

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
194906 B

(22) A bejelentés napja: 84.04.27. (21) 1662/84
(33) EU:
(32) 83.04.29.
(31) 83200618.3

(51) Int.Cl.
C 07 J 13/00



(41) (42) A közzététel napja: 1985.02.28.
(45) Megjelent: 1989.06.30.

(72) Feltalálók:
VAN LEUSEN Albert Mattheus Groningen,
VAN LEUSEN Adriaan Marinus, Winsum, NL

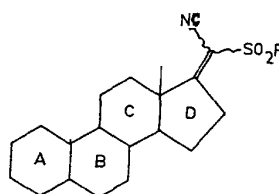
(73) Szabadalmaz:
Gist-Brocades N.V., Delft, NL

(54) ÚJ ELJÁRÁS 21-HIDROXI-20-OXO-DELTA¹⁶-SZTEROIDOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

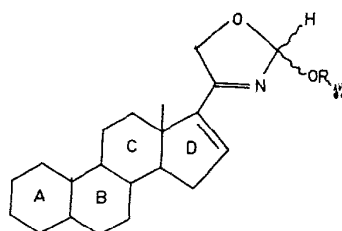
(57) KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás a kortikoidok előállítására alkalmas 21-hidroxi-20-oxo-szteroidok előállítására.

Közelebbről a találmány tárgya új eljárás 21-hidroxi-csoportot és 20-oxo-csoportot tartalmazó 17-helyzetű oldallánc bevezetésére szteroidokba, a C₁₆ és C₁₇ között telítetlen kötés egyidejű képzésével, oly módon, hogy egy (II) általános képletű 17-(izociano-szulfonil-metilén)-szteroidot formaldehiddel és egy R₁₇ OH általános képletű alkohollal reagáltatva (III) általános képletű 17-(2-alkoxi-3-oxazolin-4-il)-delta¹⁶-szteroidot állítanak elő, majd az utóbbi vegyületet 21-hidroxi-20-oxo-delta¹⁶-szteroiddá hidrolizálják.



(II)



(III)

A találmány tárgya új eljárás 21-hidrox-20-oxo-szteroidok előállítására 17-[izociano-(alkil- vagy aril-szulfonil)-metilén]-szteroidokból, egyidejűleg telítetlen kötést bevezetve a C₁₆ és C₁₇ szénatomok közé.

Közelebről a találmány tárgya új eljárás 21-hidroxicsoportot és 20-oxo-csoportot tartalmazó 17-helyzetű oldallánc bevezetésére szteroidokba, a C₁₆ és C₁₇ szénatomok között telítetlen kötés egyidejű képzésével, oly módon, hogy egy 17-[izociano-(alkil- vagy aril-szulfonil)-metilén]-szteroidot egy aldehiddel és egy alkohollal reagáltatva 17-(2-alkoxi-3-oxazolin-4-il)-delta¹⁶-szteroidot állítunk elő, majd az utóbbi vegyületet 21-hidrox-20-oxo-delta¹⁶-szteroiddá hidrolizáljuk.

A 17-[izociano-(alkil- vagy aril-szulfonil)-metilén]-szteroidok előállítását az egyidejűleg benyújtott T/34220 számon közzétett magyar szabadalmi bejelentésünk ismerteti, amelynek tartalmát tekintetbe kell venni, mivel itt szó van róla. Ebben a bejelentésben eljárást ismertetünk 17-[izociano-(alkil- vagy aril-szulfonil)-metilén]-csoport bevezetésére 17-oxo-szteroidokba.

A jelen találmány egy fent említett 17-[izociano-(alkil- vagy aril-szulfonil)-metilén]-szteroid és egy aldehyd és egy alkohol reakciójára vonatkozik 17-(2-alkoxi-3-oxazolin-4-il)-delta¹⁶-szteroiddá, ezt követi az utóbbi vegyület hidrolízise 21-hidrox-20-oxo-delta¹⁶-szteroiddá. A 21-hidrox-20-oxo-delta¹⁶-szteroidok gyógyszerészetileg hatásos vegyületek, elsősorban kortikoid-szteroidok előállítására alkalmazhatók, a szakirodalomból ismert eljárásokkal. Így a találmány szerinti eljárást egy 17-[izociano-(alkil- vagy aril-szulfonil)-metilén]-szteroid és egy aldehyd és egy alkohol reakciója és a kapott termék hidrolízise jellemzi.

Számos eljárás ismeretes a kortikoszteroid oldallánc kialakítására 17-oxo-szteroidokból [J. Org. Chem. **44**, 1582 (1979); J.C.S. Chem. Comm. **1981**, 774, 775 és **1982**, 551; Chem. Ber. **113**, 1184 (1980)].

A találmányunk szerinti eljárásban használt kiindulási vegyületek újak, és alkalmazásuk révén lehetőség van a 17-hidrox-acetil-oldallánc kialakítása mellett delta¹⁶-kettőskötés kialakítására. A delta¹⁶-kettőskötés lehetővé teszi a kortikoszteroidok hatékonyságát fokozó 16-metilcsoport egyszerű bevitelét.

A találmány szerint az (I) általános képletű 21-hidrox-20-oxo-delta¹⁶-szteroidokat állítjuk elő — a képletben az A és B, illetve C gyűrű az (a), (b) vagy (c) részkepletű csoportokban szereplő helyettesítőket és kötéseket tartalmazhatja; az (a) részkepletben

R₂ 1—4 szénatomos alkoxicsoport;

a (b) és (c) részkepletben

R₁ hidrogénatom vagy metilcsoport;

a (b) részkepletben a szaggatott vonalak adott esetben jelenlévő max. egy kettőskötést képviselnek,

R₃ oxocsoport vagy 1—4 szénatomos alkilénditiocsoport,

R₄ hidrogénatom, vagy delta^{4,6}-vegyületek esetében halogénatom, mimellett az utóbbi esetben az 1alfa, 2alfa-helyzetben adott esetben metilén-csoport lehet,

R₅ hidrogén- vagy halogénatom vagy hidroxilcsoport,

R₆ oxocsoport, alfa- vagy béta-hidroxil-csoport egy hidrogénatommal vagy két hidrogénatom, vagy Δ⁹ vegyületek esetében egy hidrogénatom

R₇ hidrogénatom;

a (c) részkepletben a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kettőskötés;

R₈ hidroxilcsoport vagy (1—4 szénatomos)alkoxi-(1—4 szénatomos)alkoxicsoport mimellett R₉ hidrogénatom és a szaggatott vonal helyén nincs további kötés, R₈ 1—4 szénatomos alkoxicsoport és

R₉ halogénatom, — mimellett a vegyületek Δ^{3,5}-telítetlenségük —

oly módon, hogy egy (II) általános képletű 17-[izociano-(alkil- vagy aril-szulfonil)-metilén]-szteroidot — a képletben az A és B, illetve C gyűrű az (a), (c), (d) vagy (e) részkepletű csoportokban szereplő helyettesítőket és kötéseket tartalmazhatja;

az (a) részkeplet a fent meghatározott;

a (c), (d) és (e) részkepletben R₁ a fenti;

a (c) részkeplet a fent meghatározott, de a 3-helyzetben a hidroxilcsoport védett, előnyösen tetrahidropiraniloxicsoporttal, továbbá 3,3-helyzetű 1—4 szénatomos alkiléndioxo-csoportot is tartalmazhat;

a (d) részkepletben a szaggatott vonalak adott esetben jelenlévő max. egy kettőskötést képviselnek,

R₁₀ oxocsoportot vagy 1—4 szénatomos alkilénditiocsoportot,

R₁₁ hidrogénatomot, vagy delta^{4,6}-vegyületek esetében halogénatomot jeleni, mely utóbbi esetben az 1alfa, 2alfa-helyzetben adott esetben metilén-csoport lehet;

az (e) részkepletben

R₁₂ 1—4 szénatomos alkoxicsoport;

R₁₃ és R₁₄ hidrogén- vagy halogénatom, R₁₄ hidroxilcsoport is lehet,

a C gyűrűben a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő max. egy kettőskötés,

R₁₅ oxocsoport, alfa- vagy béta-hidroxil-csoport egy hidrogénatommal vagy két hidrogénatom, vagy Δ⁹-vegyületek esetében egy hidrogénatom,

R₁₆ hidrogénatom,

R 1—12 szénatomos alkilcsoport vagy adott esetben halogénatommal, 1—4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1—4 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport —

formaldehiddel és egy adott esetben 1—4 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált 1—4 szénatomos alkanollal, benzilalkohollal vagy 2—4 szénatomos alkenil-alkohollal reagálta-

tunk, majd a kapott (III) általános képletű 17-oxazolinil-szteroidot — az A és B, illetve a C gyűrű a (II) általános képletnél meghatározott (a), (c), (d) vagy (e) részképletű csoport, R_{17} adott esetben 1—4 szénatomos alkoxicsoporthal szubsztituált 1—4 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport vagy 2—4 szénatomos alkenilcsoport — hidrolizáljuk.

