

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 96649

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 13.10.75 (P. 183955)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 20.11.76

Opis patentowy opublikowano: 15.10.1979

MKP

C07C 169/00

Int. Cl².

C07J 1/00

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Karol Bał, Jerzy Wicha

Uprawniony z patentu : Polska Akademia Nauk
Instytut Chemii Organicznej,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania pochodnych steroidowych posiadających w pozycji 17 łańcuch boczny zawierający funkcję tlenową

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania steroidowych posiadających w pozycji 17 łańcuch boczny zawierający funkcję tlenową.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku odpowiadają wzorowi ogólnemu 1, w którym R oznacza grupę hydroksylową ewentualnie podstawioną, a X oznacza łańcuch alifatyczny o $C_3 - C_7$ podstawiony grupą hydroksylową lub karboksylową.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku stanowią cenne półprodukty do syntezy czynnych metabolitów witaminy D_3 , a niektóre z nich są hormonami linienia owadów.

Znany sposób dobudowy łańcucha bocznego steroidów polega na reakcji Grignard'a prowadzonej na grupie karboksylowej znajdującej się w łańcuchu bocznym w pozycji 17. Sposób ten jest mało użyteczny, bowiem produkty wyjściowe, a mianowicie uboczny produkt utleniania cholesterolu, kwasy żółciowe lub sterole roślinne są trudno dostępne w większych ilościach.

Celem wynalazku jest opracowanie syntezy pochodnych steroidowych o wzorze 1, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, ze stosunkowo łatwo dostępnego androst-5-en-3 β -olu, która jednocześnie pozwala osiągnąć wysoką wydajność końcowego produktu o pożądanej budowie przestrzennej.

Stwierdzono, że cel ten osiąga się, jeżeli pochodną kwasu pregnanowego o wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie a R' oznacza niższą grupę alkilową, poddaje się alkilowaniu halogenkiem alkilowym o wzorze YR', gdzie Y oznacza chlorowec, a R' grupę alkilową o $C_1 - C_5$ zawierającą ewentualnie grupy alkoksylowe, po czym grupę estrową w pozycji C_{20} redukuje się do grupy metylowej, następnie hydrolizuje się w środowisku kwaśnym, w celu usunięcia grup zabezpieczających przy C_3 i C_{25} , po czym grupę ketonową poddaje się reakcji z odczynnikami Grignard'a.

Według wynalazku konstrukcję łańcucha bocznego prowadzi się poddając pochodną 17-ketoandrostanu reakcji Reformackiego z bromooctanem etylu i cynkiem, powstały hydroksyester acetyluje się, a następnie selektywnie pirolizuje w warunkach destylacji próżniowej. Wszystkie trzy powyższe reakcje można prowadzić nie

wyodrębniając związków pośrednich. Produkt pirolizy – nienasycony (Δ^{17}) – ester poddaje się katalitycznemu wodorowaniu wobec czerni platynowej w roztworze etanolowym (w tych warunkach wiązania podwójne znajdujące się w układzie pierścieni przeważnie nie ulegają wodorowaniu).

Produkt wodorowania – nasycony ester etylowy przeprowadza się następnie w ester metylowy, poprzez hydrolizę zasadową i estyfikację dwuazometanem. Po zabezpieczeniu utworzonych w trakcie wyżej wspomnianej hydrolizy grup hydroksylowych w postaci alkoksylanów, ester metylowy poddaje się alkilowaniu w położeniu α do grupy estrowej, działając nań odpowiednim halogenkiem w zależności od charakteru pożądanego łańcucha bocznego.

Reakcję alkilowania prowadzi się w niskiej temperaturze, w rozpuszczalniku aprotycznym (np. tetrahydrofuran lub eter), generując najpierw anion silną zasadą (np. dwuizopropylamidkiem litu), a następnie dodając halogenek w HMPTA (heksametylotrójamid kwasu fosforowego). Zwykła przeróbka mieszaniny reakcyjnej pozwala na wydzielenie z dużą wydajnością produktu alkilowania, który poprzez redukcję złożonym wodorkiem, tosyłowanie i ponowną redukcję kompleksowym wodorkiem przeprowadza się w związek zawierający grupę metylową przy C_{20} , charakterystyczną dla większości związków naturalnych.

