4071

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

68885

59.923/SZE

3765/94

KIVONAT

Új eljárás szteroid peracil-glikozidok előállítására

Pfizer Inc., NEW YORK, AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1993. 04. 02.

Elsőbbsége: 1992. 06. 26. (07/905,599)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US93/02812

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/00479

A találmány tárgya új eljárás 1-0-szteroid peracil-béta-glikozidok előállítására, mely szerint

heptaacil-D-cellobiozil-1-halogenidet, tetraacil-D-glukozil-1-halogenidet vagy tetraacil-D-galaktozil-1-halogenidet egy (I) általános képletű vegyülettel - ahol

$R_1$, $R_2$ és $R_3$ alkil-, fenil- vagy fenil-alkil-csoportot és

X tigogen-3-0-il, hekogen-3-0-il-, tigogen-11-keto-3-0-il-, dioszgen-3-0-il- vagy koleszter-3-0-il-csoport jelent - reagáltatunk $ZnF_2$ jelenlétében.

I képlet

1

3465/94

59.923/SZE

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3723, Fax: 153-3654

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A

68885

C07J 71/00

Eljárás szteroid peracil-glikozidok előállítására

Pfizer Inc., NEW YORK, AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálók: BUSCH Frank R., GALES FERRY, CT,
GOGGIN Kathleen D., COLCHESTER, CT,
LAMBERT John F., NORTH STONINGTON, CT,
SHINE Russell J., WATERFORD, CT,
WALINSKY Stanley W., MYSTIC, CT,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1993. 04. 02.

Elsőbbsége: 1992. 06. 26. (07/905,599)
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US93/02812

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/00479

A találmány szteroid glikozidok szintézisére, és különösen az előállitásukhoz közbenső termékként használt szteroid peracil-glikozidok előállitására vonatkozik.

A tigogenin-béta-O-cellobióz ismert vegyület, amely hiperkoleszterinémia és ateroszklerózis kezelésére használható /Malinow, 4,602,003 és 4,602,005 számu Amerikai Egyesült Államok-beli szadalmi bejelentés; Malinow és munkatársai, Steroids 48, 197-211 /1986//. A fenti két szabadalom szerint a vegyületet alfa-D-cellobióz-oktaacetátból szintetizálják különböző módon: az első szintézisut glikozil-bromid-heptaacetáton át történik, amelyet tigogeninhez kapcsolnak ezüst-karbonát jelenlétében, majd hidrolizist végeznek; a másik szintézisutnál a cellobióz-oktaacetátot ón-kloriddal katalizálva, közvetlenül kapcsolják össze tigogeninnel metilén-kloridban, majd itt is hidrolizist végeznek. Malinow és munkatársai a fenti közleményük szerint cellobióz-oktaacetátot titán-tetrabromiddal reagáltatnak és a kapott cellobiozil-heptaacetátot higany/II/-cianid segitségével tigogeninhez kötik, majd hidrolizálják. E módszerek komoly hátránya, hogy gyógyszerként való felhasználáshoz nagyterjedelmü anyagot állitanak elő. A találmányunk segitségével elérhető, kitüzött cél olyan szintetikus módszerek kifejlesztése, amelyekhez nincs szükség toxikus és/vagy költséges reagensekre, és amelyekkel a tigogenin-béta-O-cellobióz tisztán állitható elő, mellőzve a fárasztó és kötséges tisztitó müveleteket.

Schmidt /Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 25, 212-235 /1986// felülvizsgálta az O-glikozil-triklór-acetimidátok szintézisét és reakcióit; e vegyületeket 1-hidroxilcsoportot /és egyéb védett, például benzil- vagy acetilcsoporttal megvédett hidroxilcsoportokat/ tartalmazó cukrok triklór-acetonitrillel való reagáltatása utján, bázis jelenlétében állitják elő. Bázisként nátrium-hidridet használva preferenciálisan alfa-anomer, és bázisként kálium-karbonátot használva preferenciálisan béta-anomer képződik. A tetrabenzil-glukozil--triklór-acetimidát alfa-anomerjét koleszterinhez kötve anomer keverék képződik, amely változik a katalizátortól /p-toluolszulfonsav vagy bór-trifluorid-éterát/ és a hőmérséklettől /-40°-tól +20°C/ függően. Másrészt leirták, hogy a tetraacetil-glukozil-analóg alfa- és béta-anomerje is kizárólag béta-anomer terméket eredményez.

Igy e területen folyamatos kutatások folynak tökéletesebb eljárások kifejlesztése érdekében, amelyekkel szteroid glikozidok kontrollált sztereokémiai szintézise valósitható meg. Például Gilbert Stork, J. Am. Chem. Soc. 114, 1087 /1992/ és e közleményben idézett más szerzők is hangsulyozzák a tökéletesebb sztereoszelektiv glikozidszintézisek szükségességét.

Találmányunk 1-O-szteroid-peracil-béta-glikozidok szintézisére vonatkozik, amellyel nagyobb béta-anomer

szelektivitás érhető el, és a melléktermékek és mellékreakciók csökkennek. Az eljárás szerint heptaacil-D-cellobiozil-1--halogenidet, tetraacil-D-glukozil-1-halogenidet vagy tetraacil-D-galaktozil-1-halogenidet triszubsztituált szilil-3--O-szteroiddal - ahol a szteroid tigogenin, hekogenin, 11--keto-tigogenin, dioszgenin vagy koleszterin - reagáltatunk cink-fluorid jelenlétében, megfelelő körülmények között. A halogenid jellemzően bromid, klorid vagy fluorid, az acilcsoport 1-6 szénatomos alkanoilcsoport, benzoil- vagy toluoilcsoport, és a szililcsoportot 1-6 szénatomos alkilcsoport, fenil- vagy fenil-/1-6 szénatomos alkil/-csoport szubsztituálja.

A találmány egy előnyös kivitelezésénél a fémsó cink-fluorid, az acilrész acetát, a szilil-szubsztituens metilcsoport és a peracil-glikozil-halogenid alfa-anomer. Egy különösen hatásos és előnyös eljárásban lényegében sztöchiometrikus mennyiségü glikozilvegyületeket reagáltatunk a szteroidok trimetil-szilil-éterével. Ez a korábbi eljárásokkal szemben jelentős előnyt jelent, amelyeknél fölös mennyiségü glikozil-halogenidet alkalmaztak.

A leirás és az igénypontok egyéb sajátságokat és előnyöket világitanak meg.

