

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

270 300

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴
C 07 J 1/00
C 07 J 9/00

(21) PV 7093-88.G

(22) Přihlášeno 27 10 88

(40) Zveřejněno 12 09 89

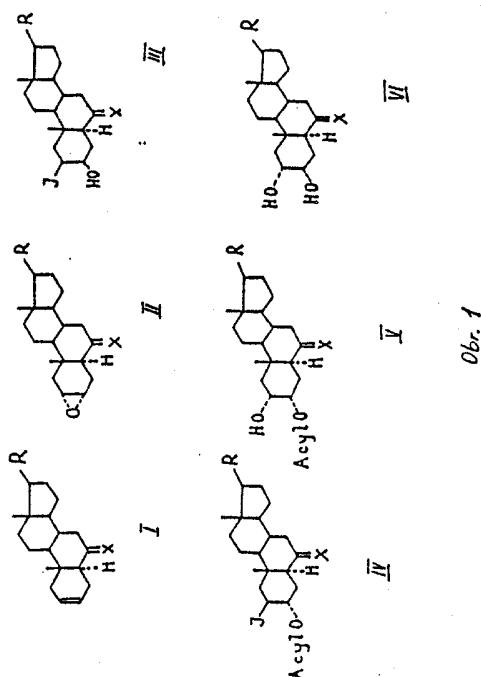
(45) Vydáno 12 03 91

(75) Autor vynálezu ČERNÝ VÁCLAV ing. RNDr. DrSc., PRAHA

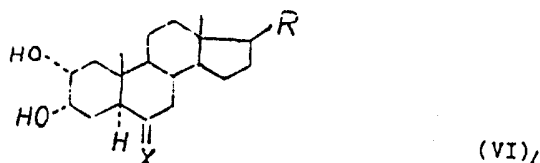
(54)

Způsob výroby derivátů 2 α , 3 α -dihydroxy-5 α -steroidů

(57) Řešení se týká přípravy 2 α , 3 α -dihydroxy-5 α -steroidů z 2,3-nenasycených 5 α -steroidů; přičemž se odstraní nutnost použít jedovatého a drahého OsO₄, který byl dosud nutný pro přípravu látek tohoto typu. Jedná se o látky mající všestranné použití v chemii steroidů zejména jako obdoby brassinosteroidů, použitelné jako regulátory růstu rostlin. Východní steroidní 2,3-olefin I se převede působením perkyse-liny na 2 α , 3 α -epoxid II, který působení kyseliny jodovodíkové poskytne 2 β -jod-3 α -hydroxyderivát III. Ten se acy-luje a reakcí s perkyse-linou se nahradí atom jodu 2 α -hydroxylovou skupinou. Zmý-delnění poskytne žádaný 2 α , 3 α -dihydroxy-5 α -steroid VI. Postup nevyžaduje čištění meziproduktů a poskytuje výtěžky vyšší nebo srovnatelné s metodou za použití OsO₄.



Vynález se týká způsobu výroby derivátů 2 α , 3 α -dihydroxy-5 α -steroidů obecného vzorce VI

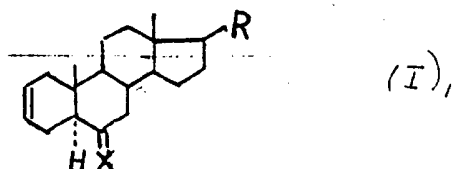


kde X je O nebo 2 H a R je H, nebo alkyl s počtem uhlíků 2 až 10, z 2,3-nenasycených 5 α -steroidních sloučenin.

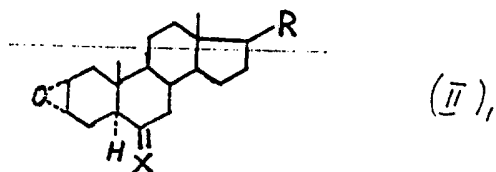
Tyto látky mají mnohostranné použití ve steroidní chemii, dále jako regulátory růstu rostlin (brassinosteroidy a jejich analogy) či meziprodukty pro jejich přípravu. Tak např. látka XIII má význačnou růstovou aktivitu (Kohout L., Velgová H., Strnad M., Kamínek M.: Coll. Czech. Chem. Commun. 52, 476 (1987)).