Przykład: Otrzymywanie 25-hydroksycholesterolu z octanu androstenolonu.

a/ Otrzymywanie estru etylowego kwasu 3β -acetoksy- 17β -hydroksy- 17 -izopregn- 5 -en- 21 -owego z octanu androst- 5 -en- 3β -ylu (reakcja Reformackiego)^{2a}.

60 g octanu androst- 5 -en- 3β -ylu (octan androstenolonu) rozpuszczono w 510 ml suchego benzenu, dodano 69 g aktywowanego cynku, wdroplono około 1/10 przygotowanej porcji 21 g bromooctanu etylu i dodano kryształek jodu. Mieszaninę ogrzano do zapoczątkowania reakcji stale intensywnie mieszając, a następnie wyłączono ogrzewanie, wdroplono pozostałą ilość odczynnika i ponownie ogrzano do wrzenia. Po dwóch godzinach wyłączono ogrzewanie, mieszaninę schłodzono w łaźni z lodem, dodano 200 ml 2N HCl i produkt ekstrahowano eterem. Po wysuszeniu warstwę eterową odparowano uzyskując surowy produkt reakcji (74,5 g), zawierający około 8% właściwego produktu reakcji (z widma protonowego rezonansu jądrowego).

b/ Acetylowanie estru etylowego kwasu 3β -acetoksy- 17β -hydroksy- 17 -izopregn- 5 -en- 21 -owego.

Surowy produkt po reakcji Reformackiego (74,5 g) rozpuszczono w 600 ml bezwodnika octowego, dodano kilka kropli pirydyny i grzano do wrzenia przez 30 godzin. Następnie bezwodnik octowy oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskując surowy dwuocetan. Przez krystalizację z metanolu uzyskano próbkę analityczną estru etylowego kwasu 3β , 17β -dwuacetoksy- 17 -izopregn- 5 -en- 21 -owego, temperatura topnienia $94,5$ – $95,5^\circ\text{C}$ (igły), $[\alpha]_D^{25} = -60^\circ/\text{CHCl}_3$, $c = 1,1$, analiza elementarna:

obliczono dla $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_6$	%C – 70,40,	%H – 8,75,
znaleziono	%C – 70,30,	%H – 8,72.

Widmo NMR /100 MHz/ δ / CDCl_3 / = 5,37 /m, 1H, C_6 -H/, 4,59 /m, 1H, C_3 -H/, 4,11 /q, 2H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7$ Hz/, 2,01 /s, 3H, $\text{CH}_3-\text{CO}-$ /, 1,25 /t, 3H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7$ Hz/, 1,03 /s, 3H, C_{19} -H/, 0,85 /s, 3H, C_{18} -H/.

Widmo $\text{IR}_{\nu_{\max}}$ / CHCl_3 / cm^{-1} = 1730 i 1260.

Widmo masowe $m/e = 400$ / $\text{M}-\text{CH}_3\text{COOH}$ /, 340 / $\text{M}-2\text{CH}_3\text{COOH}$ /.

c/ Selektowna piroliza estru etylowego kwasu 3β , 17β -dwuacetoksy- 17 -izopregn- 5 -en- 21 -owego.

Zacetylowany surowy produkt reakcji Reformackiego poddano pirolizie, ogrzewając pod wysoką próżnią (około 1 mm Hg). Reakcję prowadzono w skróconym zestawie do destylacji, kolbę destylacyjną ogrzewano palnikiem Bunsena tak, aby destylacja przebiegała z umiarkowaną szybkością. Po przedestylowaniu prawie całej ilości steroidu, jasnożółty destylat rozpuszczono w niewielkiej ilości metanolu i pozostawiono na noc w zamrażalniku. Następnego dnia wydzielone kryształy odsączono, przemyto minimalną ilością metanolu i wysuszono na powietrzu. W połączeniu z drugim rzutem krystalizacyjnym uzyskano 24 g /40% z octanu andros- 5 -en- 3β -ylu/ czystego estru etylowego kwasu 3β -acetoksypregna- 5 , 17 -dien- 21 -owego, temperatura topnienia 116 – 118°C (igły) – lit^{2a}. 117°C , $[\alpha]_D^{25} = -69^\circ/\text{CHCl}_3$, $c = 1,1$ – lit^{2a}. $[\alpha]_D^{23} = -69,8^\circ$, analiza elementarna:

obliczono dla $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_4$	%C – 74,96,	%H – 9,06,
znaleziono	%C – 74,64,	%H – 8,91.

