



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

226540
(11) (B1)

(22) Přihlášeno 09 07 81
(21) (PV 5294-81)

(51) Int. Cl.³
C 07 J 9/00
C 07 J 71/00
C 07 J 71/00, 21/00

(40) Zveřejněno 26 08 83

(45) Vydáno 15 05 86

(75)

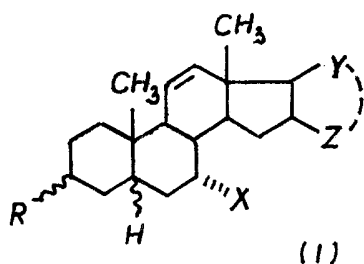
Autor vynálezu

MÍČKOVÁ RŮŽENA ing. CSc., PRAHA

(54) Způsob výroby steroidních 11,12-nenasycených sloučenin

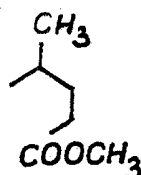
1

Vynález se týká způsobu výroby steroidních 11,12-nenasycených sloučenin obecného vzorce I



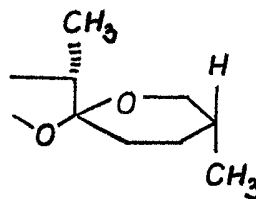
ve kterém značí

R α -O-acetyl, β -O-acetyl nebo α -O-benzoyl,
X atom vodíku nebo O-acetyl,
Y seskupení

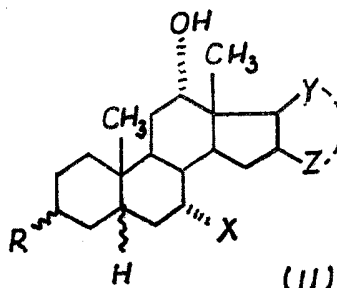


2

Z H, 5 α -H nebo 5 β -H, popřípadě
Y a Z spolu spojeny seskupení



Tyto látky, které slouží jako meziprodukty syntézy některých farmakodynamicky účinných derivátů, jsou nejsnáze přístupné chemickými obměnami přírodních 12 α -hydroxysloučenin obecného vzorce II



ve kterém R, X, Y a Z značí totéž co ve vzorci I, jako jsou některé žlučové kyseliny nebo deriváty steroidních sapogeninů.

Odstranění hydroxylové skupiny ze steroidní molekuly se provádí obvykle odštěpením alkyl- či arylsulfonové kyseliny z příslušného alkyl- či arylsulfonyloxyesteru. V případě, že hydroxylová skupina je umístěna ve steroidní molekule v poloze, která nesusousedí s kvartérním uhlíkovým atomem, a která tudíž neumožňuje vznik nežádoucího skeletálního přesmyku, lze použít přímé dehydratace 12 α -hydroxyderivátů komplexem pyridinu s anorganickým chloridem, jako je thionylchlorid, oxychlorid fosforečný, chlorid fosforitý apod. Přímé dehydratace 12 α -hydroxysloučenin se používá jen výjimečně, protože sousedství axiální 12 α -hydroxylové skupiny s kvartérním atomem uhlíku v poloze 13 umožňuje snadné nežádoucí přesmyky, jako je například vznik C-nor-D-homosloučenin.

Je popsán postup dehydratace 12 α -hydroxysloučeniny oxychloridem fosforečným a pyridinem (Nakada, Steroids 2, 45, 1963), ale výtěžky 11,12-nenasycené látky jsou neuspokojivé a čištění produktu je ztíženo velkým množstvím balastních látek podobných chemických vlastností. Proto se při přípravě titulních látek dává přednost eliminačním reakcím sulfonátových esterů (Chen, Synthesis 1976, 125; Bharucha, Schrenk, Experientia 21, 248, 1965) nebo termickému rozkladu 12-p-toluensulfonylhydrazonů (Capan, Quart. Rev. 18, 45, 85, 1964; Bamford, Stevens, J. Chem. Soc. 1952, 4735), i když tyto reakce reprezentují větší počet reakčních stupňů a navíc vyžadují poměrně nákladná činidla.

