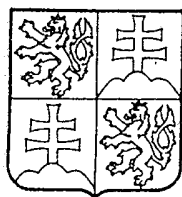


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

270 777

(21) PV 658-89.A
(22) Přihlášeno 01 02 89

(40) Zveřejněno 13 12 89
(45) Vydáno 04 07 91

(11)

(13) 81

(51) Int. Cl.⁴
C 07 J 63/00
C 07 D 313/10

(75) Autor vynálezu KOHOUT LADISLAV, PRAHA

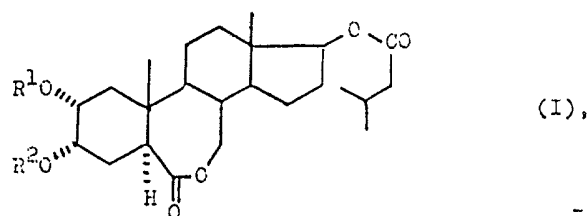
(54) 2 ω ,3 ω -Diacyloxy-17 β -(3'-methyl)-butyryloxy-
-7-oxa-8-homo-5 ω -androstan-6-ony

(57) Řešení se týká nových sloučenin - 2 ω ,
3 ω -di-(C₁ až C₄)-acyloxy-17 β -(3'-methyl)-
butyryloxy-7-oxa-8-homo-5 ω -androstan-6-
-onů. Tyto nové sloučeniny jsou užitečné
jako meziprodukty pro přípravu 2 ω ,3 ω -
dihydroxy-17 β -(3'-methyl)-butyryloxy-7-
-oxa-8-homo-5 ω -androstan-6-onu, o kte-
rém bylo zjištěno, že je sloučeninou podpo-
rující růst rostlin. Sloučeniny podle vy-
nálezu -2 ω ,3 ω -diacyloxy-17 β -(3'-methyl)-
-butyryloxy-7-oxa-8-homo-5 ω -androstan-6-
-ony- se vyrábějí tak, že se 17 β -hydroxy-
-5 ω -androst-2-en-6-on převede působením
aktivního derivátu kyseliny máselné na
17 β -(3'-methyl)-butyryloxy-5 ω -androst-
-2-en-6-on, který hydroxylací dvojně vazby
v poloze 2(3) hydroxylačním činidlem po-
skytne 2 ω ,3 ω -dihydroxy-17 β -(3'-methyl)-
-butyryloxy-5 ω -androstan-6-on a ten se po
chránění 2 ω ,3 ω -diolového seskupení acy-
lovou skupinou působením perkyseliny převe-
de na lakton - 2 ω ,3 ω -diacyloxy-17 β -(3'-
-methyl)-butyryloxy-7-oxa-8-homo-5 ω -andros-
tan-6-on.

Tento vynález se týká nových sloučenin 2 α ,3 α -diacyloxy-17 β -(3'-methyl)-butyryloxy-7-oxa-8-homo-5 α -androstan-6-onů. Tyto sloučeniny jsou meziprodukty pro přípravu 2 α ,3 α -dihydroxy-17 β -(3'-methyl)-butyryloxy-7-oxa-8-homo-5 α -androstan-6-onu, o kterém bylo zjištěno, že je sloučeninou podporující růst rostlin.

V roce 1969 [Grove M. D. a spol.: Nature (London) 281, 216 (1979).] byl izolován rostlinný hormon brassinolid, který má vliv na dělení buněk rostlin a na jejich prodlužování, má tedy vliv na růst rostlin. Přístupnost brassinolidu izolací z přírodního materiálu je značně obtížná, protože se vyskytuje ve velmi nízkých koncentracích. Například v pylu řepky [Grove M. D. a spol.: Nature (London) 281, 216 (1979).] je jeho obsah 0,1 ppm, v hálkách kaštanu (Ikeda M. a spol.: Agr. Biol. Chem. 47, 655 (1983).] 0,005 ppm, v čínském zelí [Morishita T. a spol.: Phytochemistry 22, 1 051 (1983).] 0,000 003 ppm apod. Přístupnost brassinolidu a jeho analogů syntézou je rovněž obtížná díky složitosti syntetických postupů a díky nízkým výtěžkům [pro přehled viz například Adam G. a spol.: Zeitschrift für Chemie 27, 41 (1987).].