Mivel a 17-(2-alkoxi-3-oxazolin-4-il)-delta¹⁶-szteroidok izolálhatók és utána hidrolizálhatók, a találmány tárgyát képezi az eljárás 21-hidrox-20-oxo-delta¹⁶-szteroidok előállítására oly módon is, hogy 17-(2-alkoxi-3-oxazolin-4-il)-delta¹⁶-szteroidokat hidrolizálunk. Megjegyezzük azonban, hogy előnyösebb, ha a két reakciót egy reaktorban, egymás után végezzük.

A 17-[izociano-(alkil- vagy aril-szulfonil)-metilén]-szteroidok reakcióját aldehiddel és alkohollal bázisos reakciókörülmények között végezzük.

A reakciót végezhetjük iners szerves oldószerben, amelyhez bázist adunk. Megfelelő szerves oldószerek a metilén-diklorid, kloroform, 1,2-diklór-etán, benzol, toluol, klór-benzol, dioxán, bisz(2-metoxi-etil)-éter, 1,2-dimetoxi-etán, tetrahydrofuran vagy ezek keverékei. Mivel az eljárás első és második művelete elvégezhető ugyanabban a reaktorban, előnyösen olyan oldószert alkalmazunk, amelyben a hidrolízis is végrehajtható.

Az alkalmazható megfelelő bázisok a fémhidroxidok és kvaterner ammónium- és foszfónium-hidroxidok, előnyösen az alkáli-hidroxidok, például a kálium-hidroxid és a kvaterner ammónium-hidroxidok, például a trietil-benzil-ammónium-hidroxid. Alkáli-alkoholátok, például a kálium-butoxid ugyancsak használhatók. A reakciót végezhetjük 0°C és 100°C közötti, előnyösen 0°C és 30°C közötti hőmérsékleten. Néha szükség lehet arra, hogy a reakciókeverékhez katalizátort adjunk kvaterner ammónium- vagy foszfóniumsó formájában. Ilyen katalizátorok például a trimetil-benzil-ammónium-halogenidek, trietil-benzil-ammónium-halogenidek és alkil-triaril-foszfónium-halogenidek. Alkalmazhatók még a korona-éterek, így a 15-korona-5 vagy 18-korona-6 is.

Megfelelő reakciókörülmények a fázis-transzfer-körülmények is, vagyis egy szerves fázis és egy vizes fázis kétfázisú rendszere, amelyhez egy bizonyos mennyiségű fázis-transzfer-katalizátor-sót adunk.

A reakciót végezhetjük 0—100°C, előnyösen 0—30°C hőmérsékleten. A fázis-transzfer-reakciókról általános áttekintést ad E.V. Dehmlov és S.S. Dehmlov: Phase Transfer Catalysis, Weinheim Chemie, 1980. című munkája.

A szerves fázishoz megfelelő szerves oldószerek a metilén-diklorid, kloroform, 1,2-diklór-etán, benzol, toluol, klór-benzol és diklór-benzol. Általában valamennyi szerves oldószert használható, amely vízzel nem kevere-

dik és amelyben a szóbanforgó vegyületek oldódnak.

Megfelelő vizes fázisok az alkálifém-hidroxidok vizes oldatai, például 5—50%-os lítium-hidroxid-, nátrium-hidroxid- vagy kálium-hidroxid-oldat.

Megfelelő fázis-transzfer-katalizátorok a kvaterner ammónium- és foszfóniumsók és a korona-éterek, így például a trimetil-benzil-ammónium-halogenidek, trietil-benzil-ammónium-halogenidek, tetrabutil-ammónium-halogenidek, alkil-triaril-foszfónium-halogenidek, 15-korona-5 és 18-korona-6.

A formaldehidet formalin (vizes oldat), paraformaldehid vagy trioxán alakjában használjuk.

Előnyös alkil-alkoholok az 1—4 szénatomos alkoholok, így a metanol, etanol és allil-alkohol. Használhatók az alkoxi-alkil-alkoholok, így a metoxi-metanol is. Általában valamennyi alkohol alkalmazható, amely a reakciót nem gátolja. Előnyös a metanol vagy etanol használata.

Az oxazolinil-vegyület hidrolízisét a 21-hidrox-20-oxo-delta¹⁶-szteroiddát végezhetjük szerves oldószerben, savas vizes oldatot használva. Megfelelő szerves oldószerek például a dietil-éter, metanol és tetrahydrofuran. Megfelelő savak a hígított erős savak, így sósav, kénsav és foszforsav, de használható az ecetsav és hangyasav is.

Megfigyeltük, hogy néha nemcsak az oxazolinilcsoport hidrolizálódik, hanem a szteroidvázhoz kapcsolódó más csoportok is. Ezek a csoportok a védőcsoportok funkciójával rendelkezhetnek (v.ö. amit a védőcsoportokról írtunk az említett, egyidejűleg benyújtott bejelentésünkben).

A találmány szerinti eljárást a példák szemléltetik. A példákban a Triton B = benzil-trimetil-ammónium-hidroxid (40%-os metanolos oldat).

1a. példa

45 3-Metoxi-17-(2-metoxi-3-oxazolin-4-il)-androszta-3,5,16-trién

239 mg (0,5 mmól) 3-metoxi-17-[izociano-(p-metil-fenil-szulfonil)-metilén]-androszta-3,5-diént 10 ml benzolban feloldunk. Ehhez az oldathoz 0,2 ml 40%-os vizes formalin-oldatot, 0,2 ml metanol, 15 mg benzil-trietil-ammónium-kloridot és 4 ml 50%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet 20°C-on 1 órán át erélyesen keverjük, benzollal extraháljuk, II-III aktivitású, 2 cm rétegvastagságú alumínium-oxidon szűrjük, 50 ml metilén-dikloriddal mossuk és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Így 170 mg (90%) metoxi-oxazolin-vegyületet kapunk. IR spektrum (tisztán): 1655, 1630 cm⁻¹. ¹HMMR spektrum (CDCl₃) δ: 0,8—2,7 (m), 1,0 (s, 6H), 3,27 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 4,62 (m, 2H), 5,08, 5,18 (m, 2H), 6,2 (m, 1H), 6,45 (m, 1H).

A kísérletet megismételjük, de a benzil-trietil-ammónium-klorid helyett tetrabutil-

-ammónium-tetrafluoroborátot, tetraetil-ammonium-hidroxidot, 18-korona-6-ot és benzil-trietil-ammonium-hidroxidot alkalmazunk. A kitermelések 93%, 83%, 53%, illetve 91%.

1b. példa

21-Hidroxi-pregna-4,16-dién-3,20-dion

A fentiek szerint előállított 170 mg (0,45 mmól) metoxi-oxazolin-2,5 ml 8%-os kénsav és 10 ml tetrahydrofurán keverékében feloldjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át állni hagyjuk, majd 10 ml vizet adunk hozzá. A tetrahydrofuránt vákuumban 20°C-on elpárologtatjuk, a kivált szilárd anyagot kiszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. A kitermelés 149 mg (90%) (az izocianidra számítva). Aceton és 40–60°C forráspontú petroléter keverékéből kristályosítva a termék olvadáspontja bomlás közben 215–220°C. $[\alpha]^{20}_D = +145^\circ$ (c = 1,0, kloroform). IR spektrum (nujolban): 3350 (–OH), 1665

($\text{C}=\text{O}$), 1620, ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} .

