

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(21) 1574/82 (22) A bejelentés napja: 82. 05. 18.

A bejelentés elsőbbsége: 89. 05. 30.

(33) FR:

(32) 81. 05. 19.

(31) (81 09917)

(83)

(86) Nemzetközi bejelentés szám:

(87) Nemzetközi közzétételi szám:

(89) Származási ország:

(41) (42) Közzététel napja: 84. 04. 30.

(45) A leírás megjelent: 89. 05. 30.

(11)

(13)

191 088 B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) Int. Cl.₄:
C 07 C 163/00;
C 07 B 35/04;
C 07 J 1/00;
C 07 J 5/00;
C 07 J 9/00



Feltaláló(k): (72)

BARTON Derek Harold Richard, professzor, MOTHERWELL William Branks, kutató, Gif-Sur-Yvette, FR

Szabadalmaz: (73)

Roussel-Uclaf, Párizs, FR

(54)

ELJÁRÁS SZTEROIDOK DEHIDROGÉNEZÉSÉRE

(57) KIVONAT

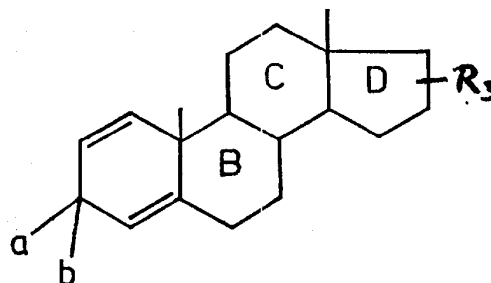
A találmány tárgya eljárás a (II) általános képletű $\Delta^{1,4}$ szteroidok – a képletben

– jelentése $\begin{matrix} a & \text{OH} \\ & \diagdown \\ & \text{H} \end{matrix}$ vagy oxocsoport,

– a C gyűrű adott esetben egy kettőskötést tartalmaz, és oxocsoporttal helyettesített,

– a D gyűrűben R_3 17-helyzetű oxo- vagy egy 2–5 szénatomos alkanoil-oxocsoport, és/vagy 16- és/vagy 17-helyzetű egy, vagy kettő 1–10 szénatomos alkilcsoport, és a 17-helyzetű alkilcsoport vagy 2–5 szénatomos alkoxi-karbonilcsoporttal helyettesített lehet –

előállítására az (I) általános képletű szteroidok – a képletben a helyettesítők jelentése a (II) általános képlet-nél megadott, és az A gyűrűben a szaggatott vonal a 4(5)-helyzetű, adott esetben jelenlévő kettőskötésre utal – redukálható szerves szelénszármazék, előnyösen difenil-diszelenid, benzol-szelén-savanhidrid vagy szelén-dioxid jelenlétében történő dehidrogénezésével. A találmány szerinti eljárásra jellemző, hogy a dehidrogénezést atmoszférikus nyomáson, közömbös szerves oldószerben, 1 mól dehidrogénezendő kiindulási anyagra vonatkoztatva 0,1–0,5 mól redukálható szerves szelénszármazék és oxidált aromás jódvegyület jelenlétében hajtjuk végre.



(II)

A találmány tárgya új eljárás szteroidok dehidrogénezésére. Az eljárás során szelén szerves származékait használjuk oxidálószer jelenlétében. Oxidálószerként adott esetben helyettesített aromás jódvegyületek oxidált származékait használjuk.

A szelén szerves származékaiként előnyösen difenil-diszelenidet, benzol-szelénessavanhidridet, vagy szelénium-dioxidot (SeO_2) használunk.

Ismeretes, hogy a szelén szerves származékai felhasználhatók dehidrogénező szerként. Így például Barton, D. H. R. és munkatársai által a J. Chem. Soc. Perkin, 2209 (1980) szakirodalmi helyen ismertetett eljárás szerint a 3-helyzetben oxocsoportot hordozó szteroidok az 1- és a 4-helyzetben dehidrogénezhetők benzol-szelénessavanhidriddel. Ennek az eljárásnak azonban két fő hátránya van:

a) drága a benzol-szelénessavanhidrid, és

b) a végrehajtás során a benzol-szelénessavanhidrid redukálódásának eredményeképpen szelénsav, vagy más szelén-származékok képződnek, és ezek azután különböző mellékreakciókat okoznak.