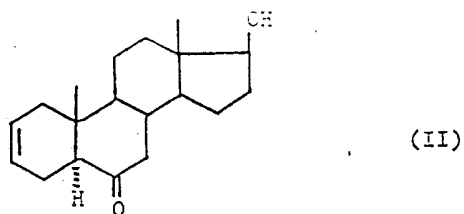
V AD 270776 se popisuje způsob přípravy 2 α ,3 α -dihydroxy-17 β -(3'-methyl)-butyryloxy-7-oxa-8-homo-5 α -androstan-6-onu ze sloučenin obecného vzorce I



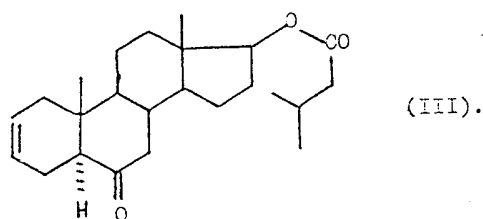
v němž R¹ a R² znamenají nezávisle na sobě acyl s 1 až 4 atomy C, s výhodou R¹ i R² znamená skupinu CH₃CO-.

Předmětem tohoto vynálezu jsou nové sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I, které jsou použitelné pro přípravu 2 α ,3 α -dihydroxy-17 β -(3'-methyl)-butyryloxy-7-oxa-8-homo-5 α -androstan-6-onu regulujícího růst rostlin, a způsob přípravy těchto nových sloučenin.

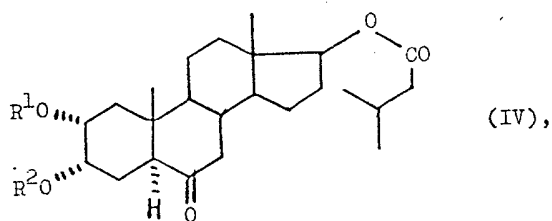
Sloučeniny obecného vzorce I, v němž R¹ a R² znamenají jak shora uvedeno, se připravují následujícím způsobem: 17 β -hydroxy-5 α -androst-2-en-6-on vzorce II



se působením aktivního derivátu 3-methylmáslé kyseliny, například jejího chloridu nebo anhydridu, ve vhodném organickém rozpouštědle, například v tetrachlormethanu, za katalýzy terciárním aminem, například pyridinem, nebo přímo ve vhodném organickém terciárním aminu, v němž jsou reakční složky rozpustné, s výhodou pyridinu, převede na 17 β -(3'-methyl)-butyryloxy-5 α -androst-2-en-6-on vzorce III



Hydroxylací dvojně vazby sloučeniny vzorce III hydroxylačním činidlem, například oxidem osmičelým, s výhodou směsí N-methylmorfolín-N-oxidu a oxidu osmičelého, se získá 2 α ,3 α -dihydroxy-17 β -(3'-methyl)-butyryloxy-5 α -androstan-6-on obecného vzorce IV.



v němž R¹ a R² znamenají atomy vodíku.

Volné hydroxylové skupiny sloučeniny obecného vzorce IV, v němž R¹ a R² znamená atom vodíku, se chrání ve formě esterů, s výhodou jako acetáty působením anhydridu kyseliny octové v pyridinu za teploty místnosti. Získá se tak sloučenina obecného vzorce IV, v němž R¹ i R² znamenají zbytek kyseliny, s výhodou skupinu CH₃CO-.

Tato sloučenina se pak působením vhodné perkyseliny, například kyseliny trifluorperoctové nebo m-chlorperbenzoové, s výhodou kyseliny trifluorperoctové, ve vhodném inertním rozpouštědle, s výhodou v dichlormethanu, dvou až 240-hodinovou reakcí za vhodné teploty, například za teploty místnosti, převede na lakton shora uvedeného obecného vzorce I.

Dále uvedené příklady mají za účel podrobněji ilustrovat tento vynález, nejsou však zamýšleny jako omezení rozsahu tohoto vynálezu.

