

IPARI CÉLU SZINTÉZISVIZSGÁLATOK KORTIKOIDOK
ELŐÁLLÍTÁSÁRA

Egyetemi doktori értekezés

Készítette:

Boór Lajosné
okleveles vegyész

Kőbányai Gyógyszerárugyár

Budapest

1986

B 2637



TARTALOMJEGYZÉK

	oldal
1. BEVEZETÉS	2.
1.1. Általános ismertetés	2.
1.2. Szteroid gyártás kiinduló anyagai	4.
1.3. Természetes eredetű szteroidok lebontása kémiai és mikrobiológiai módszerekkel	5.
1.4. Kortikoszteroidok gyártásának fejlődése Magyarországon	9.
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	11.
3. KORTIKOID OLDALLÁNCÉPITÉSI VIZSGÁLATOK 17 α -ETINIL-SZTEROID-SZÁRMAZÉKOKBÓL	24.
3.1. Acetilén-származékok hidratálási reakciói	26.
3.2. Szteroid-propargil-alkoholok anorganikus észtereinek átalakulása 17-aciloxi-20-keto-pregnán-származékokká	27.
3.3. 17 α -Etinil-17 β -hidroxil-androsztánvegyületek karbonsavésztereinek átalakítása pregnán-származékokká	29.
3.3.1. 17 α -Etinil-17 β -aciloxi-4-androsztén-3-on-származékok előállítása	31.
3.3.2. Androsztán-propargil-alkohol --> pregnán átalakítás vizsgálata etiszteron-karbonsavészterekből	32.
3.3.2.1. 17 α -Pregnán-származékok képződése	33.
3.3.2.2. 17-Formiloxi-4-pregnán-3,20-dion előállítása	36.
3.3.2.3. Etiszteron-trifluoracetát -> oxiprogesztéron reakció optimalizálása	38.
3.3.2.4. Reakciómechanizmus vizsgálatok	41.

	oldal
3.4. Oxiprogeszteron-formiát hidrolizise	54.
3.5. Lépésösszevonások	55.
3.6. Mellékreakciók	56.
3.7. Az eljárás kiterjesztése egyéb szteroid- -származékokra	59.
3.7.1. 19-norszteroidok 17 α -etinil-ve- gyületeinek reakciói	59.
3.7.2. 9,11-telitetlen androsztán-szár- mazékok reakciói	60.
4. KISÉRLETI RÉSZ	64.
5. ÖSSZEFOGLALÁS	83.
6. IRODALOM	85.
7. FÜGGELÉK	88.

A szteroid hormonok gyógyászati alkalmazása az elmúlt évtizedek során egyre inkább tért hódított.

A szteroid hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek forgalma a világon 1-1,5 milliárd dollárra becsülhető, az előállított hatóanyag mennyisége pedig évente minimum 200 tonna körül mozog. Ezen belül a hidrokortizonban kifejezett kortikoid termelés 1976-ban mintegy 130 tonnát jelentett.

A Kőbányai Gyógyszerárugyár komoly részt vállalt a világ szteroid hatóanyag forgalmazásában a 80-as évekre mintegy 10-12 tonnáig felfutott termelésével. A kortikoid készítmények részaránya 1975-ig igen magas volt, 1975 után azonban jelentős mértékben csökkent. Ennek oka a világpiaci helyzet kedvezőtlen alakulása és az alapanyag kérdés megoldatlansága volt. Ezért adódott a három legfontosabb feladat:

1. a hazai szteroid alapanyag bázis megteremtése;
2. a szterinek lebontására gazdaságos, iparilag megvalósítható eljárások kidolgozása;
3. a szterinek lebontási termékeiből szintézisek kidolgozása kortikoidok előállítására.

Disszertációm témája - ipari célu szintézisvizsgálatok kortikoid-oldallánc építésre - e 3. feladathoz kapcsolódik.

1. BEVEZETÉS

1.1. Általános ismertetés

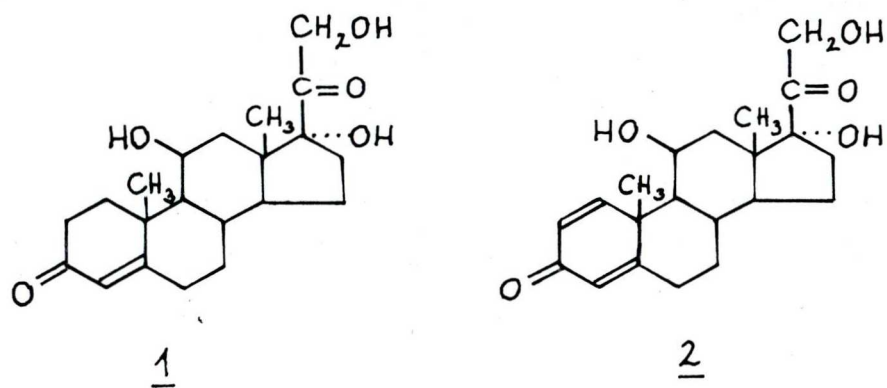
A "szteroidok" a növényi, állati és emberi szervezetben előforduló, különböző szerkezetű és sokféle élet-tani szerepű vegyületek gyűjtőneve. Közös vonásuk, hogy valamennyi molekulájának alapját a ciklopentano-perhidrofenantrén, a "szterán"-váz képezi.

A vegyületcsalád intenzív kutatása a XX. század elején indult meg. A koleszterin és az epesavak szerkezetének felderítése során elért részeredményeiért 1927-ben H. Wieland, 1928-ban A. Windaus Nobel díjat kapott. A dezoxikólsav szerkezetét 1932-ben E. Dane /1/, valamint O. Rosenheim /2/ és H. King /3/ adják meg helyesen. A javasolt szerkezet már a szteránvázat hordozza. 1929-ben E. Doysi /4/ és Butenandt /5/ egymástól függetlenül izolálták az ösztront. 1931-ben A. Butenandt /6/ androszteront izolált férfi vizeletből. A legaktívabb természetes androgént - a tesztoszteront - E. Laqueur /7/ izolálta 1935-ben.

1927-ben J.M. Rogoff és G.N. Stewart /8/ mellékvese-irtott állatok életét jelentősen meghosszabbította mellékvesekivonat adagolásával. Ezzel igazolták, hogy a mellékvese vitális hormonokat termel. A következő években O. Wintersteiner, J. Kendall és T. Reichstein számos kristályos szteroidot különített el mellékveséből. Sarett /9/ 1946-ban megvalósította a kortizon első szintézisét.

A mellékvesekéreg hormonjai hatástani szempontból két csoportra oszthatók. A mineralokortikoidok a szervezet víz- és sóháztartására hatnak. A glukokortikoidok a szénhidrát anyagcserét befolyásolják, elősegítik a glukóz képződését fehérjékből. Gátolják az ellenanyag-képződést és a gyulladáshoz vezető reakciókat.

A legfontosabb természetes glukokortikoid a hidrokortizon /1/ /11 β ,17,21-trihidroxi-4-pregnén-3,20-dion/. A különböző gyógyszeripari érdekeltségek kutatói rendkívüli erőfeszítéseket tettek a gluko-, ill. mineralokortikoid hatást tisztán hordozó mesterséges származékok előállítására /10/. Így született meg a prednizon /11 β ,17,21-trihidroxi-1,4-pregnadién-3,20-dion/ /2/, melynek gyulladáscsökkentő hatása a hidrokortizónénak három-ötszöröse /1. ábra/.



1. ábra

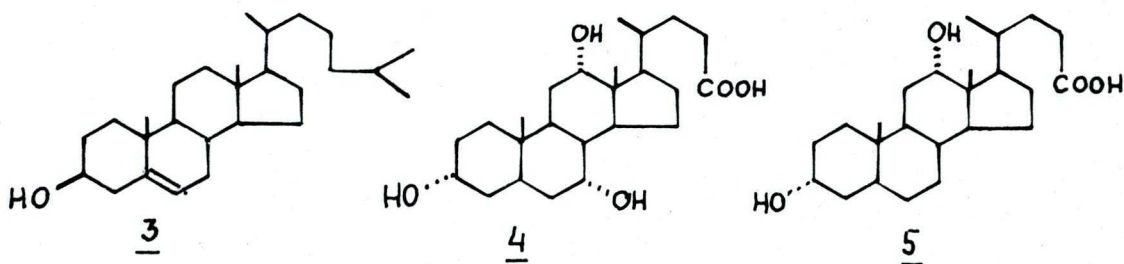
Az intenzív, szisztematikus vizsgálatok során tisztázódott, hogy a kortikoidváz 6-os, ill. 9-es helyzetébe bevitt fluor, valamint a 16-os helyzetbe beépített hidroxil-, ill. metil csoport kivételesen előnyös gyulladáscsökkentő hatást biztosít igen alacsony mineralokortikoid hatás mellett. A nagy számban vizsgált származékok közül a legsikeresebb készítmények: triamcinolon, dexametazon, betametazon, valamint a fluocinolon-acetonid.

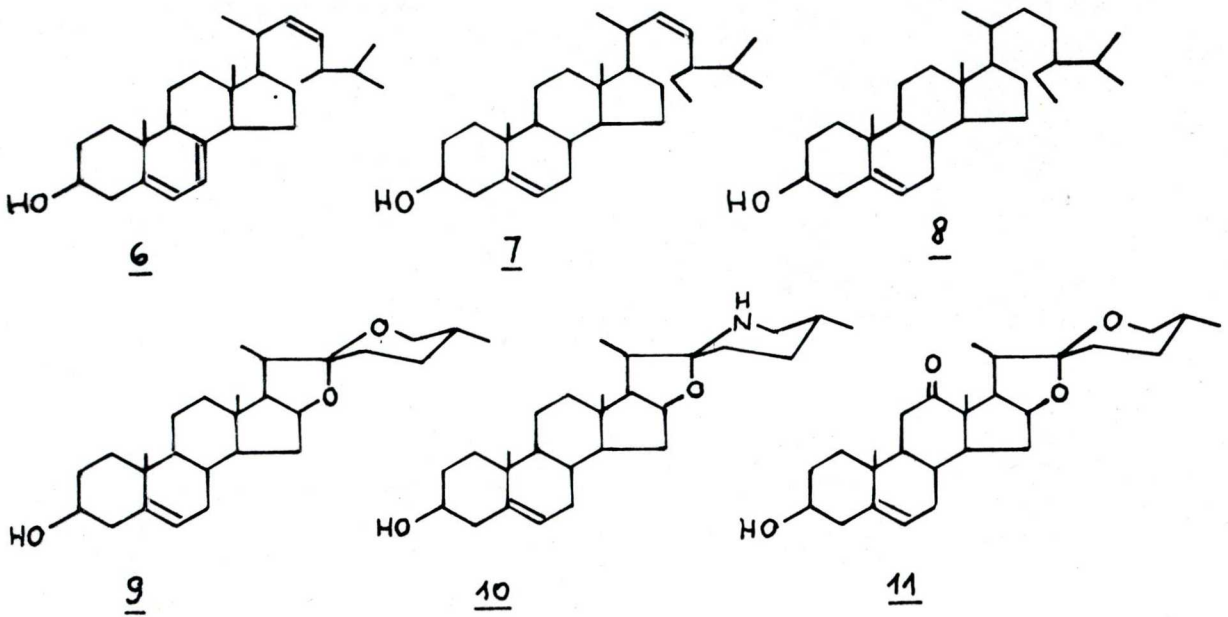
A szteroidok iránti rohamosan növekvő kereslet magával hozta a szteroidok ipari előállításának szükségességét.

1.2. A szteroid gyártás kiinduló anyagai

Az ipari gyártás kezdetét a megfelelő állati szervekből készített androgén, gesztagén és ösztrogén hatású szervkivonatok előállítása jelentette /11/. Később megoldották az ösztron előállítását terhes kanca vizeletéből /12/. Az izolálási eljárások azonban nem adtak kielégítő megoldást a szteroid hormonok nagy mennyiségben történő előállítására.

Széles körű vizsgálatok eredményeképpen ismertté vált, hogy az állat és növényvilág a különböző szteránvázis vegyületek bő forrása. Bizonyos állati szövetek koleszterint /3/, az epeváladék kólsavat /4/, dezoxikólsavat /5/ tartalmaznak. A növényi olajokban különböző fitoszterineket /sztigmaszterint /7/ és szitoszterint /8/ találtak. További kutatások kiderítették, hogy egyes növényfajok jelentős mennyiségben tartalmaznak olyan szapogénineket és glukoalkaloidokat, melyeknek aglukonja szteránvázis vegyület. Ilyen például a különböző Dioscorea fajtákból izolálható dioszgenin /9/ vagy a Solanum féleségekből található szolaszodin /10/. Az Agave fajták feldolgozásának hulladékából nyerhető a hekogenin /11/. /2. ábra/





2. ábra

A természetes eredetű szteroidok felhasználásával kapcsolatos erőfeszítések mellett azok totálszintézisére irányuló törekvés felfedezésüktől kezdve megvolt. A félszintetikus utakkal versenyképes, gazdaságos totálszintéziseket azonban csak az ösztrogének és norszteroidok előállítására sikerült kidolgozni.

1.3. Természetes eredetű szteroidok lebontása kémiai és mikrobiológiai módszerekkel

A különböző állati és növényi eredetű szteroid alapanyagokból kiindulva olyan félszintetikus eljárásokat dolgoztak ki, melyek által lehetővé vált a szteroidok egyre növekvő mennyiségben történő előállítása.

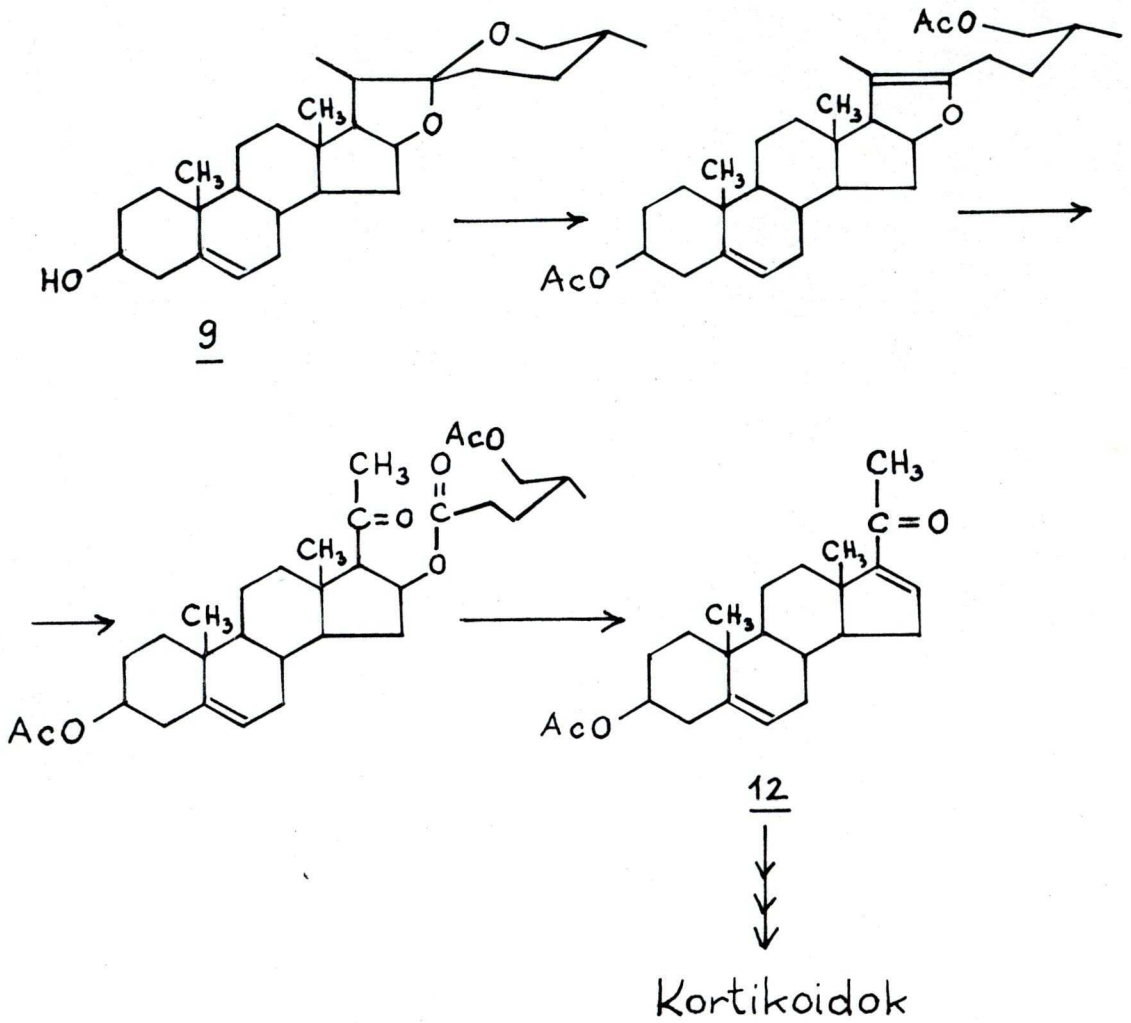
A szteroid készítmények előállításához világszerte felhasznált kiindulási anyagok változnak. Függenek a hozzáférhetőségtől, a világpiaci árártól és a szteroidkémia adott műszaki színvonalától.

A továbbiakban a kortikoszteroidok előállítása szempontjából jelentős, különböző nyersanyagokból kiinduló eljárások elemzésére szoritkozom.

Az állati eredetű kiindulási anyagok közül a gerincvelőből, gyapjuzsír-ból, halolajból izolálható koleszterint használták először szteroidok ipari előállítására. A harmincas években oldalláncának lebontását krómsavas oxidációval oldották meg /13/. Azonban csak igen alacsony nyeredéssel lehetett olyan intermediereket elkülöníteni, melyekből tesztoszteront és progeszteront állítottak elő.

Az epesavak közül a marhaepéből nyerhető kólsav, ill. az ebből előállítható dezoxikólsav tettek szert ipari jelentőségre, elsősorban a kortikoidok előállítása során.

Lényegesen jelentősebb a dioszgeninből induló szteroid-előállítás. A dioszgenin nagy mennyiségben nyerhető egy Mexikóban, Indiában és Kinában vadon termő Dioscorea faj gyökereiből, melyben 4-8% mennyiségben található glukozid formában, és hidrolízis utáni extrakcióval elkülöníthető. A dioszgenin jelentőségét Marker fedezte fel, és ő dolgozta ki lebontását módszerét is /14, 15/. A dioszgenin 16-17-es spiroketál-oldalláncának acetolitikus hasítás és izomerizáció, majd ezt követő oxidáció és hidrolízis révén történő lebontásával 5,16-pregnadién-3 β -ol-20-on-3-acetát /PDA/ /12/ nyerhető, mely potenciális kiinduló anyaga lehet 17,21-dihidrox-4-pregnén-3,20-dion /RS-alkohol/ /23/, hidrokortizon /1/, prednizolon /2/, fluorkortikoidok szintézisének. /3. ábra/



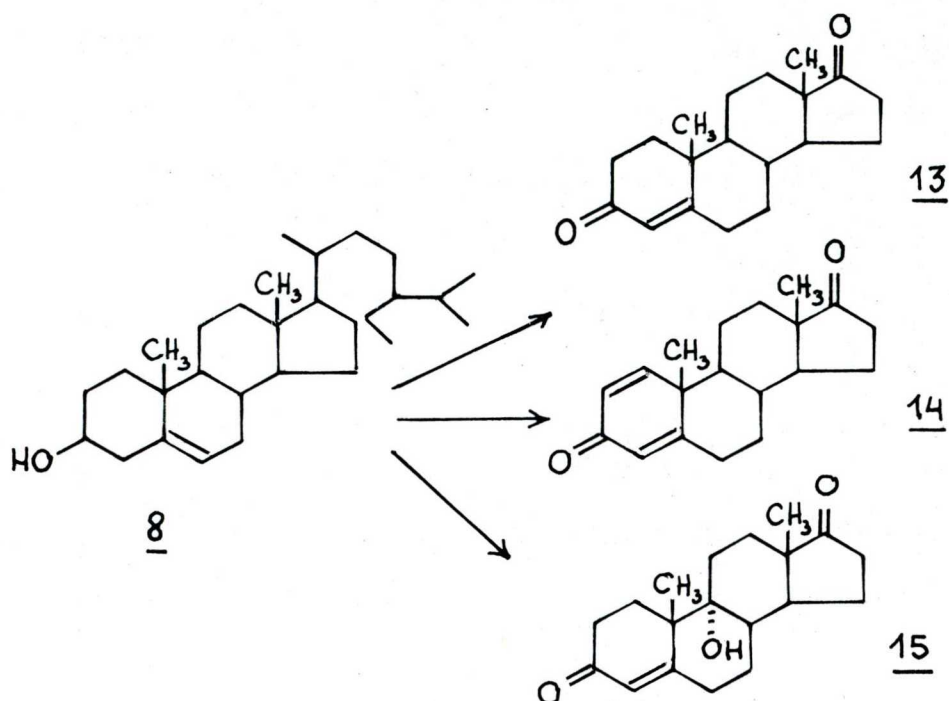
3. ábra

A mérsékelt égöv alatt természetű Solanum fajokban található szteroid alkaloid, a szolaszodin /10/ szerkezete hasonló a dioszgeninéhez /9/, lebontási lehetőségei azonosak. E növények termesztési költségei és relative alacsony szolaszodin tartalma miatt a szolaszodin /10/ nem lehetett a dioszgeninhez /9/ hasonló jelentőségű alapanyag.

A fitoszterinek közül nagy jelentőségre a sztigmatsterint és a szitoszterin /8/ tett szert. Ismeretes, hogy a szójaolaj mindkettőt, a napraforgóolaj pedig főleg

szitoszterint /8/ tartalmaz viszonylag nagy mennyiségben /5-25%/. A kisebb mennyiségben nyerhető sztingmaszterin oldalláncában levő telítetlen kötés biztosította annak gazdaságos lebontását. A szitoszterint /8/ a koleszterinhez /3/ hasonlóan sokáig nem lehetett hasznosítani a kémiai lebontási lehetőségek gazdaságtalan volta miatt.