HMMR spektrum (CDCl_3) δ : 0,8–2,7 (m), 1,0 (s, 3H), 1,2 (s, 3H), 3,68 (s, 1H), 4,4 (s, 2H), 5,65 (s, 1H), 6,68 (m, 1H).

Tömeg: M^+ 328 (számított 328).

Irodalom: Allen and Bernstein: J. Am. Chem. Soc. 77, 1028 (1975); olvadáspont 227–232°C

1c. példa

3-Metoxi-17-(2-metoxi-3-oxazolin-4-il)-androszta-3,5,16-trién

240 mg 3-metoxi-17-[izociano-(p-metil-fenil-szulfonil)-metilén]-androszta-3,5-dién tetrahydrofurános oldatához nitrogénatmoszférában 0,2 ml formalint és 0,6 ml Triton B-t adunk. A reakcióelegyet 15 percig keverjük, majd vizet adunk hozzá, és az elegyet metilén-dikloriddal extraháljuk. Az extraktumot egy réteg alumínium-oxidon szárítjuk és vákuumban bepároljuk. 139 mg (83%) cím szerinti vegyületet kapunk. A vegyület azonos az 1a. példa szerintivel.

A kísérletet megismételjük, de a Triton B helyett 0,6 ml tetraetil-ammonium-hidroxidot (vízben) és 1 ml metanolt alkalmazunk. A kitermelés 92%.

A kísérletet megismételjük, de bázisként 2 g porított kálium-hidroxidot és katalizátorként tetrabutil-ammonium-tetrafluoroborátot alkalmazunk. A kitermelés 92%.

A kísérletet megismételjük, de oldószerként 10 ml benzolt, bázisként 0,65 g porított kálium-hidroxidot és alkoholként 0,2 ml metanolt használunk. 1 órás keverés után a kitermelés 90%. Ha ebben a kísérletben metanol helyett etanolt alkalmazunk, azonos eredményt kapunk.

4

1d. példa

21-Hidroxi-pregna-4,16-dién-3,20-dion

239 mg 3-metoxi-17-[izociano-(p-metil-fenil-szulfonil)-metilén]-androszta-3,5-diént nitrogénatmoszférában feloldunk 10 ml tetrahydrofuránban. Az oldathoz 0,2 ml 36%-os formalint, 0,2 ml metanolt és 0,8 g porított kálium-hidroxidot adunk. A reakcióelegyet 15 percig keverjük, majd megsűrjük. A termékhez 1,5 ml 4 n kénsavat adunk, és a reakcióelegyet 20 órán át keverjük, ezután 10 ml vizet adunk hozzá, és a tetrahydrofuránt vákuumban lepároljuk. A maradékot szűrjük és az így kapott fehér szilárd anyagot megsűrjük. A kitermelés 123 mg (75%) cím szerinti vegyület.

A fenti reakciót megismételjük, de a 0,2 ml metanol helyett 0,2 ml etanolt alkalmazunk. A kitermelés 146 mg (89%).

2. példa

3-Metoxi-21-hidroxi-19-norpregna-1,3,5(10),16-tetraén-20-on

461 mg (1 mmól) 3-metoxi-17-[izociano-(p-metil-fenil-szulfonil)-metilén]-osztra-1,3,5(10)-triént 20 ml benzolban feloldunk, az oldathoz 300 mg (10,0 mmól) paraformaldehidet, 0,4 ml metanolt, 23 mg (0,1 mmól) benzil-trietil-ammonium-kloridot és 8 ml 50%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet 1 órán át erősen keverjük, majd a szerves oldószeres fázist a vizes fázistól elválasztjuk, és az utóbbit 1 x 5 ml benzollal extraháljuk. Az egyesített benzolos frakciókat II-III aktivitású alumínium-oxidon szűrjük és 100 ml metilén-dikloriddal mossuk. Az oldószerrel lepárolva 3-metoxi-17-(2-metoxi-3-oxazolin-4-il)-19-norpregna-1,3,5(10),16-tetraént kapunk olaj alakjában. Ezt az oxazolinil-vegyületet további feldolgozás nélkül hidrolizáljuk, úgy, hogy 15 ml tetrahydrofurán és 5 ml 8%-os kénsav keverékében feloldjuk. Az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd a tetrahydrofuránt vákuumban 20°C-on lepároljuk. A visszamaradó szilárd anyagot kiszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. A kitermelés 300 mg (92%), az olvadáspont 120–142°C. A terméket éter és 40–60°C forráspontú petroléter 1:4 arányú keverékéből kétszer átkristályosítjuk, így a termék olvadáspontja 144–146°C. $[\alpha]^{20}_D = +81^\circ$ (c = 1,00, kloroform). IR spektrum (nujolban): 3550 (–OH), 1670 ($\text{C}=\text{O}$), 1620 ($\text{C}=\text{C}$), 1590 (Ar) cm^{-1} .

¹HMMR spektrum (CDCl_3) δ : 0,9–3,6 (m), 0,95 (s), 3,71 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 6,53, 6,65, 6,71, 7,02, 7,12 (m, 4H).

Elemanalízis a $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (326,44) képletre: számított: C = 77,27, H = 8,03%.

talált: C = 77,1, H = 8,1%.

3. példa

21-Hidroxi-pregna-1,4,16-trién-3,20-dion

461 mg (1,0 mmól) 17-[izociano-(p-metil-fenil-szulfonil)-metilén]-androszta-1,4-dién-

-3-ont a 2. példában leírtak szerint hidrox-acetil-vegyületté alakítunk, azzal az eltéréssel, hogy az első műveletnél a benzolos oldatot 0,5 órán át keverjük. A kitermelés 83%. Olvadáspont 155–168°C. A terméket éterből kétszer kristályosítjuk, így a termék olvadáspontja 162–174°C. $[\alpha]^{20} = +92,5^\circ$ ($c = 1,00$ kloroform).

IR spektrum (nujolban): 3500 (-OH), 1665

($\text{C}=\text{O}$), 1630, 1610, 1590 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} .

^1HMR spektrum (CDCl_3) δ : 0,8–2,7 (m), 1,00 (s), 1,25 (s), 3,25 (széles, 1H), 4,40 (s, 2H), 5,95–6,10 (m, 2H), 6,21, 6,23, (d, 1H), 6,6–6,7 (m, 1H).

Elemanalízis a $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (326,439) képletre: számított: C = 77,27, H = 8,03%,

talált: C = 76,7, H = 8,1%.

A kísérletet megismételtük azonos körülmények között, azzal az eltéréssel, hogy az első műveletben a fázis-transzfer-reakció keverési ideje más volt. 1 óra keverés 70%-os kitermelést, 2 óra keverés 52%-os kitermelést eredményezett.

4. példa

21-Hidroxi-pregna-4,9(11),16-triën-3,20-dion

475 mg (1,0 mmól) 3-metoxi-17-[izociano-(p-metil-fenil-szulfonil)-metilén]-androszta-3,5,9(11)-triënt a 2. példában leírtak szerint hidrox-acetil-vegyületté alakítunk. A kitermelés 300 mg (93%). Olvadáspont 180–193°C. A terméket metilén-diklorid-éter 2:7 arányú keverékéből kétszer átkristályosítva annak olvadáspontja 205–208°C.

$[\alpha]^{20} = +204^\circ$ ($c = 1,00$, kloroform).

IR spektrum (nujolban): 3510 (-OH), 1675 ($\text{C}=\text{O}$), 1620, 1595 ($\text{C}=\text{C}$), 1100 cm^{-1} .