2 α , 3 α -diolové seskupení je charakteristickým rysem brassinosteroidů a je podstatné pro jejich účinek růstových regulátorů. Prakticky použitelné zavedení tohoto seskupení bylo doposud omezeno na adici oxidu osmičelého na 2,3-nenasycené 5 α -steroidy (Kohout L. Chem. listy 78, 1129 (1984)). Výchozí nenasycené sloučeniny jsou snadno dostupné, avšak použití oxidu osmičelého má zásadní nevýhody: činidlo je velmi drahé a mimořádně toxické. Zvláště pro použití v technickém měřítku je tedy nevhodné. Naproti tomu postup podle vynálezu umožňuje se tomuto činidlu vyhnout za zachování zcela srovnatelných vý-
těžků.

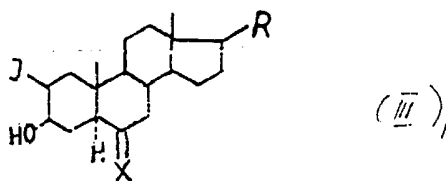
Výše uvedené nedostatky odstraňuje způsob výroby 2 α , 3 α -dihydroxy-5 α -steroidů podle vynálezu, jehož podstatou je, že na 2,3-nenasycených 5 α -steroid vzorce I



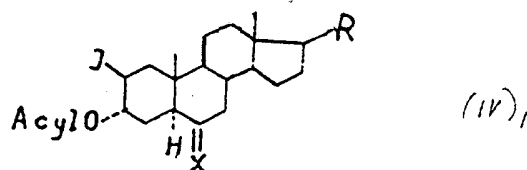
kde R a X mají výše uvedený význam,
se působí peroxykyselinou za vzniku 2 α , 3 α -epoxidu vzorce II



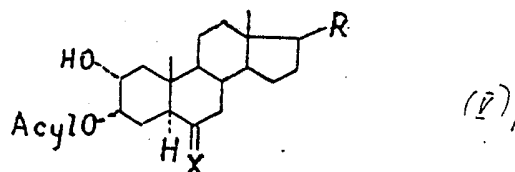
kde R a X mají výše uvedený význam;
z kterého štěpením oxiranového kruhu pomocí kyseliny jodovodíkové se získá diaxiální
jodhydrin vzorce III



kde R a X mají výše uvedený význam,
který se acyluje a vzniklý acylderivát vzorce IV



kde acyl obsahuje 1 až 10 uhlíků a kde R a X mají výše uvedený význam, se podrobí působení peroxykyseliny a vzniklá sloučenina vzorce V



kde acyl, R a X mají výše uvedený význam, se hydrolyzuje a výsledný produkt vzorce VI se izoluje. Jako peroxykyselina se použije kyselina 3-chlorperbenzoová, perftalová nebo perbenzoová.

Jednotlivé stupně v tomto schématu jsou reakce, samy o sobě známé, avšak kombinované tak, aby bylo dosaženo vytčeného cíle, tj. převedení 2,3-olefinů vzorce I na 2 α , 3 α -dihydroxy-5 α -steroidy vzorce VI; bez použití OsO₄. Dosaženo je toho volbou vysoce stereoselektivních reakcí, což umožňuje pracovat bez čistění jednotlivých meziproduktů a vyloučit tak ztráty, které by purifikací nevyhnutelně musely nastat; čistění je omezeno jen na finální produkt. Průběh reakcí lze snadno sledovat pomocí chromatografie na tenké vrstvě. Jednotlivé reakce probíhají rychle; takže postup od výchozí látky vzorce I k surovému konečnému produktu vzorce VI lze provést během 2 až 3 dnů.

Prvý stupeň této sekvence je příprava 2 α , 3 α -epoxidu II z příslušného 2,3-olefinu I za použití vhodné peroxykyseliny; s výhodou 3-chlorperbenzoové. Je známo, že tato reakce probíhá prakticky výlučně za vzniku 2 α , 3 α -epoxidu (Fürst A., Plattner Pl. A.: *Helv. Chim. Acta* **32** 275 (1949)). Štěpení oxiranového kruhu v následujícím stupni pomocí jodovodíkové kyseliny je rychlá a stereoselektivní reakce poskytující diaxiální jodhydrin III (Barton D. H. R., King F. F.: *J. Chem. Soc.* **1958**, 4398). Tato látka se acyluje některou ze známých acylačních metod, s výhodou anhydridem kyseliny octové v pyridinu za teploty místnosti. Vzniklý acylderivát IV se podrobí působení peroxykyseliny, např. 3-chlorperbenzoové, což je opět vysoce stereoselektivní reakce, která vede k náhradě atomu jodu za hydroxylovou skupinu opačné konfigurace (Cambie R. C. a kol.: *Chem. Commun* **1978**, 919). Převedení acyloxyskupiny vzniklého monoesteru vzorce V na hydroxyl vhodnou metodou (s výhodou alkalickou hydrolyzou) poskytne žádaný diol vzorce VI, který se čistí vhodnou metodou; s výhodou chromatografií. Výtěžky jsou srovnatelné s výtěžky získanými katalytickou osmylační metodou.