E két hátrányra tekintettel az említett eljárást nagyüzemi méretekben nehéz alkalmazni.

A J. Org. Chem. 27, 3401-4 (1962) cikk olyan eljárást ismertet, amelyben a dehidrogénezést sztöchiometrikus mennyiségű szelénnel végzik, hidrogénmegkötő szerrel vagy anélkül, 220 °C és 290 °C közötti hőmérsékleten.

A későbbiekben ismertetendő találmány szerinti eljárásban szerves szelén-származékokat hasznosítunk, katalitikus mennyiségben oxidálószer, mégpedig adott esetben szubsztituált, oxidált aromás jódvegyület jelenlétében, különböző szteroidok dehidrogénezésére, és az eljárást toluolban, benzolban vagy klórbenzolban, reflux alatt hajtjuk végre.

Látható, hogy a két módszer teljesen eltérő egymástól. Az egyik eljárásban sztöchiometrikus mennyiségű szelént használnak 220 °C és 290 °C közötti hőmérsékleten, a másik esetben szerves szelén-származékot használunk katalitikus mennyiségben, 80 °C és 130 °C közötti hőmérsékleten.

Emellett az első esetben a hidrogén-megkötőszer jelenléte fakultatív, míg a jelen esetben az oxidálószer jelenléte kötelező, és — ahogy a leírásban későbbiekben ismertetjük — a szerves szelén-származék — miután a dehidrogénezésben közreműködött — azonnal újra-oxidálódik, ezzel megszűnik a mellékreakciók fellépésének veszélye, például a szelénsav képződése, vagy más szelén-származékok keletkezése a felhasznált szelén redukciójával.

Az 1 777 636. sz. NSZK-beli szabadalmi leírásban az öszttron vagy öszttradiol dehidrogénezését ismertetik 3-hidroxi-öszttra-1,3,5(10),9(11)-tetraénen vagy 3-hidroxi-öszttra-1,3,5(10),8-tetraénen át 2,3,5,6-tetraklór-1,4-benzokinon felhasználásával. Az utóbbi reagenst a sztöchiometrikusnál lényegesen nagyobb mennyiségben kell felhasználni.

Látható tehát, hogy a módszer nem katalitikus mennyiségű szerves szelén-származék felhasználásával, oxidálószer jelenlétében végzett dehidrogénezésre vonatkozik.

A Z. Naturforsch. B. 1969. 24. (1) 16-23 szakirodalmi helyen a koleszterin sztöchiometrikus mennyi-

ségű szelénnel végzett dehidrogénezését ismertetik. Az eljárást 2 óra hosszat 280 °C-on, majd 3 óra hosszat 350 °C-on végzik. A kapott elegy különböző dehidrogénezett termékek összetett elegye.

Látható tehát, hogy ez a módszer sem a találmányunk szerinti, 80-130 °C-on, katalitikus mennyiségű szerves szelén-származék felhasználásával, oxidálószer jelenlétében végzett módszer.

A 4 220 588. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban szteroid aldehidek és ketonok, vagy terpének benzol-szelénessavanhidrid vagy helyettesített analógjai segítségével végzett dehidrogénezését ismertetik, melynek során α , β -telítetlen aldehideket, és ketonokat nyernek. Az itt ismertetett eljárásban alkalmazott aldehidek és ketonok eltérnek a találmányunk szerinti eljárásban dehidrogénezett szteroidoktól, amelyeknél a szteroid A gyűrűjén megy végbe a dehidrogénezés. Ezen felül utalunk a benzol-szelénessavanhidrid használatának korábban már említett hátrányaira.

Felismertük, hogy alkalmazhatók nagyüzemi méretekben a szelén szerves származékai dehidrogénező-szerként, ha ezeket a szelénvegyületeket katalitikus mennyiségben használjuk olyan oxidálószerrel együtt, amely képes oxidálni a dehidrogénezést követően az alkalmazott szerves szelén-származék redukált formáját.

A találmány szerinti eljárás gazdaságosan valósítható meg nagyüzemi méretekben, minthogy a szerves szelén-származékokat csak katalitikus mennyiségben használjuk.