A hatvanas években olyan mikrobiológiai módszerek születtek, melyekkel a szterinek oldalláncát jó nyeredékkal le lehetett már bontani úgy, hogy a szteránváz paralel lebontását inhibitorok vagy megfelelő mutáns törzsek alkalmazásával /16, 17, 18, 19, 20/ sikerült visszaszorítani. E lebontás legfőbb termékei a 4-androsztén-3,20-dion /13/ és az 1,4-androsztadién-3,20-dion /14/. Ezek a módszerek a hetvenes években üzemi megvalósításra kerültek és új korszakot nyitottak a szteroid alapanyag felhasználás területén. Az elmúlt 10 év mikrobiológiai kutatásai az újabb mutáns törzsek felhasználásával 9 α -OH-4-androsztén-3,20-dion /15/ nagyipari előállítását tették lehetővé, mely a kortikoszteroidok legalkalmasabb kiinduló anyaga a 9 α -hidroxi-funkció jelenléte miatt. /4. ábra/



4. ábra

1.4. Kortikoszteroidok gyártásának fejlődése Magyarországon

Az ötvenes években kezdődött a szisztematikus kutató munka alkalmas hazai nyersanyag keresésére. A választás elsősorban az élesztőből nyerhető ergoszterin /6/ mellett a Solanum laciniatumból nyerhető szolaszodinra /10/ esett. Ez utóbbi hasznosítását, feldolgozását a Gyógynövénykutató Intézet kutatói dolgozták ki.

A pregnadienolonacetát /PDA/ /12/ a dioszgenin /9/ és a szolaszodin /10/ közös lebontási terméke. E vegyületből a Gyógyszerkutató Intézet és a Kőbányai Gyógyszerárugyár kutatói a hatvanas években kidolgozták a legfontosabb szteroid végtermékek üzemi előállításának eljárásait. A hatvanas évek közepén gazda-

ságossági okokból le kellett mondani a *Solanum laciniatum* hazai termesztéséről. Ezért hazai szteroid gyártásunk ezután kizárólag import kiindulási anyagra, a Mexikóból beszerezhető dioszgeninre /9/ támaszkodhatott.

1973-ban a nagy európai és amerikai cégek a fitoszterinek /szitoszterin stb./ lebontásának megvalósításával sikeresen függetlenítették magukat a mexikói nyersanyagmonopóliumtól. Ennek következtében a szteroidkiálat megnövekedése és a világpiaci árak esése miatt hazai szteroid gyártásunk igen nehéz helyzetbe került, kortikoid termelésünk visszaesett.

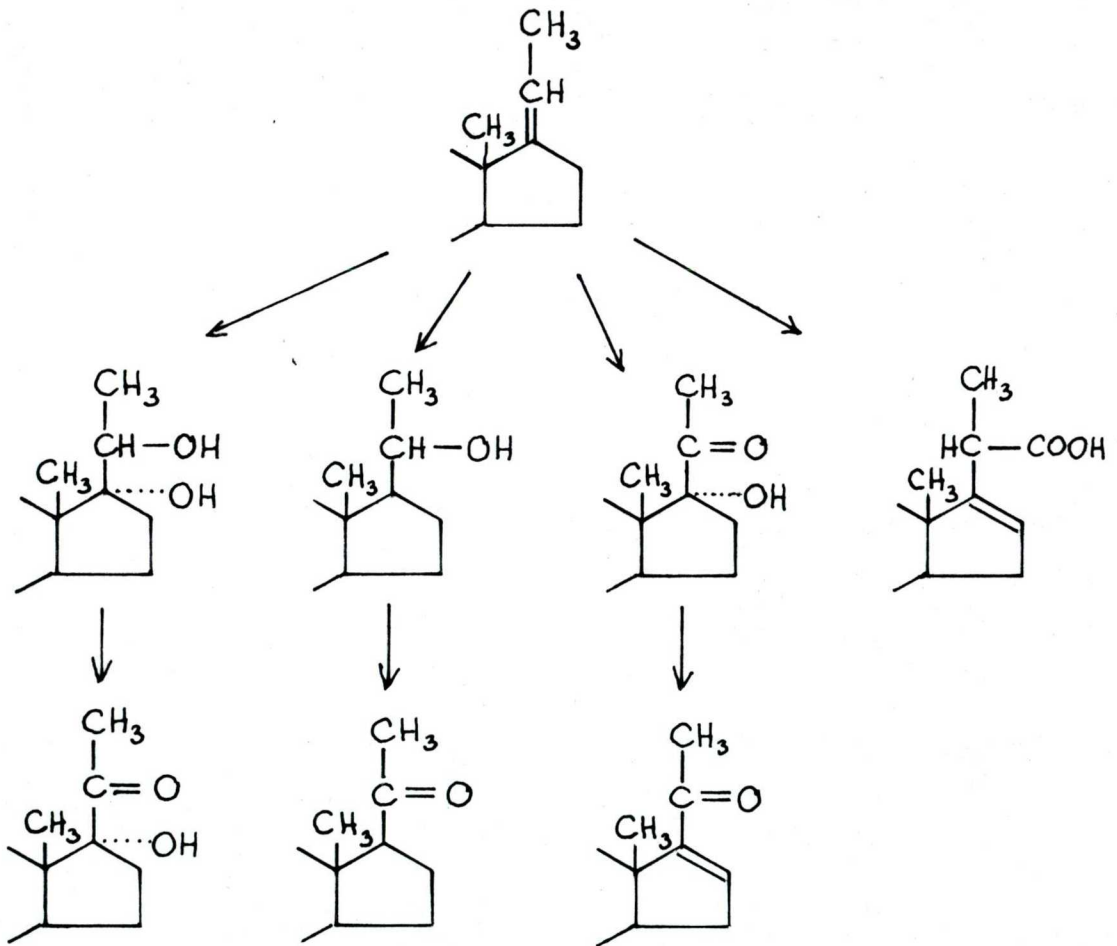
A hazai kortikoid gyártás egyik alapvető feladata a hazai szitoszterin kinyerés megoldása. Ennek feltételei adottak. Magyarország Európa egyik legjelentősebb napraforgó termesztője. Évi kb. 0,2 millió tonna nyers napraforgóolajat állítunk elő, melynek tisztítása során az un. szagtalanítási maradékból kb. 100 tonna szitoszterin lenne előállítható, mely mennyiség kielégítené az éves kortikoid alapanyag igényt.

A második fő feladatot, a szitoszterin mikrobiológiai úton történő lebontását, a Gyógyszerkutató Intézet munkatársai a nyolcvanas évekre sikeresen megoldották /21/. A szitoszterin lebontására szolgáló, a 4. ábrán látható három ut nagyüzemi realizálása az elkövetkező években várható.

A szterinek 17-keto-androsztán-származékokká történő ipari méretekben való lebontása a kortikoid-oldalláncnak 17-keto funkcióból történő felépítését követelte. Minthogy a feladat világméretben jelentkezett, a megoldásra is számos kutatócsoport vállalkozott.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

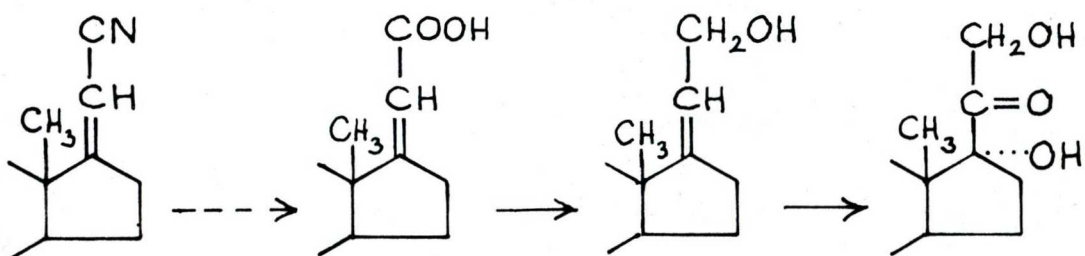
G. Drefahl, K. Ponsold, H. Schick /21/, G. Hughes és T. Jen /22/, A. Krubiner, G. Sancy és E. Oliveto /23/ 17-etilidén-szteroidok előállítását etilidén-trifenil-foszfórán reagens alkalmazásával 75-85%-os nyeredéssel oldották meg. E származékok különösen hasznos intermedierek lehetnek 17,20-oxigén-funkcióval rendelkező pregnán-származékok előállításához /24/. /5. ábra/



5. ábra

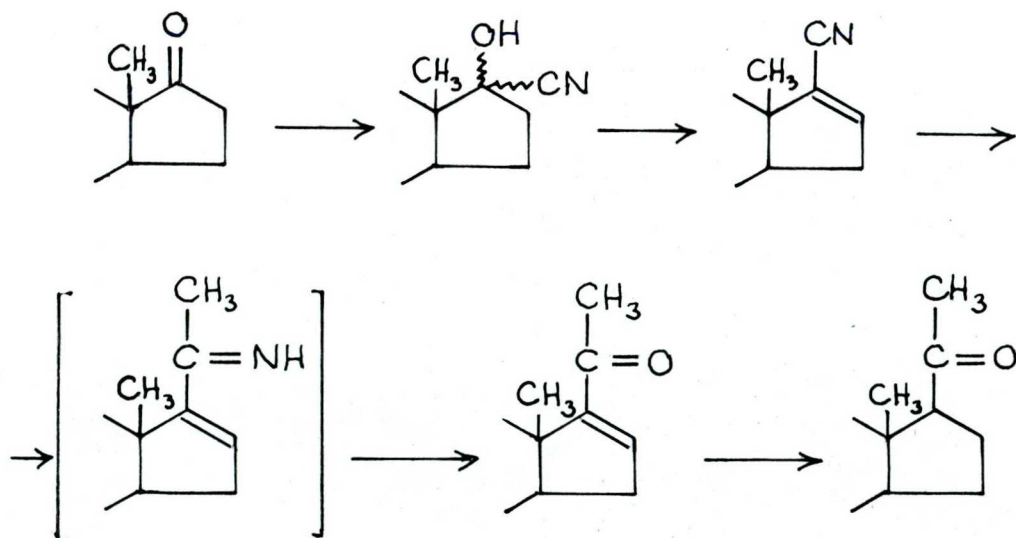
Karbometoxi-metilén-trifenil-foszfóránál és etoxi-karbonil-metil-foszfónáttal a 17-keto-szteroidok sztérikus gátlás miatt nem reagáltak /25/.

Dietil-cianometil-foszfónáttal sikerült a kondenzáció 17-cianometilén-szteroidok előállítására /26/, mely alkalmas intermedier dihidroxi-aceton-oldallánc kialakításához, de a ciano-csoport hidrolizisét karbonsavvá nem sikerült kielégítően megoldani /27, 28/. /6. ábra/



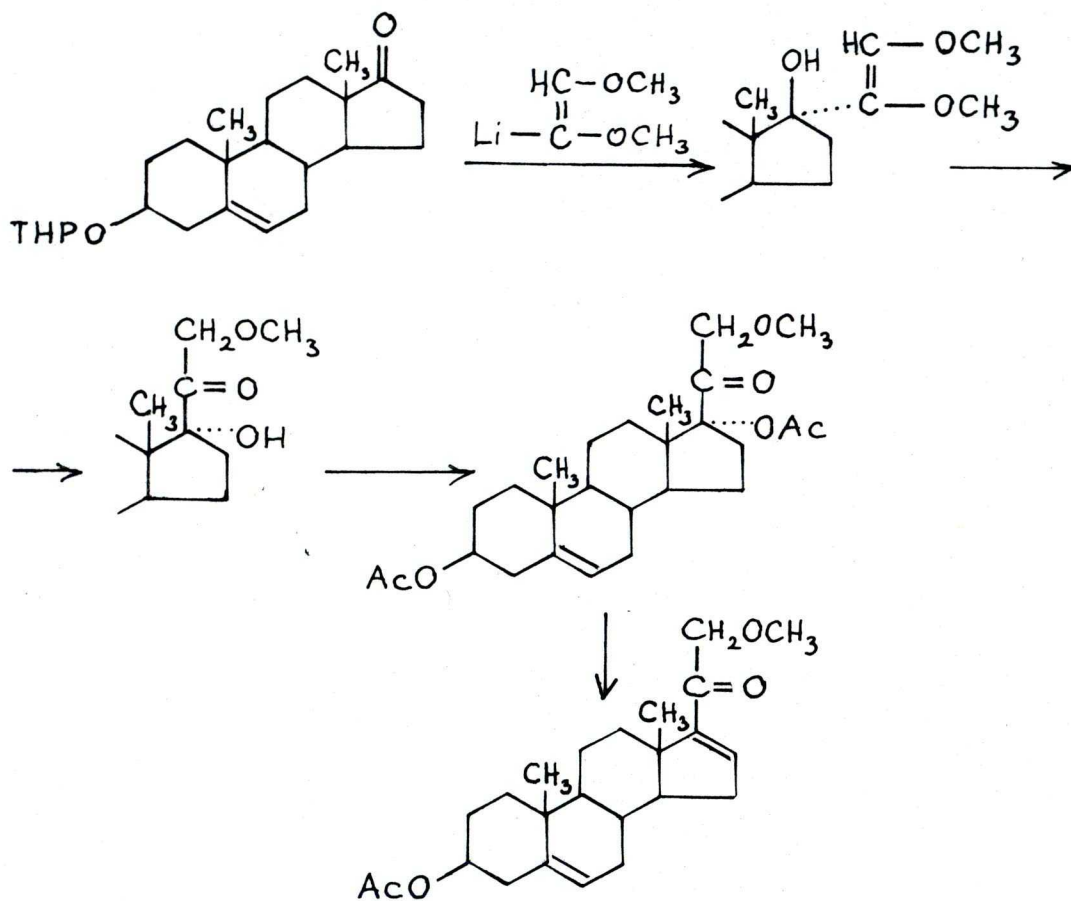
6. ábra

17-Ketoszteroidok reakciója hidrogén-cianiddal vagy aceton-ciánhidridrinnel 17-ciano-17-hidroxi epimer keverék előállítására - melyből dehidratálással, majd Grignard-reakcióval kialakítható a pregnán-oldallánc - egyike a legrégebben alkalmazott oldalláncépítő módszereknek /29, 30/. /7. ábra/



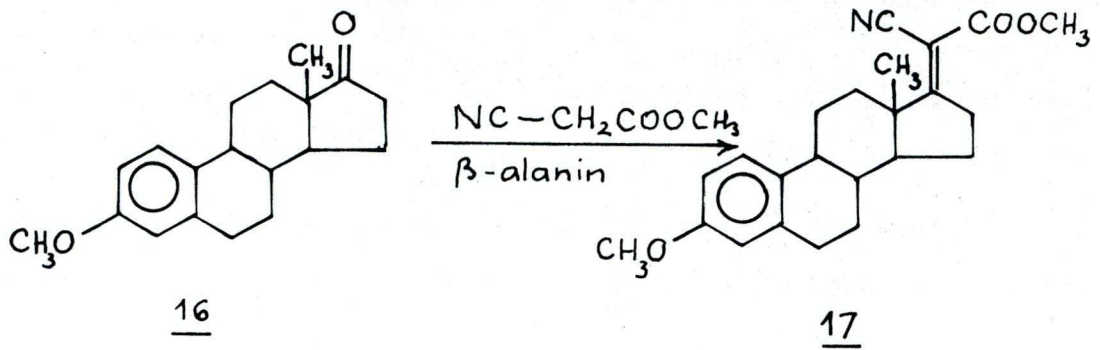
7. ábra

R. Nickolson /31/, A Schering cég kutatója dehidro-epi-androszteron tetrahidropiranyl-éterből dimetoxi-vinil-litium alkalmazásával hajtotta végre a kondenzációt, majd alakította ki a dihidroxiaceton-oldallán-cot 70%-os nyeredékkal. /8. ábra/



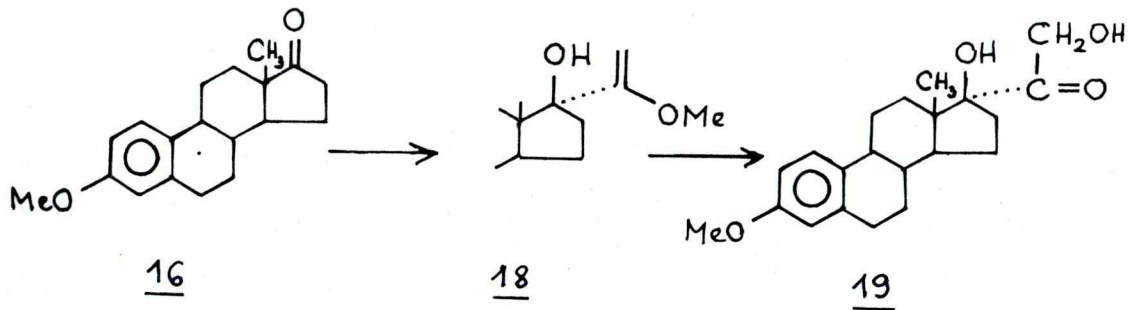
8. ábra

K. Annen és R. Wiechert /32/ az ösztron-metilétert /16/ kondenzáltatta ciánacetészterrel β -alanin jelenlétében, így sokrétűen felhasználható fázis-termék-hez /17/ jutottak. /9. ábra/



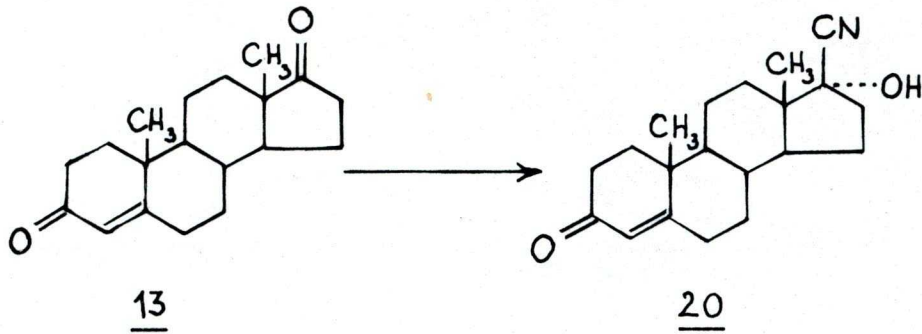
9. ábra

J. Baldwin, W. Level és N. Tzodikov /33/ ösztron-metilétert /16/ metoxi-vinil-litiummal reagáltatva a /18/ vegyülethez jutottak, melyet oxidálva a dihidroxiketont /19/ állították elő, melyben azonban a dihidroxiaceton oldallánc α -térállásu. /10. ábra/



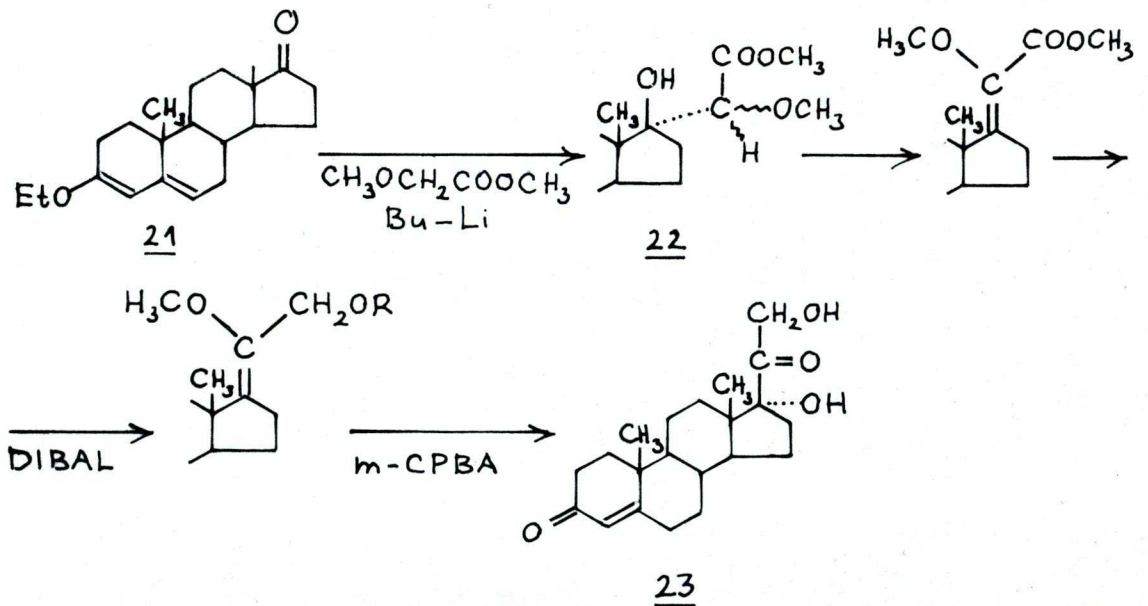
10. ábra

A VEB Jenapharm kutatói /34/ androsztén-dionból /13/ kiindulva aceton-ciánhidrines kondenzációval igen jó nyeredékkal oldották meg a 17β -cián- 17α -hidroxiszármazék /20/ sztereospecifikus előállítását, amely továbbépítésre alkalmas fázis termék. /11. ábra/