Příklad 1

Příprava 17-(3'-methyl)-butyryloxy-5 α -androst-2-en-6-onu

K roztoku 17 β -hydroxy-5 α -androst-2-en-6-onu (sloučenina známá z literatury: Lábler L., Sláma K., Šorm F.: Coll. Czech. Chem. Commun. 33, 2226 (1968).) (0,5 g) v pyridinu (5 ml) se přidá 1 ml chloridu 3-methylmásečné kyseliny. Směs se nechá stát dvě hodiny za teploty místnosti. Potom se reakční směs vlije do ledu s vodou. Produkt se extrahuje diethyletherem. Etherová vrstva se oddělí, promyje se 5% vodnou kyselinou chlorovodíkovou, vodou, 10% vodným roztokem hydrogenuhličitanu draselného, vodou, vysuší se nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Získá se tak 580 mg produktu, který se přečistí na sloupci silikagelu (100 g, eluce směsí benzenu s etherem v poměru 19 : 1). Získá se tak 280 mg esteru, 17 β -(3'-methyl)-butyryloxy-5 α -androst-2-en-6-onu, teplota tání 145 až 147 °C (ethanol), $\alpha_D^{20} + 16^\circ$ (c 1,28; chloroform). IČ spektrum (tetrachlormethan): 3025, 2060, 1675 (dvojná vazba), 1733, 1186 (ester), 1713 (6-keton) cm⁻¹. ¹H NMR spektrum (CDCl₃, TMS, ppm): 0,71 s, 3H a 0,79 s, 3H (H-18 a H-19), 0,94 d, 6H (protony methylových skupin esteru, J = 6 Hz), 5,63 m, 1H (W_{1/2} = 18 Hz, H-17 α), 5,61 široký s, 2H (W_{1/2} = 6 Hz, H-2 a H-3). Pro C₂₄H₃₆O₃ (372,5) vypočteno: 77,37 % C, 9,74 % H, nalezeno: 73,09 % C, 9,77 % H.

Příklad 2

Příprava 17 β -(3'-methyl)-butyryloxy-5 α -androstan-2 α ,3 α -diol-6-onu

K 17 β -(3'-methyl)-butyryloxy-5 α -androst-2-en-6-onu (256 mg), který byl připraven podle příkladu 1, se přidá roztok oxidu osmičelého (12,2 mg) v terc. butanolu (0,122 ml), N-methyl-

morfolin-N-oxid (256 mg), terc. butanol (0,5 ml) a voda (0,62 ml). Směs se nechá stát 48 hodin pod dusíkem za teploty místnosti. Potom se přidá 1,3 ml 10% roztoku siřičitanu sodného ve vodě a směs se míchá 40 minut za teploty místnosti. Produkt se extrahuje chloroformem, chloroformová vrstva se promyje 5% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodou, 10% vodným roztokem hydrogenuhlčitanu draselného, vodou, vysuší se nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje. Získá se tak 318 mg produktu, který byl preparativně chromatografován na 14 deskách silikagelu (20 x 20 x 0,07 cm), eluce směsí chloroformu s etherem v poměru 1 : 1. Získá se tak 183 mg produktu, po krystalizaci z ethanolu 109 mg 2 α ,3 α -dihydroxy-17 β -(3'-methyl)-butyryloxy-5 α -androstan-6-onu, t. t. 179 až 182 °C, $\frac{20}{0}$ - 13 ° (c 1,12; chloroform). IČ spektrum (tetrachlormethan): 3625sh, 3430 (hydroxylové skupiny), 1727, 1193 (ester), 1711sh (6-keton) cm⁻¹. ¹H NMR spektrum (CDCl₃, TMS, ppm): 0,76 s, 3H a 0,78 s, 3H (H-18 a H-19), 0,95 široký dublet, 6H (J = 6 Hz, protony methylových skupin esteru), 3,64 m, 1H (W_{1/2} = 22 Hz, H-2 β), 4,00 m, 1H (W_{1/2} = 9 Hz, H-3 β), 4,63 t, 1H (J = 7,5 Hz, H-17 α). Pro C₂₄H₃₈O₅ (406,5) vypočteno: 70,90 % C, 9,42 % H, nalezeno: 71,17 % C, 9,53 % H.