A szilil-szterin-éter és a glikozilvegyületek sztereospecifikus összekapcsolásához használt fémsó cink-

-fluorid, cink-bromid vagy cink-cianid lehet. Különösen előnyben részesitjük a cink-fluoridot, amely feltehetően akkor müködik a legjobban, ha morfológiája rombuszos kristály. Előnyösen mintegy 0,1 - 1,5 ekvivalens /a továbbiakban az ekvivalenseket a glikozil-halogenidre vonatkoztatjuk/, különösen előnyösen 0,2 - 0,7 ekvivalens fémsót használunk. A glikozidos kapcsolásnak a $ZnF_2$ ekvivalenseitől való függését az alábbi 4. táblázat mutatja. A cinksók Lewis-savakkal és ásványi savakkal is kombinálhatók, amelyek hatásosan gyorsitják a reakciót, a 3. táblázatban leirtak szerint. Különösen előnyös sav-katalizátor a hidrogén-bromid, hidrogén-jodid, hidrogén-fluorid és kénsav. A reakciósebesség fokozása érdekében előnyös, ha mintegy 0,05 - 1 ekvivalens, és különösen mintegy 0,1 - 0,5 ekvivalens sav-katalizátort használunk. Különös előnyt jelent azonban a glikozidos kapcsolás savas katalizise; rendkivül előnyös, hogy sav-katalizátorként hidrogén-halogenidet használunk, amely nyomnyi mennyiségü vizzel történő reakció folyamán képződik.

A szilil-szterin-éterrel való kapcsoláshoz használt peracil-D-glikozil-1-halogenid előnyösen heptaacil-D--cellobiozil-1-halogenid, tetraacil-D-glukozil-1-halogenid vagy tetraacil-D-galaktozil-1-halogenid. A "peracil" meghatározás azt jelenti, hogy a szacharidilrész minden rendelkezésre álló hidroxi-helyzetében acilcsoport szubsztituens helyezkedik el. Noha a peracil-D-glikozil-1-halogenid béta-

béta-anomer is lehet, előnyösen alfa-anomert alkalmazunk. Ezenfelül bár a halogenid bromid, fluorid vagy klorid lehet, előnyben részesitjük a bromidot. Az acilcsoport előnyösen 1-6 szénatomos alkanoilcsoport, benzoil- vagy toluoilcsoport, legelőnyösebben acetilcsoport. A vegyületek szokásos kiindulási anyagokból állithatók elő Freudenberg K. és Nagai W. eljárása szerint /Ann. 63, 494 /1932//. Különösen előnyös, hogy lényegében sztöchiometrikus mennyiségü peracil-D--glikozil-1-halogenidet használunk, minthogy igy elkerülhető a reagens-felesleg alkalmazása, de ugyanakkor kitünő sztereospecificitás és magas kitermelés érhető el.

A reakcióban bármilyen közömbös oldószer használható. "A reakcióban közömbös oldószer" megjelölés olyan oldószerekre vonatkozik, amelyek nem reagálnak a kiindulási anyagokkal, reagensekkel, közbenső termékekkel vagy termékekkel, és ezáltal nem befolyásolják hátrányosan a várt termék hozamát. Az oldószer általában egységes lehet, vagy több komponenst tartalmazhat. Az oldószer előnyösen aprotikus indifferens oldószer; kiváló sztereoszelektivitása miatt különösen előnyös az acetonitril. Egyéb oldószer lehet a metilén-klorid, etil-acetát és nitro-metán.

A tigogenin előállitását Rubin a 2,991,282 és 3,303,187 számu Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leirásban, Löken B. a 3,935,194 számu Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leirásban és Caglioti és munkatársai a

Tetrahedron 19, 1127 /1963/ közleményben irták le. A tigogenin növényekből izolálható természetes termék. Szerkezetét az /1/ képlet szemlélteti.

A hekogenin előállitását szteroid szapogeninekkel kapcsolatos közleményében Russell E. Marker és munkatársai irták le /J. Am. Chem. Soc. 69, 2167-2211 /1947//. Növényekből izolálható természetes termék. Szerkezetét a /2/ képlet mutatja be. A 11-keto-béta-tigogeninben a 12-helyzetü karbonilcsoport a 11-helyzetbe irányitódik át. A 11-keto-béta-tigogenin hekogeninből állitható a következő eljárással. Conforth és munkatársai szerint /J. Chem. Soc. 907, 1954/ a hekogenin acetilezése, brómozása és nátrium-hidroxiddal való kezelése utján a 12-hidroxi-11-keto-analóg jön létre. Ezután a 12-hidroxi-11-keto-analógot acetilezik és kalciummal és ammóniával redukálva 11-keto-tigogenin képződik.

A dioszgenin előállitását Asolkar L.V., Chada Y.R. és Rawat P.S. a "Diosgenin and other Steroidal Drug Precursors" kézikönyvben, Council of Scientific and Industrial Research, New Delhi, India, 183. oldal, 1979, és Kawasaki T. és munkatársai a Chem. Pharm. Bull., Japan 10, 698 /1962/ közleményben irták le. A növényekből izolálható termék szerkezetét a /3/ képlet mutatja.

A koleszterin könnyen hozzáférhető vegyület, szerkezetét a /4/ képlet ábrázolja.

Bár a fenti szteroidok bármely triszubsztituált szilil-étere /3-hidroxi-szubsztitució/ összekapcsolható a peracil-glikozil-halogenidekkel, előnyösen 1-6 szénatomos alkilcsoporttal vagy arilcsoporttal, /például fenil-, /1-6 szénatomos alkil/-fenil-csoport/ triszubsztituált szilil--étert használunk. Különösen előnyös 1-6 szénatomos trialkil--szilil-étert, főként trimetil-szilil-étert, terc-butil--dimetil-szilil-étert, triizopropil-szilil-étert alkalmazni.

A fenti szilil-éter-szteroidok ugy állithatók elő, hogy egy triszubsztituált szilil-trifluor-metánszulfonátot a megfelelő szteroiddal reagáltatunk trialkil-amin /például trietil-amin/ jelenlétében, 10°C alatti hőmérsékleten, mintegy 0,5 - 6 órán át. Alkalmas eljárások találhatók a következő munkákban is: Birkofer L. és Ritter A., "Newer Methods in Preparative Organic Chemistry", V. kötet, 211. oldal, Academic Press, New York, NY, 1968; vagy Pierce A.E., "Silylation of Organic Compounds", Pierce Chemical Co., Rockford III., 1968, és Klebe J.F., Acc. Chem. Res. 299, 1970.

A kapcsoló reakcióban előnyösen 0,5 - 1,5 ekvivalens szteroid szilil-étert használunk. Különösen előnyös alapvetően sztöchiometrikus mennyiségü szteroid szilil-étert használni, mivel ezáltal elkerülhetők a reagens-feleslegek és ugyanakkor kitünő sztereospecificitás érhető el.

A kivánt szteroid peracil-glikozidok előállitásához bármilyen környezet vagy körülmények /például hőmér-

séklet, idő, nyomás, oldószer/ használhatók, melyek alkalmasak /azaz képesek/ a kivánt vegyületek előállitására. Mégis előnyös, ha a reakció mintegy 20° - 100°C között, előnyösen mintegy 50° - 80°C között megy végbe. 20°C alatt a reakció lassu lehet és 100°C felett nemkivánt mellékreakciók /például anomerizáció/ mehetnek végbe. A reakciót kényelmesen környezeti nyomáson hajtjuk végre, de mintegy $0,5 \cdot 10^5$ - $3 \cdot 10^5$ Pa nyomás is alkalmazható.