Widmo NMR /100 MHz/ δ / CDCl_3 / = 5,45 /t, 1H, C_{20} -H, $J = 2,5$ Hz/, 5,33 /m, 1H, C_6 -H/, 4,53 /m, 1H, C_3 -H/, 4,07 /q, 2H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7$ Hz/, 1,97 /s, 3H, $\text{CH}_3-\text{CO}-$ /, 1,24 /t, 3H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7$ Hz/, 1,02 /s, 3H, C_{19} -H/, 0,81 /s, 3H, C_{18} -H/.

Widmo $\text{IR}_{\nu_{\max}}$ /KBr/ cm^{-1} = 1730, 1700, 1650, 1240.

Widmo $\text{UV}_{\lambda_{\max}}$ /etanol/ nm = 222 / $\epsilon = 16500$ / – lit^{2b}. $\lambda_{\max} = 222$ nm / $\epsilon = 16600$ /.

Widmo masowe $m/e = 400$ / M^+ /, 355 / $\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ /, 340 / $\text{M}-\text{CH}_3\text{COOH}$ /.

d/ Selekttywne wodorowanie estru etylowego kwasu 3 β -acetoksypregna-5,17-dien-21-owego.

13 g estru etylowego 3 β -acetoksypregna-5,17-dien-21-owego rozpuszczono w 250 ml 96% etanolu i dodano do uprzednio zredukowanego 1 g PtO₂ w 50 ml 96% etanolu. Mieszaninę intensywnie wytrząsano przez 4 godziny aż do pochłonięcia się obliczonej ilości wodoru. Następnie katalizator odsączono, rozpuszczalnik odparowano uzyskując czysty ester etylowy kwasu 3 β -acetoksypregna-5-en-21-owego, temperatura topnienia 105,5–107,5°C (płytki z metanolu), $[\alpha]_D^{16} = -48^\circ / \text{CHCl}_3$, $c = 1,25$, analiza elementarna:

obliczono dla C ₂₅ H ₃₈ O ₄	%C – 74,59	%H – 9,52
znaleziono	%C – 74,54	%H – 9,76.

Widmo NMR /100 MHz/ δ /CDCl₃/ = 5,38 /m, 1H, C₆–H/, 4,60 /m, 1H, C₃–H/, 4,11 /q, 2H, O–CH₂–CH₃, J = 7 Hz/, 2,01 /s, 3H, CH₃–CO–/, 1,25 /t, 3H, O–CH₂–CH₃, J = 7 Hz/, 1,03 /s, 3H, C₁₉–H/, 0,63 /s, 3H, C₁₈–H/.

Widmo IR $\nu_{\text{max}} / \text{CHCl}_3 / \text{cm}^{-1} = 1725, 1260$.

Widmo masowe m/e = 342 /M–CH₃COOH/.

e/ Hydroliza estru etylowego kwasu 3 β -acetoksy-pregna-5-en-21-owego.

13 g estru etylowego kwasu 3 β -acetoksypregna-5-en-21-owego rozpuszczono w 150 ml metanolu, dodano 15 g KOH rozpuszczonego w 15 ml wody i ogrzewano do wrzenia przez 2 godziny. Po schłodzeniu dodano 50 ml wody, nadmiar metanolu odpędzono na wyparce, po czym mieszaninę zobojętniono 5% kwasem solnym. Wydzielony w postaci zawiesiny kwas ekstrahowano octanem etylu, warstwę organiczną przemyto solanką i wysuszono bezwodnym Na₂SO₄ i odparowano uzyskując 12 g surowego kwasu 3 β -hydroksypregna-5-en-21-owego /widmo IR $\nu_{\text{max}} / \text{KBr} / \text{cm}^{-1}$ zawiera charakterystyczne dla kwasów karboksylowych silne pasmo drgań walencyjnych O–H w obszarze 3300–2200, ponadto pasmo drgań walencyjnych 1715 oraz pasma hydroksylowe 3400 i 1060/.

f/ Estryfikacja dwuazometanem kwasu 3 β -hydroksy-pregna-5-en-21-owego.