^1HMR spektrum (CDCl_3) δ : 0,7–3,3 (m), 0,90 (s), 1,37 (s), 3,06 (s), 4,38 (s, 2H), 5,30–5,60 (m, 2H), 5,27 (s), 6,55–5,80 (m, 1H).

Irodalom: J. Am. Chem. Soc. 77, 1028 (1955); olvadáspont 204–209°C és 215–218°C, $[\alpha]^{20} = +194^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

5. példa

11 β ,21-dihidroxi-pregna-4,16-diën-3,20-dion

493 mg (1,0 mmól) 3-metoxi-17-[izociano-(p-metil-fenil-szulfonil)-metilén]-11 β -hidrox-androszta-3,5-diënt a 2. példában leírt módon hidrox-acetil-vegyületté alakítunk, azzal az eltéréssel, hogy az első műveletben a keverési idő 3/4 óra. 233 mg (68%) nyers-terméket kapunk. Ezt a terméket acetone-éter 1:3 arányú keverékéből kristályosítva, az olvadáspont 148–153°C. $[\alpha]^{20} = +198^\circ$ ($c = 1,0$, kloroform).

IR spektrum (nujolban): 3500 (-OH), 1690 ($\text{C}=\text{O}$), 1655 (széles, $\text{C}=\text{C} + \text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

^1HMR spektrum (CDCl_3) δ : 0,75–2,9 (m), 1,25 (s), 1,46 (s), 3,0–3,7 (m, 2H), 4,37 (széles s, 3H), 5,57 (s, 1H), 6,48–6,72 (m, 1H).

Irodalom: J. Am. Chem. Soc. 77, 1028 (1955); olvadáspont 154–156°C, $[\alpha]^{20} = +200^\circ$ ($c = 0,47$, kloroform).

Megfigyeltük, hogy a kitermelés javítható, ha a terméket metilén-dikloriddal többször alaposan átmoszuk. A 3-metoxi-11 β -hidrox-17-(2-metoxi-3-oxazolin-4-il)-androszta-3,5,16-triën-köztitermék.

^1HMR spektruma (CDCl_3) δ : 0,7–2,9 (m), 1,23 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 4,25 (s, 1H), 4,61 (m, 2H), 5,00 (m, 2H), 6,13 (m, 1H), 6,40 (m, 1H).

6. példa

9 α -Fluor-11 β ,21-dihidroxi-pregna-4,16-diën-3,20-dion

3-Metoxi-9 α -fluor-11 β -hidrox-17-[izociano-(p-metil-fenil-szulfonil)-metilén]-androszta-3,5-diënt a 2. példában leírt módon hidrox-acetil-vegyületté alakítunk. A kitermelés 71%. Metilén-diklorid és petroléter (40–60°C forráspontú) 1:1 arányú keverékéből kristályosítva a termék olvadáspontja 175–186°C.

$[\alpha]^{20} = +165^\circ$ ($c = 0,9$, kloroform)

IR spektrum (nujolban): 3500 (-OH), 1670 cm^{-1} (széles, $\text{C}=\text{O}$).

^1HMR spektrum (CDCl_3) δ : 0,7–3,7 (m), 1,23 (s), 1,57 (s), 4,17 (széles s, 1H), 4,40 (s, 2H), 5,70 (s, 1H), 6,55–6,80 (m, 1H).

Irodalom: a 2 963 496 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti a vegyületet fizikai jellemzők megadása nélkül.

7. példa

21-Hidroxi-pregna-4,16-diën-3,11,20-trion

491 mg (1,0 mmól) 3-metoxi-17-[izociano-(p-metil-fenil-szulfonil)-metilén]-androszta-3,5-diën-11-ont hidrox-acetilvegyületté alakítunk a 2. példában leírt módon, azzal az eltéréssel, hogy az első műveletben a keverési idő 15 perc. A kitermelés 250 mg (73%). A terméket metilén-diklorid-éter keverékéből kristályosítjuk, így olvadáspontja 213–218°C.

$[\alpha]^{20} = +235^\circ$ ($c = 1,00$, kloroform).

IR spektrum (nujolban): 3420 (-OH), 1710, 1675 ($\text{C}=\text{O}$), 1625 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} .

^1HMR spektrum (CDCl_3) δ : 0,8–3,5 (m), 0,91 (s), 1,40 (s), 4,41, 4,48 (d, 2H), 5,68 (s, 1H), 6,64–6,83 (m, 1H).

Irodalom: J. Am. Chem. Soc. 77, 1028 (1955); olvadáspont 223–228°C.

$[\alpha]^{24} = +236^\circ$ ($c = 1$, kloroform).

8a. példa

1 α ,2 α -Metilén-6-klór-17-(2'-metoxi-3-oxazolin-4-il)-androszta-4,6,16-triën-3-on

218 mg (0,43 mmól) 1 α ,2 α -metilén-6-klór-17-[izociano-(p-metil-fenil-szulfonil)-metilén]-androszta-4,6-diën-3-ont 8,6 ml benzolban feloldunk. A benzolos oldathoz egymás után 0,17 ml 40%-os formalint, 0,17 ml metanol, 0,03 ml Triton B-t és 3,44 ml 50%-os vízes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 0,5 órán át keverjük. Ezután a két fázist szétválasztjuk és a vízes fázist 2 x 5 ml benzollal mossuk. Az egyesített benzolos fázisokat alumínium-oxidon szűrjük és metilén-dikloriddal mossuk.

A terméket továbbtisztítjuk kromatográfiásan, toluolt és növekvő mennyiségben acetont használva. 94 mg metoxi-oxazolin-vegyületet kapunk, olvadáspontja 164–167°C.

IR spektrum: 1655 ($\text{C}=\text{O}$), 1630 ($\text{C}=\text{N}$), 1060 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$) cm^{-1} .

^1HMR spektrum (CDCl_3) δ : 0,7–1,0 (m, ciklopropil), 1,096 (s, 3H), 1,261 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 4,65 (m, 2H), 6,15 (m, 2H), 6,22 (m, 1H).

8b. példa

1 α ,2 α -Metilén-6-klór-21-hidroxi-pregna-4,6,16-triën-3,20-dion

A 8a. példa szerint előállított 90 mg metoxi-oxazolinil-vegyületet 8 ml tetrahidrofuranban feloldunk, és az oldathoz 3 ml 2 n kénsavat adunk. A reakciókeveréket 16 órán át szobahőmérsékleten hagyjuk állni. Ekkor 540 mg (6 mmól) nátrium-hidrogén-karbonátot és egy kis vizet adunk a reakciókeverékhez, majd a tetrahidrofuránt lepároljuk. A visszamaradó szilárd anyagot kiszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. 57 mg hidroxi-acetil-vegyületet kapunk, olvadáspontja 175–178°C.

IR spektrum (kloroformban): 1648, 1665 ($\text{C}_3=\text{O}$ és $\text{C}_{20}=\text{O}$), 1588, 1608 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} .

^1HMR spektrum (CDCl_3) δ : 1,030 (s, 3H), 1,258 (s, 3H), 3,1 (s, széles, 1H), 4,47 (s, 2H), 6,18 (m, 2H), 6,77 (m, 1H).

9a. példa

3,3-Etilénditio-17-(2-metoxi-3-oxazolin-4-il)-androszta-4,16-diën

540 mg (1 mmól) 3,3-etilénditio-17-[izociano-(p-metil-fenil-szulfonil)-metilén]-androszt-4-ént 20 ml benzolban feloldunk. Ezután az oldathoz egymás után 0,4 ml 40%-os formalint, 0,4 ml metanolt, 0,4 ml Triton B-t és 8 ml 50%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet 20 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd vízzel hígítjuk és a benzolos fázist elválasztjuk. A vizes fázist 10 ml benzollal egyszer extraháljuk. Az egyesített benzolos oldatokat II-III aktivitású alumínium-oxidon szűrjük és metilén-dikloriddal mossuk. Az oldószert lepárolva 0,5 g oxazolinil-vegyületet kapunk.