Előnyösen a szteroid szilil-étert, fémsót, oldószert visszafolyatás közben forraljuk és azeotróposan elegendő oldószert desztillálunk le a viznyomok eltávolitása céljából. Ezután a peracil-glikozil-halogenidet és adott esetben a katalizátort hozzáadjuk a fenti keverékhez és mintegy 0,5 - 6,0 órán át hevitjük, jellemzően nitrogéngáz alatt. A várt vegyületet azután szokásos eljárásokkal izoláljuk. Például a nyers átszürt reakciókeverékből /például acetonitriles oldatból/ a glikozidok mintegy 25% - 75% vizet tartalmazó alkohollal /például metanol/ csaphatók ki. A termék kicsapása a vizes metanol/acetonitril oldószerelegyből egyszerübb eljárás az extrakciós izolálásnál, és nagyobb tisztaságu terméket eredményez. A szteroid szilil-éter azonban izolálás helyett elő is állitható és közvetlenül kapcsolható össze a peracil-glikozil-halogeniddel.

Bár a fenti eljárás célja béta-konfigurációju glikozidok szintetizálása, a termodinamikailag stabilabb

alfa-anomerek és béta-glikozidok sav-katalizálta izomerizációja utján állithatók elő. Ezért peracil-szteroid-alfa-O--glikozidok peracil-szteroid-béta-O-glikozidokból ugy állithatók elő, hogy a béta-glikozidokat szerves oldószerekben, mint hidrogén-bromidot tartalmazó metilén-kloridban melegitjük.

A TMS-O-tigogenin és alfa-cellobiozil-bromid--heptaacetát $ZnF_2$-közvetitette glikozidos kapcsolását különböző oldószerekben és különböző hőmérsékleteken hajtottuk végre. E paraméterek változtatásának hatásait az alábbi 1. táblázatban összegeztük. Az eredmények azt mutatják, hogy ellenőrzött sztereokémiáju glikozid-szintézishez legelőnyösebb oldószer az acetonitril.

1. táblázat

$ZnF_2$-közvetitette glikozidos reakciók TMS-O-tigogeninnel

Oldószerek hatása

A reakció sztöchiometriája:

alfa-cellobiozil-bromid-heptaacetát /1,0 ekvivalens/

TMS-O-tigogenin /1,0 ekvivalens/

$ZnF_2$ /0,55 ekvivalens/

oldószer

| Reakció | | | Kitermelés | |
|---|---|---|---|---|
| Oldószer | Idő | Hőmérséklet | β-Glikozid | α-Glikozid |
| $CH_3CN$ | 2,5 h | 65°C | 71% | 4% |
| DMF | 4,0 h | 70°C | 2% | 1% |
| Nitro-metán | 2,0 h | 65°C | 22% | 18% |
| MEK | 3,25 h | 65°C | 8% | 2% |
| $CH_2Cl_2$ | 8,5 h | 43°C | 23% | 8% |
| EtOAc | 4,75 h | 65°C | 37% | 18% |
| THF | 4,0 h | 67°C | 15% | 3% |
| Toluol | 12 h | 68°C | 10% | 41% |

A $ZnF_2$-ot különböző Lewis-savakkal is helyettesitettük rögzitett sztöchiometrikus arányok fenntartása mellett. Mindezeket a kisérleteket az előnyös acetonitril oldószerben hajtottuk végre.

A TMS-éter glikozidos kapcsolását különböző vegyületekkel segitettük elő. E vegyületekkel kapott eredmények az alábbi 2. táblázatban szerepelnek.

## 2. táblázat

### Glikozidos reakciók TMS-O-tigogeninnel

### Lewis-savak hatása

A reakció sztöchiometriája:

alfa-cellobiozil-bromid-heptaacetát /1,0 ekvivalens/

TMS-O-tigogenin /1,0 ekvivalens/

Lewis-sav /0,55 ekvivalens/

$CH_3CN$

| Reakció | | | Kitermelés | |
|---|---|---|---|---|
| Lewis-sav | Idő | Hőmérs. | β-Glikozid | α-Glikozid |
| $ZnF_2$ | 3,0 h | 65°C | 72% | 4% |
| $Hg/CN/_2$ | 1,0 h | 65°C | 7% | 0,2% |
| $Zn/CN/_2$ | 5,5 h | 65°C | 10% | 0,2% |
| $BF_3 \cdot Et_2O$ | 2,0 h | 55°C | nyomokban | - |
| $SnCl_4$ | 2,0 h | 65°C | 1% | 4% |
| $MgBr_2 \cdot Et_2O$ | 3,0 h | 65°C | 1% | 0,5% |
| TMS-triflát 0,1 ekv./ | 20,0 h | 65°C | 2% | 3% |
| $ZnBr_2$ | 1,0 h | 65°C | 3% | 10% |
| $MgF_2$ | 12,0 h | 65°C | 4% | 3% |
| $HgF_2$ | 1,0 h | 65°C | 44% | 2% |

A TMS-O-tigogenin és az alfa-cellobiozil-bromid--heptaacetát cink-fluorid-közvetitette összekapcsolását különböző sav-katalizátorok jelenlétében, különböző reakcióidőket alkalmazva hajtottuk végre. E savval katalizált reakciók eredményeit a 3. táblázat foglalja össze. Ebből kitünik, hogy a cink-fluoriddal elősegitett TMS-éter kapcsolás egyes Lewis-savak vagy ásványi savak kis mennyiségeivel meggyorsitható.

3. táblázat

$ZnF_2$-közvetitette glikozid szintézisek TMS-O-tigogenint használva

Savak és bázisok hatása

Reakció sztöchiometria:

alfa-cellobiozil-bromid-heptaacetát /1,0 ekvivalens/

TMS-O-tigogenin /1,0 ekvivalens/

$CH_3CN$

$ZnF_2$ /0,55 ekvivalens/

Sav/Bázis

| Sav vagy bázis /ekvivalens/ | Reakció | | Oldószer | Kitermelés | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Idő | Hőmérs. | $CH_3CN$ /Térf./ | β-Glikozid | α-Glikozid |
| HOAc/0.2/ | 1,5 h | 65°C | 7,4 | 57% | 5% |
| HBr/0,2/ | 0,5 h | 65°C | 7,4 | 54% | 3% |
| $BF_3 \cdot Et_2O$/0,2/ | 1,0 h | 65°C | 7,4 | 53% | 4% |
| TEA/0,2/ | 7,0 h | 65°C | 7,4 | 26% | 2% |

A TMS-O-tigogenin és az alfa-cellobiozil-bromid-heptaacetát $ZnF_2$-közvetitette glikozidos kapcsolását változó mennyiségü $ZnF_2$ jelenlétében hajtottuk végre. A $ZnF_2$-szint

értékelésének eredményeit az alábbi 4. táblázat foglalja össze. Látható, hogy magas hozamok és nagy szelektivitás érhető el sztöchiometrikus mennyiségü szteroidot és glikozidot használva alacsonyabb koncentrációju fémsó-promóterek jelenlétében. A Koenigs-Knorr féle glikozidos kapcsolásban a fémsó-promótereket általában magas /2-3-szoros/ szinten alkalmazzák.