12 g kwasu 3 β -hydroksypregna-5-en-21-owego rozpuszczono w 120 ml metanolu i potraktowano świeżo przyrządzonym roztworem dwuazometanu. Przebieg reakcji śledzono za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Dwuazometan dodawano do momentu całkowitego zaniku kwasu. Następnie rozpuszczalniki usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem (wyparka), uzyskując 12 g estru metylowego kwasu 3 β -hydroksypregna-5-en-21-owego, temperatura topnienia 127–130°C (wodny aceton) – lit³. 132–133°C, $[\alpha]_D^{18} = -60^\circ / \text{CHCl}_3$, $c = 1,0$ / – lit³. $[\alpha]_D^{16} = -63,5^\circ$ – związek ten jest higroskopijny, krystalizuje w postaci wodoru i stąd mogą się brać niewielkie różnice w stałych fizycznych w stosunku do opisanych w literaturze.

Widmo NMR /100 MHz/ δ /CDCl₃/ = 5,34 /m, 1H, C₆–H/, 3,64 /s, 3H, –O–CH₃/, 3,49 /m, 1H, C₃–H/, 1,82 /woda krystalizacyjna/, 0,98 /s, 3H, C₁₉–H/, 0,59 /s, 3H, C₁₈–H/.

Widmo IR $\nu_{\text{max}} / \text{CHCl}_3 / \text{cm}^{-1} = 3450, 1730, 1050$.

Widmo masowe m/e = 346 /M⁺/, 328 /M–H₂O/, 313 /328–CH₃/.

g/ Eteryfikacja dwuhydropiraniem estru metylowego kwasu 3 β -hydroksypregna-5-en-21-owego.

Zawiesinę 6,5 g estru metylowego kwasu 3 β -hydroksypregna-5-en-21-owego w 50 ml absolutnego eteru potraktowano 5 ml dwuhydropiranu i 0,1 g TsOH i zostawiono na kilkanaście godzin w temperaturze pokojowej. Po czym rozcieńczono octanem etylu, przemyto 2% NaOH, wodą i solanką, warstwę organiczną wysuszono (bezwodnym Na₂SO₄) i odparowano. Otrzymany bezbarwny olej rozpuszczono w niewielkiej ilości metanolu i pozostawiono na kilka dni w zamrażalniku. Wydzielone kryształy odsączono, przemyto minimalną ilością zimnego metanolu i wysuszono na powietrzu, uzyskując 5,3 g (81%) czystego estru metylowego kwasu 3 β -piranyloksypregna-5-en-21-owego, temperatura topnienia 90–120°C (igły), $[\alpha]_D^{16} = -43^\circ / \text{CHCl}_3$, $c = 1,0$, /analiza elementarna:

obliczono dla C ₂₇ H ₂₄ O ₄	%C – 75,31,	%H – 9,83,
znaleziono	%C – 75,55,	%H – 9,98.

Widmo NMR /60 MHz/ δ /CDCl₃/ = 5,34 /m, 1H, C₆–H/, 4,73 /m, 1H, 2'–THP–H/, 3,65 /s, 3H, –O–CH₃/, 1,00 /s, 3H, C₁₉–H/, 0,60 /s, 3H, C₁₈–H/.

Widmo IR $\nu_{\text{max}} / \text{CHCl}_3 / \text{cm}^{-1} = 1730, 1035$.

Widmo masowe m/e = 399 /M–OCH₃/, 346 /M–dwuhydropiran/, 328 /346–H₂O/, 85 /C₅H₉O⁺/.

h/ Otrzymywanie 2-metylo-2-/3'-bromopropyl-/1,3-dioksalanu⁴.

W 1 litrowej kolbie zaopatrzonej w łapacz kropli połączony poprzez pionową chłodnicę i nasadkę z boczną rurką z odbieralnikiem, umieszczono 250 ml 40% kwasu bromowodorowego, 120 ml wody i 96 g (0,75 mola) α -acetylo- γ -butyrolaktonu. Następnie mieszaninę reakcyjną, silnie spienioną przez wydzielający się CO₂, ostrożnie ogrzano stale zwiększając temperaturę, tak jednak, aby piana nie przedostawała się do łapacza kropli. Po

kilkunastu minutach, kiedy kolor mieszaniny z żółtego przeszedł w czarny, CO₂ przestał się wydzielać i rozpoczęła się destylacja, którą prowadzono tak szybko jak to było możliwe.