^1HMR spektrum (CDCl_3) δ : 1,01 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 3,33 (m, 7H), 4,3–4,9 (m, 2H), 5,53 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,59 (t, 1H).

9b. példa

3,3-Etilénditio-21-hidroxi-pregna-4,16-diën-20-on

A 9a. példa szerint előállított 500 mg oxazolinil-vegyületet 10 ml tetrahidrofuran és 2,5 ml 8%-os kénsav keverékében feloldjuk. A reakciókeveréket 22 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd 10 ml vizet adunk hozzá és a tetrahidrofuránt csökkentett nyomáson eltávolítjuk. 280 mg hidroxi-acetil-vegyületet

kapunk, olvadáspontja barnulás közben 206–210°C.

IR spektrum (kloroformban): 3475 ($-\text{OH}$), 1665 ($\text{C}=\text{O}$), 1586 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} .

^1HMR spektrum (CDCl_3) δ : 0,95 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 3,32 (s, 4H), 4,46 (s, 2H), 5,50 (s, 1H), 6,76 (t, 1H).

10a. példa

3,3-Etiléndioxi-17-(2'-metoxi-3-oxazolin-4-il)-androszta-5,16-diën

507 mg (1 mmól) 3,3-etiléndioxi-17-[izociano-(p-metil-fenil-szulfonil)-metilén]-androszt-5-ént 20 ml benzolban feloldunk. Az oldathoz 0,4 ml 40%-os formalint, 0,4 ml metanolt, 0,06 ml Triton B-t és 8 ml 50%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet 0,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a vizes fázist elválasztjuk és benzollal kétszer mossuk. Az egyesített benzolos fázisokat II-III aktivitású, 3,5 cm rétegvastagságú alumínium-oxidon szűrjük és metilén-dikloriddal mossuk. Az oldószert lepárolva 296 mg (72%) oxazolinil-vegyületet kapunk fehér szilárd anyag alakjában. Olvadáspont: 154–157°C.

IR spektrum (kloroformban): 1623 ($\text{C}=\text{N}$), 1093 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$) cm^{-1} .

^1HMR spektrum (CDCl_3) δ : 1,017 (s, 3H), 1,077 (s, 3H), 3,29, 3,39 (2xs, 6H), 3,92 (s, 4H), 4,66 (m, 2H), 5,35 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 6,54 (t, 1H).

10b. példa

21-Hidroxi-pregna-4,16-diën-3,20-dion

A 10a. példa szerint előállított 222 mg oxazolinil-vegyületet 15 ml tetrahidrofuranban feloldunk, majd az oldathoz 4,5 ml 2 n kénsavat adunk. Az oldatot 16 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A tetrahidrofuránt lepároljuk, és a visszamaradó szilárd anyagot vízzel mossuk. A terméket csökkentett nyomáson szárítjuk, így 178 mg anyagot kapunk. A hidrolízis azonban nem volt tökéletes, ezért az előbbi reakciót tetrahidrofuranos 4 n kénsavval megismételjük, így 162 mg (92%) tiszta hidroxi-acetil-vegyületet kapunk.

A vegyületet IR és MMR spektrumai az 1b. példa szerinti termék spektrumaival azonosak.

11a. példa

3 β -(2'-tetrahidropiranil-oxi)-17-(2-metoxi-3-oxazolin-4-il)-androszta-5,16-diën

570 mg (1,04 mmól) 3-(2' β -tetrahidropiranil-oxi)-17-[izociano-(p-metil-fenil-szulfonil)-metilén]-androszt-5-ént 21 ml benzolban feloldunk, és az oldathoz 0,42 ml formalint, 0,42 ml metanolt, 0,062 ml Triton B-t és 8,3 ml 50%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten 25 percig keverjük. A benzolos fázist elválasztjuk és a vizes fázist 2x5 ml benzollal mossuk.

Az egyesített benzolos oldatokat II-III aktivitású alumínium-oxidon szűrjük és 100 ml metilén-dikloriddal mossuk. Az oldószert lepárolva 330 mg oxazolinil-vegyületet kapunk.

IR spektrum (kloroformban): 1623 ($\text{C}=\text{N}^-$),

1055, 1025 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$) cm^{-1} .

$^1\text{HMMR}$ spektrum (CDCl_3) δ : 1,017 (s, 3H), 5,30 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 6,48 (m, 1H).

11b. példa

3 β ,21-dihidroxi-pregna-5,16-dién-20-on

A 11a. példa szerint előállított 152 mg (0,27 mmól) oxazolinil-vegyületet 12 ml tetrahidrofuranban feloldunk, majd 3,5 ml 4 n kénsavat adunk az oldathoz. A reakcióelegyet 20 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd 1,359 g (16 mmól) nátrium-hidrogén-karbonátot és 25 ml vizet adunk hozzá. A tetrahidrofuránt lepároljuk, a visszamaradó szilárd anyagot kiszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. A terméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, toluol-aceton 9:1 arányú keverékét használva. 64 mg tiszta hidroxi-acetil-vegyületet kapunk. Olvadáspontja 194–197°C (187°C-on barnul).

IR spektrum (kloroformban): 3610, 3470 ($-\text{OH}$), 1666 ($\text{C}=\text{O}$), 1585 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} .

$^1\text{HMMR}$ spektrum (CDCl_3) δ : 0,96 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 3,18 (s, 1H), 3,35 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 5,24 (m, 1H), 6,74 (C_{16}H).

12a. példa

3-Metoxi-11 α -hidroxi-17-(2'-metoxi-3-oxazolin-4-il)-androszta-3,5,16-trién

496 mg (1 mmól) 3-metoxi-11 α -hidroxi-17-[izociano-(p-metil-fenil-szulfonil)-metilén]-androszta-3,5-dién 20 ml toluollal készített oldathoz 300 mg (10 mmól) paraformaldehidet, 0,8 ml metanolt, 25 mg benzil-trietil-ammónium-kloridot és 8 ml 50%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet 25 percig erősen keverjük, majd toluállal extraháljuk, II-III aktivitású alumínium-oxidon szűrjük, metilén-dikloriddal mossuk és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Így 196 mg oxazolinil-vegyületet kapunk.

IR spektrum (kloroformban): 1653, 1623 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}^-$) cm^{-1} .

$^1\text{HMMR}$ spektrum (CDCl_3) δ : 1,048 (s, 3H), 1,174 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 4,20 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 5,14 (s, 1H), 5,76 (m, 1H), 6,32 (t, 1H), 6,57 (m, 1H).

12b. példa

11 α ,21-dihidroxi-pregna-4,16-dién-3,20-dion

A 12a. példa szerint előállított 98 mg oxazolinil-vegyületet feloldjuk 5 ml tetrahidrofuranban, és az oldathoz 1,25 ml 4 n kénsavat adunk. A reakcióelegyet 20 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd 5 ml vizet adunk hozzá. A tetrahidrofuránt lepároljuk, és a

visszamaradó anyagot kiszűrjük. A kitermelés 69 mg.

IR spektrum (kloroformban): 3598 ($-\text{OH}$), 3470 ($-\text{OH}$), 1660 ($\text{C}=\text{O}$), 1615, 1589 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} .

$^1\text{HMMR}$ spektrum (CDCl_3) δ : 0,996 (s, 3H), 1,271 (s, 3H), 4,20 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 5,77 (s, 1H), 6,80 (t, 1H).

13a. példa

3-Metoxi-6-klór-17-(2-metoxi-3-oxazolin-4-il)-androszta-3,5,16-trién

1 g 3-metoxi-6-klór-17-[izociano-(p-metil-fenil-szulfonil)-metilén]-androszta-3,5-dién 50 ml toluolban feloldunk, és az oldathoz 1 ml metanolt, 1 ml 40%-os formalint, 75 mg benzil-trietil-ammónium-kloridot és 20 ml 50%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet 1,5 órán át szobahőmérsékleten erősen keverjük, majd toluállal extraháljuk, II-III aktivitású alumínium-oxidon szűrjük, metilén-dikloriddal mossuk és a szűrletet bepároljuk. A kitermelés 0,49 g.