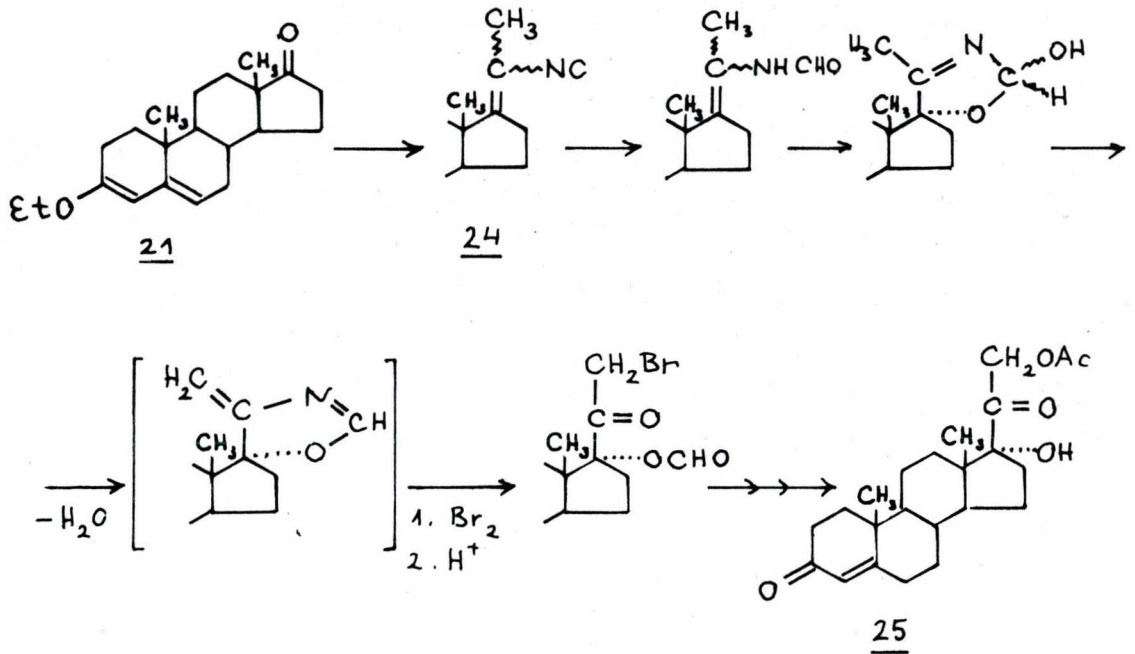
11. ábra

G. Neef és R. Wiechert /35/ androsztén-dion-3-enol-étert /21/ kondenzálva metoxi-ecetsav-metilészterrel butil-litium jelenlétében /22/ vegyülethez jutottak, melyből dehidratálással, majd a 21-karbonsavészter-származék redukciójával, ezt követően a 17,20-as ket-tős kötést epoxidálva 39%-os nyeredékkal RS-alkohol-hoz /23/ jutottak. /12. ábra/



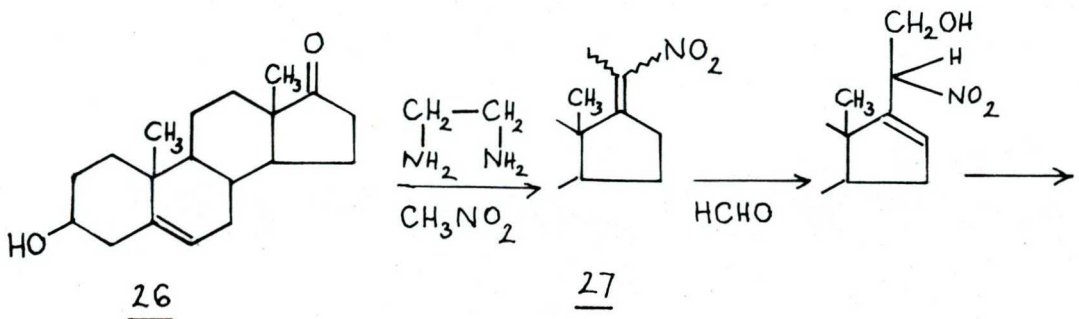
12. ábra

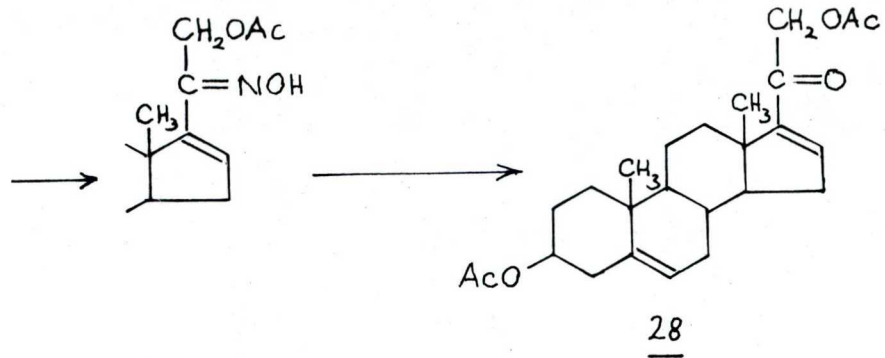
D. Barton /36/ androszten-dion-3-enolétert /21/ kondenzált dietil- α -izocianometil-foszfónáttal 20-izociano-21-metil-származékot /24/ nyerve, majd további öt lépésben kb. 60%-os nyeredékkal jutott RS-21-acetáthoz /25/. /13. ábra/



13. ábra

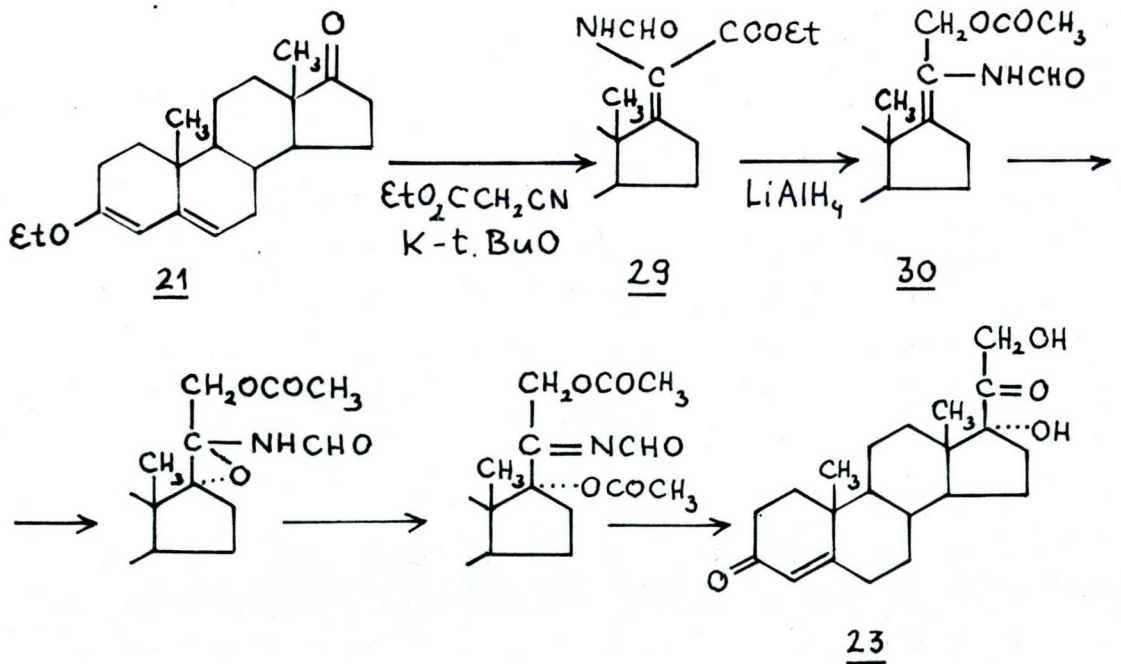
D. Barton legujabb igen érdekes kortikoid-szintézise /37/ dehidro-epi-androszteronból /26/ nitro-olefin-származékot /27/ át jut a Δ^{16} -20-keto-21-acetoxi vegyülethez /28/. /14. ábra/





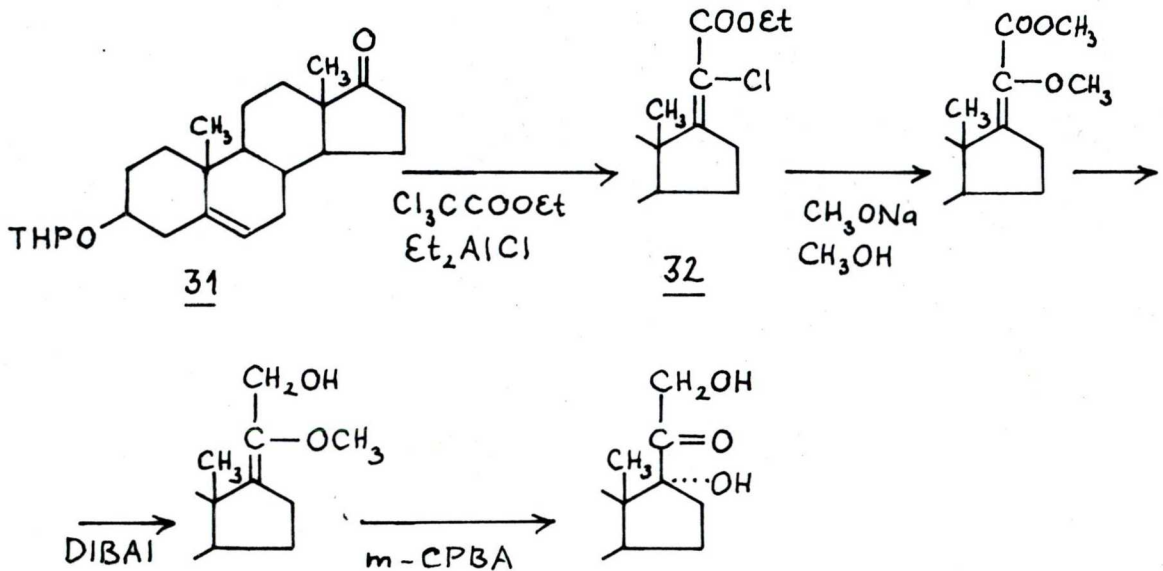
14. ábra

L. Nedelec, V. Torelli és M. Hardy /38/, a Roussel-Uclaf kutatói szintén androszten-dion-3-enoléterből /21/ etil-izociano-acetáttal kondenzálva a formamid-észtert /29/ nyerték, melyet redukálva a /30/ "en-amid" keletkezik, melyből továbbiakban D. Barton módszerével /36/ vihető be a 17-es oxigén-funkció. Így jutottak RS-alkoholhoz /23/. /15. ábra/



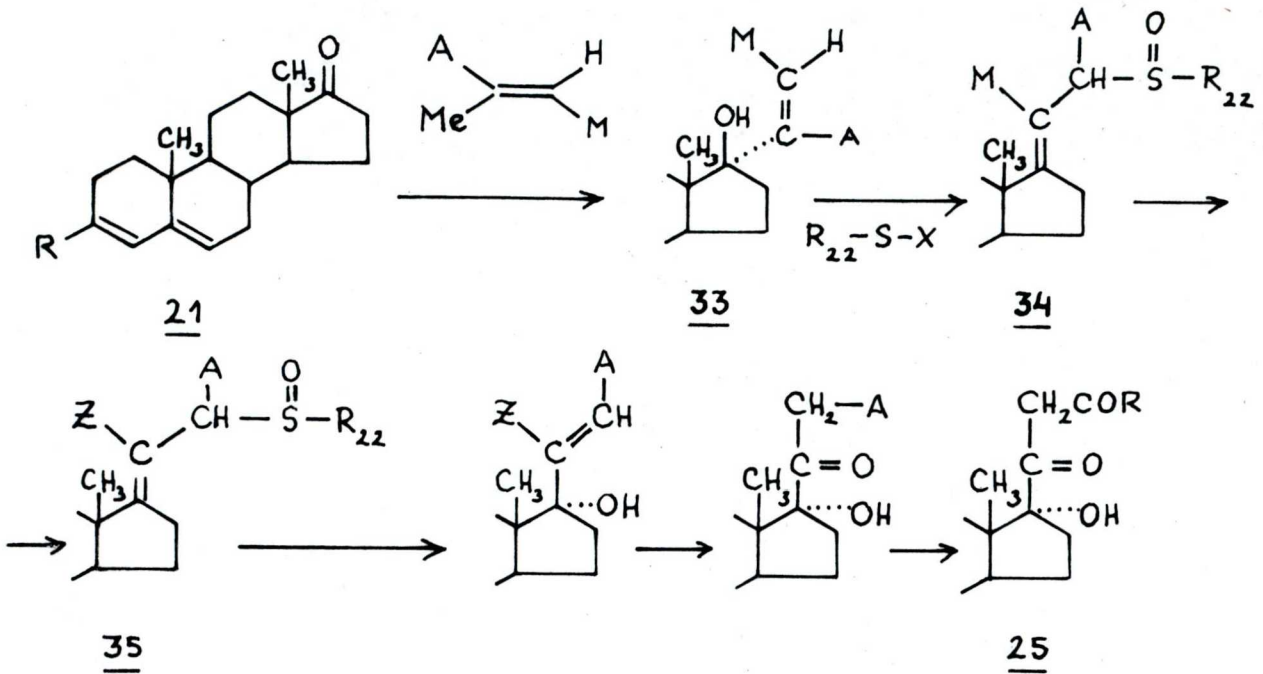
15. ábra

R. Daniewski /39/ dehidroepi-androszteron-3-tetrahidropiranylétert /31/ triklórecetsav-észterrel dietil-aluminium-klorid jelenlétében kondenzáltatott, majd a nyert vegyületből /32/ további három lépésben jutott dihidroxi-aceton-oldallánchoz. 67%-os össznyeréssel. /16. ábra/



16. ábra

J.A. Walker, E. Hessler /40/ androszten-dion-3-enoléterből vagy -3-enaminből /21/ kiindulva dihaloeten-alkáliföldfém származékkal történő reagáltatással 17α -dihalo-vinil-vegyületet /33/ nyertek, melyből benzol-szulfenil-klorid származékokkal 20-21-dihalo-21-fenilszulfenil-vegyület /34/ keletkezett. Továbbiakban a 20-alkoxi-, illetve alkiltio-származékon /35/ át a 21-es helyzetű halogén-aciloxi-cseréjével RS-21-acetáthoz /25/ jutottak. /17. ábra/



A : F, Cl, Br

M : "

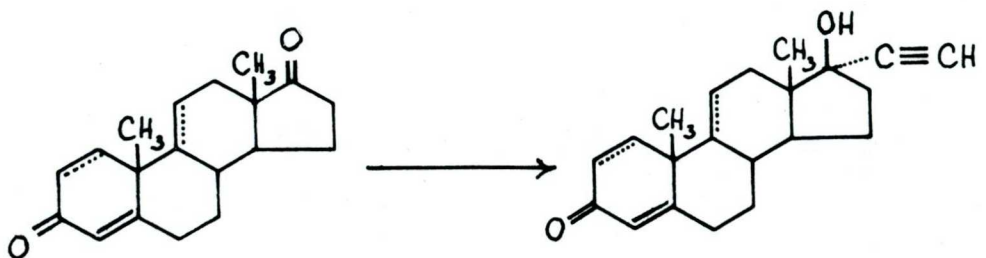
Me : Li, Na, K

Z : $-\text{OR}_{20}$, $-\text{SR}_{20}$

X : Cl, Br

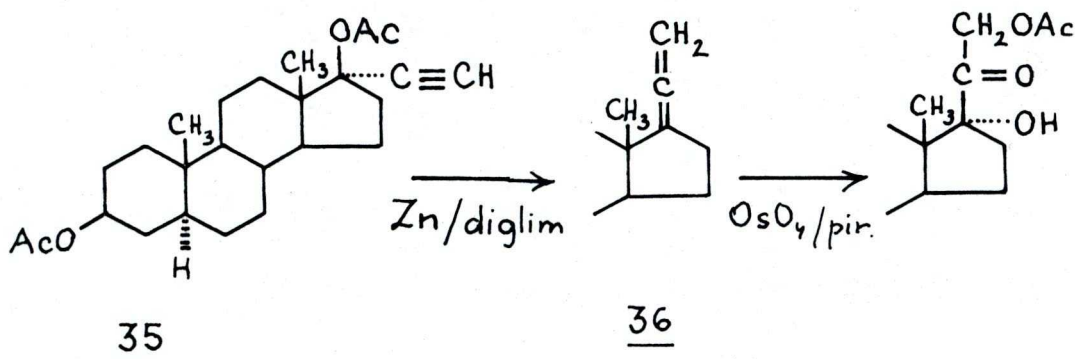
17. ábra

A legkézenfekvőbb módszer a pregnánváz 20,21-es szénatomjainak bevitelére 17-keto-vegyületek acetilénnel vagy szubsztituált acetilénnel történő kondenzációjával propargil-alkoholok előállítására. Az etinil-szárnyak előállítására igen sok módszer ismert /41, 42, 43, 44/. Vállalatunk is rendelkezik gazdaságos eljárással, mely alkalmas androsztén-dion /13/ és származékainak etinilezésére. /18. ábra/



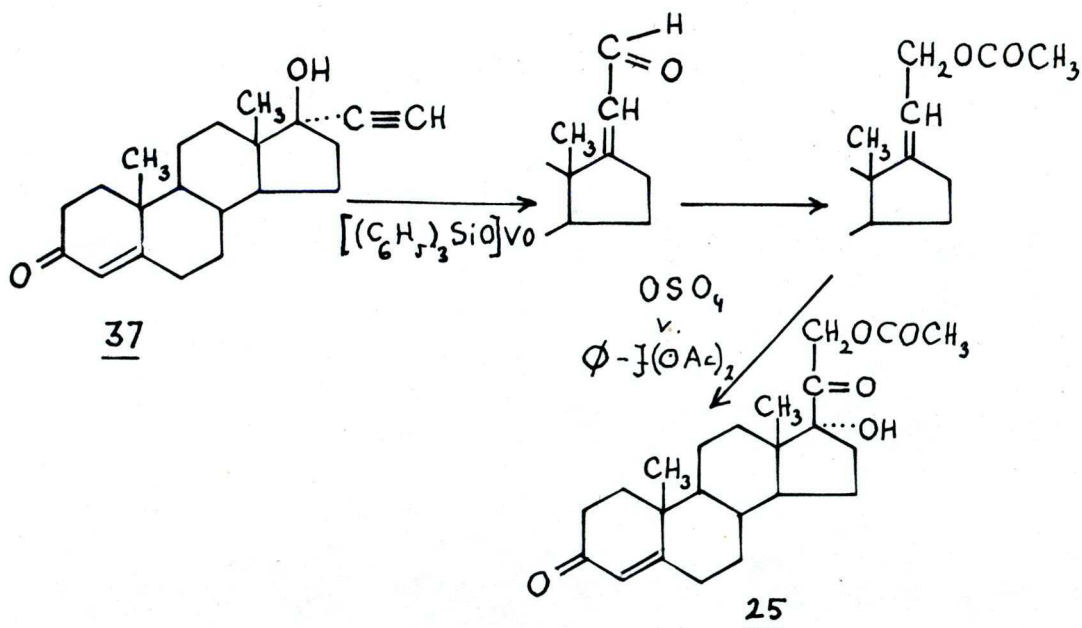
18. ábra

M. Biollaz, W. Haefliger és J. Fried /46/, a Syntex cég kutatói 17α -etinil- 17β -acetoxi-vegyületből /35/ allén-származékon /36/ át ozmium-tetroxidos oxidációval jutottak a kortikoid-oldallánchoz. /19. ábra/



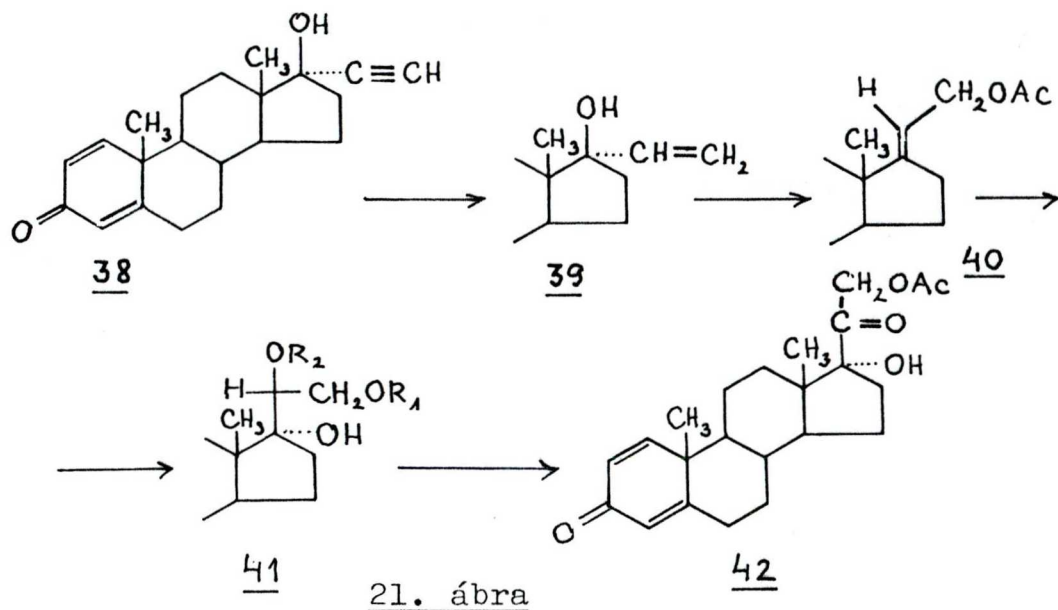
19. ábra

G. Olson és K. Morgen /47/, a Hoffmann-La Roche cég kutatói 17α -etinil- 17β -hidroxi-4-androsztén-3-on-ból /etiszteron/ /37/ induló szintézise 50%-os nyeredékkel jut RS-21-acetáthoz /25/. /20. ábra/