Po zebraniu 300 ml destylatu dodano do kolby destylacyjnej 150 ml wody i zebrano dalsze 100 ml destylatu. Żółtą warstwę organiczną w destylacie oddzielono, warstwę wodną ekstrahowano eterem, ekstrakty eterowe połączono z warstwą organiczną i wysuszono bezwodnym CaCl₂. Eter oddestylowano poprzez 30 centymetrową kolumnę wypełnioną szklanymi spiralkami. Pozostałość ważącą 51 g przedestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem przez krótki deflegmator typu Vigreux, zbierając 46 g frakcji wrzącej w zakresie 74–77°C (p = 14 mm Hg).

Otrzymany 5-bromopentan-2-on miał dane spektralne zgodne ze strukturą: widmo NMR /60 MHz/ δ /CDCl₃ = 3,43 /t, 2H, Br-CH₂-, J = Hz/, 2,63 /t, 2H, -CH₂-CO-CH₃, J = 7 Hz/, 2,15 /s, 3H, -CO-CH₃/; widmo IR (film) $\nu_{\max}$ = 1710 cm⁻¹.

Mieszaninę 16,5 g 5-bromo-pentan-2-onu, 6,82 g glikolu etylenowego i katalitycznej ilości TsOH w 40 ml suchego benzenu umieszczono w 100 ml kolbce zaopatrzonej w nasadkę do katalizacji i chłodnicę zwrotną. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do wrzenia przez 6 godzin do momentu całkowitego zaniku wyjściowego ketonu (chromatografia cienkowarstwowa). Po czym oddestylowano benzen, a pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałość, uzyskując 12 g frakcji destylującej w zakresie 97–101°C (p = 14 mm Hg) i będącej czystym 2-metylo-2-/3'-bromopropilo-/1,3-dioksalanem, który do reakcji alkilowania redestylowano.

Widmo NMR /60 MHz/ δ /CDCl₃ = 3,93 /s, 4H, protony z pierścienia dioksalonowego/, 3,41 /t, 2H, Br-CH₂-, J = 7 Hz/, 2,1–1,6 /m, 4H, BrCH₂-CH₂-CH₂-, 1,29 /s, 3H, -CH₃/; widmo IR (film) $\nu_{\max}$ – brak absorpcji w zakresie 1600–1800 cm⁻¹, silne pasmo C–O 1060 cm⁻¹.

i/ Alkilowanie estru metylowego kwasu 3 β -piranyloksypregn-5-en-21-owego.

W dobrze wysuszonym reaktorze o pojemności 250 ml i wyposażonym w mieszałko magnetyczne, septum, termometr (do –78°C), wkraplacz z wyrównywaniem ciśnienia i wlot argonu, umieszczono 10 ml tetrahydrofuranu świeżo przedestylowanego znad LiAlH₄ w strumieniu argonu. Wkraplacz natomiast napełniono roztworem 2,58 g estru metylowego kwasu 3 β -piranyloksypregn-5-en-21-owego w 20 ml tetrahydrofuranu (jak wyżej). Po dokładnym zamknięciu aparatury przy niewielkim nadciśnieniu argonu, reaktor zanurzono w łaźni z suchym lodem i acetonem tak, że temperatura wewnątrz nie była niższa niż –30°C. Następnie przez septum wstrzyknięto 1,82 g dwuizopropylaminy (18 moli) i 10 ml 1,8 Mn–BuLi (18 mmoli) i po kilku minutach, stale mieszając, wkroplono powoli roztwór steroidu i zostawiono na godzinę dla generacji anionu.

Po upływie tego czasu temperaturę mieszaniny obniżono poniżej –60°C, przez zwiększenie zanurzenia reaktora w łaźni i wstrzyknięto 3,23 g 2-metylo-2-/3'-bromopropilo-/1,3-dioksalanu w 8 ml heksametylotrójamidu kwasu fosforowego (HMPTA, destylowany znad sit molekularnych w strumieniu argonu). Po upływie 5 godzin łaźnię chłodzącą usunięto, a zawartość reaktora rozcieńczono eterem (300 ml) i szybko kilka razy przeemyto wodą i solanką. Warstwę organiczną wysuszono bezwodnym Na₂SO₄ i odparowano. Oleistą pozostałość rozpuszczono w niewielkiej ilości metanolu i zostawiono do krystalizacji na kilka dni w zamrażalniku. Wydzielone kryształy odsączono, przeemyto minimalną ilością metanolu i wysuszono na powietrzu, uzyskując 1,25 g czystego estru metylowego kwasu 3 β -piranyloksy-25-etylenodioksy-27-nor-cholest-5-en-21-owego.