IR spektrum (kloroformban): 1643, 1619

($\text{C}=\text{C}+\text{N}=\text{C}$) cm^{-1} .

$^1\text{HMMR}$ spektrum (CDCl_3) δ : 1,047 (s, 6H), 3,36 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,71 (m, 2H), 5,67 (s, 1H), 6,32 (t, 1H), 6,58 (t, 1H).

13b. példa

3-Metoxi-6-klór-21-hidroxi-pregna-3,5,16-tri-én-20-on

A 13a. példa szerint előállított 400 mg oxazolinil-vegyületet 20 ml tetrahidrofuranban feloldjuk, majd 5 ml 4 n kénsavat adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten 18 órán át állni hagyjuk, majd 20 ml vizet adunk hozzá. A tetrahidrofuránt lepároljuk, és a visszamaradó anyagot metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A terméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, oldószerként toluolt használva. Így 120 mg tiszta hidroxi-acetil-vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 158–160°C.

IR spektrum (kloroformban): 3471 ($-\text{OH}$), 1670 ($\text{C}=\text{O}$), 1645, 1620, 1588 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} .

$^1\text{HMMR}$ spektrum (CDCl_3) δ : 0,983 (s, 3H), 1,044 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 5,66 (s, 1H), 6,78 (t, 1H).

14a. példa

3 β -(Metoxi-metoxi)-17-(2'-metoxi-3-oxazolin-4-il)-androszta-5,16-dién

509 mg (1 mmól) 3 β -(metoxi-metoxi)-17-[izociano-(p-metil-fenil-szulfonil)-metilén]-androszt-5-ént a 13a. példában leírt módon oxazolinil-vegyülettől alakítunk, azzal az eltéréssel, hogy az elegyet 35 percig keverjük. A kitermelés 193 mg.

$^1\text{HMMR}$ spektrum (CDCl_3) δ : 0,99 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 3,33 (s, 7H), 4,65 (m, 4H), 5,35 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,53 (m, 1H).

14b. példa

3β-(Metoxi-metoxi)-21-hidroxi-pregna-5,16-di-én-20-on

A 14a. példa szerint előállított 103 mg oxazolinil-vegyületet 6 ml tetrahidrofuránban feloldjuk, és az oldathoz 1,5 ml 2 n kénsavat adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 48 órán át állni hagyjuk, majd 15 ml vizet adunk hozzá. A tetrahidrofuránt vákuumban lepároljuk, a kivált csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. A kitermelés 37 mg ¹HMMR spektrum (CDCl₃) δ: 0,95 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 3,34 (s, 4H), 4,42 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 5,35 (m, 1H), 6,71 (m, 1H).

15a. példa

17-(2'-Metoxi-3-oxazolin-4-il)-androszta-4,16-dién-3-on

200 mg 17-[izociano-(p-metil-fenil-szulfonil)-metilén]-androszt-4-én-3-ont metoxi-oxazolinil-vegyületté alakítunk az 1a. példában leírt módon, azzal az eltéréssel, hogy a reakcióelegyet 20 percig keverjük. A kitermelés 120 mg.

¹HMMR spektrum (CDCl₃) δ: 0,99 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 4,64 (m, 2H), 5,68 (s, 1H), 6,23 (m, 1H), 6,49 (m, 1H).

15b. példa

21-Hidroxi-pregna-4,16-dién-3,20-dion

A 15a. példa szerint előállított 120 mg oxazolinil-vegyületet a 14b. példában leírt módon hidroxi-acetil-vegyületté alakítjuk. A kitermelés 37 mg.

A termék IR és MMR spektrumai az 1b. és 10b. példák szerint előállított vegyületekkel azonosak.

16. példa

21-Hidroxi-19-norpregna-4,16-dién-3,20-dion

351 mg 3-metoxi-17-[izociano-(p-metil-fenil-szulfonil)-metilén]-19-norandroszta-3,5-diént 15 ml toluolban feloldunk, és az oldathoz 0,3 ml 40%-os formalint, 0,3 ml metanolt, 22 mg benzil-trietil-ammónium-kloridot és 6 ml 50%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 65 percig keverjük, majd toluollal extraháljuk, II-III aktivitású alumínium-oxidon szűrjük, metilén-dikloriddal mossuk és a szűrletet vákuumban bepároljuk. 112 mg 3-metoxi-17-(2-metoxi-3-oxazolin-4'-il)-19-norandroszta-3,5,16-triént kapunk. Az oxazolinil-vegyületet további feldolgozás nélkül hidrolizáljuk, úgy, hogy 8 ml tetrahidrofuránban feloldjuk és 2 ml kénsavat adunk az oldathoz. Az elegyet szobahőmérsékleten 17 órán át keverjük, majd 20 ml vizet adunk hozzá. A tetrahidrofuránt vákuumban lepároljuk, a kivált csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. A kitermelés 58 mg.

IR spektrum (kloroformban): 3475 (ν-OH), 1666 (ν=C=O), 1619, 1588 (ν=C=C) cm⁻¹.
¹HMMR spektrum (CDCl₃) δ: 1,02 (s, 3H), 3,24 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 5,87 (s, 1H), 6,78 (t, 1H).

8

17. példa

1α-Metil-3-metoxi-17-(2-metoxi-3-oxazolin-4-il)-androszta-3,5,16-trién

Az oxazolinil-vegyületet a 9a. példában leírt módon állítjuk elő 982 mg (2 mmól) 1α-metil-3-metoxi-17-[izociano-(p-metil-fenil-szulfonil)-metilén]-androszta-3,5-diénből kiindulva. A kitermelés 653 mg (83%).

IR spektrum (kloroformban): 1628 (ν=C=N-), 1057 (ν-CO-C-) cm⁻¹.

¹HMMR spektrum (CDCl₃) δ: 0,78 (d, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 4,65 (m, 2H), 5,06 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 6,52 (m, 1H).

A cím szerinti vegyület a 9b. példában leírtakkal azonos módon 1α-metil-21-hidroxi-pregna-4,16-dién-3,20-dionná hidrolizálható.

18. példa

3-Metoxi-17-(2'-metoxi-3-oxazolin-4-il)-androszta-3,5,16-trién

A cím szerinti vegyületet a 2. példában leírt eljárással állítjuk elő többféle 3-metoxi-17-[izociano-(alkil- vagy aril-szulfonil)-metilén]-androszta-3,5-dién-vegyületből, amelyeknél a szulfonilcsoporthoz különböző R-csoportok kapcsolódnak. Így a következő eredményeket kapjuk:

R = -C ₆ H ₄ CH ₃	kitermelés = 92%
-C ₆ H ₄ -OCH ₃	82%
-C ₆ H ₄ -p-Cl	97%
-n-(CH ₂) ₉ CH ₃	86%
-terc-C ₄ H ₉	6%
-CH ₃	90%

19. példa

3-Metoxi-17-(2'-alliloxi-3-oxazolin-4-il)-androszta-3,5,16-trién

A cím szerinti vegyületet a 2. példában leírt eljárással állítjuk elő 477 mg α,β-telitlen-izocianidből kiindulva és metanol helyett 0,5 ml (7 mmól) allilalkoholt használva. A kitermelés 350 mg (86%).

IR spektrum (nujolban): 1655, 1630 cm⁻¹.
¹HMMR spektrum (CDCl₃) δ: 0,8—2,8 (m), 1,0 (s, 6H), 3,5 (s, 3H), 3,98, 4,18 (d, 2H), 4,5—4,7 (m, 2H), 3,9—4,4 (m, 4H), 4,5—6,05 (m, 1H), 6,05—6,3 (m, 1H), 6,3—6,6 (m, 1H).

Ugyanígy állítjuk elő a 3-metoxi-17-(2'-benziloxi-3-oxazolin-4-il)-androszta-3,5,16-triént, de allilalkohol helyett 1 ml (10 mmól) benzilalkoholt használva. A kitermelés 52%, az olvadáspont 115—125°C.

