi-fenil)-8,11-bisz-(etilén-ditio)-3-undecén-5-ol-5-(α-naftil-metil)-étert az 1. példa f) szakaszában leírt módon kezeljük a tioketál-csoport lehasítása céljából. A kapott 1,06 g keto-aldehydet a 8. példa f) szakaszában leírt módon ciklohidratáljuk; 0,60 g tiszta cím szerinti vegyületet kapunk.

c) dl-1-Metil-2-[(E)-6-(m-metoxi-fenil)-2-(α-naftil-metiloxi)-3-hexenil]-2-ciklopentenol; (I) általános képletű vegyület, R₂ = H, R₁ = metil-, R₃ = hidroxil-, R₄ = α-naftil-metil-, R₅ = metoxicsoprt

0,60 g (1,4 mmól) b) szakasz szerinti terméket a 8. példa g) szakaszában leírt módon alakítjuk át a kívánt végtermékké; 0,63 g cím szerinti vegyületet kapunk olaj alakjában.

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ elegyében): δ 1,15 és 1,22 (s, $-\text{CH}_3$ C-1), 3,66 (s, $\text{CH}_3\text{O}-$), 3,92 (m, $\text{H}-\text{C}-\text{O}-$), 4,75 (q, $J = 12$, $\text{ArCH}_2\text{O}-$), 5,2–5,8 (m, olefin protonok).

14. példa

dl-3-Metoxi-11 β -(α -naftil-metiloxi)-17-metil- $\Delta^{1,3,5(10),13(17)}$ -gona-tetraén; (II) általános képletű vegyület, $R_4 = \alpha$ -naftil-metil-, $R_5 = \text{metoxi}$ -, $R_7 = \text{metilcsoport}$

0,63 g (1,4 mmól) dl-1-metil-2-[(E)-6-(m-metoxi-fenil-2-(α -naftil-metiloxi)-3-hexenil]-2-ciklopentenol, amelyet a 13. példa c) szakaszában leírt módon állítottunk elő, a 2. példában leírt módon ciklizálunk. A kapott nyers terméket szilikagélén kromatografáljuk, hexán és etil-acetát 9 : 1 arányú elegyével. Így módon 180 mg cím szerinti vegyületet kapunk olaj alakjában.
NMR (CDCl_3 -ban): δ 1,6 (s, $17-\text{CH}_3$), 3,73 (s, $\text{CH}_3\text{O}-$), 4,70 és 4,95 (2 x d, $J = 12$, $\text{ArCH}_2\text{O}-$), 4,43 (q, $J = 2$, $11\alpha-\text{H}$).

15. példa

dl-1-Metil-2-[(E)-6-(m-metoxi-fenil)-2-trimetil-szililoxi-3-hexenil]-2-ciklopentenol; (I) általános képletű vegyület, $R_2 = \text{H}$, $R_1 = \text{metil}$ -, $R_3 = \text{hidroxil}$ -, $R_4 = \text{trimetil-szilil}$ -, $R_5 = \text{metoxicsoport}$

Ezt a vegyületet dl-(E)-1-(m-metoxi-fenil)-8,11-bisz-(etilén-ditio)-3-undecén-5-ol és trimetil-szilil-klorid kiindulási vegyületekből állítjuk elő, pontosan a 13. példában leírt eljárás szerint.

16. példa

dl-3-Metoxi-11 β -(trimetil-szililoxi)-17-metil- $\Delta^{1,3,5(10),13(17)}$ -gona-tetraén; (II) általános képletű vegyület, $R_4 = \text{trimetil-szilil}$ -, $R_5 = \text{metoxi}$ -, $R_7 = \text{metilcsoport}$

A 15. példa szerint előállított vegyületből indulunk ki és ezt a 2. példában leírt eljárás szerint ciklizáljuk a cím szerinti gona-tetraénné.

17. példa

dl-1-Metil-2-[(E)-6-(m-metoxi-fenil)-2-(p-fenil-benziloxi)-3-hexenil]-2-ciklopentenol; (I) általános képletű vegyület, $R_2 = \text{H}$, $R_1 = \text{metil}$ -, $R_3 = \text{hidroxil}$ -, $R_4 = \text{p-fenil-benzil}$ -, $R_5 = \text{metoxicsoport}$

Ezt a vegyületet dl-(E)-1-(m-metoxi-fenil)-8,11-bisz-(etilén-ditio)-3-undecén-5-ol és p-fenil-benzil-klorid kiindulási vegyületekből állítjuk elő a 13. példában leírt eljárás szerint. Olaj alakjában kapjuk a cím szerinti ciklopentenol-származékot.

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ elegyében): δ 1,25 és 1,30 (s, $-\text{CH}_3$ C-1), 3,76 (s, $\text{CH}_3\text{O}-$), 3,83 (m, $\text{H}-\text{C}-\text{O}-$), 4,25 és 4,48 (2 x d, $J = 12$, $\text{ArCH}_2\text{O}-$), 5,2–1,9 (m, olefin protonok).

18. példa

dl-3-Metoxi-11 β -(p-fenil-benziloxi)-17-metil- $\Delta^{1,3,5(10),13(17)}$ -gona-tetraén; (II) általános képletű vegyület, $R_4 = \text{p-fenil-benzil}$ -, $R_5 = \text{metoxi}$ -, $R_7 = \text{metilcsoport}$

A 17. példa szerint kapott vegyületet a 2. példában leírt módon ciklizáljuk a cím szerinti gona-tetraénné. A terméket olaj alakjában kapjuk.
NMR (CDCl_3 -ban): δ 1,65 (s, $17-\text{CH}_3$), 3,74 (s, $\text{CH}_3\text{O}-$), 4,40 (q, $J = 2$, $11\alpha-\text{H}$), 4,40 és 4,55 (2 x d, $J = 12$, $\text{ArCH}_2\text{O}-$).