A dehidrogénezést követően tehát az erre a célra használt szerves szelén-származékokat azonnal oxidáljuk, így tehát nincs lehetőség másodlagos vagy mellékreakciókra az alkalmazott szelén-származék redukálódása útján képződő szelénsav vagy más származék jelenléte következtében.

A találmány szerinti eljárásban szerves szelén-származékként különösen előnyösen alkalmazhatjuk a difenil-diszelenidet. Ilyenkor a következő folyamatok mennek végbe:

difenil-diszelenid + oxidálószer $\longrightarrow$ benzol-szelénessavanhidrid $\longrightarrow$ difenil-diszelenid.
dehidrogénezés

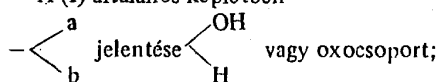
Így tehát a találmány szerinti eljárás végrehajtása során in situ benzol-szelénessavanhidrid képződik.

Gazdaságossági szempontból nagyon előnyös a difenil-diszelenid alkalmazása, azonban a szelén más oxidált származékai, különösen maga a benzol-szelénessavanhidrid is használható.

A találmány szerinti eljárásban rendkívül előnyös oxidálószerként alkalmazni a jód-oxi-benzolt, a meta-jód-oxi-benzoetsavat, a (III) vagy a (IV) képletű vegyületet, de elsősorban a meta-jód-oxi-benzoetsavat. Az utóbbit azért különösen előnyös oxidálószerként alkalmazni, mert vissza lehet nyerni a reakcióban el nem használdott meta-jód-oxi-benzoetsavat és difenil-diszelenidet kromatografálás nélkül, amint ez a későbbiekben ismertetésre kerülő kísérleti részből kitűnik.

A találmány szerinti eljárással elsősorban az (I) általános képletű szteroid-származékok dehidrogénezhetők.

A (I) általános képletben



– a C gyűrű adott esetben egy kettőskötést tartalmaz, és oxocsoporttal helyettesített;

– a D gyűrűben R_3 17-helyzetű oxo- vagy 2–5 szénatomos alkanol-oxi-csoport, és/vagy 16- és/vagy 17-helyzetű egy vagy kettő 1–10 szénatomos alkilcsoport, és a 17-helyzetű alkilcsoport oxo- vagy 2–5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal helyettesített lehet;

– az A gyűrűben a szaggatott vonal 4(5)-helyzetű, adott esetben jelenlévő kettőskötésre utal.

Így (II) általános képletű $\Delta^{1,4}$ -származékokat kapunk terméként.

A találmány szerinti eljárást atmoszférikus nyomáson, közömbös szerves oldószerben, 1 mól dehidrogénezendő kiindulási anyagra vonatkoztatva 0,1–0,5 mól redukálható szerves szelén-származékkal hajtjuk végre.

Mind a kiindulási (I) általános képletű vegyületek, mind a (II) általános képletű végtermékek ismertek a következő szakirodalmi helyekről: 682 889., 849 557., 531 289., 661 975., 682 889. és 547 701. számú belga szabadalmi leírások; 1 348 201. és 2 144 127. számú francia szabadalmi leírások; 4 046 760., 4 154 748. és 3 935 194. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások, valamint Helv. Chim. Acta, 18. 986 (1935).

Előnyös, ha az alkanol-oxi-csoport acetyl-oxi- vagy propionil-oxi-csoport.

Előnyös, ha az alkoxi-karbonil-csoport metoxi-karbonil- vagy etoxi-karbonil-csoport.

A találmány szerinti eljárás különösen jó hozammal hajtható végre olyan kiindulási anyagokkal,

amelyek (I) általános képletében az $\begin{matrix} a \\ \swarrow \\ \text{csoport} \\ \searrow \\ b \end{matrix}$ oxocsoport.

Az A reakcióvázlatban bemutatunk néhány (I) általános képletű kiindulási vegyületet a megfelelő (II) általános képletű végtermékkel együtt.

A találmány szerinti dehidrogénezési eljárással

előállított (II) általános képletű vegyületek gyógyhatású anyagok vagy pedig gyógyászati lag alkalmazható vegyületek előállításához közli termékként hasznosíthatók. Vonatkozó szakirodalomként az 545 877. vagy a 682 889. számú belga szabadalmi leírásokra utalunk.