Chromatografia ługów krystalizacyjnych umożliwiła uzyskanie dodatkowo 0,85 g produktu o następujących danych spektralnych: widmo NMR /100 MHz/ δ /CDCl₃ = 5,36 /m, 1H, C₆–H/, 4,72 /m, 1H, 2'–THP–H/, 3,92 /s, 4H, protony z pierścienia dioksalonowego/, 3,65 /s, 3H, –O–CH₃/, 1,28 /s, 3H, C₂₆–H/, 1,00 /s, 3H, C₁₉–H/, 0,70 /s, 3H, C₁₈–H/; widmo IR /KBr/ $\nu_{\max}$ cm⁻¹ = 1730 /–COOCH₃/, 1070, 1045; widmo masowe m/e = 474 /M-dwuhydrypiran/, 456 /474–H₂O/, 87 /C₄H₇O₂/, 85 /C₅H₉O⁺/.

j/ Redukcja glinowodorkiem litowym estru metylowego kwasu 3 β -piranyloksy-25-etylenodioksy-27-nor-cholest-5-en-21-owego.

1 g estru metylowego kwasu 3 β -piranyloksy-25-etylenodioksy-27-nor-cholest-5-en-21-owego rozpuszczono w 120 ml absolutnego eteru etylowego, dodano 2,5 g LiAlH₄ i ogrzewano do wrzenia przez 2,5 godziny. Po ochłodzeniu mieszaniny, rozłożono nadmiar wodorku przez ostrożne wkraplanie (przy silnym mieszaniu) nasyconego roztworu Na₂SO₄. Po ustaniu intensywnego pienienia, zawartość nadal mieszano, aż do całkowitego zbieżenia. Następnie dodano niewielką ilość bezwodnego Na₂SO₄ i po godzinie odsączono wydzielony osad.

Przesącz odparowano na wyparce uzyskując 0,88 g krystalicznego 3 β -piranyloksy-25-etylenodioksy-27-nor-cholest-5-en-21-olu, widmo NMR /100 MHz/ δ /CDCl₃ = 5,35 /m, 1H, C₆–H/, 4,70 /m, 1H, 2'–THP–H/, 3,92 /s, 4H, protony z pierścienia dioksalonowego/, 1,31 /s, 3H, C₂₆–H/, 1,01 /s, 3H, C₁₉–H/, 0,70 /s, 3H, C₁₈–H/; widmo IR /nujol/ $\nu_{\max}$ cm⁻¹ = 3450 /–OH/, 1140, 1035; widmo masowe m/e = 87 /C₄H₇O₂⁺/, 85 /C₅H₉O⁺/.

k/ Tosylowanie 3 β -piranyloksy-25-etylenodioksy-27-nor-cholest-5-en-21-olu.

730 mg 3 β -piranyloksy-25-etylenodioksy-27-nor-cholest-5-en-21-olu rozpuszczono w 10 ml suchej pirydyny, dodano 500 mg krystalizowanego chlorku p-toluenosulfonowego i pozostawiono na dwie doby. Po czym wylano do zimnego nasyconego roztworu wodnego NaHCO₃ i kilkakrotnie ekstrahowano octanem etylu. Połączone warstwy organiczne przemyto kilka razy wodą i solanką, wysuszono bezwodnym Na₂SO₄ i odparowano na wyparce. Resztki rozpuszczalników usunięto przez wielogodzinne trzymanie pod wysoką próżnią. Uzyskano 596 mg czystego, krystalicznego p-toluenosulfonianu 3 β -piranyloksy-25-etylenodioksy-27-nor-cholest-5-en-21-olu, widmo NMR /100 MHz/ δ /CDCl₃ = 7,78 /d, 2H, J = 8,5 Hz/ i 7,33 /d, 2H, J = 8,5 Hz/ (protony aromatyczne), 5,34 /m, 1H, C₆-H/, 4,71 /m, 1H, 2'-THP-H/, 3,89 /s, 4H, protony z pierścienia dioksalonowego/, 2,42 /s, 3H, CH₃-O₆H₄-SO₂-/, 1,22 /s, 3H, C₂₆-H/, 0,99 /s, 3H, C₁₉-H/, 0,61 /s, 3H, C₁₈-H/; widmo IR /nujol/ $\nu_{\max}$ cm⁻¹ = 1600, 1180, 1035.

l/ Redukcja glinowodorkiem litowym p-toluenosulfonianu 3 β -piranyloksy-25-etylenodioksy-27-nor-cholest-5-en-21-olu.