IR spektrum (nujolban): 1630 (ν=N=C) cm⁻¹.
¹HMMR spektrum (CDCl₃) δ: 0,8—2,8 (m), 1,06 (s), 3,58 (s, 3H), 4,55—4,9 (m, 4H), 4,65 (s), 5,1—5,4 (m, 2H), 6,15—6,45 (m, 1H), 7,34 (s, 5H).

Exakt tömeg 459,276 (számított: 459,277).

20. példa

3-Metoxi-17-[2'-(metoxi-metoxi)-3-oxazolin-4-il]-androszta-3,5,16-trién

239 mg (0,5 mmól) 3-metoxi-17-[izociano-(p-metil-fenil-szulfonil)-metilén]-androszta-

-3,5-diént 7,5 ml benzolban feloldunk. Az oldathoz 100 mg (2,5 mmól) nátrium-hidroxidot, 0,10 ml (0,5 mmól) 15-korona-5-öt, 150 mg (5 mmól) paraformaldehidet és 0,2 ml metanolt adunk. Az elegyet 3,5 órán át keverjük, és a cím szerinti vegyületet a reakciókeverékből a szokásos módon izoláljuk. A kitermelés 96%.

IR spektrum (nujolban): 1625 cm^{-1} .

^1HMR spektrum (CDCl_3) δ : 0,9–2,8 (m), 1,82 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 4,6–5,05 (m, 4H), 5,1–5,4 (m, 2H), 6,2–6,4 (m, 1H), 6,6–6,9 (m, 1H).

Metiléndiklorid-metanol keverékéből kristályosítva a termék olvadáspontja 145–165°C. Elemanalízis a $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_4$ (413,563) képletre: számított: C = 72,61, H = 8,53, N = 3,39%, talált: C = 72,3, H = 8,7, N = 3,4%. Megjegyzés: metoxi-metanol képződik valószínűleg 1 molekula formaldehid és 1 molekula metanol reakciója útján.

21a. példa

3-Izobutoxi-17-(2-metoxi-3-oxazolin-4-il)-androszta-3,5-dién

520 mg (1 mmól) 3-izobutoxi-17-[izociano-(p-metil-fenil-szulfonil)-metilén]-androszta-3,5-diént a 13a. példában leírtak szerint metoxi-oxazolinil-vegyületté alakítunk, azzal az eltéréssel, hogy fázis-transzfer-katalizátorként tetrabutil-ammonium-tetrafluoroborátot alkalmazunk. A kitermelés 240 mg.

^1HMR spektrum (CDCl_3) δ : 0,95 ppm (d, 6H), 1,046 (s, 6H), 3,34 (s, 3H), 3,47 (d, 2H), 4,70 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 5,18 (t, 1H), 6,30 (t, 1H), 6,57 (t, 1H).

21b. példa

21-Hidroxi-pregna-4,16-dién-3,20-dion

192 mg oxazolinil-vegyületet az 1b. példában leírt módon hidroxi-acetil-vegyületté alakítunk. A kitermelés 119 mg (73%).

A termék IR spektruma az 1b. példa szerinti termék IR spektrumával azonos.

22a. példa

3-Metoxi-9 α -hidroxi-17-(2-metoxi-3-oxazolin-4-il)-androszta-3,5,16-trién

494 mg (1 mmól) 3-metoxi-9 α -hidroxi-17-[izociano-(p-metil-fenil-szulfonil)-metilén]-androszta-3,5-diént a 13a. példában leírtak szerint metoxi-oxazolinil-vegyületté alakítunk. A kitermelés 170 mg.

^1HMR spektrum (CDCl_3) δ : 1,045 ppm (s, 3H), 1,146 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 4,70 (m, 2H), 5,17 (s, 1H), 5,31 (t, 1H), 6,30 (t, 1H), 6,57 (d, 1H).

22b. példa

9 α ,21-Dihidroxi-pregna-4,16-dién-3,20-dion

A 22a. példa szerint előállított 97 mg oxazolinil-vegyületet 6 ml tetrahydrofurán és 1,5 ml 2 n kénsav keverékében feloldunk. A reakcióelegyet 22 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd 10 ml vizet adunk hozzá és a tetrahydrofuránt csökkentett nyo-

máson lepároljuk. Így 34 mg hidroxi-acetil-vegyületet kapunk.

IR spektrum (kálium-bromidban): 3400 ($-\text{OH}$) 1664 ($\text{C}=\text{O}$, 2x), 1612, 1579 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} .

^1HMR spektrum (CDCl_3) δ : 0,992 (s, 3H), 1,369 (s, 3H), 2,95 (széles s, $-\text{OH}$), 3,58 (széles s, $-\text{OH}$), 4,40–4,54 (AB, 2H), 5,81 (s, 1H), 6,81 (t, 1H).

23. példa

21-Hidroxi-pregna-4,16-dién-3,20-dion

25 ml száraz tetrahydrofuránhoz 840 mg (7,5 mmól) kálium-terc-butoxidot adunk, és az így kapott szuszpenziót -70°C -ra lehűtjük. Ezután a szuszpenzióhoz 10 ml tetrahydrofuránban oldott 1,17 g (6 mmól) tozil-MIC-(p-metil-fenil-szulfonil)-metil-izocianid-t adunk. Az elegyet 10 percig keverjük -70°C -on, majd 15 ml tetrahydrofuránban oldott 1,5 g (5 mmól) 3-metoxi-androszta-3,5-dién-17-ont adunk hozzá. A reakcióelegyet -40 és -30°C közötti hőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd -35°C -on 0,64 g (7,5 mmól) foszforsavat adunk hozzá. Az elegyet 10 percig keverjük, majd -35°C -on 7,5 ml (54 mmól) trietilamint és 1 ml (11 mmól) foszfor-oxi-trikloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet 1 órán át 0°C -on keverjük és 2 ml 36%-os formalint, 2 ml metanolt és 7 g porított kálium-hidroxidot adunk hozzá. Az elegyet még 20 percig keverjük, majd megszűrjük, 20 ml 4 n kénsavat és 10 ml tetrahydrofuránt adunk hozzá, 20 órán át keverjük és a tetrahydrofuránt vákuumban lepároljuk. A kristályokat szárazra szivatjuk, vízzel mossuk és szárítjuk. A kitermelés 1,22 g (74%) cím szerinti vegyület, amely a 15b. példa szerint előállított vegyülettel azonos.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű 21-hidroxi-20-oxo-delta¹⁶-szteroidok — a képletben az A és B, illetve C gyűrű az (a), (b) vagy (c) részképletű csoportokban szereplő helyettesítőket és kötéseket tartalmazhatja; az (a) részképletben

R_2 1–4 szénatomos alkoxicsoport;

a (b) és (c) részképletben

R_1 hidrogénatom vagy metilcsoport;

a (b) részképletben a szaggatott vonalak adott esetben jelenlévő legfeljebb egy kettős-kötést képviselnek,

R_3 oxocsoport vagy 1–4 szénatomos alkilénditiocsoport,

R_4 hidrogénatom, vagy delta^{4,6}-vegyületek esetében halogénatom, mimellett az utóbbi esetben az 1 α ,2 α -helyzetben adott esetben metilén-csoport lehet,

R_5 hidrogén- vagy halogénatom vagy hidroxilcsoport,

R_6 oxocsoport, alfa- vagy béta-hidroxil-csoport egy hidrogénatommal vagy két hidrogénatom, vagy Δ^9 -vegyületek esetében egy hidrogénatom

R₇ hidrogénatom;
a (c) részképletben a szagztatott vonal
adott esetben jelenlévő kettőskötés;

R₈ hidroxilcsoport, vagy (1—4 szénato-
mos)alkoxi-(1—4 szénatomos)alkoxi-
csoport mellett R₉ hidrogénatom
és a szagztatott vonal helyén nincs
további kötés, vagy