A találmányt közelebbről a következő kiviteli példákkal kívánjuk szemléltetni.

1. példa

17 α -Acetoxi-16 β -metil-pregna-1,4,9(11)-trién-3,20-dion

720 mg meta-jód-oxi-benzoesav és 52 mg difenil-diszelenid 20 ml toluollal készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával 15 percen át forraljuk, majd az elegyhez 300 mg 17 α -acetoxi-16 β -metil-5 β -H-pregna-9(11)-én-3,20-diont adunk. Az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 2,5 órán át forraljuk, majd lehűtjük, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk, vízzel mossuk és bepároljuk. A kapott terméket acetón és hexán elegyből átkristályosítjuk, 250 mg mennyiségben a 230–233 °C olvadáspontú cún szerinti vegyületet kapva. Fajlagos forgatóképessége $(\alpha)_D^{19} = +10^\circ$ ($c = 0,9\%$, CHCl_3).

A vizes fázisokat összeöntjük, majd szobahőmérsékleten telített nátrium-hidrogén-szulfid-oldattal 1 órán át végzett kezelés útján redukáljuk. Ezután az elegyet toluollal extraháljuk, így 47 mg (azaz 90%) difenil-diszelenid nyerhető vissza. A vizes fázist levegőáramot 1 órán át vezetve oxidáljuk a főlös hidrogén-szulfid elbontása céljából, majd híg kénsav-oldattal megsavanyítjuk. Szűrés, mosás és szárítás útján 550 mg meta-jód-oxi-benzoesav különíthető el.

2–14. példák

A következő táblázatban foglaljuk össze az 1. példa szerint végrehajtott további reagáltatások körülményeit és eredményeit.

A példa sorszáma	(I) általános képletű kiindulási anyagok	Reakciókörülmények			Jódvegyület (molekviivalens)	(II) általános képletű termékek hozama
		idő, (óra)	oldószer, és hőmérséklet	katalizátor (molekviivalens)		
2	Kolesztán-3-on	24	S_1	C_1 (0,2)	M_1 (3,3)	84 %
3	Kolesztán-3 β -ol	24	S_1	C_1 (0,2)	M_1 (3,3)	81 %
4		12	S_1	C_1 (0,2)	M_1 (3,3)	77 %
				+ $T_3\text{OH}$ (nyomok)		
5	Androszt-4-én-3,17-dion	12	S_1	C_1 (0,16)	M_1 (3,6)	72 %
6	Pregna-4-én-3,11,20-trion	12	S_1	C_1 (0,18)	M_1 (3,3)	51 %
7	Kolesztán-3 β -ol	20	S_1	C_1 (0,2)	M_2 (3,3)	74 %
8		3	S_2	C_2 (0,2)	M_2 (3,3)	88 %
9		2	S_3	C_2 (0,2)	M_2 (3,3)	79 %
10		16	S_2	C_2 (0,03)	M_2 (4,16)	73 %

A példa sorszáma	(I) általános képletű kiindulási anyagok	Reakciókörülmények			Jódvegyület (molekvivalens)	(II) általános képletű termékek hozama
		idő, (óra)	oldószer, és hőmérséklet	katalizátor (molekvivalens)		
11	3 α -hidroxi-5 β -kolánsav-metilészter	3	S ₂	C ₂ (0,2)	M ₂ (3,3)	84 %
12	17 α -acetoxi-16 β -metil-5 β -pregna-9(11)-én-3,20-dion	2,5	S ₂	C ₂ (0,2)	M ₂ (3,2)	86 %
13	17 α -acetoxi-16 α -metil-5 β -pregna-9(11)-én-3,20-dion	2,5	S ₂	C ₁ (0,14)	M ₂ (3,0)	75 %
14	Kolesztán-3-on	3	S ₃	C ₃ (0,5)	M ₁ (3,0)	58 %

Oldószer: S₁ benzol reflux alatt, S₂ toluol reflux alatt, S₃ klór-benzol reflux alatt

Katalizátor: C₁ benzol-szelénessavanhidrid, C₂ difenil-diszelenid, C₃ szelén-dioxid,

Jódvegyület: M₁ jód-oxi-benzol, M₂ meta-jód-oxi-benzoészav.