4. táblázat

Glikozidos kapcsolás TMS-O-tigogenint és $ZnF_2$-ot használva. A $ZnF_2$-szintek hatása

| Ekvivalensek | | | Reakció | | Oldószer | Kitermelések | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| -cellobiozil--bromid-hepta-acetát | TMS-O--tigogenin | $ZnF_2$ | Idő | Hőmérs. | $CH_3CN$ térf. | $\beta$-Glikozid | $\alpha$-Glikozid |
| 1,0 | 1,0 | 1,5 | 1,0 h | 65°C | 5,0 | 69% | 3% |
| 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 h | 65°C | 5,0 | 71% | 4% |
| 1,0 | 1,0 | 0,5 | 2,5 h | 65°C | 5,0 | 71% | 4% |
| 1,0 | 1,0 | 0,25 | 11 h | 65°C | 7,4 | 26% | 3% |
| 1,0 | 1,0 | 0,25 | 23 h | 65°C | 7,4 | 9% | 25% |
| 1,0 | 1,0 | 0,1 | 22 h | 65°C | 7,4 | 6% | 6% |

A találmány jelentős előrelépést jelent a szteroid glikozidok területén, minthogy hatásos eljárást dolgoztunk ki peracil-tigogenin-, hekogenin-, 11-keto-tigogenin-, dioszgenin- vagy koleszterin-béta-O-glikozidok előállitására. Az eljárás kitünő hozamot, kiváló béta-anomer szelektivitást, csökkent melléktermék képződést /például peracil-glikozil--halogenid/ biztosit és sztöchiometrikus kapcsolást tesz lehetővé a hozam és szelektivitás fenntartása mellett. A dezacetilezett végtermékek antihiperkoleszterinémiás szerekként használhatók.

A találmány nem korlátozódik a bemutatott és leirt sajátos kivitelezésekre, és különböző változtatások és módositások hajthatók végre az igénypontokban meghatározott uj koncepció hatókörétől és szellemétől való eltérés nélkül.

## 1. példa

## Dioszgenil-béta-O-galaktozid-tetraacetát előállitása

Mechanikus keverővel, nitrogénbevezetéssel ellátott visszafolyó hütővel és hőmérővel felszrelt 3-nyaku gömblombikba bemérünk acetobróm-alfa-D-galaktózt /24,0 g, 58,4 mmol/, TMS-O-dioszgenint /28,4 g, 58,4 mmol/, cink--fluoridot /3,32 g, 32,1 mmol/ és 240 ml acetonitrilt. A keveréket 60°C-on nitrogéngáz alatt melegitjük. A 60°C-on 3,0 óra mulva elvégzett vékonyréteg kromatográfia /etil--acetát-metilén-klorid 1:1 eluens/ a reakció teljességét

mutatja. A keveréket lehütjük szobahőmérsékletre, majd 200 ml toluolban oldjuk. A toluolos oldatot telitett nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal /100 ml/, vizzel /100 ml/, telitett konyhasóoldattal /20 ml/ mossuk, majd vizmentes magnézium-szulfát felett száritjuk. A keveréket Celite-en átszürjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott olaj további töményitéskor kikristályosodik. A kristályokat etanollal /150 ml/ eldörzsöljük, leszürjük és vákuumban 50-55°C-on megszáritjuk. 31,51 g nyersterméket kapunk.

A nyersterméket /31,51 g/ 126 ml toluolban szuszpendáljuk, majd feloldás céljából mintegy 110°C-on melegitjük. Az oldatot lassan lehütjük 80°C-ra és 158 ml izopropanolt adunk hozzá. A kapott sürü szuszpenziót lassan lehütjük 5-10°C-ra, majd 1 órán át szemcsésitjük. A terméket leszürve és vákuumban megszáritva /50°-55°C/ 21,1 g /49% teljes kitermelés/ fehér kristályos terméket kapunk /olvadáspont 242,5 - 244,0°C/, amely kromatográfia alapján homogénnek bizonyul. Az $^{1}H$- és $^{13}C$-NMR spektrumok összeegyeztethetők a termék szerkezetével.

## 2. példa

## Tigogenil-béta-O-cellobiozid-heptaacetát "one-pot" szintézise

Mechanikus keverővel, hőmérővel és desztilláló feltéttel ellátott 3-nyaku gömblombikba bemérünk béta-

-tigogenint /3,00 g, 7,20 mmol/ és 50 ml acetonitrilt. A sürü szuszpenziót nitrogéngáz alatt visszafolyatásig forraljuk /82°C/ és körülbelül 14 ml-t ledesztillálunk. A szuszpenzióból mintát veszünk Karl Fischer szerinti vizmeghatározáshoz /K.F. = 0,09%/. A szuszpenziót lehütjük 70°C-ra és 1,08 ml hexametil-diszilazánt /5,12 mmol/ adunk hozzá. A fehér szuszpenziót 70°C-on 3,3 órán át melegitjük, majd vékonyréteg-kromatográfiát /EtOAc–hexán 1:1 eluens/ végzünk, amely szerint a szililezés teljesen végbement. A reakciókeveréket lehütjük 35°C-ra, majd alfa-cellobiozil-bromid-heptaacetátot /4,78 g, 6,84 mmol/ és cink-fluoridot /0,35 g, 3,42 mmol/ adunk hozzá. A hig szuszpenziót ismét felmelegitjük 65°C-ra és 20 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk. A vékonyréteg-kromatogram a cellobiozil-bromid teljes eltünését és némi béta-glikozid képződését mutatja.

A nyers reakciókeveréket nagynyomásu folyadékkromatográfiával /HPLC/ elemezzük, mely szerint a cimben megadott béta-glikozid kitermelése 9,0%.