Uvedené nevýhody odstraňuje způsob výroby steroidních 11,12-nenasycených sloučenin obecného vzorce I parciální dehydratací steroidních 12-hydroxysloučenin obecného vzorce II komplexem thionylchloridu s pyridinem, podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se reakce provádí s komplexem thionylchloridu s pyridinem, připraveným interakcí stejných objemů obou složek při teplotě od 0 až do 15 až 25 °C, obsahujícím thionylchlorid v trojnásobném molárním přebytku, vztaženo na 1 mol výchozí steroidní 12-hydroxysloučeniny obecného vzorce II, v prostředí pyridinu nebo netečného organického rozpouštědla typu aromatického uhlovodíku, například benzenu nebo toluenu, při teplotě od 20 °C až k teplotě varu reakční směsi, s výhodou při teplotě 60 až 80 °C.

Způsob podle vynálezu využívá možnosti přímé dehydratace snadno dostupných steroidních 12-hydroxysloučenin obecného vzorce II za výše zmíněných podmínek, přičemž žádané steroidní 11,12-nenasycené sloučeniny obecného vzorce I lze získat v uspokojivém výtěžku a v dostatečně čisté formě. Pro tvorbu komplexu thionylchloridu s py-

ridinem se používá účelně stejných objemů obou činidel. Dehydratační reakce se provádí nejlépe v netečném organickém rozpouštědle typu aromatického uhlovodíku, například benzenu nebo toluenu, popřípadě v pyridinu. Pro dehydrataci jsou nevhodné alifatické uhlovodíky, chlorovaná a protická rozpouštědla.

Tvorba komplexu thionylchloridu s pyridinem se provádí nejlépe při teplotě do 0 až do 15 až 25 °C, dehydratace pak při teplotách od 20 do 80 °C. Reakce vyžaduje bezvodé podmínky a u výchozích látek musí být interferující funkční skupiny chráněny vhodnou substitucí. Provádí-li se dehydratace v pyridinu jako reakčním prostředí, izoluje se produkt vlitím reakční směsi do ledové vody, odsátím sraženiny, jejím promytím vodou do neutrální reakce a krystalizací suchého surového produktu z vhodného rozpouštědla. Pokud slouží jako prostředí pro dehydrataci aromatický uhlovodík, izoluje se produkt tak, že se reakční směs promyje vodou, roztokem hydragenuhlíkatu alkalického kovu a vodou do neutrality, vysušením organické fáze vhodným sušidlem, například bezvodým síranem sodným, oddestilováním rozpouštědla ve vakuu a krystalizací odparku.

Při provedení způsobu podle vynálezu lze postupovat například tak, že se roztok výchozí steroidní 12 α -hydroxysloučeniny obecného vzorce II v pyridinu ochladí na teplotu 0 až 25 °C, přidá se vypočítané množství thionylchloridu a reakční směs se míchá při teplotě 20 až 80 °C, popřípadě při teplotě varu; nebo se nejdříve připraví komplex thionylchloridu s pyridinem za popsáných podmínek a ke komplexu se přidá roztok výchozí látky v aromatickém uhlovodíku. Dehydratace pak probíhá stejně jako s použitím pyridinu jako prostředí. Ke krystalizaci surového produktu jsou vhodná rozpouštědla typu nižších alkanolů, zejména methanol, která velmi účinně oddělují žádanou látku od vedlejších produktů reakce.

Bližší podrobnosti způsobu podle vynálezu vyplývají z následujících příkladů provedení.

Příklad 1

K roztoku 10 g methylesteru kyseliny 3 α ,7 α -diacetoxy-12 α -hydroxy-5 β -cholanové v 30 ml pyridinu se přidá 5 ml čerstvě předestilovaného thionylchloridu za míchání při teplotě místnosti; reakční směs se míchá při téže teplotě 4 h, načež se zahřívá 10 min na 70 °C. Po ochlazení se vlije do 300 ml ledové vody, vyloučený surový produkt se odsaje, promyje vodou, vysuší a překrystaluje z methanolu. Získá se 5,1 g (52 proc. teorie) methylesteru kyseliny 3 α ,7 α -diacetoxy-5 β -chol-11-enové s t. t. 131 až 136 °C.