Příklad 3

Příprava 2 α ,3 α -diacetoxy-17 β -(3'-methyl)-butyryloxy-5 α -androstan-6-onu

K diolu, který byl připraven podle předcházejícího příkladu, (2,3 g) v pyridínu (12 ml) se přidá anhydrid kyseliny octové (4 ml). Reakční směs se nechá stát 5 dnů za teploty místnosti. Pak se vlije do směsi ledu s vodou a produkt se extrahuje etherem. Etherová vrstva se oddělí, promyje se vodným roztokem 5% kyseliny chlorovodíkové, vodou, vodným 10% hydrogenuhlčitanem draselným, vodou, vysuší nad síranem sodným (bezv.) a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu (200 g), eluce směsí petroletheru s etherem v poměru 2 : 1. Zpracováním frakcí s lipofilním produktem se získá 1,96 g odparku. Krystalizací z ethanolu se získá 1,38 g 2 α ,3 α -diacetoxy-17 β -(3'-methyl)-butyryloxy-5 α -androstan-6-onu, t. t. 192 až 193 °C (subl.), $\frac{20}{0}$ 0 ° (0,75; chloroform). IČ spektrum (tetrachlormethan): 1747, 1259 (acetát), 1724, 1190 (ester), 1711 sh (6-keton) cm⁻¹. ¹H NMR spektrum: 0,80 s, 3H (H-18), 0,84 s, 3H (H-19), 0,95 d, 6H (protony methylových skupin 17 β -esteru, J = 6Hz), 1,98 s, 3H a 2,08 s, 3H (acetoxyskupiny), 4,48 až 5,20 m, 2H (H-2 β a H-17 β), 5,33 m, 1H (W_{1/2} = 9 Hz, H-3 β). Pro C₂₈H₄₂O₇ (490,6) vypočteno: 68,54 % C, 9,63 % H, nalezeno: 68,70 % C, 9,11 % H.

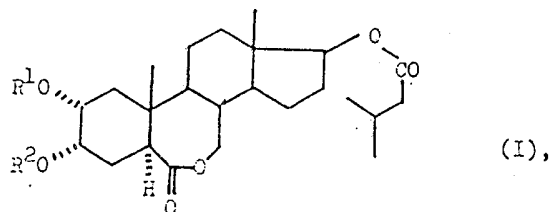
Příklad 4

Příprava 2 α ,3 α -diacetoxy-17 β -(3'-methyl)-butyryloxy-7-oxa-8-homo-5 α -androstan-6-onu

K roztoku sloučeniny (1,1 g), která se připraví podle předcházejícího příkladu 3, v dichlormethanu (12 ml) se přidá roztok kyseliny trifluorperoctové v dichlormethanu připravený z 3,54 g anhydridu kyseliny trifluoroctové a 0,36 ml 50% peroxidu vodíku v 30 ml dichlormethanu. Po osmihodinovém stání za teploty místnosti se reakční směs vlije do vody. Produkt se extrahuje chloroformem. Chloroformová vrstva se oddělí, promyje se 10% vodným roztokem hydrogenuhlčitanu draselného, vodou, vysuší se nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje. Produkt se chromatografuje na sloupci silikagelu (250 g), eluce směsí petroletheru s etherem v poměru 2 : 1. Zpracováním frakcí, které obsahují lipofilní produkt, se získá 1,55 g oleje 2 α ,3 α -diacetoxy-17 β -(3'-methyl)-butyryloxy-7-oxa-8-homo-5 α -androstan-6-onu. IČ spektrum (tetrachlormethan): 1748, 1249 (acetáty), 1748, 1187, 1172 (17 β -ester), 1731sh, 1297, 1022 (lakton) cm⁻¹. ¹H NMR spektrum (CDCl₃, TMS, ppm): 0,82 s, 3H (H-18), 1,00 s, 3H (H-19), 0,95 d, 6H (J = 6 Hz, methylové skupiny 17 β -esteru), 1,98 s, 3H a 2,10 s, 3H (acetoxyskupiny), 2,99 m, 1H (W_{1/2} = 19 Hz, H-5 α), 4,07 d, 2H (J = 5 Hz, H-7a), 4,41 až 5,06 m, 2H (H-2 β a H-17 α), 5,33 široký s, 1H (W_{1/2} = 8,5 Hz, H-3 β). Pro C₂₈H₄₂O₈ (506,6) vypočteno: 66,38 % C, 8,36 % H, nalezeno: 66,70 % C, 8,40 % H.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