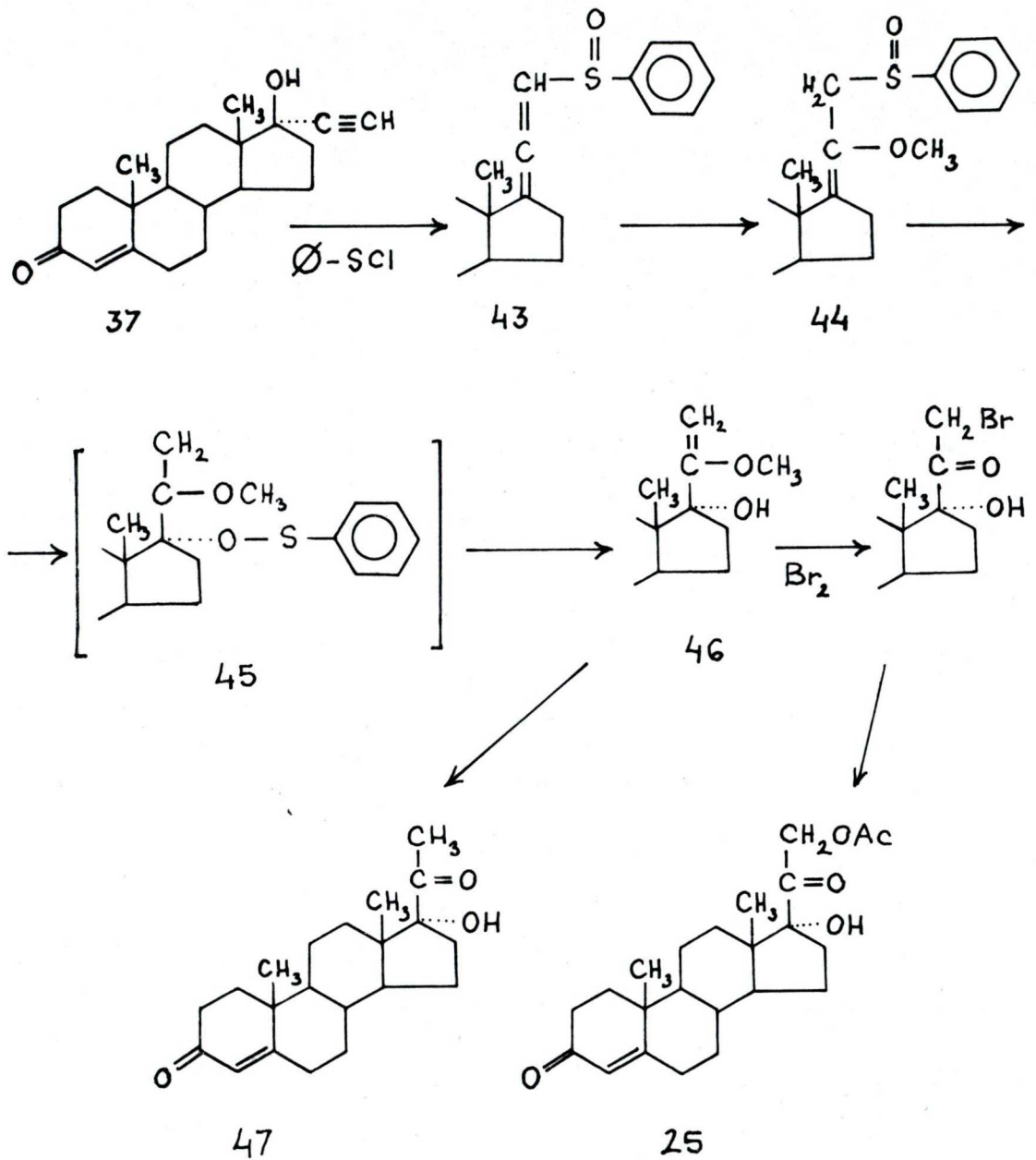


20. ábra

H. Sakamoto és M. Kato /48/ Δ^1 -etinil-tesztoszteron /38/ redukciójával, ezt követően 17α -vinil-származék /39/ tribromfoszfáttal, majd káliumacetáttal keletkező /40/-ből ozmiumtetroxidos oxidációval /41/ vegyületet állítják elő, melyből krómtrioxidos oxidációval Δ^1 -RS-21-acetát /42/ keletkezik. /21. ábra/

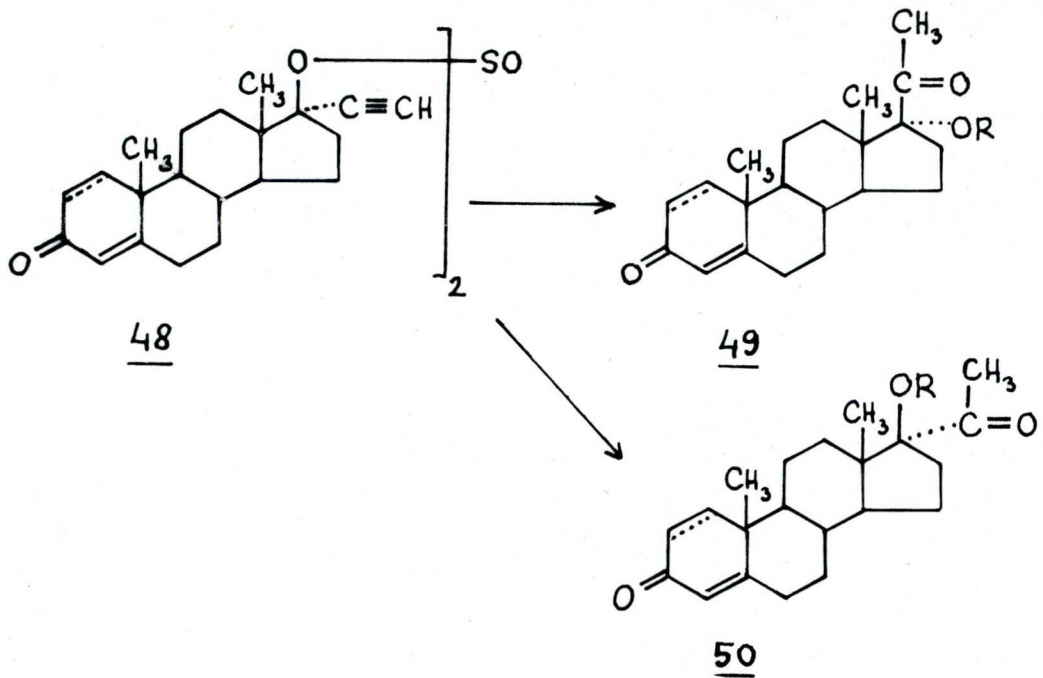


Az Upjohn cég kutatóinak eljárása /48/ 17α -etinil- 17β -hidroxi-androsztán-származékok /37/ benzol-szulfénsav-kloriddal történő reagáltatásával a 21-fenilszulfínil-allén-származékot /43/ nyerik, melyből Michael-addícióval a 20-metoxi-vegyületet /44/ képezik, mely tiofil reagensként trimetilfoszfittal reagáltatva átrendeződik 20,21-enoléter-17-szulfenáttá /45/ és 20-metoxi- 17α -hidroxi vegyületté /46/ stabilizálódik. Ebből p-toluol-szulfonsavval 17α -hidroxi-progeszteron /47/; a 21-es helyzetben történő brómozással, majd ezt követő bróm-acetoxi cserével RS-21-acetát /25/, ill. származékai nyerhetők. /22. ábra/



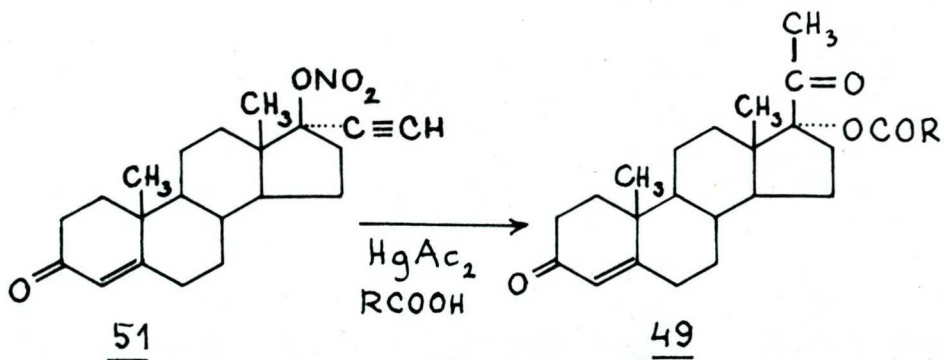
22. ábra

P. Häuser /49/, a Schering cég kutatója 17α -etinil- 17β -hidroxi-androsztán-származékok szulfitésztereiből /48/ higany sók alkalmazásával karbonsavakkal vagy alkoholokkal 17α -aciloxi, illetve alkoxi-20-keto-pregnán-származékokat /49/ állítottak elő, melyek mellett azonban jelentős mennyiségben képződött az izomer 17α -pregnán-származék /50/ is. /23. ábra/



23. ábra

H. Hofmeister, K. Annen és R. Wiechert /50/ - szintén a Schering cég kutatói - szulfitészterek helyett 17α -etinil- 17β -hidroxi-androsztánok nitrátésztereit /51/ alkalmazták, melyekből lényegesen jobb nyeredékkal állították elő a 17α -aciloxi, ill. alkoxi-pregnán-származékokat /49/. /24. ábra/



24. ábra



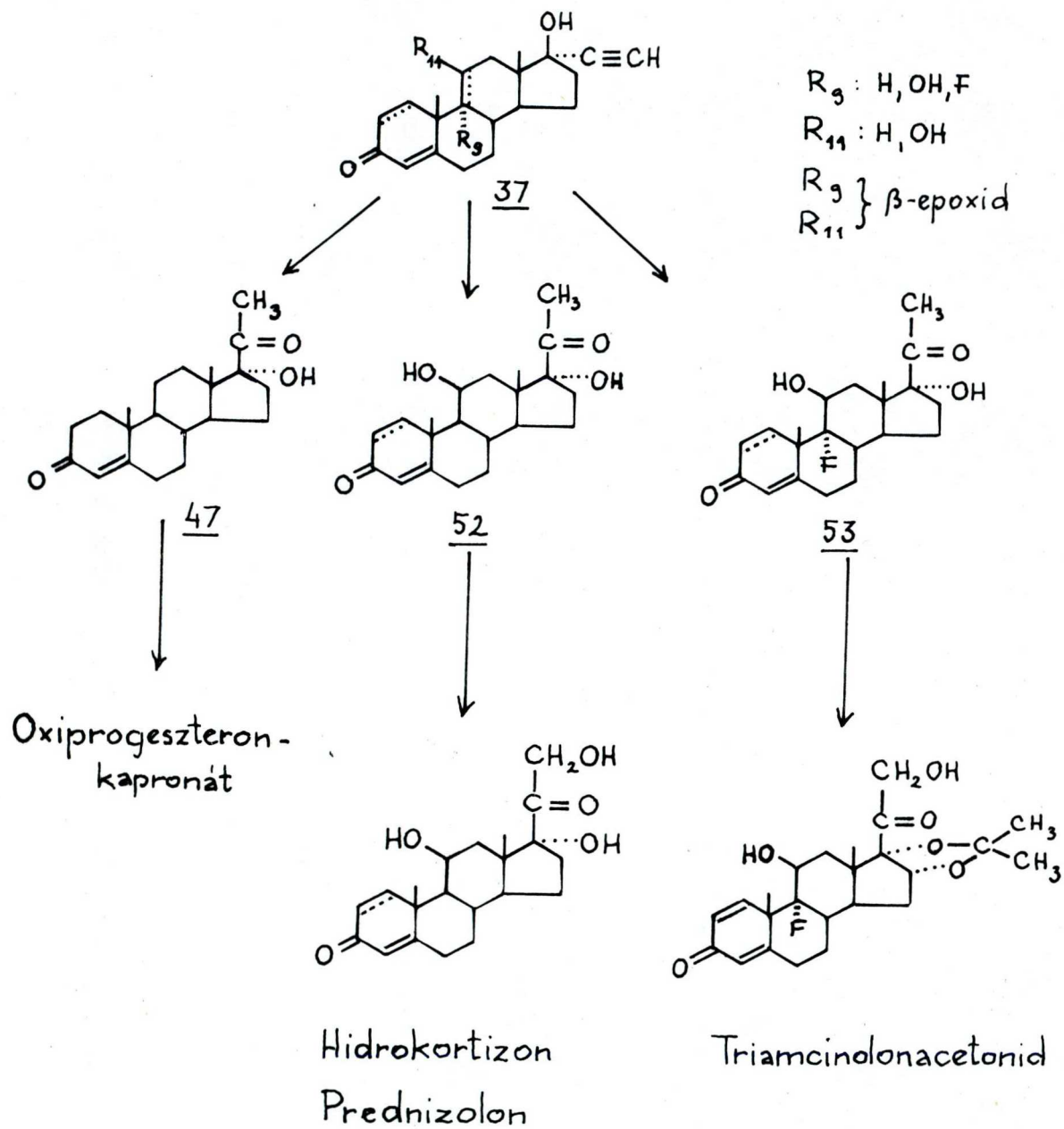
3. KORTIKOID OLDALLÁNCÉPÍTÉSI VIZSGÁLATOK 17α -ETINIL-SZÁRMAZÉKOKBÓL

Az irodalmi adatokból megismert oldalláncépitési módszerek alapján, valamint a Kőbányai Gyógyszerárugyárban rendelkezésre álló szteroid kiindulóanyag lehetőségeket mérlegelve, vizsgálataim tárgyául a 17α -etinil-androsztán-származékok átalakításának útját választottam.

Vállalatunknál megoldottnak tekinthető a szitoszterin két irányu - 4-androsztén-3-on és 9α -hidroxi-4-androsztén-3-on - mikrobiológiai lebontása. E vegyületekből és származékaikból kiinduló gazdaságos etinilezési eljárással rendelkezünk.

A szteroid-etinil-származékok kötési rendszere széles körű pregnán-oldalláncépitési lehetőséget biztosít a kutatás számára.

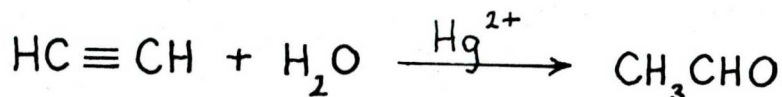
Tehát célul tűztem ki, hogy a szitoszterin lebontásából eredő - a szteránváz 9,11-es helyzetében telített, telítetlen vagy különböző módon helyettesített - androsztán-származékokból előállított 17α -etinil- 17β -hidroxi-androsztán-vegyületekből olyan gazdaságos kortikoid oldallánc szintézist dolgozzunk ki, mely eredményeként nyert intermedierek /42, 52, 53/ alkalmasak a vállalat pregnánváz készítményeinek előállítására. /25. ábra/



25. ábra

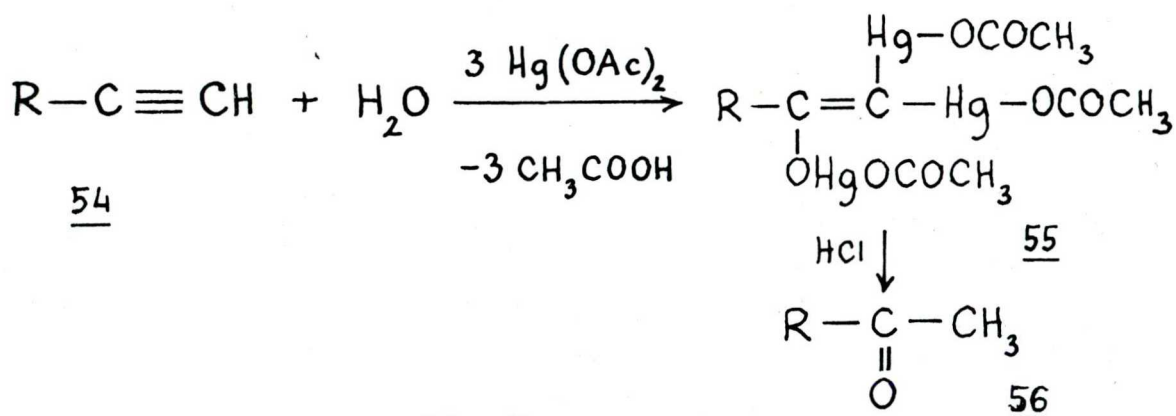
3.1. Acetilén-származékok hidratálási reakciói

Ismert tény /52/, hogy acetilén neutrális és savas közegben higany-vegyületek jelenlétében acetaldehid-dé hidratálódik. /26. ábra/



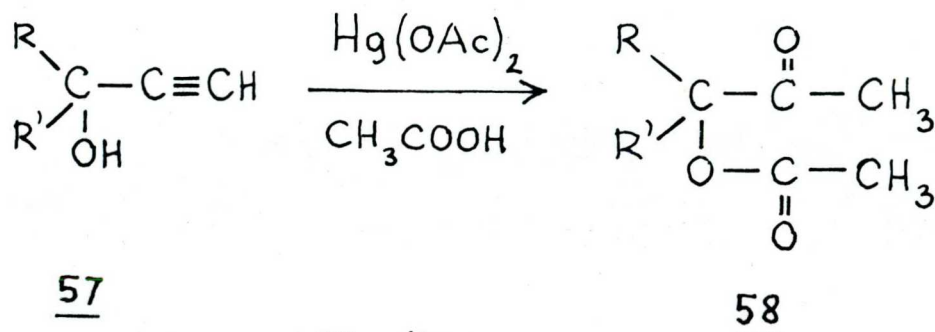
26. ábra

Monoszubsztituált acetilének Nyeszmejánov /53/ szerint három molekula higany-acetát részvételével ecetsav ki-lépése közben /55/ vegyületté alakulnak, majd sósav hatására kialakul a /56/ keton. /27. ábra/



27. ábra

Propargil-alkoholok /57/ fenti körülmények között az α -aciloxi-ketonná /58/ alakulnak. /28. ábra/

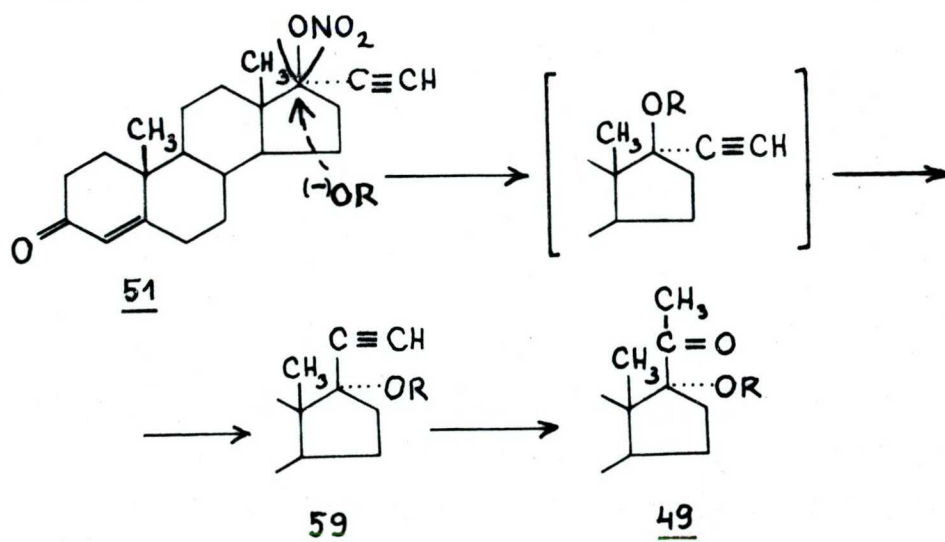


28. ábra

3.2. Szteroid-propargil-alkoholok anorganikus észtereinek átalakítása 17-aciloxi-20-keto-pregnán-származékokká

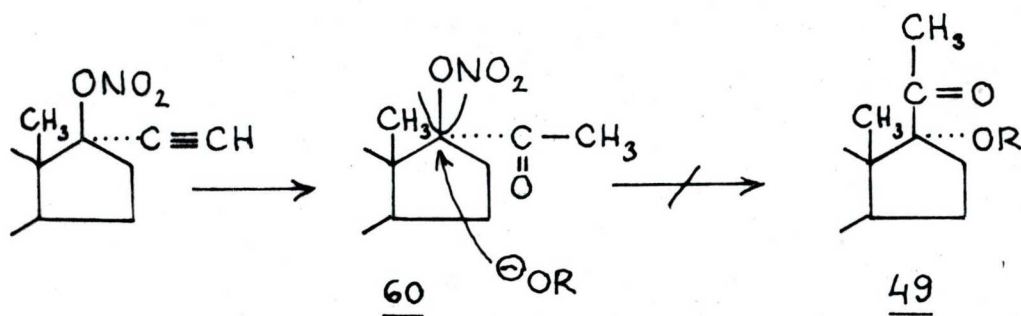
Häuser /49/ alkalmazta először szteroid-17-propargil-alkoholokra ezt a reakciót. Mint a 23. ábrán látható volt, 17 α -etinil-17 β -hidroxi-androsztén-3-on-szulfit-észtert /48/ dipoláris aprotikus oldószerekben karbonsavakkal, illetve alkoholokkal reagáltatva, jól disszociáló higany-sók jelenlétében a 20-keto-17 α -aciloxi-, illetve-alkoxi-pregnán-származék /49/ keletkezett, továbbá mellette jelentős mennyiségben a megfelelő izo-pregnán-származék. Amint látható, a reakció folyamán a 20,21-es szénatomok térállása a kiindulási α -etinil-vegyülethez képest megváltozott.

E reakció lefutásának módját kísérelték meg megmagyarázni H.Hofmeister, H. Laurent és R. Wiechert /51/, amikor a 24. ábrán ismertetett eljárásukban 17-szulfit-észter helyett 17-salétromsavésztert alkalmaztak. Az egyik elképzelésük a következő sorrendet feltételezi: a reakció az aciloxi-anion hátoldali támadásával kezdődik, ezt követően távozik a nitrát-anion, majd epimerizálódik az etinil-csoport, zárólépként pedig hidratálással alakul ki a 17 α -aciloxi-20-keto-pregnán /49/.
/29. ábra/



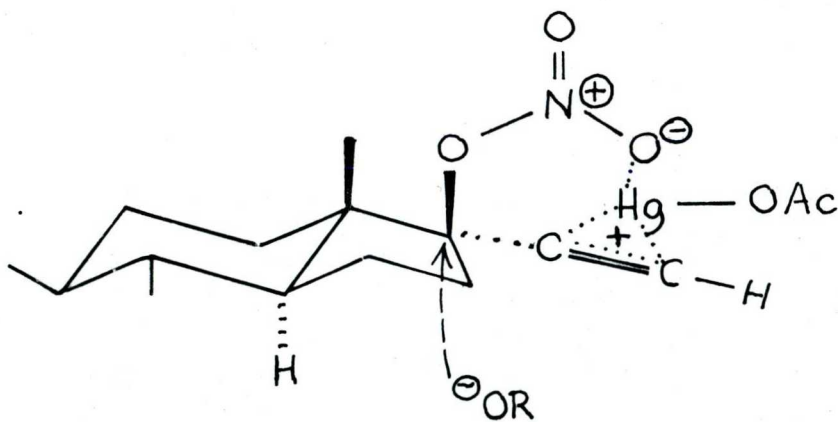
29. ábra

Másik lehetőségnek azt tartották, hogy először az etinil csoport hidratálódik /60/, majd az aciloxi-anion hátoldali támadására a nitrát-anion távozik, és az acetyl-csoport β -térállásba izomerizálódik. /30. ábra/



30. ábra

Bebizonyították azonban, hogy ha más uton előállított /60/ vegyületet az adott reakciókörülmények között higany-sók jelenlétében reagáltatnak, nem következik be a várt átalakulás. Ezért ezt a lehetőséget is elvetve, a következő reakciómechanizmus elképzelést alakították ki /31. ábra/:



31. ábra

Az etinil-csoport két szénatomja, a higany-atom és a nitro-csoport oxigénje között π -komplex alakul ki, melyben a higany és a nitro-csoport kölcsönhatása teszi lehetővé az aciloxi-anion S_N2 hátoldali támadása során a nitrát-anion távozását.