A példa sorszáma	(I) általános képletű vegyület helyettesítői					
	R ₁	R ₂		A gyűrű	C gyűrű	D gyűrű
1	CH ₃	CH ₃	oxo	telített	telítetlen	metil-, metil-karbonil- és acetil-oxi-helyettesítők
2, 14	CH ₃	CH ₃	oxo	telített	telített	8 szénatomos alkil-helyettesítő
3, 4, 7 8, 9, 10	CH ₃	CH ₃		telített	telített	8 szénatomos alkil-helyettesítő
5	CH ₃	CH ₃	oxo	4(5)-telítetlen	telített	oxo-helyettesítő
6	CH ₃	CH ₃	oxo	4(5)-telítetlen	telített + oxo-helyettesítő	metil-karbonil-helyettesítő
11	CH ₃	CH ₃		telített	telített	alkoxi-karbonil-alkil-helyettesítő
12, 13	CH ₃	CH ₃	oxo	telített	telítetlen	metil-, metil-karbonil- és acetil-oxi-helyettesítők

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás a (II) általános képletű $\Delta^{1,4}$ szteroidok előállítására – a képletben

–  jelentése  vagy oxocsoport;

– a C gyűrű adott esetben egy kettőskötést tartalmaz, és oxocsoporttal helyettesített;

– a D gyűrűben R₃ 17-helyzetű oxo- vagy 2–5 szénatomos alkanoil-oxi-csoport, és/vagy 16- és/vagy 17-helyzetű egy vagy kettő 1–10 szénatomos alkilcsoport, és a 17-helyzetű alkilcsoport oxo- vagy 2–5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal helyettesített lehet –

45

a (I) általános képletű szteroidok dehidrogénezésével – a képletben a helyettesítők jelentése a (II) általános képletben megadott, és az A gyűrűben a szaggatott vonal 4(5)-helyzetű, adott esetben jelenlévő kettőskötésre utal – redukálható szerves szelén-származék, előnyösen difenil-diszelenid, benzolszelénessavanhidrid vagy szelén-dioxid jelenlétében, *azzal jellemezve*, hogy a dehidrogénezést atmoszférikus nyomáson, közömbös szerves oldószerben, 1 mól dehidrogénezendő kiindulási anyagra vonatkoztatva 0,1–0,5 mól redukálható szerves szelén-származék, és oxidált aromás jódvegyület jelenlétében hajtjuk végre.

50

55

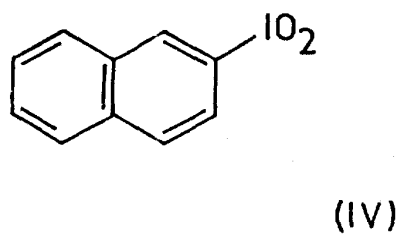
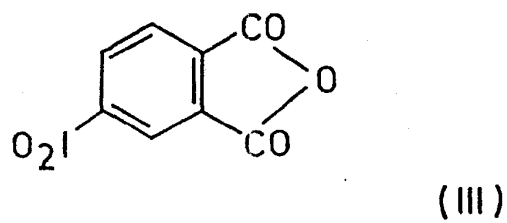
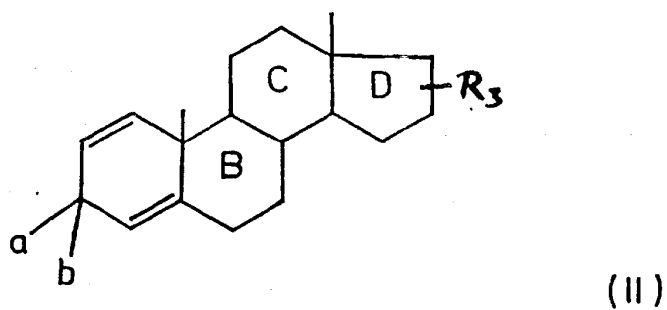
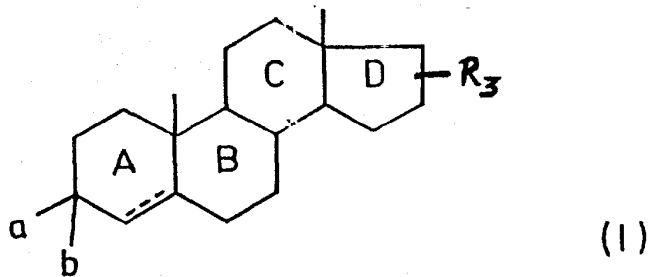
60

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy aromás jódvegyületként jód-oxi-benzolt vagy meta-jód-oxi-benzoészavat használunk.