412 mg p-toluenosulfonianu 3 β -piranyloksy-25-etylenodioksy-27-nor-cholest-5-en-21-olu rozpuszczono w 80 ml absolutnego eteru etylowego, dodano 1,2 g LiAlH₄ i ogrzewano do wrzenia przez 6,5 godziny. Po ochłodzeniu mieszaniny, rozłożono nadmiar wodorku przez ostrożne wkraplanie (przy silnym mieszaniu) nasyconego roztworu Na₂SO₄. Po ustaniu intensywnego pienienia, zawartość nadal mieszano, aż do całkowitego zbielenia. Następnie dodano niewielką ilość bezwodnego Na₂SO₄ i po godzinie odsączono wydzielony osad.

Przesącz odparowano na wyparce uzyskując 289 mg 3 β -piranyloksy-25-etylenodioksy-27-nor-cholest-5-enu, widmo NMR /100 MHz/ δ /CDCl₃ = 5,30 /m, 1H, C₆-H/, 4,68 /m, 1H, 2'-THP-H/, 3,92 /s, 4H, protony z pierścienia dioksalonowego/, 1,33 /s, 3H, C₂₆-H/, 1,09 /s, 3H, C₁₉-H/, 0,71 /s, 3H, C₁₈-H/; widmo IR/nujol/ $\nu_{\max}$ cm⁻¹ = 1060, 1035; widmo masowe m/e = 499 /M-CH₃/, 430 /M-dwuhydropiran/, 412 /430-H₂O/, 87 /C₄H₇O₂⁺/, 85 /C₅H₉O⁺/.

m/ Usuwanie grup zabezpieczających 3 β -piranyloksy-25-etylenodioksy-27-nor-cholest-5-enu.

255 mg 3 β -piranyloksy-25-etylenodioksy-27-nor-cholest-5-enu rozpuszczono w 50 ml acetonu, dodano 50 mg kwasu p-toluenosulfonowego (jednowodnego) i pozostawiono na kilkanaście godzin. Następnie dodano 300 ml octanu etylu, przemyto następnie NaHCO₃, wodą i solanką i wysuszono (Na₂SO₄). Po odparowaniu rozpuszczalnika uzyskano 182 mg krystalicznego 3 β -hydroksy-27-nor-cholest-5-en-25-onu. Próbkę analityczną uzyskano przez krystalizację z 96% etanolu, a następnie wielogodzinne suszenie w wysokiej próżni, w temperaturze wrzącego toluenu. Tak otrzymany spiek miał temperaturę topnienia 113°C (lit.⁵ 114°), analiza elementarna:

obliczono dla C ₂₆ H ₄₂ O ₂	%C – 80,77,	%H – 10,95,
znaleziono	%C – 80,41,	%H – 10,95.

Widmo NMR /100 MHz/ δ /CDCl₃ = 5,31 /m, 1H, C₆-H/, 3,53 /m, 1H, C₃-H/, 2,11 /s, 3H, -CO-CH₃/, 1,01 /s, 3H, C₁₉-H/, 0,94 /d, 3H, C_{12,11}-H, J = 6 Hz/, 0,68 /s, 3H, C₁₈-H/;

Widmo IR/KBr/ $\nu_{\max}$ cm⁻¹ = 3500 /-OH/, 1710 /-C=O/, 1060;

Widmo masowe m/e = 386 /M⁺/, 371 /M-CH₃/, 368 /M-H₂O/, 353 /368-CH₃/.

n/ Acetylowanie 3 β -hydroksy-27-nor-cholest-5-en-25-onu.