Megjegyzendő, hogy a ciklizálási termékként kapott 11 β -szubsztituált 17-alkil- $\Delta^{1,3,5(10),13(17)}$ -gona-tetraének és a 13 α ,17 α -epoxi-származékaik új vegyületek, amelyek hormon-tulajdonságokat is mutatnak és emellett fontos kiindulási vegyületek is ismert 11 β -szubsztituált szteroidok előállítására.

Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás a (II) általános képletű szubsztituált szteroid-származékok, továbbá ezek enantiomerjeinek és racémájainak előállítására, ahol a képletben

R_4 jelentése 1–4 szénatomos alkil-, fenil-(1–4 szénatomos; alkil-, bifenil-(1–2 szénatomos) alkil-, naftilmetil-, vagy 3–9 szénatomos acilcsoport,

R_5 jelentése 1–4 szénatomos alkoxicsoport, R_7 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, azzal jellemezve, hogy valamely (I) általános képletű vegyületet, ahol a képletben R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport; R_2 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy R_1 vagy R_2 szubsztituens közül az egyik jelentése hidrogénatom; R_3 jelentése hidroxicsoport; R_4 jelentése a fenti; $R_{5(1)}$ és $R_{5(2)}$ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoport, azzal a megkötéssel, hogy a két szubsztituens közül az egyik jelentése hidrogénatom, -150°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, oldószer jelenlétében, protonos vagy protonmentes Lewis savval ciklizálunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a ciklizálást -100 és 10°C hőmérséklet között végezzük.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a ciklizáláshoz protonmentes Lewis savat használunk.

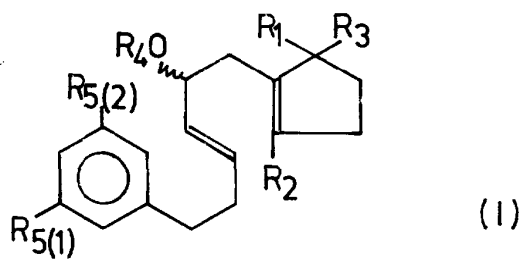
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a ciklizáláshoz a kiindulási anyagra számítva 0,5–5 mól Lewis savat alkalmazunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a ciklizáláshoz protonos Lewis savat használunk.

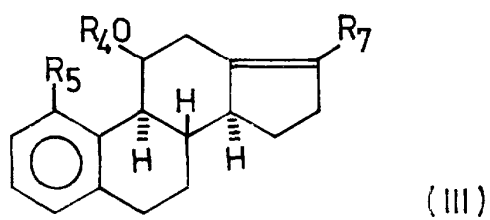
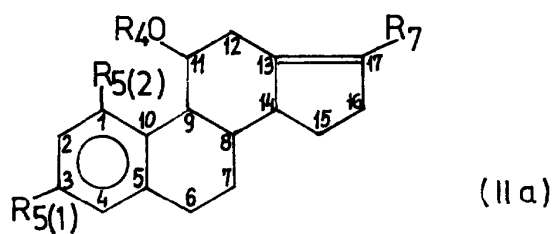
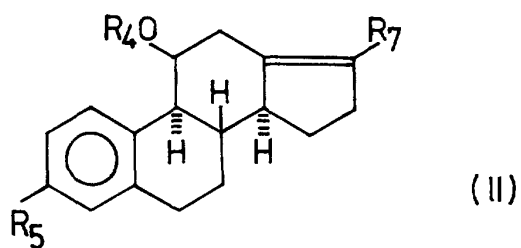
6. Az 5. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a ciklizáláshoz olyan Lewis savat használunk, amelynek $pK_{(20\text{ }^{\circ}\text{C})}$ értéke 2-nél kisebb.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként olyan (I) általános képletű vegyületet használunk, amelyben R_4 jelentése metil-, benzil-, pivaloil-, benzil-, α -naftilmetil-, vagy fenilbenzil-csoport, továbbá $R_{5(1)}$ és $R_{5(2)}$ szubsztituens közül az egyik metoxi-csoportot, a másik hidrogénatomot jelent, továbbá R_7 jelentése metil- vagy etilcsoport.

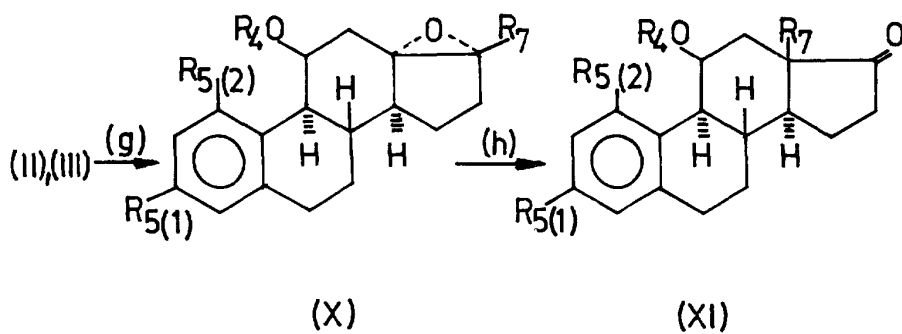
2 lap képletekkel



2/1



B reakcióvázlat



A reakcióvázlat

2/2