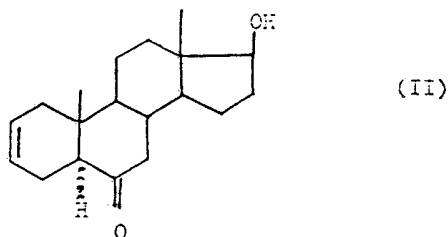
1. 2,3-Diacyloxy-17β-(3'-methyl)-butyryloxy-7-oxa-8-homo-5α-androstan-6-one obecného vzorce I.



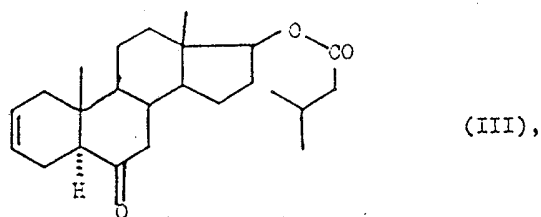
v němž R^1 a R^2 znamenají nezávisle na sobě acylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku

2. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^1 a R^2 znamenají jak shora uvedeno, vyznačující se tím, že ve stupni

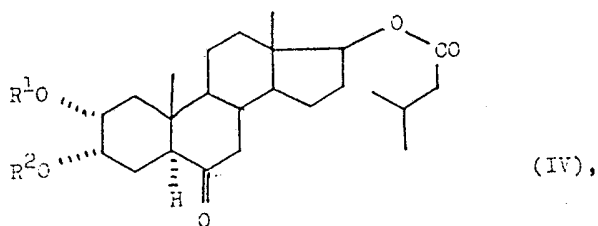
a) se 17β-hydroxy-5α-androst-2-en-6-on-vzorce II



působením aktivního derivátu 3-methylmáslé kyseliny ve vhodném organickém rozpouštědle za katalýzy terciárním aminem převede na 17β-(3'-methyl)-butyryloxy-5α-androst-2-en-6-on vzorce III



b) hydroxylací dvojné vazby sloučeniny vzorce III hydroxylačním činidlem se získá sloučenina obecného vzorce IV



v němž R^1 i R^2 znamenají atomy vodíku,

c) volné hydroxylové skupiny sloučeniny obecného vzorce IV, v němž R^1 i R^2 znamenají atomy vodíku, se chrání acylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV v němž R^1 i R^2 znamenají nezávisle na sobě acylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

d) získaná sloučenina se působením perkyseliny v inertním rozpouštědle převede na lakton obecného vzorce I podle bodu 1.

3. Způsob přípravy podle bodu 2, vyznačující se tím, že se při přípravě sloučeniny vzorce III ve stupni a) jako aktivní derivát 3-methylmáselné kyseliny používá její anhydrid nebo chlorid.

4. Způsob přípravy podle bodu 2, vyznačující se tím, že se při přípravě sloučeniny vzorce III ve stupni a) jako inertní organické rozpouštědlo používá terciární amin, s výhodou pyridin.

5. Způsob přípravy podle bodu 2, vyznačující se tím, že se ve stupni b) jako hydroxy-
lační činidlo používá oxid osmičelý, s výhodou katalytické množství oxidu osmičelého za přítomnosti N-methylmorfolin-N-oxidu.

6. Způsob přípravy podle bodu 2, vyznačující se tím, že ve stupni c) R^1 a R^2 znamenají skupinu $\text{CH}_3\text{CO}-$.

7. Způsob přípravy podle bodu 2, vyznačující se tím, že se ve stupni d) jako perkyselina používá kyselina m-chlorperbenzoová kyselina nebo trifluorperoctová kyselina, s výhodou trifluorperoctová kyselina.