Místo peroxykyseliny je možno podrobit jodderivát IV reakci se solí organické kyseliny, např. s octanem měďnatým, octanem draselným apod., čímž se atom jodu nahradí acyloxyskupinou o opačné konfiguraci. V tomto případě vznikne tedy diester, který se v dalším stupni zmydelní na žádaný diol VI.

Protože se jedná o obecnou metodu přípravy různých látek včetně substituentů jako derivátů 2 α , 3 α -dihydroxy-5 α -steroidů lze tuto metodu použít i pro jiné výchozí sloučeniny tohoto typu, substituované i v jiných polohách jak v základním skeletu, tak v postranním řetězci R (R je např. -COOCH₃, nebo -CH(OCOCH₃)CH₃).

Příklad 1

5 α -Cholestan-2 α , 3 α -diol (vzorec X)

5 α -Cholest-2,3-en (vzorec VII; 1 g) se rozpustí v benzenu (do 40 ml), přidá se 82% ky-

selina 3-chlorperbenzoová (900 mg) a ponechá stát při teplotě místnosti. Průběh reakce se sleduje pomocí chromatografie na tenké vrstvě. Když je nepřítomna výchozí látka (asi za 3 h), roztok se promyje vodným roztokem NaOH (1%), Na_2SO_3 a vodou. Po vysušení se rozpouštědlo odpaří ve vakuu, zbytek se rozpustí ve chloroformu (30 ml) a protřepává se s jodovodíkovou kyselinou (57%, stabilizovanou H_3PO_2 po dobu 4 minut. Roztok se pak promyje vodou, Na_2SO_3 , NaHCO_3 a vodou, suší se Na_2SO_4 a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu při maximální teplotě $t < 30^\circ\text{C}$. Zbytek se hned acetyluje v pyridinu (10 ml) anhydridem kyseliny octové (5 ml) při teplotě místnosti přes noc. Směs se nalije na led, vyjme do etheru, promyje se vodou, vodnou HCl (5%), NaHCO_3 a vodou; suší Na_2SO_4 a odpaří se za sníženého tlaku ($t < 30^\circ\text{C}$). Zbytek se rozpustí v CH_2Cl_2 (50 ml) a přidá se 3-chlorperbenzoová kyselina (800 mg). Průběh reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě; vyžaduje 3 až 5 h. Pak se roztok promyje vodou, Na_2SO_3 , NaOH (3%); vodou; vysuší Na_2SO_4 a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí v methanolu (100 ml) a přidá se roztok KOH (2 g) ve vodě (3,5 ml). Po stání přes noc se směs zahustí na malý objem; přidá se voda a produkt se vyjme do etheru. Surový produkt se čistí chromatografií na sloupci silikagelu v benzenu, pak benzen-etheru (1:1). Krystalizace z methanolu poskytne 5 α -cholestan-2 α , 3 α -diol (vzorec XI, 628 mg, tj. 210 až 215 $^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{+31}$). Literatura (Henbest H. B., Smith M. J. Chem. Soc. 1957, 926) udává t. t. 212 - 214 $^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{+32}$.

Příklad 2

2 α , 3 α -dihydroxy-5 α -cholestan-6-on (vzorec XI)

5 α -Cholest-2,3-en-6-on (vzorec VIII, 1,04 g) je podroben stejnému postupu jako u příkladu 1 s tím, že místo kyseliny 3-chlorperbenzoové se použije perbenzoová. Surový produkt je chromatografován na sloupci silikagelu, přičemž benzen-ether (9:1) vymyje frakci (700 mg, 62%) o vyhovující čistotě: t. t. 205 až 207 $^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{+7}$. Krystalizace z methanolu dá produkt (628 mg, 56%) t. t. 206 až 209 $^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{+7}$. Literatura (Thompson M. a kol.: Steroids 39, 89 (1982)) uvádí 206 až 209 $^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{+7}$.