R₈ 1—4 szénatomos alkoxics csoport és
R₉ halogénatom, mellett a vegyületek

$\Delta^{3,5}$ - azzal jellemezve, hogy egy (II) általá-
nos képletű 17- [izociano-(alkil- vagy aril-szul-
fonil)-metilén]-szteroidot — a képletben az
A és B, illetve C gyűrű az (a), (c), (d) vagy
(e) részképletű csoportokban szereplő helyet-
tesítőket és kötések tartalmazhatja;

az (a) részképlet a fent meghatározott;
a (c), (d) és (e) részképletben R₁ a fenti;
a (c) részképlet a fent meghatározott, de a
3-helyzetben a hidroxilcsoport védett, elő-
nyösen tetrahidropiranyiloxics csoporttal, to-
vábbá 3,3-helyzetű 1—4 szénatomos alkil-
léndioxi-csoportot is tartalmazhat;

a (d) részképletben a szagztatott vonalak
adott esetben jelenlévő legfeljebb egy ket-
tőskötést képviselnek,

R₁₀ oxocsoportot vagy 1—4 szénatomos
alkilénditiocsoportot

R₁₁ hidrogénatomot, vagy delta^{4,6}-vegyü-
letek esetében halogénatomot jelent,
mely utóbbi esetben az 1alfa,2alfa-
helyzetben adott esetben metilén-cso-
port lehet;

az (e) részképletben

R₁₂ 1—4 szénatomos alkoxics csoport;

R₁₃ és R₁₄ hidrogén- vagy halogénatom,
R₁₄ hidroxilcsoport is lehet,
a C gyűrűben a szagztatott vonal
adott esetben jelenlévő legfeljebb
egy kettőskötés,

R₁₅ oxocsoport, alfa- vagy béta-hidroxil-
csoport egy hidrogénatommal vagy
két hidrogénatom, vagy Δ^9 -vegyüle-
tek esetében egy hidrogénatom

R₁₆ hidrogénatom,

R 1—12 szénatomos alkilcsoport vagy
adott esetben halogénatommal, 1—4
szénatomos alkilcsoporttal vagy
1—4 szénatomos alkoxics csoporttal
szubsztituált fenilcsoport —

formaldehiddel és egy adott esetben 1—4 szén-
atomos alkoxics csoporttal szubsztituált 1—4

szénatomos alkanollal, benzilalkohollal vagy
2—4 szénatomos alkenil-alkohollal reagálta-
tunk, majd a kapott (III) általános képletű
17-oxazolinil-szteroidot — az A és B, illetve
a C gyűrű a (II) általános képletnél megha-
tározott (a), (c), (d) vagy (e) részképletű
csoport, R₁₇ adott esetben 1—4 szénatomos
alkoxics csoporttal szubsztituált 1—4 szénato-
mos alkilcsoport, benzilcsoport vagy 2—4
szénatomos alkenilcsoport — hidrolizáljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal
jellemezve, hogy a II általános képletű izo-
ciano-vegyület és a formaldehid és alkohol
reakcióját bázisos körülmények között vé-
gezzük.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás azzal
jellemezve, hogy a reakciót iners szerves oldó-
szerben végezzük, bázisként fém-hidroxidot,
fém-alkoholátot vagy egy kvaterner ammó-
nium- vagy foszfónium-hidroxidot alkal-
mazva.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás azzal
jellemezve, hogy a reakciókeverékhez katali-
zátort adunk, kvaterner ammónium- vagy
foszfóniumsó vagy koronaéter formájában.

5. A 2. igénypont szerinti eljárás azzal
jellemezve, hogy a reakciót fázis-transzfer-kö-
rülmények között végezzük.

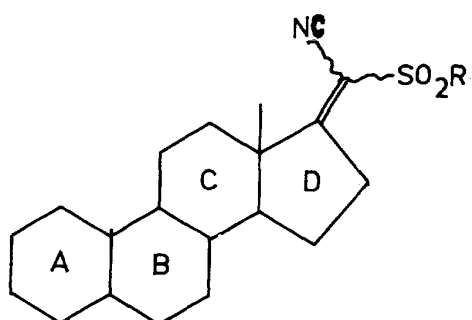
6. Az 1—5. igénypontok bármelyike sze-
rinti eljárás azzal jellemezve, hogy a formalde-
hidet vizes oldata vagy paraformaldehid alak-
jában alkalmazzuk.

7. Az 1—6. igénypontok bármelyike sze-
rinti eljárás azzal jellemezve, hogy alkoholként
1—4 szénatomos alkanolt alkalmazunk.

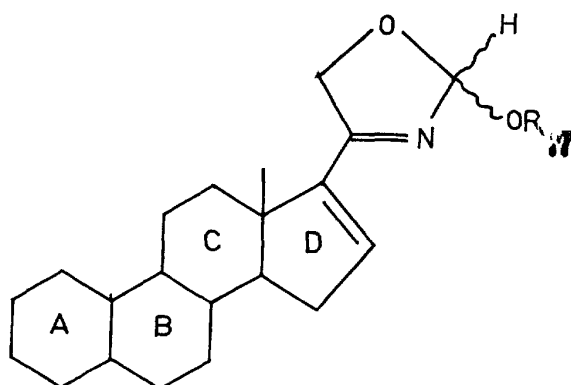
8. A 7. igénypont szerinti eljárás azzal
jellemezve, hogy alkoholként metanolt vagy
etanolt alkalmazunk.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal
jellemezve, hogy a hidrolízist szerves oldószer-
ben, savas vizes oldattal végezzük.

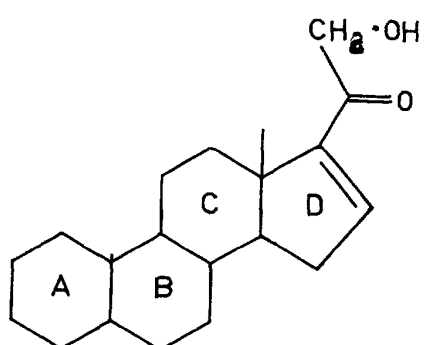
10. Eljárás az (I) általános képletű 21-hidr-
oxi-20-oxo-delta¹⁶-szteroidok — a képletben
az A és B, illetve a C gyűrű az 1. igénypontban
meghatározott (a), (b) és (c) részképletű
csoportokban megnevezett helyettesítőket és
kötéseket tartalmazza — előállítására, azzal
jellemezve, hogy egy (III) általános képletű
17-oxazolinil-szteroidot — az A és B, illetve
C gyűrű az 1. igénypontban meghatározott
(a), (c), (d) vagy (e) részképletű csoport
és R₁₇ az 1. igénypontban meghatározott —
hidrolizálunk.



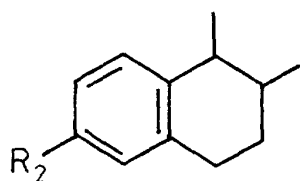
(II)



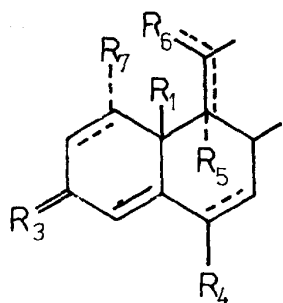
(III)



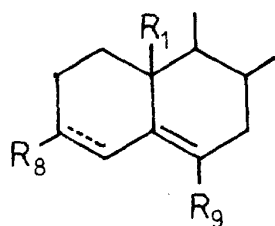
(I)



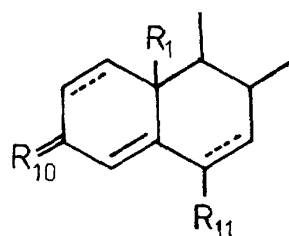
(a)



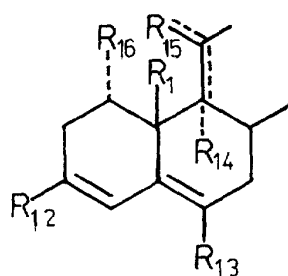
(b)



(c)



(d)



(e)

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 1632. Nyomdaipari vállalat, Ungvár