Fenti anorganikus szteroidészterek - a szulfitészter és a salétromsavészter - említett reakciója előnyös, mert gyakorlatilag egy lépésben jut a kívánt 17α -hidroxi-20-keto-származékhoz. Azonban az idézett eljárások igen sok hátránnyal rendelkeznek. A már említett izomer 17α -pregnánok és egyéb melléktermékek keletkezése, valamint az izolálási nehézségek miatt a reakciók nyeredéke nem kielégítő, ezért ipari méretben történő alkalmazásuk lehetetlen. Az eljárás legnagyobb hátránya a 17α -etinil- 17β -nitrátészter előállításában és felhasználhatóságában rejlik. Az észterképzés nyeredéke mindössze 66% /51/, az izolált termék nem stabil. Mind előállításánál, mind felhasználásánál komoly biztonságtechnikai problémák merültek fel. Stabilitásvizsgálatok szerint e vegyület veszélyesebb robbanóanyagként viselkedhet, mint a 2,4,6-trinitro-toluol.

3.3. 17α -Etinil- 17β -hidroxi-androsztán-vegyületek karbonsavésztereinek átalakítása pregnán-származé- kokká

A 17α -etinil- 17β -hidroxi-androsztán-vegyületek anorganikus észtereinél felmerült problémák miatt indokoltan láttam e vegyületek karbonsavészter-származékainak széles körét előállítani, majd ezek alkalmasságát vizsgálni az "androsztán-propargilalkohol \rightarrow pregnán" átalakításra. Meggyőződésem volt, hogy az anorganikus észterek számánál jóval nagyobb számú és a kémiai reaktivitás szempontjából igen változatos karbonsavészterek elkészítése lehetőséget nyújt számomra a reakcióra legalkalmasabb észter és a legalkalmasabb kísérleti körülmé-

nyek kiválasztására a számomra elfogadhatónak kitűzött 90 elméleti %-osnál jobb nyeredékű szintézis kivitelezésére.

Ennek az elképzelésnek több bizonytalan pontja volt. Egyértelmű, hogy a "propargil-alkohol \rightarrow pregnán" átalakítás egyik legfontosabb feltétele a 17β -funkció könnyű távozása /jó "leaving group"/. Ismeretes, hogy egyes szerves anionok /pl. nitrát-anion/ távozási tendenciáját általában a karboxilát-anionok nem érik el. Így kétséges volt, hogy ilyen jellegű átalakítás a 17β -karboxilátokkal egyáltalán kiváltható-e. A másik várható nehézséget az jelentette, hogy a tercier szteroid-alkoholok észterezhetősége igen változó, ez esetben a 18-as metil-csoport szterikus gátlása is felléphet; a keletkezett észterek stabilitása is kérdéses.

Fenti várható nehézségek ellenére eddigi szteroid-észteresítési tapasztalataim alapján mégis a 17β -karbonsavésztereken át vezető utat választottam a feladat megoldásához. Munkám során számos karbonsavésztert előállítottam, vizsgáltam alkalmasságukat a "propargil-alkohol \rightarrow pregnán" átalakításban; kiválasztottam a reakcióra legalkalmasabb származékot, valamint vizsgáltam a reakció mechanizmusát.

17β -Karbonsavészterképzési vizsgálataimhoz 17α -etininil- 17β -hidrox-androszt-4-én-3-on-t /etiszteront/ alkalmaztam modell-vegyületként.

3.3.1. 17 α -Etinil-17 β -aciloxi-4-androsztén-3-on
származékok előállítása

Reakciókörülmények:

17 α -Etinil-17 β -hidroxi-4-androsztén-3-on-t /etiszteront/ /37/ vízmentes közegben savmegkötőszer jelenlétében a megfelelő karbonsavanhidriddel reagáltattam.

Savmegkötőszerként előnyösen tercier amint /pl. piri-dint, trietilamint/ vagy egyéb bázisos jellegű anyagot, dimetilformamidot, hexametilfoszforsavtriamidot /HMPTA/ használtam.

A karbonsavanhidridet általában kis feleslegben /1,1-1,5 mol/ alkalmaztam. Az etiszteronformiát esetében az észterképzést hangyasavban foszforpentoxid, mint vízelvonószer jelenlétében végeztem.

Az acilezés oldószere maga a savmegkötőszer volt, egyes esetekben szükség szerint közömbös oldószerral, pl. tetrahidrofuránnal vagy dioxánnal higitottam.

Az észterképzéseket általában 0- -5 °C hőmérsékleten hajtottam végre.

A reakciók lefutását vékonyrétegkromatográfiásan követtem.

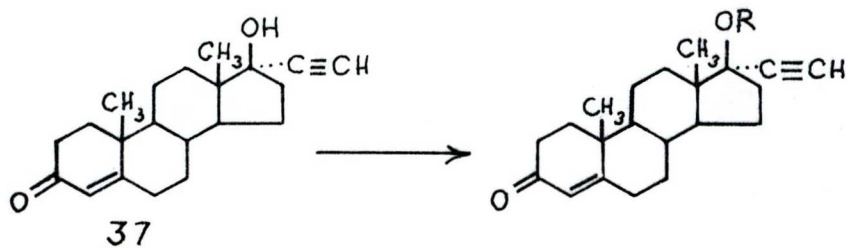
A keletkezett termékeket vízzel történő kicsapással izoláltam 90-98% közötti nyeredékkal.

Az előállított etiszteron-karbonsavészter-származékok közül az ismerteket /formiát, acetát/ azonosítottam IR-spektrum, olvadáspont és elemanalízis alapján az irodalmi adatokkal.

A halogénezett karbonsavészter-származékok új vegyületek, szerkezetüket IR- és NMR-spektroszkópai vizsgálatokkal igazoltuk, halogén-tartalmukat elemanalízissel mértük.

Előállított karbonsavészter-származékok:

Etiszteronból /37/ kiindulva előállítottam a 17α -etinil- 17β -formiloxi-4-androsztén-3-on-t /61/, a 17α -etinil- 17β -acetoxi-4-androsztén-3-on-t /62/, a 17α -etinil- 17β -klóracetoxi-4-androsztén-3-on-t /63/, a 17α -etinil- 17β -triklóracetoxi-4-androsztén-3-on-t /64/, és a 17α -etinil- 17β -trifluoracetoxi-4-androsztén-3-on-t /65/. /32. ábra/



R: COH /61/, COCH₃ /62/, COCH₂Cl /63/, COCCl₃ /64/,
COCF₃ /65/

32. ábra

3.3.2. Androsztán-propargil-alkohol \rightarrow pregnán
átalakítás vizsgálata etiszteron-karbonsav-
észterekből

Reakciókörülmények:

Az etiszteron karbonsavészter-származékát dipoláris aprotikus oldószerekben /HMPTA, DMFA/ vagy bázisos oldószerekben /piridin, trietilamin/ oldottam, majd alifás karbonsavak nagy feleslegével jól disszociáló egy és kétértékű higany-sók jelenlétében reagáltattam. Az alifás karbonsavak közül hangyasavat, ecetsavat, propionsavat, vajsavat és trifluoecetsavat alkalmaztam. Higany-sóként karbonsavak sóit, így higany(II)-acetátot, -benzoátot, -trifluoracetátot, valamint anorganikus sókat, mint higanykloridot, -szulfátot, -nitrátot alkalmaztam.

A reakciókat 0 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten hajtottam végre.

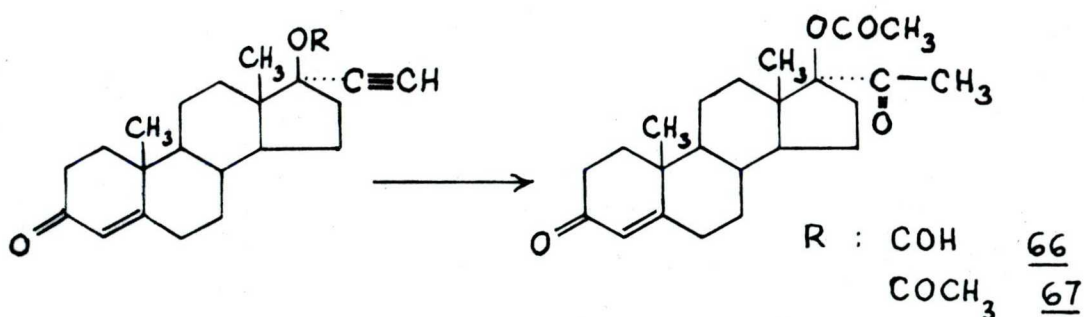
A reakciók lefutását vékonyrétegekromatográfiás vizsgálattal követtem.

A keletkezett anyagokat reakcióelegyből történő közvetlen szüréssel vagy vizes kicsapással izoláltam.

A keletkezett termékek szerkezetét IR-, NMR-, Raman-spektroszkópiai vizsgálatokkal, valamint elemanalízis segítségével igazoltam.

3.3.2.1. 17 α -Pregnán-származékok képződése

Etiszteron-formiátot /61/ és -acetátot /62/ trietilaminban hangyasavval higany/II/-acetáttal 20-25 °C-on reagáltatva 30 perc alatt egyértelműen csak az α -térállású etinil-csoport hidratálódása következett be, így számomra térszerkezeti nem kedvező izo-pregnán-származék, a 17 β -formiloxi-, illetve acetoxi-17 α -pregn-4-én-3,20-dion /66, 67/ keletkezett igen jó nyeredéssel /90-96%/. /33. ábra/

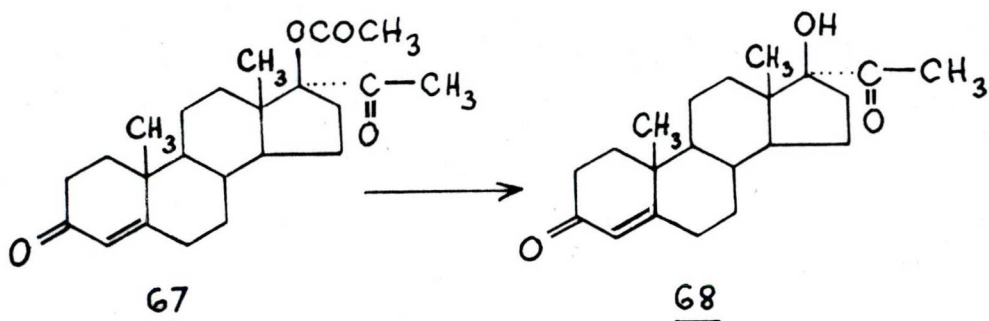


33. ábra

A /67/ vegyület szerkezetét IR- és NMR-spektroszkópiás vizsgálatokkal igazoltuk. Az IR-szinképben az acetoxi-csoport C=O vegyértékrezgési sávja 1737 cm⁻¹-nél, a 20-oxo-csoporté 1708 cm⁻¹-nél, a 3-as helyzetű C=O csoporté 1664 cm⁻¹-nél található.

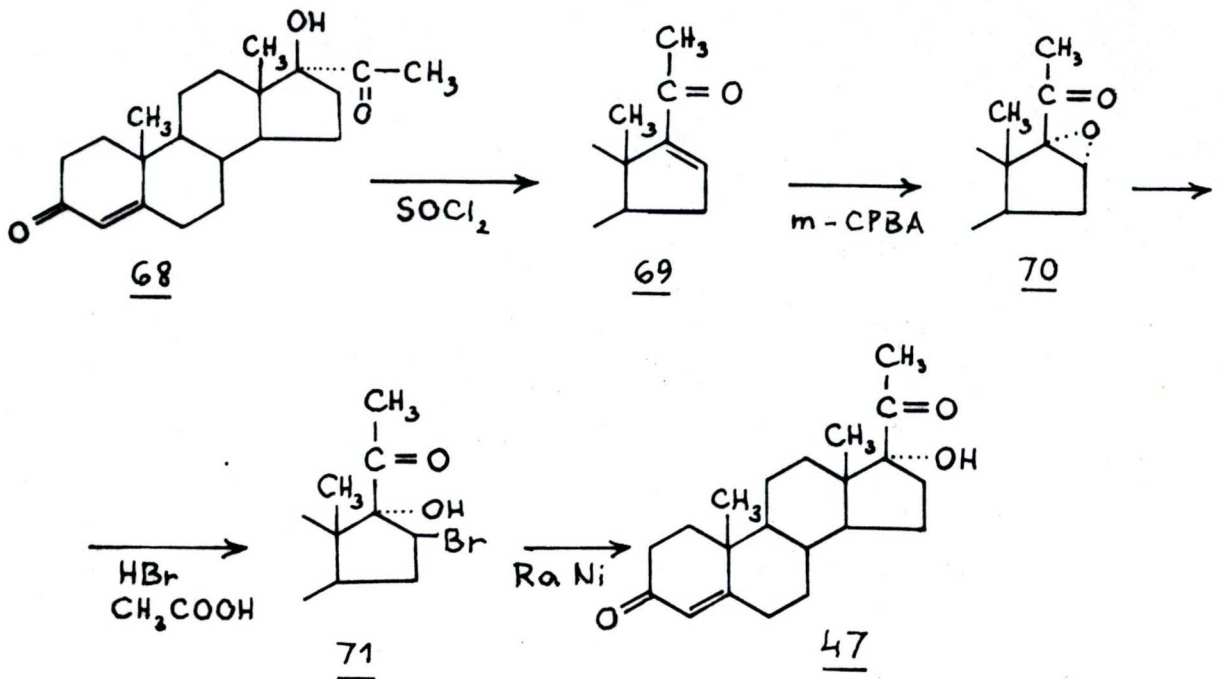
Az NMR-vizsgálatok alapján vált egyértelművé az oldallánc α -térállása, mert a 18-as metil eltolódása 1,05 ppm-nél jelentkezik, mely az izo-pregnán-vegyületekre jellemző.

A /67/ vegyület kálium-hidrogénkarbonáttal vizes metanolban történő hidrolízisével 17 β -hidroxi-17 α -pregn-4-en-3,20-dion-t /izo-oxiprogesteron/ /68/ nyertem. /34. ábra/



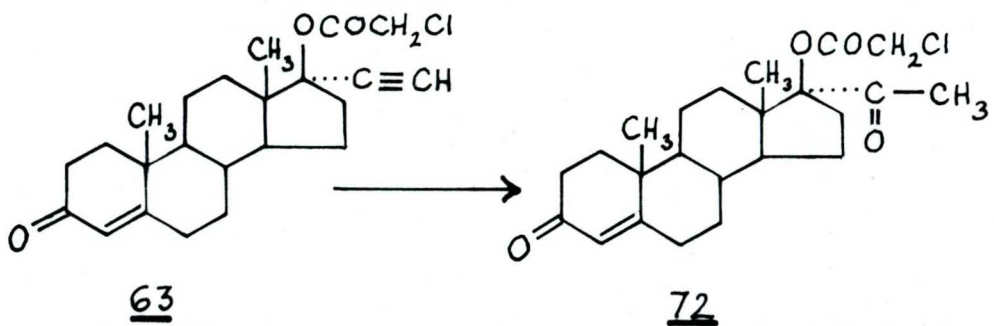
34. ábra

Az ily módon keletkezett izo-oxiprogesztteront megkíséreltem hasznosítani oxiprogesztteron előállítására a következő szintézisuton. 4,16-pregnadién-3,20-dion-t /69/ állítottam elő 16,17-es helyzetben történő dehidratálással, majd 16 α ,17 α -epoxidot /70/ képezve meta-klór-perbenzoesavval, az epoxidot hidrogénbromiddal 16 β -bróm-17 α -hidroxi-vegyületté /71/ alakítva, majd a keletkezett vegyület redukív dehalogénezésével 4 lépésben jutottam a célvegyülethez, az oxiprogesztteronhoz, azonban csupán 21%-os nyeredékkal. Ezért ezt a szintézislehetőséget elvetettem. /35. ábra/



35. ábra

17 α -Etil-17 β -klóracetoxi-4-androsztén-3-on-t /63/ trietilaminban vagy DMFA-ban 20-25 °C-on 1 órán át hangyasavval higany/II/-acetát jelenlétében reagáltatva szintén izo-pregnán-származékhoz, a 17 β -klóracetoxi-17 α -pregn-4-én-3,20-dion-hoz /72/ jutottam, 90%-os nyeredéssel. /36. ábra/

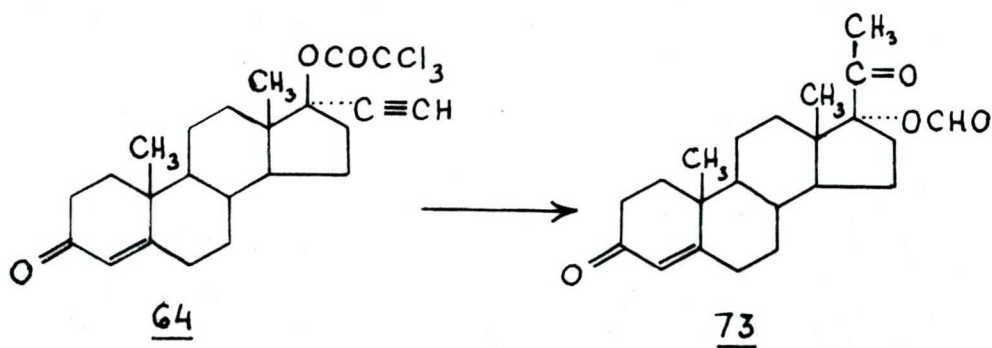


36. ábra

Az IR- és NMR-spektrum értékelése alapján megállapítható volt, hogy ez esetben is izo-oxiprogesztéron-észter keletkezett /NMR: 18-as metil-csoport eltolódása 1,06 ppm-nél./

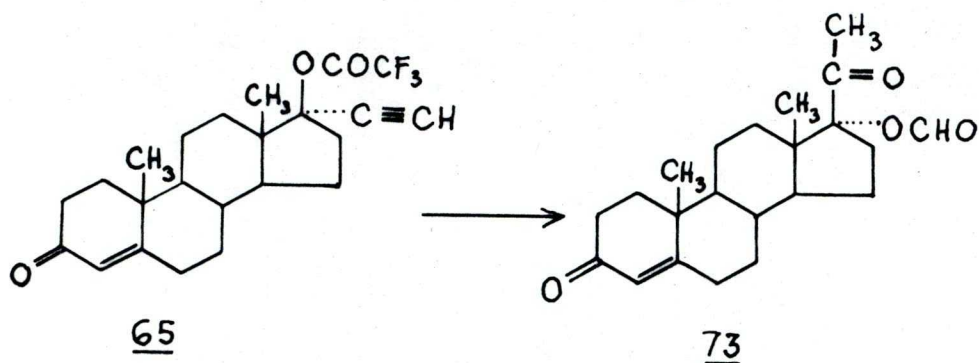
3.3.2.2. 17-Formiloxi-4-pregnén-3,20-dion előállítása

Amikor 17 α -etinil-17 β -triklóracetoxi-4-androsztén-3-on-t /64/ reagáltattam DMFA-ban 80 °C-on 6 órán át, hangyasavval higany/II/-acetát jelenlétében, meglepő módon azt tapasztaltam, hogy 17-formiloxi-4-pregnén-3,20-dion-hoz /oxiprogesztéron-formiát/ /73/ sikerült jutnom, bár még csak 56%-os nyeredékkal. /37. ábra/



37. ábra

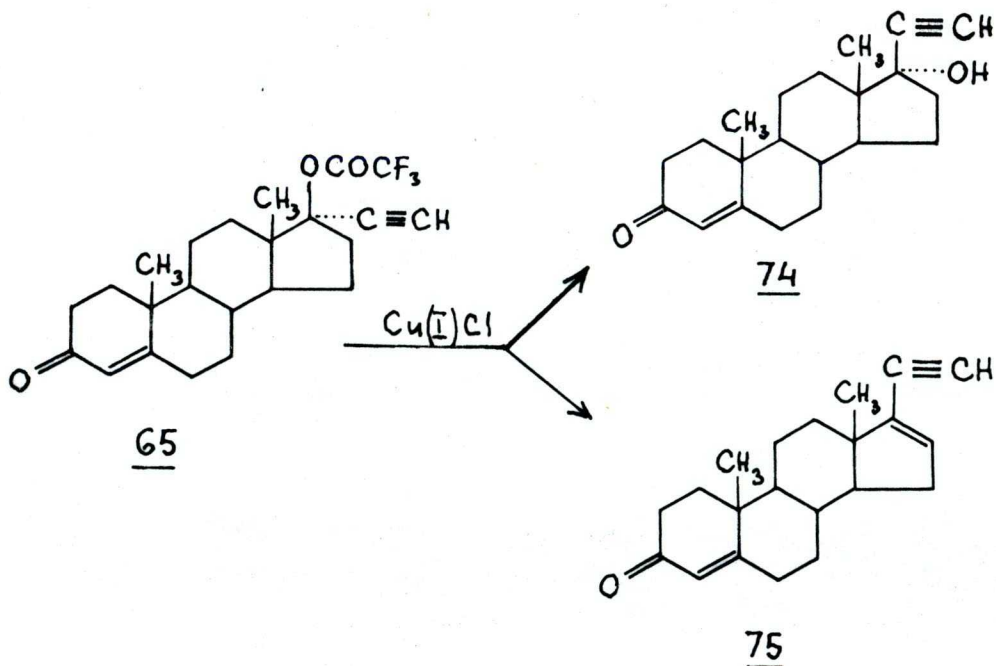
Legsikeresebbnek a 17 α -etinil-17 β -trifluoracetoxi-4-androsztén-3-on /65/ átalakítása bizonyult. HMPTA-ban 20-25 °C-on 40 órán át, 60 °C-on pedig 6 órán át hangyasavval higany/II/-acetát jelenlétében reagáltatva 96%-os nyeredékkal sikerült oxi-progészteron-formiátot /73/ előállítanom. /38. ábra/



38. ábra

Ez a tény meglepő volt, de nem ért teljesen váratlanul. Az irodalom /54/ szerint - bár a trifluoecetsav relative erős sav - mégis a szénhidrát-trifluoracetát-észterek Walden-inverzió nélkül hidrolizálnak.