Příklad 3

2 α , 3 α -Dihydroxy-5 α -androstan-6-on (vzorec XII)

5 α -Androst-2,3-en-6-on (vzorec X, 735 mg) se podrobí stejnému postupu jako u příkladu 1. Surový produkt se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití směsi benzen-ether (postupně 30,40 a 50%). Frakce takto získané (540 mg) poskytnou krystalizací z methanolu čistý diol (442 mg, 54%) t. t. 157 až 158 $^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{-20}$.

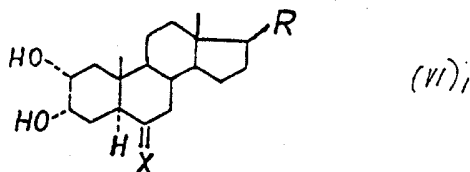
Příklad 4

5 α -Cholestan-2 α , 3 α -diol (vzorec X)

Postupuje se stejně jako u příkladu 1, ale acetoxyderivát (získaný acetylací jedhydrinu) je podroben působení octanu měďnatého (396 mg) ve vroucí 96% kyselině octové (60 ml) po dobu 1 hod. Po zchladnutí se filtrací oddělí anorganický materiál, promyje se kyselinou octovou, filtrát nalezne na led, vyloučená látka se odsaje, rozpustí v etheru; roztok se promyje KHCO_3 , H_2O ; suší MgSO_4 a odpaří. Zbytek se rozpustí v benzenu (60 ml); přidá se 10% methanolickeý KOH (60 ml) a vaří se 3 h. Pak se zahustí na malý objem; přidá znovu 60 ml methanolu, zahustí, nalije na led a odsaje. Po překrystalování z methanolu: 680 mg 5 α -cholestan-2 α , 3 α -diolu, t. t. 210 až 215 $^\circ\text{C}$.

Dále jsou přiloženy 2 výkresy (obr. 1, obr. 2) s chemickými vzorci, které jsou uvedeny v popisu vynálezu.

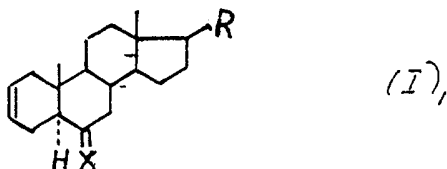
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů 2 α , 3 α -dihydroxy-5 α -steroidů obecného vzorce VI

kde X je O nebo

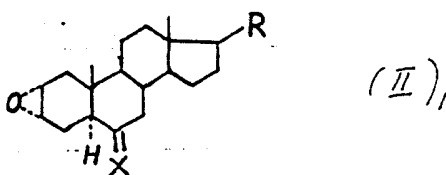
X je 2H

R je H, nebo alkyl s počtem uhlíků 2 až 10 vyznačený tím, že na 2,3-nenasycený 5-steroid vzorce I



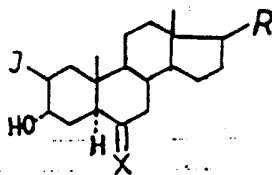
kde R a X mají výše uvedený význam;

se působí peroxykyselinou za vzniku 2 α , 3 α -epoxidu vzorce II



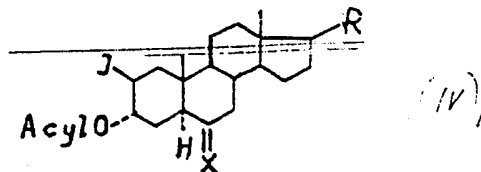
kde R a X mají výše uvedený význam;

z kterého štěpením oxiranového kruhu pomocí kyseliny jodovodíkové se získá diaxiální jodhydrín vzorce III



kde R a X mají výše uvedený význam;

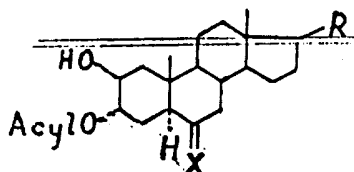
který se acyluje a vzniklý acylderivát vzorce IV



kde acyl obsahuje 1 až 10 uhlíků a

R a X mají výše uvedený význam;