Příklad 2

Ke směsi 20 ml toluenu, 6 ml pyridinu a 6 ml thionylchloridu se při teplotě místnosti přidá roztok 10 g methylesteru kyseliny 3 α ,7 α -diacetoxy-12 α -hydroxy-5 β -cholanové v 60 ml toluenu a směs se zahřívá za míchání 2 h na 60 °C. Po ochlazení se promyje vodou, roztokem hydrogenuhličitanu draselného a vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu k suchu. Krystalizací odparku z methanolu se získá 4,8 g těžší látky jako v příkladu 1, t. t. 131 až 135 °C.

Příklad 3

Ke směsi 30 ml benzenu, 2,8 ml thionylchloridu a 2,8 ml pyridinu se při teplotě

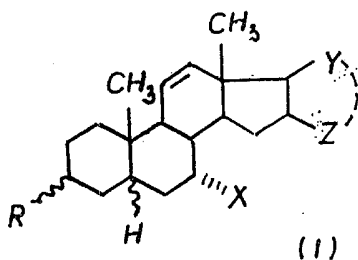
místnosti za míchání přidá roztok 5 g methylesteru kyseliny 3 α -benzoyloxy-12 α -hydroxy-5 β -cholanové v 30 ml benzenu. Reakční směs se vaří pod zpětným chladičem 1 h a pak se zpracuje jako v příkladu 2. Získá se 2,4 g methylesteru kyseliny 3-benzoyloxy-5 β -chol-11-enové, t. t. 99 až 102 °C.

Příklad 4

K roztoku 1 g 3 β -acetoxy-12 α -hydroxy-5 α ,20 β H, 22 α O,25 β H-spirostanu ve 3 ml pyridinu se při teplotě 0 °C a za míchání přidá 0,4 ml thionylchloridu a reakční směs se míchá 2 h při teplotě místnosti a 1 h při 65 °C. Zpracování jako v příkladu 1 poskytne 0,47 g 3 β -acetoxy-5 α ,20 β H, 22 α O,25 β H-spirost-11-enu, t. t. 200 až 206 °C, $[\alpha]_D^{20} = -41^\circ$.

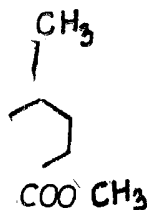
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby steroidních 11,12-nenasycených sloučenin obecného vzorce I



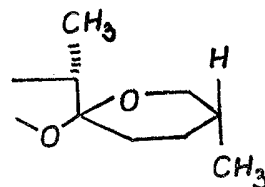
ve kterém značí

R α -O-acetyl, β -O-acetyl, α -O-benzoyl,
X atom vodíku nebo O-acetyl,
Y seskupení

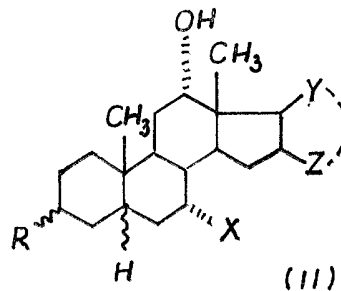


Z atom vodíku, 5 α -H nebo 5 β -H, popřípadě

Y a Z spolu spojeny seskupení



parciální dehydratací steroidních 12-hydroxysloučenin obecného vzorce II



ve kterém R, X, Y a Z značí totéž co ve vzorci I, komplexem thionylchloridu s pyridinem, vyznačující se tím, že se reakce provádí s komplexem thionylchloridu s pyridinem, připraveným interakcí stejných objemů obou složek při teplotě od 0 až do 15 až 25 °C, obsahujícím thionylchlorid v troj- až pětinasobném molárním přebytku, vztaženo na 1 mol výchozí steroidní 12-hydroxysloučeniny obecného vzorce II, v prostředí pyridinu nebo netečného organického rozpouštědla typu aromatického uhlovodíku, například benzenu nebo toluenu, při teplotě od 20 °C až k teplotě varu reakční směsi, s výhodou při teplotě 60 až 80 °C.