Az etiszteron-trifluoracetát /65/ Cu(I)Cl jelenlétében történő hidrolizisét vizsgálva, meglepő módon azt tapasztaltam, hogy az Walden inverzióval ment végbe, és 17β -etinil- 17α -hidroxi-4-androsztén-3-on /74/ keletkezett jelentős mennyiségű 17 -etinil-4,16-androsztadién /75/ mellett. /39. ábra/



39. ábra

Ugyanilyen körülmények között etiszteron-formiátot, -acetátot, -monoklóracetátot /61, 62, 63/ hidrolizálva egyértelműen etiszteron /37/ keletkezik. Az etiszteron-salétromsavészter /51/ viszont szintén izomerizációval hidrolizál β -etinil-származékká /74/.

Ez a figyelemreméltó hasonló viselkedés a nukleofil támadással szemben már sugallta a gondolatot, hogy esetleg egy olyan szubsztitúciós reakcióban, amikor a nukleofil támadó ágens pl. egy aciloxi anion, hasonló inverzió következik be a 17-es szénatom konfigurációjában, melynek következtében az eredetileg α -térállású, 17-es szénatomhoz kapcsolódó 20,21-es szénatomok is izomerizálódnak β -térállásba.

3.3.2.3. Etiszteron-trifluoracetát --> oxiprogesztéron-formiát reakció optimalása

Miután egyértelműen kedvezőnek találtam az etiszteron-trifluoracetát reakcióját a "szteroid-propargil-alkohol --> pregnán" átalakítás szempontjából, ezért e reakció lefutását vettem alapos vizsgálat alá.

Hexametilfoszforsavtriamidban, dimetilformamidban, piridinben és trietilaminban végezve a reakciót, megállapítottam, hogy piridinben 20-25 °C-on max. 50%-os konverzió érhető el, az etiszteron-trifluor-acetát etiszteronná hidrolizál, mely részben változatlanul marad, részben izo-oxiprogesztéron-formiáttá /66/ alakul. A hőmérséklet 80 °C-ig történő emelésével sem tudtam 50%-osnál jobb átalakulást elérni a kívánt irányban, sőt a hidrolízis és az egyéb szennyezések keletkezése fokozódott.

Hexametilfoszforsavtriamidban /HMPTA/ vezetve a reakciót, 20-25 °C-on kb. 40 óra alatt, 50-60 °C között pedig 1 óra alatt igen jó nyeredéssel /96%/ jutottam oxiprogeszteron-formiáthoz /73/.

Trietilaminban 20-25 °C-on 72 óra alatt játszódott le a reakció; jó nyeredékű, de szennyezett terméket izoláltam. 50-60 °C között már 4 óra alatt végbement a folyamat 93%-os nyeredéssel.

Dimetilformamid alkalmazása bizonyult a legkedvezőbbnek, mert 60 °C-on 6 óra alatt ugyanolyan jó nyeredéssel /96%/ sikerült jó minőségű oxiprogeszteron-formiát izolálnom, mint HMPTA-ban, melyben adott hőmérsékleten ugyan rövidebb a reakcióidő, de az 5 óra reakcióidő különbség nem indokolja az egyébként igen költséges, ezért iparilag ritkán alkalmazott HMPTA használatát.

Nukleofil támadó ágensként hangyasavat, ecetsavat, propionsavat, vajsavat és trifluorecetsavat alkalmaztam. Míg azonban a hangyasavval igen jó, 95%-os nyeredéket értem el, ecetsavval már csak 40%-ot, propionsavval és vajsavval pedig még magasabb hőmérsékleten, 80 °C-on történő 8-10 órás melegítéssel sem lehetett kiváltani a teljes átalakulást. Csupán 5-10%-ban vékonyrétegkromatográfiásan lehetett kimutatni a célterméket; a kiinduló anyaga kb. 50%-a változatlan maradt, egy része etiszteronná hidrolizált; a reakcióelegyek úgy elszennyeződtek, hogy a terméket izolálni nem tudtam.

Dimetilformamid és hangyasav mennyiségét illetően megállapítható, hogy a szteroidra számított 10-szeres térfogatu hangyasav és 8-10-szeres térfogatu dimetilformamid alkalmazása célszerű. Ez a mennyiségi arány a reakcióelegy 2 és 3 közötti pH-ját biztosítja.

A reakció hőszínezetét tanulmányozva megállapítottam, hogy optimális a reakciót HMPTA-ban, TEA-ban és DMFA-ban egyaránt 55-60 °C hőmérsékleten levezetni. A hőmérséklet további emelése a reakciósebességet nem növeli, sőt a bomlástermékek keletkezését segíti elő.

Katalizátorként vizsgáltam a higany/II/-acetát, higany/I/-benzoát, higany/II/-szulfát, higany/II/-nitrát, higany/I/-acetát, higany/II/-trifluoracetát felhasználását. Legalkalmasabbnak a higany/II/-acetát bizonyult, a többi higanysóval ugyan közel azonos reakcióidővel, de sokkal szennyezettebben nyertem az oxiprogeszteron-formiátot /73/.

A higany/II/-acetát katalizátor mennyiségét illetően egyértelművé vált, hogy max. 0,15 mól ekvivalens mennyiséget célszerű használni, mert a mennyiség emelésével a reakciósebességet megnövelni nem lehet, csak feleslegesen növeljük a reakcióelegyből hangyasav hatására egyébként is kiredukálódó fém higany mennyiséget, mely a reakcióelegy vizes kicsapással történő feldolgozásakor a kiszűrt terméket szennyezi.

Tehát összegezve az eddigieket, megállapítható, hogy legcélszerűbb a reakciót 10-szeres térfogatu hangyasav és 8-10-szeres térfogatu dimetilformamid elegyében 0,15 mól higany/II/-acetát katalizátor jelenlétében 55-60 °C hőmérsékleten végrehajtani, így metilalkoholból történő átkristályosítás után 90%-os nyeredéssel állítható elő oxiprogeszteron-formiát.

3.3.2.4. Reakciómechanizmus vizsgálatok

A reakció lefutására irányuló vizsgálataimban egy szerencsés véletlen megfigyelés adott nagy segítséget. Egy alkalommal a reaktánsok összemérése után igen lassan, fokozatosan emeltem a hőmérsékletet, és ekkor 35-40 °C között jelentős anyagkiválást tapasztaltam. A kivált kristályos anyagot kiszűrve, vékonyrétegkromatográfiásan vizsgálva megállapítottam, hogy egy eddig nem látott új termékhez jutottam. Ha a kivált anyagot nem szűrtem ki, hanem a reakcióelegy hőmérsékletét tovább emeltem az optimális 55-60 °C-ra, a kristálykiválás feloldódott, a vékonyrétegkromatográfiás vizsgálat azt mutatta, hogy az előbb észlelt átmeneti termék eltűnt, és oxiprogesztéron-formiáttá /72/ alakult az összes bevitt kiindulóanyag. A 40 °C-on izolált termék mennyisége kb. 30%-át tette ki a bevitt szteroid kiindulóanyagnak.

Az izolált átmeneti terméket IR-, Raman- és NMR-spektroszkópián valamint elemvizsgálattal vizsgáltuk.

Az IR-vizsgálat azt mutatta, hogy 3300 cm^{-1} -nél hiányzik az etinil-csoport $\equiv\text{C-H}$ vegyértékrezgési sávja, és 2170 cm^{-1} -nél olyan gyenge elnyelés sejteti a $\text{C}=\text{C}$ kötés jelenlétét, mely "belefér" a spektrum zajszintjébe. A trifluoracetyl-csoportra jellemző $\text{C}=\text{O}$ vegyértékrezgési sáv természetesen megtalálható 1795 cm^{-1} -nél.

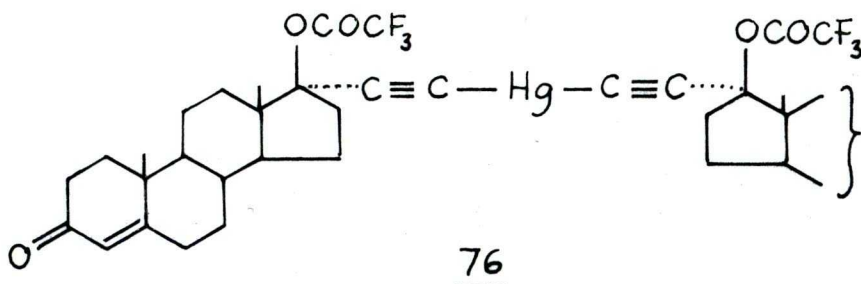
A Raman-spektrumon 2167 cm^{-1} eltolódással nagyon intenzíven jelentkezik a $\text{C}\equiv\text{C}$ kötés frekvenciája.

Ez a tény - hogy IR-ben nagyon gyenge, Raman-ban nagyon erős - bizonyítja, hogy a $\text{C}\equiv\text{C}$ kötés vagy kötések szimmetrikusan helyezkednek el a molekulában.

Az NMR-spektrum is - alátámasztva az előbbi észleléseket - az etinil-kötéshez kapcsolódó proton hiányát jelezte, valamint a 18-as metil eltolódása a 17 α -etinil-vegyületekre jellemző 0,91 ppm-nél található.

Az elemanalízist elvégezve kiderült, hogy a C, H, O, F-tartalmak összegezése után kb. 20% hiányzik a molekula összetételéből.

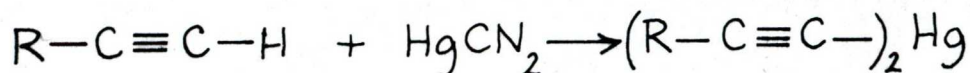
Miután a kvalitatív vizsgálatok higany jelenlétét mutatták, ezért tömény kénsavban hidrogénperoxidos feltárás után Volhard szerint kálium-rodanidos titrálással határozták meg a higany-tartalmat. A mérés eredményeként egyértelművé vált, hogy a mért 21%-os higany-tartalom csak úgy lehetséges, ha vizsgált vegyületünkben két szteroidmolekulához tartozik egy higany, mely összekapcsolja a két etinil-csoporton keresztül a két szteroid molekulát. /40. ábra/



40. ábra

Igen meglepő volt ez a tény. Bár irodalomból ismert /55/, hogy bisz/alkin-1-yl/-higanyvegyületek előállíthatók dikáliumtetrajód-merkuráttal /K₂/HgJ₄// vagy higany-cianiddal, de csak erősen alkálikus közegben, káliumhidroxid jelenlétében. /41. ábra/





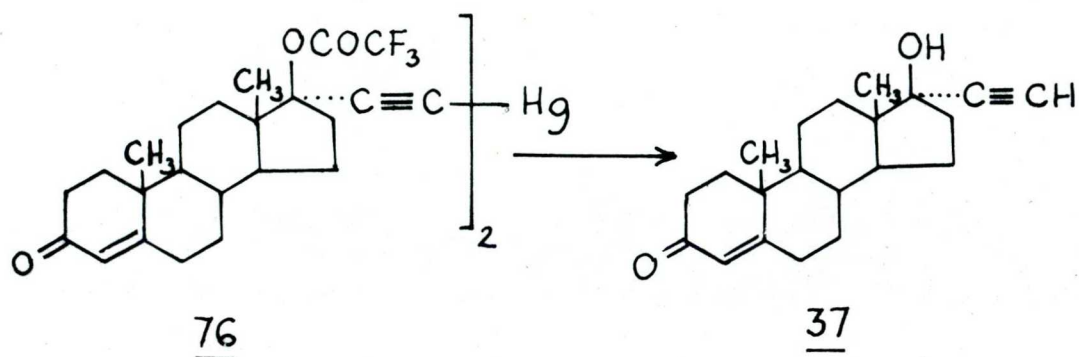
41. ábra

Azonban az általam alkalmazott reakciókörülmények között /pH 2-4/ savas közegben ilyen vegyület képződését a szakirodalom nem ismeri.

Az "átmeneti termék" összetételének ismeretében a "propargil-alkohol \rightarrow pregnán" átalakulás mechanizmusának közelebbi megismerése céljából tanulmányoztam átalakíthatóságának lehetőségeit.

E célból először az optimumnak tekintett reakciókörülmények között, de 0,5 ekvivalens higany-acetáttal 40 °C-on történő 30 perces melegítés után vizes kicsapással gyakorlatilag kvantitatív nyeredéssel izoláltam /76/ vegyületet nagyobb mennyiségben. A termék vékonyrétegekromatográfián vizsgálva etiszteron-trifluoracetátot /65/ már nem, oxiprogesztéron-formiátot /72/ pedig még nem tartalmaz; higany-tartalma a számított értéknek 97%-a.

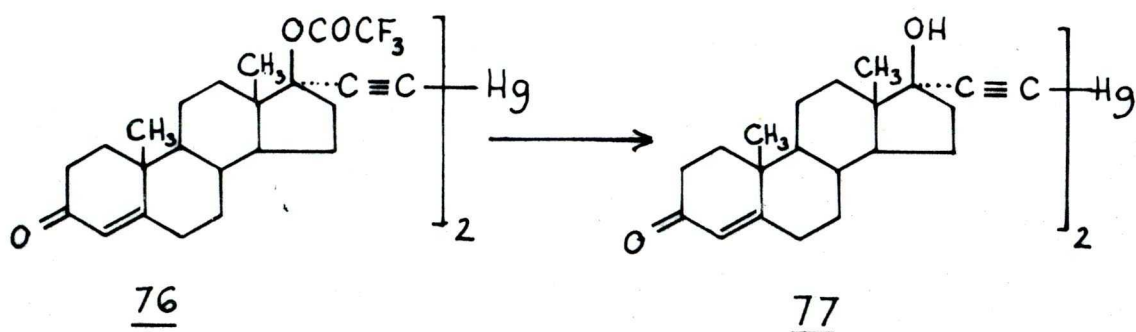
/76/ vegyületet sósavas metilalkoholban forralva 40 percen át etiszteronná /37/ hidrolizál, mely kiválik az oldatból. /42. ábra/



42. ábra

Az irodalom /56/ szerint a bisz-alkil- és aril-higany-származékok stabil vegyületek, alkoholnak és víznek ellenállnak; ásványi savakkal - pl. sósavval - melegítve mindkettő, karbonsavakkal pedig csak az egyik szén-higany kötés protonálódik. Ezt a folyamatot "pro-to-demerkurálásnak" nevezik.

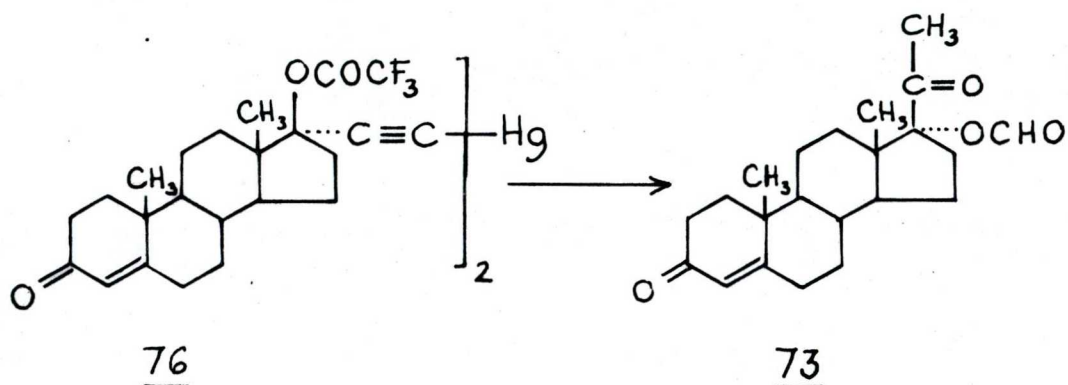
/76/ vegyület lugos hidrolizisét metilalkohol és benzol elegyében káliumkarbonát vizes oldatával végeztem. Szobahőmérsékleten 10 perc alatt lejátszódik a reakció; a terméket /77/ oldószermentesítés után vizes szuszpenzióból izoláltam. /43. ábra/



43. ábra

A /77/ hidrolizált termék IR-spektrumában megjelenik 3450 cm^{-1} -nél az OH vegyértékrezgési sáv, míg a trifluoracetil-csoport $\text{C}=\text{O}$ vegyértékrezgési sávja természetesen hiányzik. 2155 cm^{-1} -nél gyenge $\text{C}\equiv\text{C}$ vegyértékrezgési sáv található. A Raman-spektrum 2150 cm^{-1} -es sávja meggyőzően mutatja a $\text{C}\equiv\text{C}$ kötés jelenlétét, míg az IR-szinképben 3300 cm^{-1} -nél a $\equiv\text{C}-\text{H}$ sáv hiánya, valamint az NMR-spektrum alapján megállapítható etinil-proton hiánya is szteroid-etinil-Hg-etinil-szteroid szerkezetet igazolja. A /77/ vegyület mért higany-tartalma az elméletinek 94,5%-a.

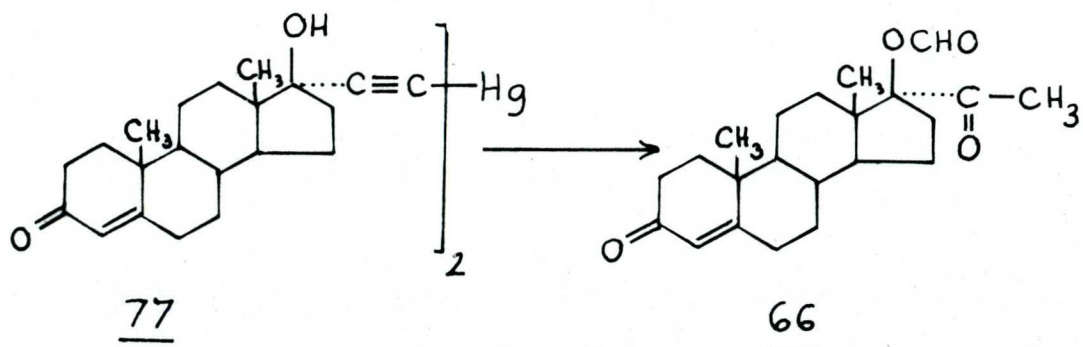
Ha a /76/ vegyületet DMFA és hangyasav elegyében 60 °C-ra melegítettem, majd egy órán át ezen a hőmérsékleten tartottam, kvantitatíve, mellékreakciók nélkül oxiprogesztéron-formiáttá alakult. /44. ábra/



44. ábra

Ez a tény egyértelmű bizonyítéka annak, hogy /76/ vegyület a "própargil-alkohol \rightarrow pregnán" átalakulás közti terméke.

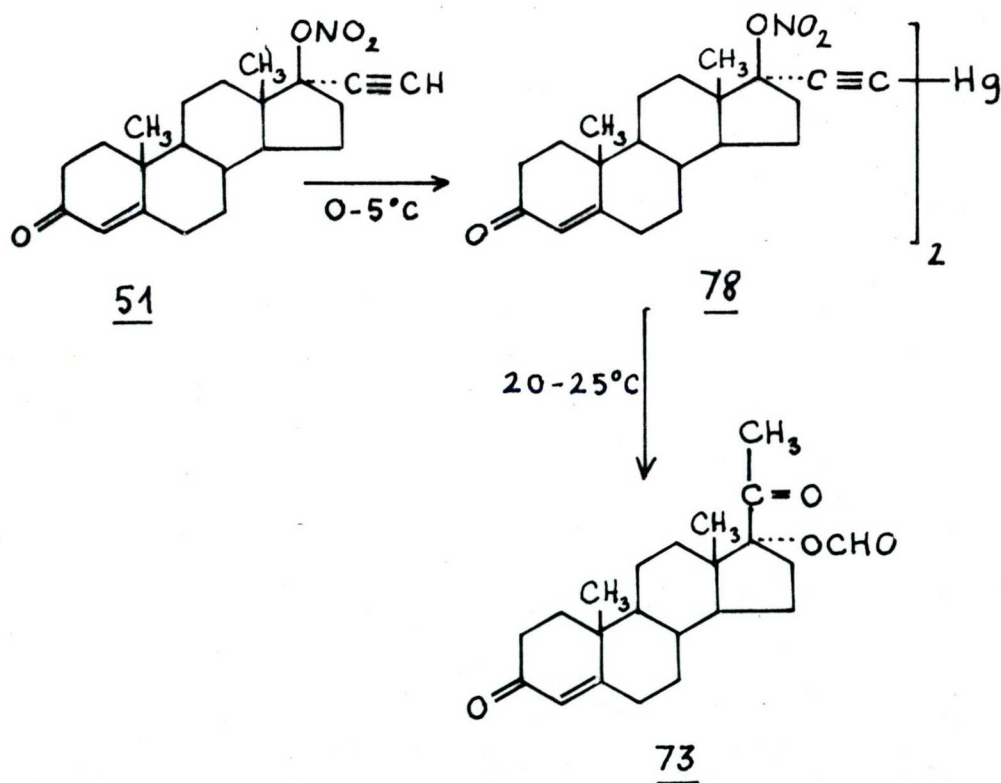
Ha azonban a /77/ hidrolizált vegyületet reagáltattam hasonló reakciókörülmények között, az esetben a 17 β -hidroxil-csoport formileződik, az acetilén-higany kötés hidrolizál, és bekövetkezik a hidratálódás - tehát izo-oxi-progesztéron-formiát /66/ keletkezik. /45. ábra/



45. ábra

Ebből a tényből következhet az a feltételezés, hogy az etiszteron \rightarrow izo-oxiprogesztéron-formiát reakció átmeneti terméke is bisz-szteroid-higany-vegyület /77/, bár valószínűleg stabilitási okok miatt közvetlenül a reakcióelegyből sem vékonyrétegekromatográfiásan kimutatni, sem izolálni nem tudtam.