## 3. példa

### Tigogenil-béta-O-glukozid

Felül nitrogénbevezető csatlakozással ellátott hütővel, mechanikus keverővel és hőmérővel felszerelt 250 ml-es 3-nyaku gömblombikba bemérünk alfa-D-glukozil-bromid-tetraacetátot /24,0 g, 58 mmol/, trimetil-szilil-O-tigogenint

/28,5 g, 0,058 mol/, cink-fluoridot /3,32 g, 32 mmol/ és acetonitrilt /120 ml/. A reagenseket nitrogéngáz alatt, keverés közben 60°C-on melegitjük, 2 órán át 60°C-on tartjuk, és vékonyréteg-kromatográfiához mintát veszünk. Az elemzés a reakció teljes lezajlását jelzi. A szuszpenziót lehütjük 25°C-ra és 120 ml metilén-klorid hozzáadása után barnás oldat képződik. Az oldatot átszürjük és a szürletet 5% $NaHCO_3$-oldattal /100 ml/, vizzel /100 ml/ és még egyszer vizzel /100 ml/ mossuk. A mosások folyamán némi emulzióképződés figyelhető meg. A szerves réteget vizmentes $MgSO_4$ felett /8 g/ száritjuk, majd Celite-en átszürjük. Az oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk és a kapott olajhoz 600 ml 2B etanolt adunk. A keveréket visszafolyatásig melegitjük, majd a termék kritályositása céljából lassan lehütjük szobahőmérsékletre. Éjszakán át szemcsésedni hagyjuk, majd a glikozidot leszürjük, 100 ml etanollal mossuk, majd csökkentett nyomáson 4,5 órán át 45°C-on száritjuk. Tigogenil-béta-O-glukozid-tetraacetátot /24,1 g/ izolálunk 55,4% kitermeléssel. Az anyag fizikai és spektrális tulajdonságai azonosak a vonatkoztatásként használt standard tulajdonságaival.

Tigogenil-béta-O-glukozid-tetraacetátot /22,0 g, 29,5 mmol/ adunk 83 mg kálium-hidroxidot tartalmazó 330 ml abszolut metanolhoz. A szuszpenziót nitrogéngáz alatt 50 - 55°C-on melegitjük. 3,5 óra mulva a vékonyréteg-kromatográfiás elemzés /$CH_2Cl_2$-MeOH 4:1 eluens/ szerint a dezacetilezés teljes és a szuszpenziót lehütjük 0 - 5°C-ra. A fehér terméket le-

szürjük, metanollal mossuk és vákuumban 40°C-on éjszakán át száritjuk. A tetraacetátból tigogenil-béta-O-glukozidot /16,5 g/ izolálnuk 96,8% hozammal. Az analitikai és spektrális jellemzés adatai megegyeznek a termék szerkezetével.

4. példa

Tigogenil-béta-O-cellobiozid-heptaacetát előállitása

Mechanikus keverővel, hőmérővel és visszafolyó hütővel felszerelt 12 literes palackba bemérünk trimetil-szilil-O-tigogenint /873,3 g, 1,79 mol/, alfa-cellobiozil-bromid-hepataacetátot /1250,0 g, 1,79 mol/, cink-fluoridot /101,6 g, 0,98 mol/ és 6,25 liter acetonitrilt. A berendezést átöblitjük nitrogéngázzal és sztatikus nitrogénatmoszféra alatt tartjuk. A heterogén reakciókeverékből Karl Fischer meghatározáshoz mintát veszünk /K.F. = 0,04% $H_2O$/. A reagenseket ezután 65 ± 3°C-ra melegitjük fel. 1,75 óra mulva vékonyréteg-kromatográfiával a reakció befejeződése állapitható meg. A homályos barna oldatot lehütjük szobahőmérsékletre és 6,3 liter metilén-kloridot adunk hozzá. HPLC elemzéshez 1 ml alikvotot veszünk ki az oldatból. A kapott tigogenil-glikozidokban a jellemző alfa/béta anomer arány 0,06. A reakciókeveréket Celite-en átszürjük és a szürőtésztát 1 liter metilén-kloriddal mossuk. A szürletet és a mosófolyadékokat egyesitjük. A $CH_2Cl_2$-oldatot vizzel /4 liter/, 5% $NaHCO_3$-

oldattal /4 liter/ mossuk és végül vizmentes $MgSO_4$ felett /250 g/ száritjuk. A $MgSO_4$-ot leszürjük és friss $CH_2Cl_2$-dal mossuk /1 liter/. A szürletet és a mosófolyadékokat egyesitjük és légköri desztillációval térfogatának felére /7,5 liter/ bepároljuk. A meleg /65°C/ oldathoz 7 liter 2B-etanolt adunk és a légköri lepárlást folytatva további 6 liter desztillátumot távolitunk el. Ismét metanolt /12 liter/ adunk a keverékhez, ismét 9 liter desztillátumot távolitunk el, majd a fehér szuszpenziót lehütjük szobahőmérsékletre. A szilárd anyagot 8 órán át szemcsésitjük, majd leszürjük. A terméket etanollal /500 ml/ mossuk, majd éjszakán át vákuumban, 45°C-on száritjuk. 95,5% kitermeléssel 1762,2 g nyersterméket kapunk. A HPLC-elemzés szerint a nyerstermék 81,3% tigogenil-béta--O-cellobiozid-heptaacetátot és csak 3,6% tigogenil-alfa-O--cellobiozid-heptaacetátot tartalmazott. béta-Cellobiozil--fluoridot nem tudtunk kimutatni.

Kivánt esetben a nyers glikozid hatékonyságának növelése céljából metilén-klorid/etanol elegyből átkristályositható. A további feldolgozáshoz azonban nincs szükség átkritályositásra.

A fenti preparáláshoz hasonló eljárást használva a következő szteroid glikozidok szintetizálhatók a megfelelő trimetil-szilil-szterinekből.

## $ZnF_2$-aktivált glikozidos kapcsolás TMS-éterekkel

### További példák

| Termék | béta-Glikozid hozam |
|---|---|
| Koleszteril-béta-O-cellobiozid-heptaacetát | 60% |
| Tigogenil-béta-O-galaktozid-tetraacetát | 58% |

### 5. példa

### Tigogenil-béta-O-cellobiozid

Fix mechanikus keverővel, hőmérővel és desztillációs feltéttel felszerelt 1 literes 3-nyaku gömblombikba bemérünk acetonitrilt /700 ml/ és cink-fluoridot /6,10 g, 59 mmol/. A keveréket visszafolyatásig /82°C/ melegitjük és 105 ml párlatot eltávolitunk. A szuszpenziót lehütjük 30°C-ra és a reakciókeverékből mintát veszünk Karl Fischer szerinti vizmeghatározáshoz /K.F. = 0,023%/. A keverékhez trimetil-szilil-O-tigogenint /52,39 g, 107 mmol/ és alfa-cellobiozil-bromid-heptaacetátot /75,00 g, 107 mmol/ adunk, majd a keveréket nitrogénatmoszféra alatt 65°C-on melegitjük. 2,5 órai melegités után a keveréket sárgásbarna homályos oldattá higitjuk és az elvégzett vékonyréteg-kromatográfia /etil-acetát/hexán 1:1 eluens/ alapján a reakció teljesen végbement. A homályos oldatot Celite-en átszürjük és a szürőpogácsát 140 ml acetonitrillel mossuk. Az acetonitriles mosóoldatokat és a szürletet egyesit-

jük, a teljes térfogatot /840 ml/ megmérjük és 1,0 ml mintát veszünk ki HPLC elemzéshez a tigogenil-béta-O-cellobiozid--heptaacetát /72%/ és tigogenil-alfa-O-cellobiozid-heptaacetát /3%/ hozamának meghatározása céljából.