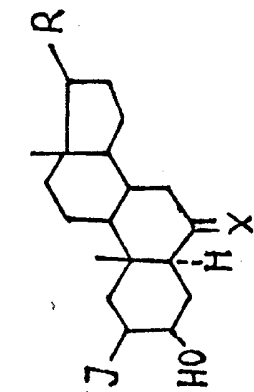
se podrobí působení peroxykyseliny a vzniklá sloučenina vzorce V



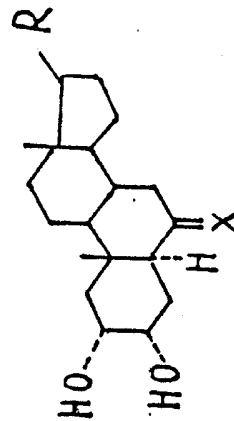
kde R a X a acyl mají výše uvedený význam;
se hydrolyzuje a výsledný produkt vzorce VI se izoluje.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že jako peroxykyselina se použije kyselina 3-chlor-perbenzoová, perftalová nebo perbenzoová.

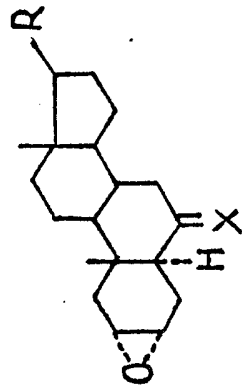
2 výkresy



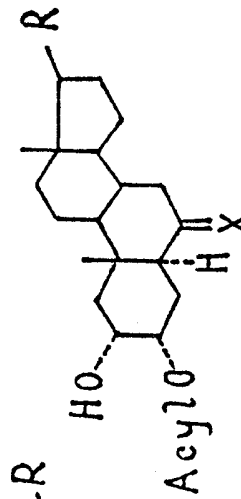
III



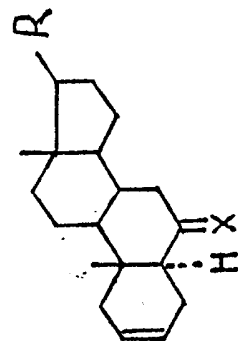
VI



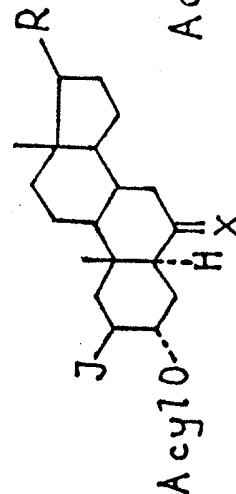
II



V

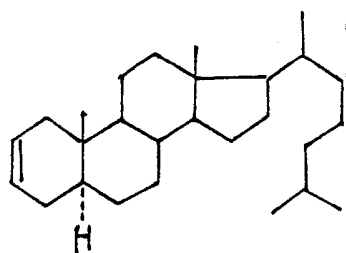


I

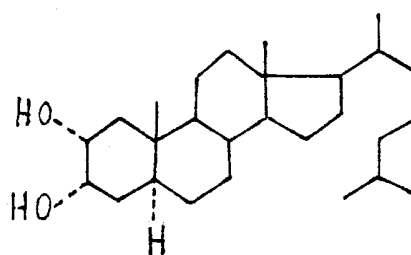


IV

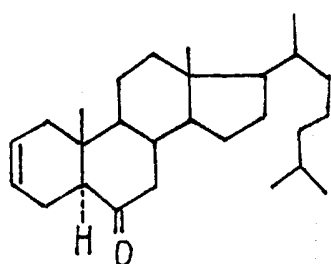
Obr. 1



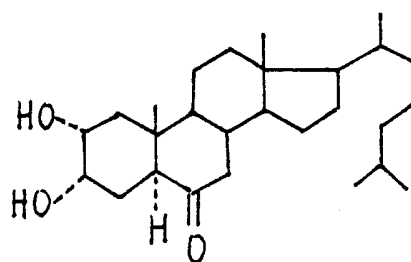
VII



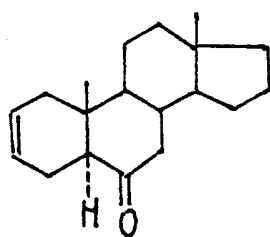
X



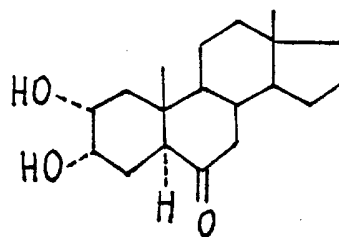
VIII



XI



IX



XII

Obr. 2