Nemcsak etiszteron-trifluor-acetátból, hanem etiszteron-salétromsavészterből is sikerült előállítanom a bisz-szteroid-higany-vegyületet. Mivel az etiszteron-salétromsavészter /51/ átalakítása oxiprogesztéron-formiáttá /51/ 20-25 °C-on történik, 0-5 °C hőmérséklettartományban sikerült /78/ vegyületet képezni, majd a reakcióelegyet 20-25 °C-ra melegítve oxiprogesztéron-formiátot izolálni. /46. ábra/



46. ábra

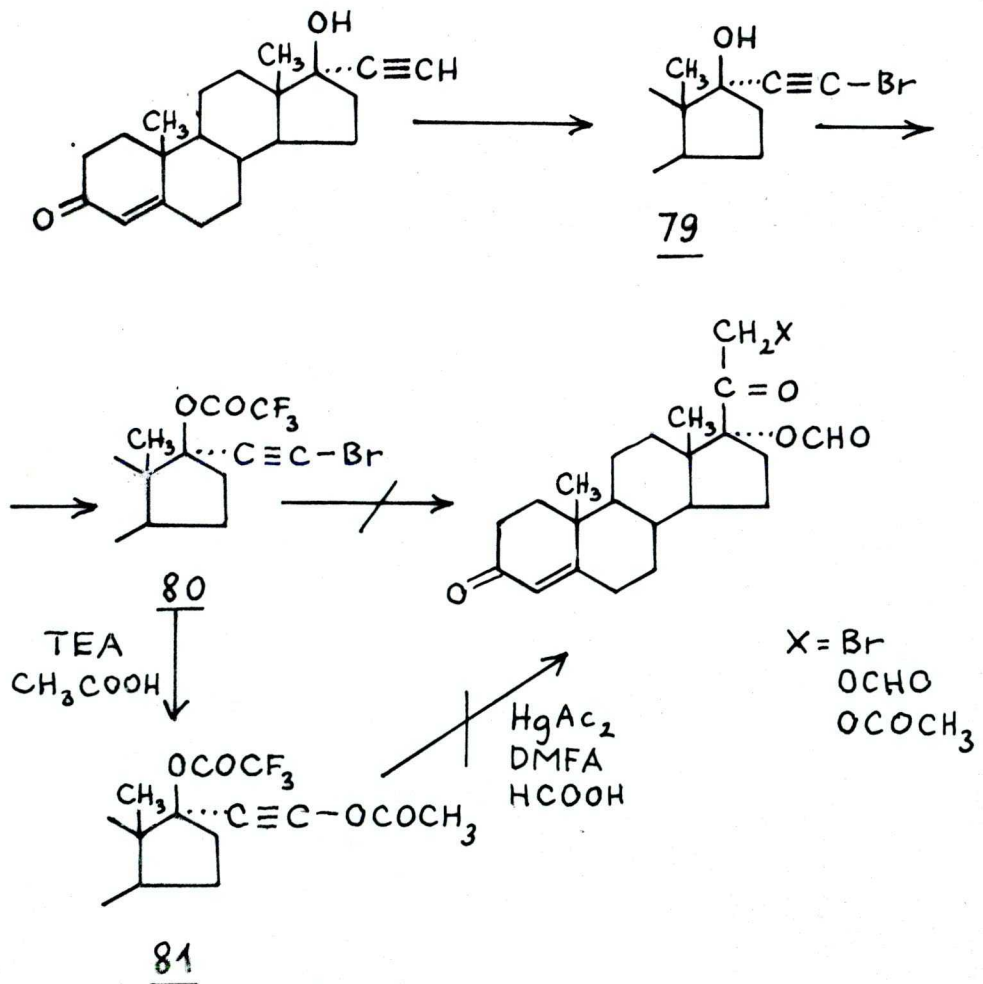
Az izolált /78/ vegyület IR- és Raman-spektruma, valamint elemanalizise igazolja a feltételezett szerkezetet.

Tehát mind etiszteron-trifluor-acetát, mind pedig etiszteron-salétromsavészter esetében a keletkezett átmeneti termékek szerkezetigazolása azt mutatja, hogy a higany a két etinil-proton lecserélése mellett létesít kapcsolatot a két etinil-csoport kötési rendszerével.

Annak igazolására, hogy a bisz-szteroid-higany képződésének, illetve a "propargil-alkohol --> pregnán" átalakulásnak feltétele az etinil-proton higanyra cserélődése, megkíséréltem a reakciót végrehajtani szubsztituált - brómetinil és acetoxi-etinil - vegyületekből. Etiszteronból /37/ 17α -brómetinil- 17β -hidroxi-4-androsztén-3-on-t /79/ állítottam elő acetonban N-bróm-szukcinimiddel ezüstnitrát katalizátor jelenlétében 20°C -on /57/. A vegyület szerkezetét az IR-spektrumban megjelenő 2157 cm^{-1} -nél $\text{C}\equiv\text{C}$ vegyértékrezgési sáv, 3450 cm^{-1} -nél változatlanul megmaradó O-H sáv, valamint az elemanalízis igazolta. Ezt követően a /79/ brómetinil-származékból /80/ trifluoracetátésztert készítettem DMFA-ban trifluorecetsavanhidriddel 0°C -on 10 perc alatt, majd vizes kicsapással izoláltam a kvantitativé képződő 17α -brómetinil- 17β -trifluoracetoxi-4-androsztén-3-on /80/ származékot, melynek szerkezetét az IR-szinképből megjelenő trifluoracetyl-csoportra jellemző 1795 cm^{-1} -nél található vegyértékrezgési sáv, valamint a /79/ származék spektrumában meglévő többi jellemző sávok megmaradása és az elemanalízis támasztotta alá.

/80/ vegyületből acetonban trietilaminnal és ecetsavval történő 4 órás forralással 75%-os nyeredéssel végrehajtottam a bróm - acetoxi cserét, így 17 α -acetoxietinil-17 β -trifluoracetoxi-4-androsztén-3-on-t /81/ készítettem.

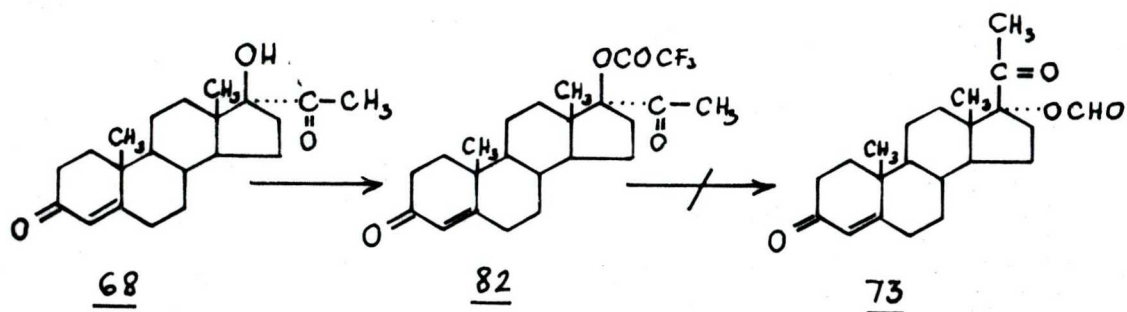
Ezután megkíséreltem kiváltani a "propargil-alkohol \rightarrow pregnán" átalakítást DMFA és hangyasav elegyében 60 $^{\circ}$ C-on higany/II/-acetáttal a /80/ és /81/ származékokból. Azonban ez 20 órás melegítés után egyik vegyületnél sem következett be. A /81/ acetoxi-etinil-vegyület adott reakciókörülmények között változatlanul tisztán megmaradt; a /80/ bróm-etinil-vegyület pedig 50%-ban változatlanul megmaradt, 50%-ban a legkülönbözőbb irányokba bomlott. /47. ábra/



47. ábra

Tehát ezek a kísérleti eredmények is azt igazolják, hogy amennyiben az etinil-proton nem cserélődhet le higanyra, mert már eleve szubsztituálva van, nem képződhet a szteroid-etinil-higany-etinil-szteroid átmeneti termék, és nem megy végbe a "propargil-alkohol \rightarrow pregnán" átalakulás.

A "propargil-alkohol \rightarrow pregnán" átalakulás további lépés-sorrendjének vizsgálata céljából a következő kísérletet végeztem el. Izo-oxiprogesztéronból /68/ izo-oxiprogesztéron-trifluor-acetátot /82/ állítottam elő, majd ezt a vegyületet DMFA és hangyasav elegyében higany/II/-acetát jelenlétében 60 °C-on melegítettem. 4 órás melegítés után változatlanul visszanyertem a kiinduló anyagot. /48. ábra/



48. ábra

A kísérletből levonható következtetések:

- az etinil-csoport hidratálódása nem előzheti meg az izomerizációt;
- a hidratálódással egyidejűleg vagy azt megelőzően kell bekövetkeznie a 17β-aciloxi-anion távozásának, illetve a másik aciloxi-anion nukleofil támadásának.

A tapasztalatokat összefoglalva:

1. Azokban az esetekben, amikor a 17β -hidroxilt védő észtercsoport a "propargil-alkohol \rightarrow 17-aciloxi-20-keto-pregnán" átrendeződést lehetővé tevő megfelelő "leaving group"-ot alkot, első lépésben egy bisz-etinil-higany-komplex-só keletkezik.
2. Függetlenül a szteroid molekulától, ill. a 17-es védőcsoporttól, a komplex termostabilitása változó. Az általam vizsgált esetekben a stabilitás a nitrát /+5 °C/ < trifluoracetát /40 °C/ < triklóracetát /50 °C/ sorban növekszik. Ez megfelel az észterestítő csoportok távozási tendenciájának fokozatos csökkenésének.
3. Protikus savas közegben /ahol bázis biztosítja az alkalmazott sav jelentős disszociációját/ a "kritikus" hőmérséklet felett a bisz-szteroid-higany-komplex-só tovább alakul. Főtermékként adott esetben oxi-progeszteron-formiát /73/, mellette Δ^{16} -20-keto-származék /69/, valamint etiszteronon keresztül izo-oxiprogeszteron-formiát /66/ is keletkezik.
4. A reakció szükséges "hátoldali" térigényére utal az a tapasztalatunk, hogy a $9\beta, 11\beta$ -epoxi-származék a szóbanforgó kísérleti körülmények között komplex-higany-sót nem szolgáltat, és természetesen a reakciót sem adja. Nyilvánvaló, hogy a B/C gyűrű itt fellépő cisz-anellációja a szteroid gyűrűrendszer térvizonyainak alapvető megváltozását eredményezi, és jelentősen csökkenti a "hátoldal" hozzáférhetőségét.

5. Tapasztaltam, hogy az etiszteron /37/, $\Delta^{9/11}$ -etiszteron /90/ és $\Delta^{1,9/11}$ -etiszteron /93/ 17-trifluor-acetátjainak hidrolizise a megadott sorrendben gyorsul /57. ábra/. A megfelelő trifluor-acetát-származékokból vezetett "propargil-alkohol \rightarrow pregnán" átrendeződések azonos sebességi sorrendet mutatnak.
6. Az etiszteron-trifluoracetát szóbanforgó átrendeződését higany-sók helyett ezüst-, ill. réz/I/-ionok jelenlétében is kiviteleztem. Azt találtam, hogy az átrendeződés lejátszódik, de higany-ionok hiányában az etinil-kötés hidratációja nem, így izo-etiszteronhoz /74/ jutottam.

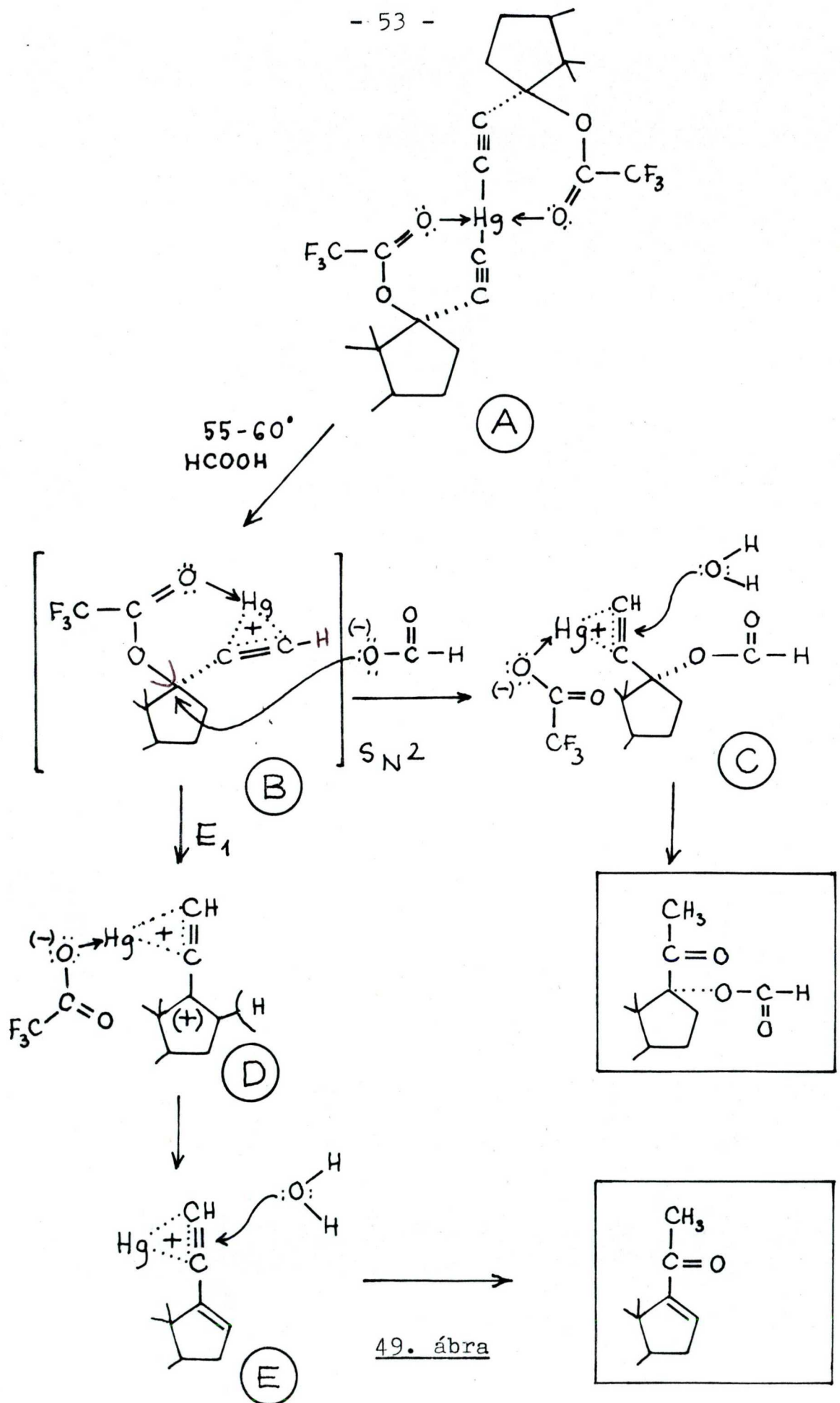
Fenti tapasztalatok birtokában a reakció lefutására az alábbi mechanizmus javaslatot teszem:

- Első lépésben egy bisz-szteroid-higany-komplex-só keletkezik, melyben az etinil-protonok nem szerepelnek, és a 17β -észter-csoport is részt vesz a komplex kiépítésében. /A/
- Megfelelő hőmérsékleten "proto-demerkurálási" reakció révén a komplex-só egyik összetevőjét elveszti, mely a megfelelő - pl. etiszteron-trifluoracetát - állapotában jelentkezik. Ugyanakkor a komplex tovább alakul. Az etinil-kötés - higany-komplex rendszere megváltozik. Az etinil-kötés protont vesz fel, és a higany helyzete az irodalomban leírt /51/ jellegű \overline{II} -komplex/, míg kapcsolata a majdani "leaving group"-pal továbbra is megmarad. /B/

E feltételezett közti termék további sorsán dől el a reakció lefutásának iránya. Amennyiben a 17-es szénatomot formiát-anion támadja "háttoldalról" /S_N2/, úgy

a feltételezett /C/ átmeneti terméken át oxiprogesteron-formiáthoz /73/ jutunk.

Amennyiben a /B/ komplex 17-es szénatomja a trifluor-acetát-aniont E_1 mechanizmus szerint elveszti és az etinil-kötés hidratálódik, úgy Δ^{16} -progesteronhoz /69/ jutunk. /49. ábra/



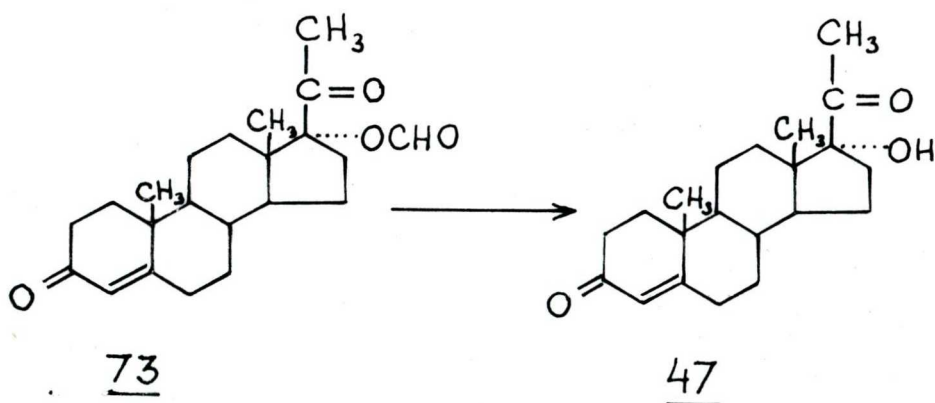
3.4. Oxiprogesztéron-formiát /73/ hidrolizise

Mivel munkám célja volt androsztán-propargil-alkoholokból 17 α -hidroxi-20-keto-pregnán-származékok előállítása, ezért utolsó lépésként meg kellett oldanom a már előállított 17-formiloxi-csoport hidrolizisét.

Az észterhidrolizist savasan és lúgosan is megvalósítottam.

A lúgos hidrolizis ismert módon metanol és benzol elegyében, vizes káliumkarbonáttal 20 °C-on 15 perc alatt végrehajtható 96%-os nyeredékkal.

A savas hidrolizist ötszörös moláris feleslegű sósavval metilalkoholban 6 órán át történő forralással végeztem, így 90%-os nyeredékkal jutottam oxiprogesztéronhoz. /50. ábra/



50. ábra

3.5. Lépésösszevonások - "Eintopfverfahren" technológia kialakítása

Miután az etiszteronból induló szintézis egyes lépései igen jó nyeredékűek, és a vállalati igény az oxiprogesztéron-kapronát /OPK/ előállításához szükséges oxiprogesztéron gyártásának üzemi megvalósítása volt, ezért célszerűnek találtam egy kedvező üzemi technológia kialakítása céljából a lépések összevonásával foglalkozni.

Az etiszteron-trifluor-acetát előállítására alkalmazható bázisok: piridin és DMFA. A "propargil-alkohol --> pregnán" átalakítás piridinben nem játszódik le. Így az alkalmas trietilamin, DMFA és HMPTA oldószerek közül - mivel a trietilamin trifluor-acilezésre alkalmatlan, a HMPTA pedig költséges - a DMFA maradt, mint a két reakció egyetlen lehetséges közös oldószere.

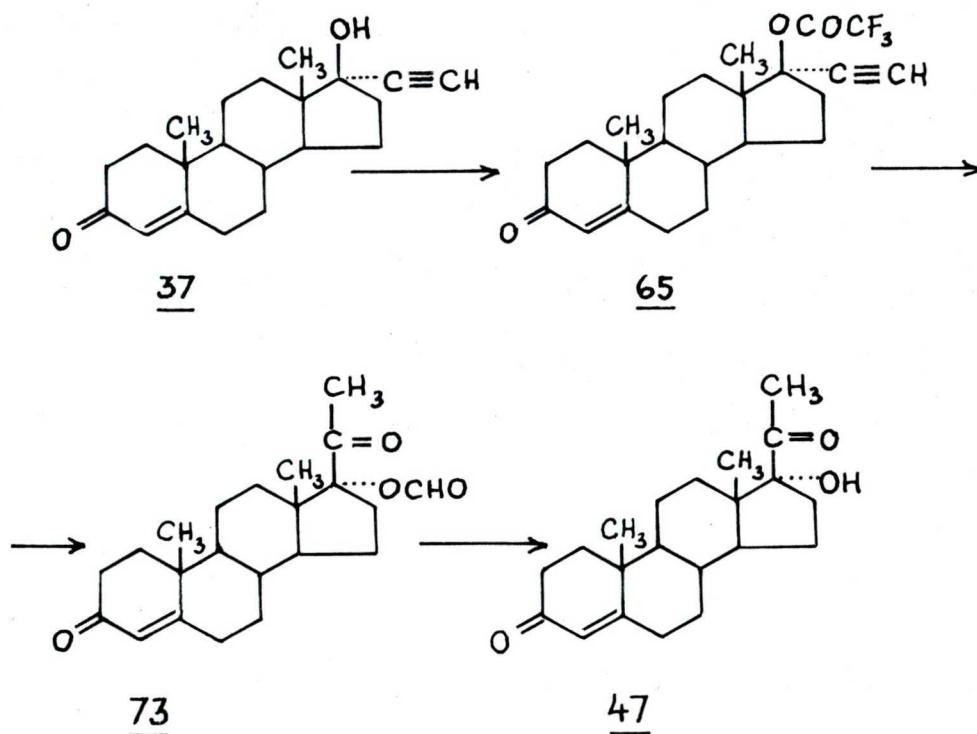
A hidrolízis, lúgos és savas lehetőségei közül a sósavas metanolos hidrolízist találtam alkalmasnak az előző lépésekkel való összevonásra.