242 mg 3 β -hydroksy-27-nor-cholest-5-en-25-onu rozpuszczono w 5 ml suchej pirydyny, dodano 5 ml bezwodnika octowego i pozostawiono na kilkanaście godzin. Po czym wylano do zimnego 5% kwasu solnego i trzykrotnie ekstrahowano octanem etylu. Połączone warstwy organiczne przemyto wodą, następnie NaHCO₃, ponownie wodą i solanką. Po wysuszeniu bezwodnym Na₂SO₄, rozpuszczalnik odparowano uzyskując 231 mg 3 β -acetoksy-27-nor-cholest-5-en-25-onu. Próbkę analityczną uzyskano przez krystalizację z 96% etanolu i następnie wysuszenie w wysokiej próżni w temperaturze 77°C.

Związek ten miał temperaturę topnienia 138–139,5°C (zarówno bez, jak i z domieszką autentycznej próbki) [α]_D²⁵ = -44° /CHCl₃, c = 1,0/ – lit.^{1c}, [α]_D²⁵ = -45,3° /CHCl₃, c = 1,0/, analizę elementarną:

obliczono dla C ₂₈ H ₄₄ O ₃	%C – 78,45,	%H – 10,35,
znaleziono	%C – 78,50,	%H – 10,49.

Widmo NMR /100 MHz/ δ /CDCl₃ = 5,35 /m, 1H, C₆-H/, 4,58 /m, 1H, C₃-H/, 2,12 /s, 3H, -CO-CH₃/, 2,02 /s, 3H, CH₃-CO-O-, 1,03 /s, 3H, C₁₉-H/, 0,69 /s, 3H, CH₃/;

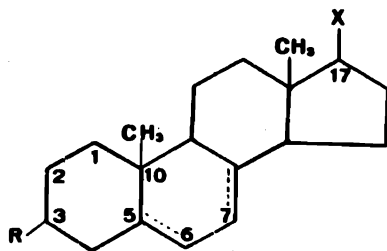
Widmo IR/KBr/ otrzymanej próbki było identyczne z widmem autentycznej próbki; widmo masowe m/e = 368 /M-CH₃COOH/.

o/ Reakcja Grignarda 3 β -acetoksy-27-nor-cholest-5-en-25-onu z jodkiem metylomagnezowym^{1c}.

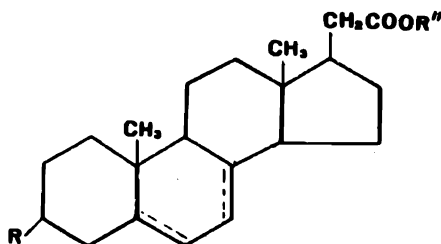
Do roztworu 80 mg 3 β -acetoksy-27-nor-cholest-5-en-25-onu w 80 ml absolutnego eteru dodano powoli, stale mieszając, w atmosferze argonu, 3 ml 1,66 M eterowego roztworu jodku metylomagnezowego. Mieszaninę grzano do wrzenia przez 2 godziny. Po ochłodzeniu nadmiar CH₃MgJ rozłożono dodając kroplami roztwór wodny NH₄Cl. Następnie dodano 100 ml eteru, przemyto wodą i solanką, wysuszono bezwodnym Na₂SO₄ i odparowano. Uzyskano 70 mg surowego 25-hydroksycholesterolu. Przez rekrytalizację z metanolu otrzymano próbkę analityczną, która była identyczna spektroskopowo i chromatograficznie z próbką autentyczną.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania pochodnych steroidowych posiadających w pozycji 17 łańcuch boczny zawierający funkcje tlenowe, odpowiadających wzorowi ogólnemu 1, w którym R oznacza grupę hydroksylową ewentualnie podstawioną a X oznacza łańcuch alifatyczny o C₃–C₇ podstawiony grupą hydroksylową lub karbonylową, z n a m i e n n y t y m, że pochodną kwasu pregnanowego, o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a R' oznacza niższą grupę alkilową poddaje się alkilowaniu halogenkiem alkilowym o wzorze YR', gdzie Y oznacza chlorowec, a R' grupę alkilową o C₁–C₅ zawierającą ewentualnie grupy alkoksylowe, po czym grupę estrową w pozycji C₂₀ redukuje się do grupy metylowej, następnie hydrolizuje się w środowisku kwaśnym, w celu usunięcia grup zabezpieczających przy C₃ i C₂₅, po czym grupę ketonową poddaje się reakcji z odczynnikiem Grignarda.



wzór 1



wzór 2