3 db rajz

191 088

Int. Cl.₁: C 07 C 163/00;
C 07 B 35/04;
C 07 J 1/00;
C 07 J 5/00;
C 07 J 9/00



Int. Cl.₄: C 07 C 163/00;

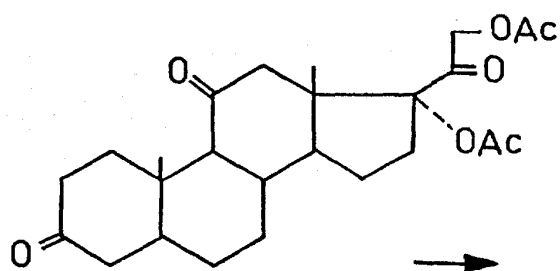
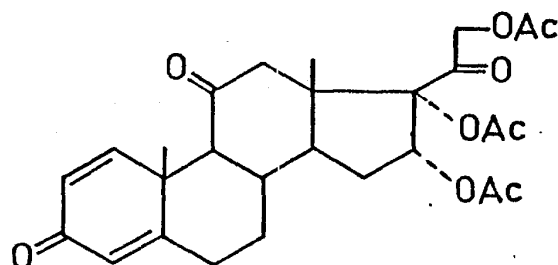
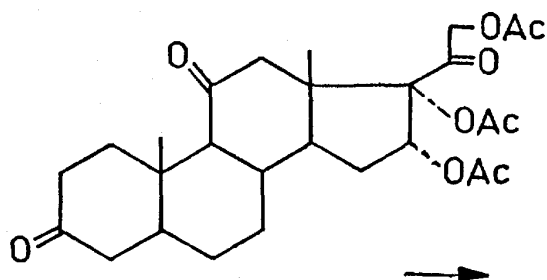
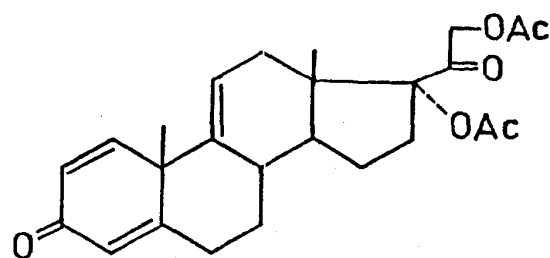
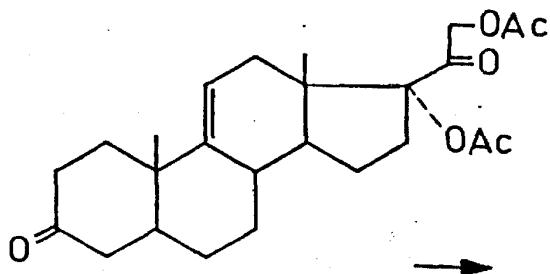
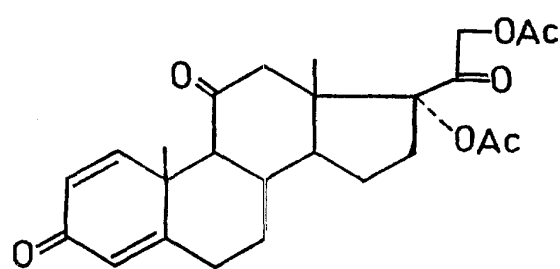
C 07 B 35/04;

C 07 J 1/00;

C 07 J 5/00;

C 07 J 9/00

A reakcióvázlat

(I) általános képletű
vegyület(II) általános képletű
vegyület

Int. Cl.₄: C 07 C 163/00;
 C 07 B 35/04;
 C 07 J 1/00;
 C 07 J 5/00;
 C 07 J 9/00

A reakcióvázlat folytatása

(I) általános képletű vegyület (II) általános képletű vegyület