Az egyesitett szürletet és mosófolyadékot 3 literes palackba visszük át és az oldatot 50°C-on nitrogéngáz alatt melegitjük. 15 perc alatt abszolut metanolt /437 ml/ adunk hozzá, miközben a hőmérsékletet 50°C-on tartjuk. A metanol hozzáadása után 653 ml ionmentesitett vizet adunk a keverékhez 1 óra alatt. Mintegy 250 - 270 ml viz hozzáadása után a tigogenil-béta-O-cellobiozid-heptaacetát elkezd kiválni az oldatból. A keveréket visszafolyásig /73°C/ melegitjük, majd 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk, miközben a trimetil-szilil-fluorid melléktermék /forráspont = 16°C/ eltávozik. A szuszpenziót lehütjük szobahőmérsékletre /23°C/ és éjszakán át /15 óra/ szemcsésitjük. A béta-glikozidot leszürjük, majd metanollal /175 ml/ mossuk.

A béta-glikozid nedves pogácsáját 700 ml 2B-etanolhoz adjuk, majd a szuszpenziót visszafolyatásig melegitve /78°C/ homályos oldat képződik. 1 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd a homályos oldatot lehütjük 22°C-ra és a kivált terméket 1 órán át szemcsésitjük. A szilárd anyagot leszürjük és friss etanollal /175 ml/ mossuk.

Az etanoltól nedves pogácsát mechanikus keverővel, visszafolyó hütővel és nitrogén-bevezetéssel ellátott 1 literes

gömblombikba visszük át. Metanolt /620 ml/ ás 10 ml metanolban oldott katalitikus mennyiségü nátrium-metoxidot /0,21 g/ adunk nitrogéngáz alatt az oldószertől nedves b-ta-glikozidhoz. A keveréket visszafolatásig /66°C/ melegitjük, majd 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A vékonyréteg-kromatográfia /$CH_2Cl_2$-metanol 4:1 eluens/ azt mutatja, hogy a béta-glikozid teljesen tigogenil-béta-O-cellobioziddá dezacetileződött. A keveréket lehütjük 22°C-ra és 110 ml metanolt adunk hozzá. Az amorf fehér szilárd anyagot leszürjük és metanollal /140 ml/ mossuk.

A nedves pogácsát 980 ml metanolban ujraszuszpendáljuk, majd 2 napon át szobahőmérsékleten keverjük. Minthogy a szuszpenzió mikroszkópos vizsgálata amorf és kristályos anyag jelenlétét mutatta ki, a szuszpenziót leszürjük és a pogácsát 200 ml metanollal mossuk. A fenti metanolos ujraszuszpendálást megismételjük azzal a különbséggel, hogy a szuszpenziót 1 órán át visszafolyatás közben forraljuk /67°C/, majd lehütjük szobahőmérsékletre. 20 órán át szobahőmérsékleten keverjük, utána a mikroszkópos vizsgálat polimorf anyaggá történő teljes átalakulást mutat ki. A terméket leszürjük, a pogácsát metanollal /140 ml/ mossuk, majd vákuumban 40°C-on 22 órán át száritjuk. Tigogenil-béta-O-cellobiozidot /43,99 g/ kapunk fehér szilárd anyag formájában a trimetil-szilil-béta--O-tigogeninből /55% bruttó kitermelés/. A termék kromatográfiás és fizikai tulajdonságai azonosak a tigogenil-béta-O-

-cellobiozid autentikus mintájának megfelelő tulajdonságaival.

6. példa

Tigogenil-béta-O-cellobiozid-heptaacetát előállitása

Savak hatása

Vizmentes HBr-oldatot állitunk elő, HBr-gázt /0,116 g, 1,43 mmol/ 37 ml acetonitrilbe bevezetve. Ezután a hidrobromid-oldathoz nitrogéngáz alatt cink-fluoridot /0,407 g, 3,93 mmol/, TMS-O-tigogenint /3,49 g, 7,15 mmol/ és alfa-cellobiozil-bromid-heptaacetátot /5,00 g, 7,15 mmol/ adunk. A keverékből mintát veszünk a Karl Fischer-féle vizmeghatározáshoz /K.F. = 0,014% $H_2O$/, majd felmelegitjük 65°C-ra. Vékonyréteg-kromatográfia alapján a reakció 0,5 óra alatt teljessé vált. A halványsárga hig keveréket lehütjük mintegy 24°C-ra és 37 ml metilén-kloridot adunk hozzá. Szürés után a szürlet térfogatát megmérjük, majd a fentiek szerint HPLC-vel elemezzük. Az ásványi és Lewis savak katalitikus, reakciósebességet fokozó hatását, és a szerves bázisok sebességet lassitó hatását a 3. táblázat mutatja.

7. példa

Tigogenil-béta-O-cellobiozid-heptaacetát előállitása

$ZnF_2$-szintek hatása

Mágneses keverővel, visszafolyó hütővel és hőmérővel felszerelt 15 ml-es gömblombikhoz acetonitrilt /5 ml/, alfa-cellobiozil-bromid-heptaacetátot /1,00 g, 1,43 mmol/, trimetil-szilil-béta-O-tigogenint /0,70 g, 1,43 mmol/ és vizmentes cink-fluoridot /0,22 g, 2,15 mmol/ adunk. A keveréket 65°C-ig melegitjük, majd vékonyréteg-kromatográfiával, etil-acetát-hexán 1:1 eluenst használva követjük a TMS-éter és alfa-cellobiozil-bromid-heptaacetát eltünését. A keveréket 2,0 órán át 65°C-on tartva homályos oldat képződik és a reakció teljes végbemenése mutatható ki. Az oldatot lehütjük szobahőmérsékletre, metilén-kloridot /5 ml/ adunk hozzá, majd az oldatot Celite-en átszürjük. A szürőtésztát további metilén-kloriddal /10 ml/ mossuk. A mosófolyadékot és a szürletet egyesitjük, majd a béta- és alfa-glikozid képződését mennyiségileg elemezzük, vonatkoztatási standardokat használva a törésmutatót mérő detektáláshoz. 1,5 ekvivalens cink-fluoridot alkalmazva 69% kitermeléssel képződik tigogenil-béta-O-cellobiozid-heptaacetát. Különböző $ZnF_2$-ekvivalensek használata mellett a TMS-éter glikozidos kapcsolásából származó termékek hozamát a 4. táblázat tartalmazza.

HPLC kromatográfiás körülmények

Oszlop: Water's Nova-Pak Silica 3,9 x 150 mm

Mozgó fázis: Hexán—etil-acetát 3,2 /térf. per térf./

Átfolyási seb.: 1 ml/min

Injektálás: 50 ul

Detektálás: refraktométer

Előkolonna: kovasav

Retenciós idő: tigogenil-béta-O-cellobiozid-heptaacetát 3,74 min

tigogenil-alfa-O-cellobiozid-heptaacetát 4,41 min

8. példa

11-Keto-tigogenil-béta-O-cellobiozid-heptaacetát

Megfelelően felszerelt 15 ml-es gömblombikba bemérünk trimetil-szilil-béta-O-11-keto-tigogenint /0,67 g; 1,34 mmol/, cink-fluoridot /0,076 g; 0,74 mmol/, alfa-cellobiozil-bromid-heptaacetátot /0,94 g; 1,34 mmol/ és 7,2 ml acetonitrilt. A fehér szuszpenziót nitrogéngázzal átfuvatjuk, majd 65°C-ig melegitjük. 2,2 óra mulva vékonyréteg-kromatográfia /toluol—ecetsav 8:3 elüens/ alapján a cellobiozil-bromid elfogyott és a cimben megadott vegyület képződött. A hig keveréket lehütjük szobahőmérsékletre és 7 ml metilén-klorid hozzáadása után homályos oldatot kapunk. Az oldatot Celite-en átszürjük és a szürőtésztát friss metilén-kloriddal /5 ml/

mossuk. Az egyesitett szürletet és mosófolyadékot vizzel /8 ml/, telitett vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal /8 ml/ és vizzel /8 ml/ extraháljuk, majd vizmentes magnézium-szulfát /1 g/ felett száritjuk. Szürés után az oldatot csökkentett nyomáson bepárolva 1,40 g nyersterméket kapunk.

A nyersterméket 29 ml metanolhoz adjuk, majd visszafolyatás közben /65°C/ forraljuk, miközben lassan ionmentesitett vizet /9,6 ml/ adunk az oldathoz. A hozzáadás befejezése után a homályos oldatot még 20 percen át visszafolyatás /72°C/ közben forraljuk, lehütjük szobahőmérsékletre és a képződött sürü szuszpenziót 1 órán át szemcsésitjük.

A fehér kristályos terméket leszürjük és éjszakán át vákuumban 40°C-on száritjuk. A terméket $^{1}$H-NMR-rel elemezzük és szerkezetének igazolása céljából HPLC segitségével autentikus mintával hasonlitjuk össze. 11-Keto-tigogenil-béta-O-cellobiozid-heptaacetátot izolálunk /0,90 g/ 64% bruttó kitermeléssel.

9. példa

béta -Cellobiozil-fluorid-heptaacetát reagáltatása trimetil-szilil-béta-O-tigogeninnel

125 ml-es 3-nyaku gömblombikba cink-fluoridot /0,58 g; 5,61 mmol/, trimetil-szilil-béta-O-tigogenint /5,00 g; 10,2 mmol/ és béta-cellobiozil-fluorid-heptaacetátot

/6,50 g; 10,2 mmol/ adunk 45 ml acetonitrilhez. A keveréket nitrogéngáz alatt keverjük, majd mintát veszünk Karl Fischer szerinti vizmeghatározáshoz /K.F. = 0,01% $H_2O$/. A keverékhez jégecettel készült 33%-os HBr-oldatot /0,2 ml; 2,0 mmol/ adunk és a kapott sürü szuszpe ziót nitrogéngáz alatt 65°C-ig melegitjük. 24 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd termék-analizishez mintát veszünk. Bár a kiindulási anyag maradványainak jelenléte alapján a reakció nem ment teljesen végbe, HPLC elemzés szerint 11% kitermeléssel képződött tigogenil-béta-O-cellobiozil-heptaacetát.

1. és 2. preparálás

Trimetil-szilil-béta-O-11-keto-tigogenin és trimetil-szilil-hekogenin

Szobahőmérsékleten, nitrogéngáz alatt 11-keto--tigogenint /0,93 g, 2,17 mmol/ adunk 10 ml acetonitrilhez. Enyhe füstölgés közben trimetil-szilil-kloridot /0,29 g, 4,34 mmol/ adunk a szuszpenzióhoz, majd a keveréket 45°C-on 11 órán át melegitjük. Ekkor vékonyréteg-kromatográfiával /etil-acetát-hexán 3:2 eluens/ a szililezés teljes lezajlása mutatható ki. A sürü szuszpenziót lehütjük 25°C-ra, majd a szürőtésztát 10 ml friss acetonitrillel mossuk, éjszakán át vákuumban 40°C-on száritjuk, majd 13 ml metanolban ujra-szuszuszpendáljuk a maradék trietil-ammónium-hidroklorid eltávolitása céljából. A szilárd anyag leszürése után az

anyagot metanollal /10 ml/ mossuk, majd csökkentett nyomáson megszáritva /35°C, 17 óra/ 0,69 g fehér kristályt izolálunk /olvadáspont 223 - 226°C/. A 11-keto-tigogenin TMS-éterének bruttó hozama 50%. Mágneses magrezonancia /$^{1}H$ és $^{13}C$/, tömegspektrometria és égetéses elemzés adatai összhangban vannak a termék szerkezetével.

A hekogenin trimetil-szilil-éterét is előállitjuk a trimetil-szilil-klorid/TEA eljárással. Trimetil-szilil-hekogenint /olvadáspont 252 - 255°C/ 57% bruttó kitermeléssel izolálunk.

3. preparálás

Trimetil-szilil-béta-O-tigogenin

Mechanikus keverővel, hőmérővel és desztilláló feltéttel felszerelt 1 literes 3-nyaku gömblombikban béta-tigogenint /75,0 g, 0,18 mol/ szuszpendálunk 0,66 liter acetonitrilben és a keveréket visszafolyatás közben forraljuk /84-85°C/. Körülbelül 113 ml desztillátum eltávolitása után a szuszpenziót lehütjük 70°C-ra és Karl Fischer szerinti vizmeghatározáshoz mintát veszünk /K.F. = 0,10%/. Hexametil-diszilazán /30,4 ml; 23,2 g, 0,14 mol/ hozzáadása után a keveréket 70°C-ra melegitjük. A sürü fehér szuszpenzió némileg felhigul a reakció folyamán. A 3,75 óra mulva elvégzett vékonyréteg-kromatográfia /etil-acetát-hexán 1:1 eluens/ a reakció teljes lezajlását mutatja. A szuszpenziót lassan le-

hütjük 5°C-ra és 2 órán át szemcsésitjük. A terméket leszürjük, 166 ml friss hideg acetonitrillel mossuk, majd vákuumban 40°C-on 16 órán át száritjuk.

A trimetil-szilil-béta-O-tigogenint /83,8 g/ fehér szilárd anyag /olvadáspont 193 - 196°C/ formájában 95% kitermeléssel izoláljuk. A spektrális adatok /$^{1}H$ és $^{13}C$ NMR és M.S./, az égetéses elemzések megegyeznek a TMS-éter szerkezetével. Szterinekből további trimetil-szilil-étereket állitunk elő hexametil-diszilazán-eljárást /HMDS/ használva:

Szterinek trimetil-szilil-éterei /HMDS eljárás/

| TMS-éter | Olvadáspont | Hozam |
|---|---|---|
| TMS-béta-O-dioszgenin | 176-178°C | 97% |
| TMS-béta-O-koleszterin | 128-131°C | 95% |

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás 1-O-szteroid peracil-béta-glikozidok előállitására, azzal j e l l e m e z v e , hogy

heptaacil-D-cellobiozil-1-halogenidet, tetraacil-G-glukozil-1-halogenidet vagy tetraacil-D-galaktozil--1-halogenidet - ahol a halogenid bromid, fluorid vagy klorid és az acilcsoport 1-6 szénatomos alkanoilcsoport, benzoil- vagy toluoilcsoport -

és egy /I/ általános képletü vegyületet - ahol

$R_1$, $R_2$ és $R_3$ egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoportot, fenil- vagy fenil--/1-6 szénatomos alkil/-csoportot és

X tigogenin-3-O-il-, hekogen-3-O-il-, tigogen--11-keto-3-O-il-, dioszgen-3-O-il- vagy koleszter-3-O-il-csoportot jelent -

cink-fluorid jelenlétében 1-O-szteroid peracil-béta-glikozidok előállitására alkalmas körülmények között reagáltatunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e , hogy az

acilcsoport acetilcsoportot,

$R_1$, $R_2$ és $R_3$ metilcsoportot jelent, a

peracil-glikozil-halogenid alfa-anomer,

és a reakciót aprotikus, indifferens oldószerben hajtjuk végre.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e , hogy X jelentése tigogen-3-O-il-csoport.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e , hogy X jelentése hekogen-3-O-il-csoport.

5. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e , hogy X jelentése tigogen-11-keto-3-O-il-csoport.

6. A 3, 4. vagy 5. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e , hogy a reakciót mintegy 20° - 100°C között hajtjuk végre, és mintegy 0,5 - 1,5 ekvivalens szteroid trimetil-szilil-étert és mintegy 0,1 - 1,5 ekvivalens cink--fluoridot alkalmazunk.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e , hogy oldószerként acetonitrilt használunk.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e , hogy a reakciót a reakcióban felszabaduló savakkal, vagy adott esetben Lewis-savak vagy protonsavak hozzáadása utján katalizáljuk.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e , hogy savként hidrogén-bromidot vagy hidrogén--fluoridot használunk.

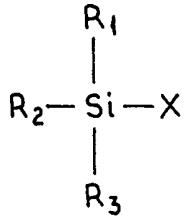
10. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e , hogy az 1-O-szteroid peracil-béta-glikozidokat acetonitrilből csapjuk ki mintegy 25% - 75% vizet tartalmazó alkohol hozzáadása utján.

A meghatalmazott:

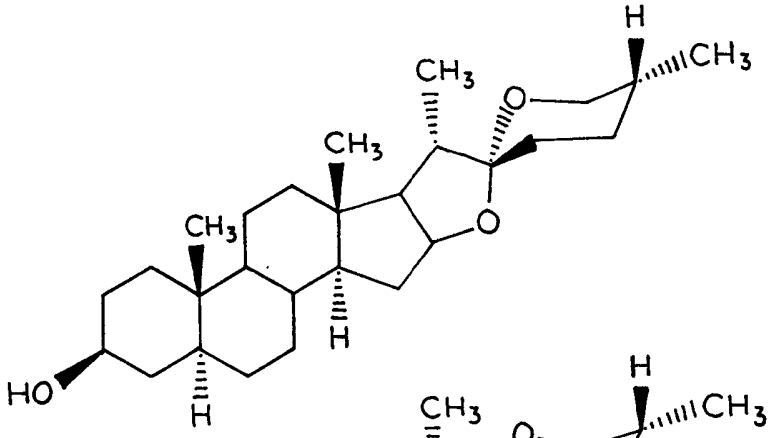
3765/94

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

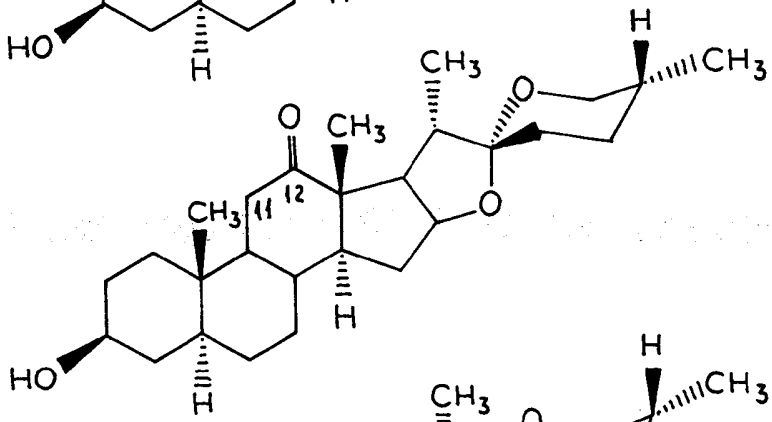
68885
1/1



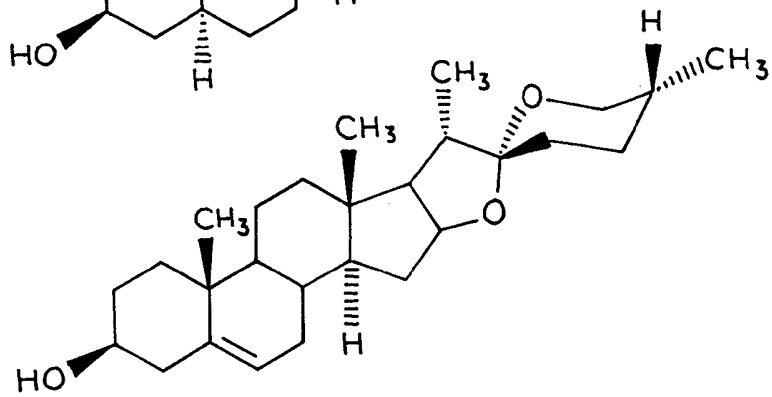
(I)



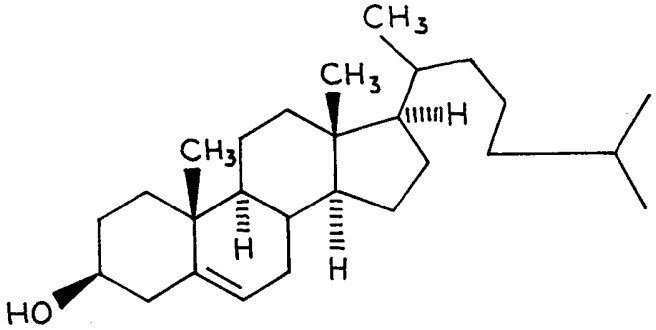
(1)



(2)



(3)



(4)

**ifj. Szentpéteri Ádám**
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323