Tehát a három lépés összevonásával kialakított ún. "Eintopfverfahren" technológia a következő:

DMFA-ban trifluor-ecetsavanhidriddel végrehajtva az észterképzést, vékonyrétegkromatográfiásan meggyőződtem a reakció lefutásáról, a reakcióelegyhez hozzáadtam a hangyasavat és a higanyacetátot, majd 55-60 °C-on melegítettem 6 órán át.

A reakció lejátszódása után az elegyet kiegészítettem a hangyasavval azonos térfogatu metilalkohollal, hozzáadtam a cc. sósavat, majd 6 órán át forraltam. Vizes kicsapás után izoláltam a nyers oxiprogesztéron 90,3%-os átlag nyeredékkel, 100 g-os sarzsnagyságban. A nyers

terméket hexános átfőzéssel, majd etilacetátos kristályosítással 80%-os nyeredékkel tisztítottam, így oxiprogesztéron-kapronát /OPK/ szintézisére alkalmas minőségű oxiprogesztéront sikerült előállítanom. /51. ábra/



51. ábra

3.6. Mellékreakciók

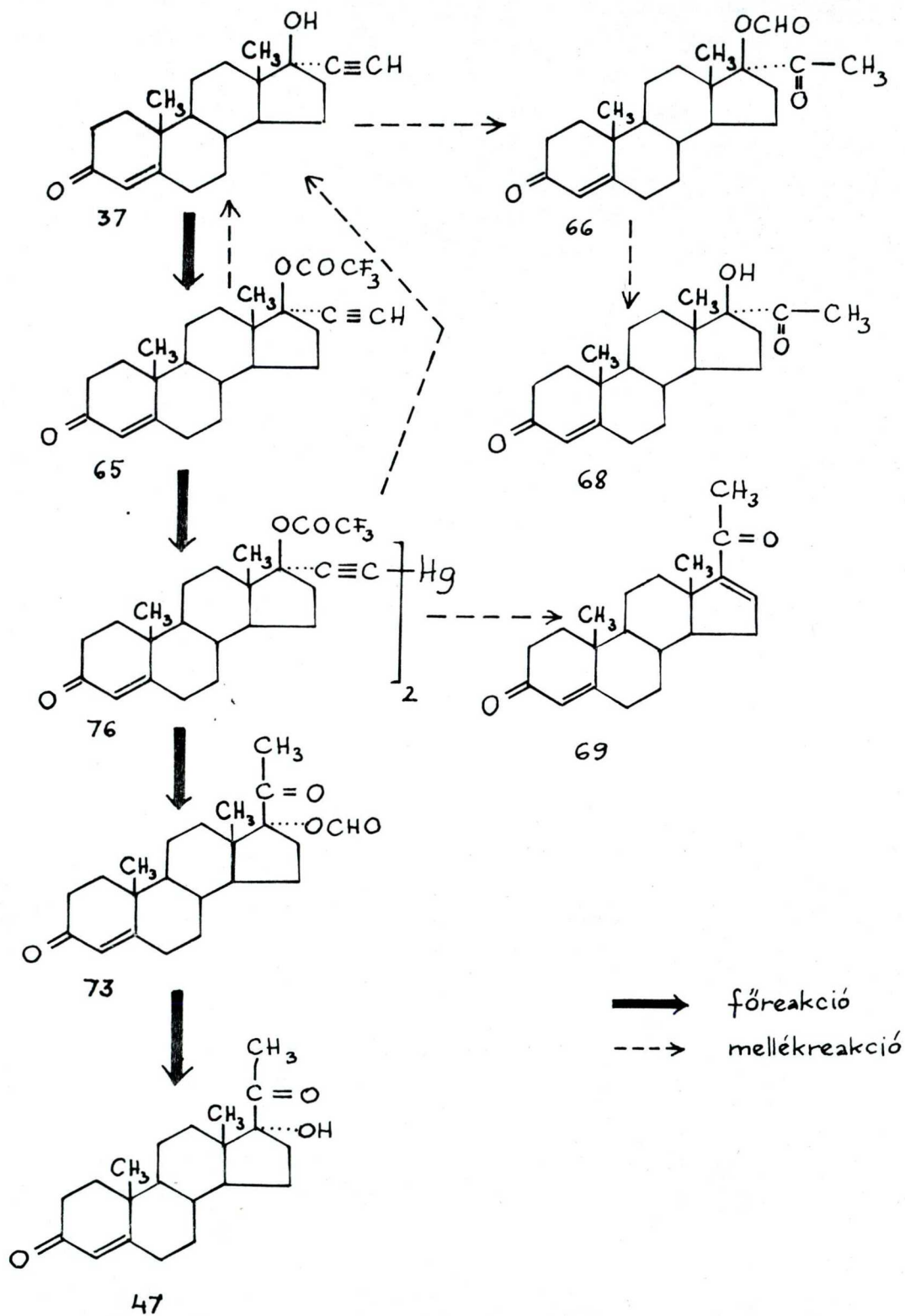
A melléktermékek azonosítását és szemikvantitatív meghatározását vékonyrétegkromatográfiás vizsgálatokkal végeztem el a lépésösszevonással végrehajtott etiszteron → oxiprogesztéron reakcióból nyert nyers termékből, illetve a kristályosítás után nyert anyalugból.

A három összevont reakció melléktermékeinek összege max. 10%-ot tesz ki.

A legnagyobb mennyiségű /kb. 5%/ szennyezés a 4,16-pregnadién-3,20-dion /69/, amely az S_N2 típusú nukleofil szubsztitúció jellemző mellékreakciójaként úgy képződik, hogy a trifluor-acetoxi anion távozása után a 17-karbónium-ion 16-os helyzetből történő protonvesztéssel stabilizálódik oly módon, hogy a 16,17-es helyzetben telítetlen kötés alakul ki.

A másik lehetséges fő szennyezés az etiszteron. Nem mint kiindulóanyag marad változatlanul, hanem amennyiben a zárólépés, a hidrolízis előtt még átalakulatlan biszteroid-higany-vegyület /76/, átmeneti termék marad a reakcióelegyben, ez esetben e vegyület savas körülmények között a 42. ábrán ismertetett módon etiszteronra hidrolizál. Maximum 2-3%-os mennyiségben tapasztaltam képződését, főleg nagyobb /100 g-os/ reakcióméretben.

Szintén 2-3%-os mennyiségben sikerült kimutatni izo-oxiprogesteron /68/ keletkezését, mely az etiszteron-trifluor-acetát hangyasavas reakcióelegyben etiszteronra történő hidrolízisével, majd formilezés után izo-oxiprogesteron-formiáttá /66/ való átalakulásával magyarázható, mely sósavas metanolos hidroliziskor izo-oxiprogesteronra /68/ alakul. /52. ábra/

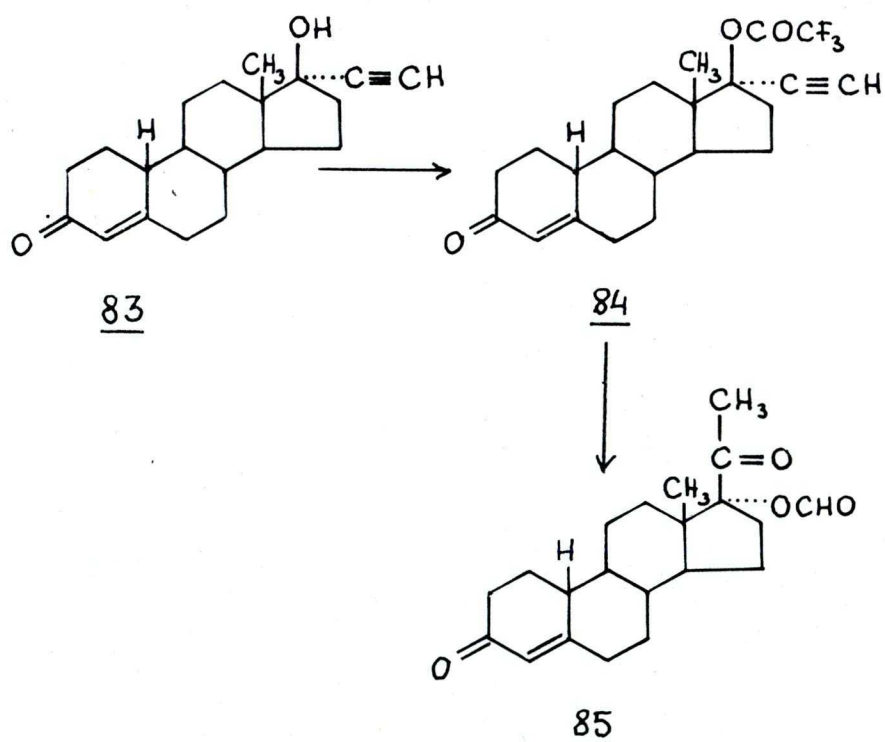


52. ábra

3.7. Az eljárás kiterjesztése egyéb szteroid-származékokra

3.7.1. 19-Norszteroidok 17 α -etinil-származékainak reakciói

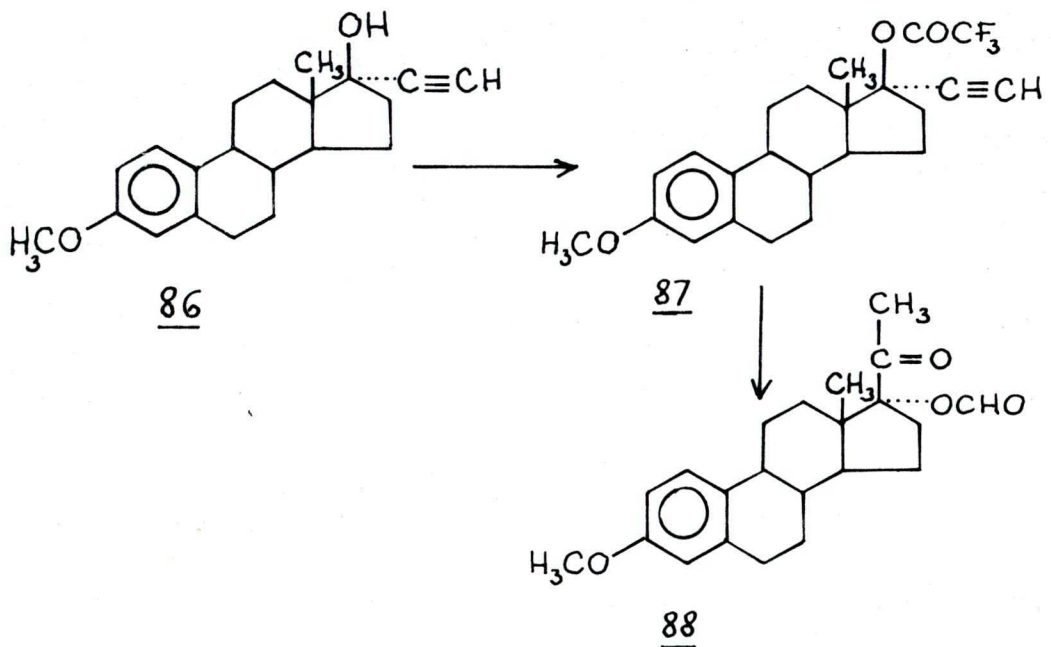
17 α -Etinil-17 β -hidroxi-4-ösztren-3-on /83/ DMFA-ban trifluor-acetsavanhidriddel 0-5 °C-on történő acilezésével 96%-os nyeredékkal állítottam elő a 17 α -etinil-17 β -trifluoracetoxi-4-ösztren-3-on-t /84/, melyből DMFA és hangyasav elegyében higany-acetát jelenlétében 60 °C hőmérsékleten történő 3 órás melegítéssel 84%-os nyeredékkal 17-formiloxi-19-nor-4-pregnén-3,20-dion-t /85/ állítottam elő. /53. ábra/



53. ábra

A/84, 85/ vegyületek szerkezetét IR- és NMR-spektroszkópiai vizsgálatokkal, valamint elemvizsgálattal igazoltam.

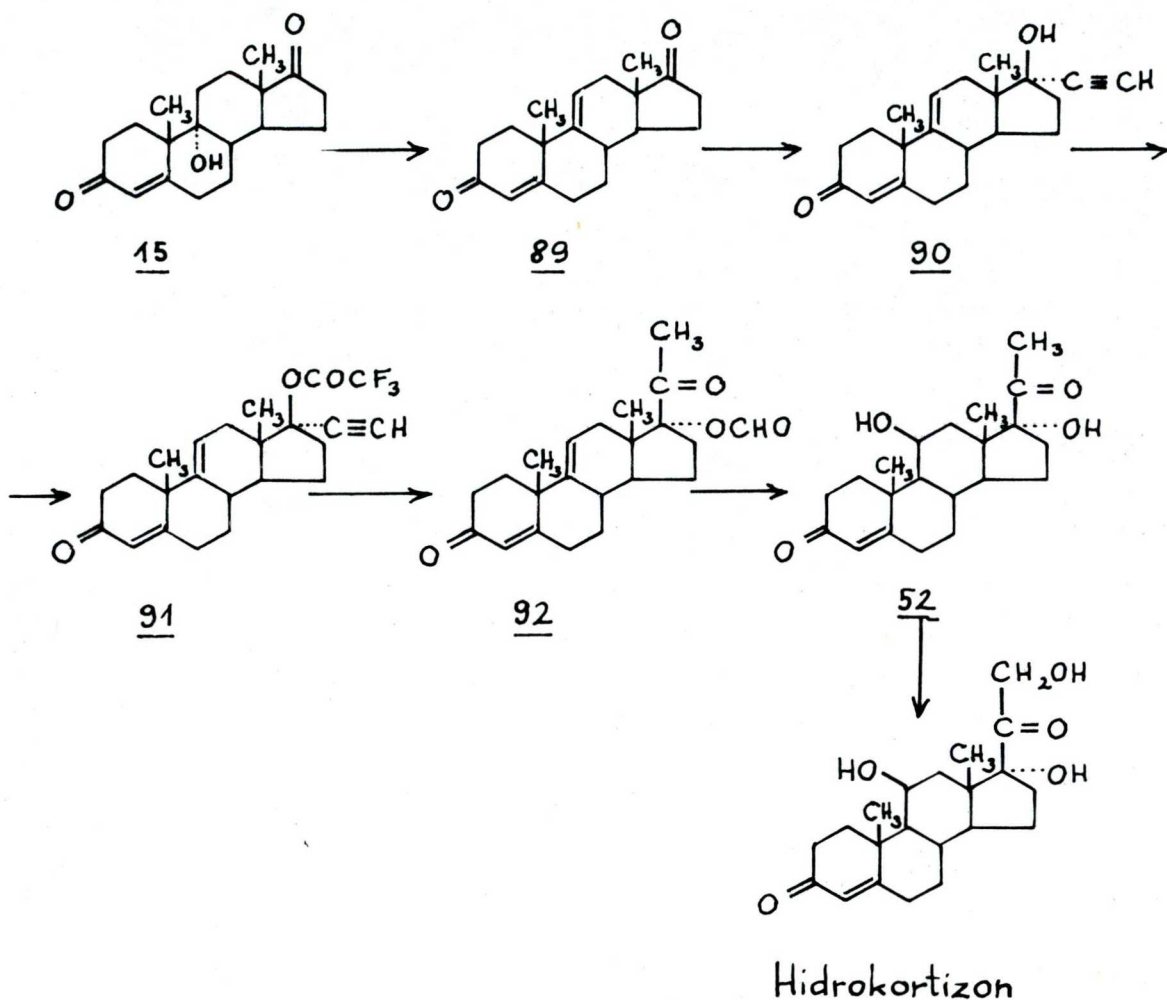
17 α -Etinil-17 β -hidroxi-3-metoxi-1,3,5/10/-ösztrién-t /86/ DMFA-ban trifluorecetsavanhidriddel acilezve 98%-os nyeredékkal 17 α -etinil-17 β -trifluoracetoxi-3-metoxi-1,3,5/10/-ösztrién-t /87/ nyertem, melyből DMFA és hangyasav elegyében higanyacetát jelenlétében 60 °C-on 6 órás reakcióval 52%-os nyeredékkal 17-formiloxi-19-nor-1,3,5/10/-pregnatrién-20-on-t /88/ állítottam elő. /54. ábra/



54. ábra

3.7.2. 9,11-Telitetlen-androsztán-származékok reakciói

9 α -Hidroxi-4-androsztén-3,17-dion-ból /15/ 85%-os foszforsavval 55-60 °C-on történő dehidratálással /58/ 4,9/11/-androsztadién-3,17-dion /89/ előállítására, majd 17 α -etinil-17 β -hidroxi-4,9/11/-androsztadién-3-on /90/-ná alakítására üzemi eljárással rendelkezik vállalatunk, így a /90/ vegyület reális alapját képezte kidolgozott eljárásunk hidrokortizol-szintézisre való alkalmazásának, amennyiben sikerül megoldani a 21-oxigénfunkció bevitelét is. /55. ábra/

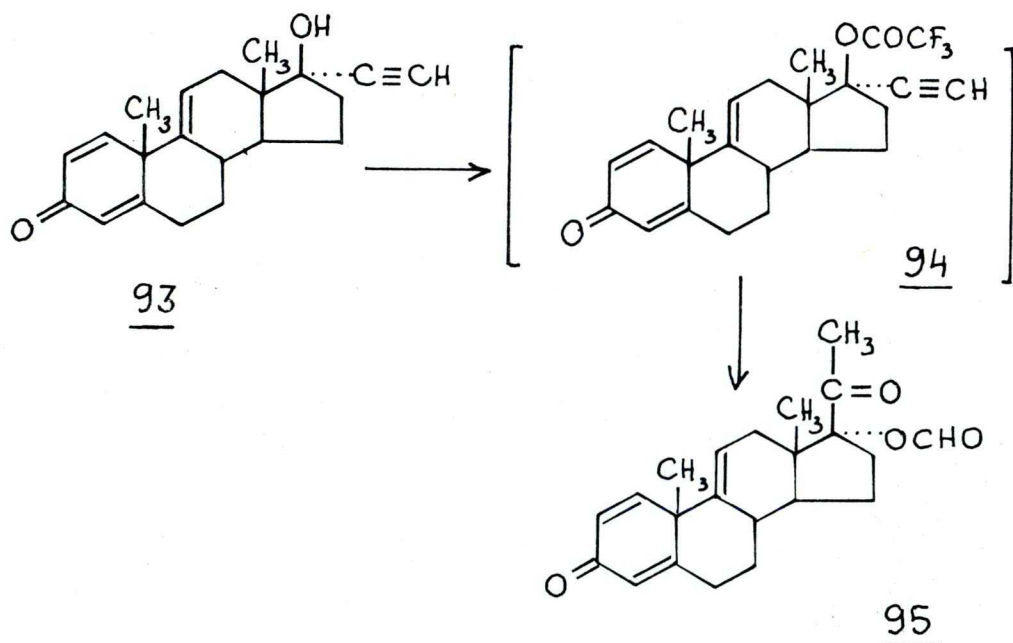


55. ábra

A 17α -etinil- 17β -hidroxi-4,9/11/androsztadién-3-on-t /90/ piridinben vagy DMFA-ban trifluorecetsavanhidriddel acilezve vékonyrétegekromatográfiásan megállapítottam az észteresítés lejátszódását, azonban a termék vizes kicsapásnál már részlegesen hidrolizált, majd szárításkor a hidrolízis fokozódott, nem tudtam egységes anyagot izolálni. Ezért úgy gondoltam - a 3.4 pontban leírt lépésösszevonási tapasztalataim alapján - hogy a /91/ vegyület izolálása nélkül a reakcióelegyet hangyasavval és higany-acetáttal való kiegészítés után 60°C -ra melegítve 17-formiloxi-4,9/11/pregnadién-3,20-dionná

/92/ alakitom. 4 óra alatt lejátszódott a reakció /tehát gyorsabban, mint a telített vegyület esetében/, vi-
zes kicsapással izoláltam 96,5%-os nyeredékkal a /92/
vegyületet, melynek szerkezetét IR- és NMR-spektroszkó-
piai vizsgálatokkal, valamint elemvizsgálattal igazol-
tam.

A reakciósebesség további növekedését tapasztaltam,
amikor 17α -etinil- 17β -hidroxi-1,4,9/11/-androszta-
trién-3-on /93/ reakcióját az előbbivel teljesen azo-
nos körülmények között vizsgáltam. Ez esetben a "pro-
pargil-alkohol \rightarrow pregnán" átalakulás 2,5 óra alatt
lejátszódott. /56. ábra/



56. ábra

A reakcióidő csökkenése, valamint a trifluor-acetát-
észter hidroliziskészségének növekedése érdekes pél-
dáját adja a "long-range effect" érvényesülésnek. /57.
ábra/

	trifluor-acetát észter hidroliziskészsége	"proparil-alkohol --> pregnán"	
		hőmérséklet	reakcióidő
$\Delta^{4-9,11}$ -telített	izolálható hidrolizis nélkül	60 °C	6 óra
$\Delta^{4,9/11/}$	nehezen izolálható	60 °C	4 óra
$\Delta^{1,4,9/11/}$	nem izolálható	60 °C	2,5 óra

57. ábra

A /92/ vegyület előállítása nagy jelentőségű a hidrokortizonszintézis megvalósítása szempontjából. További vizsgálataink ez irányban folyamatban vannak.

4. KISÉRLETI RÉSZ

Az IR-spektrumok Perkin-Elmer 257 típusu készüléken, KBr-pasztillában készültek.

A ^1H -NMR spektrumok VARIAN EM 360 és VARIAN XL 100 típusu készülékeken CDCl_3 oldatban, belső standardként TMS-t alkalmazva, készültek.

A nagynyomású folyadékkromatográfiás vizsgálatokat Labor MIM Liquochrom 1020 típusu készüléken végeztük.

Oszlop: LiChrosorb RP-18, $250 \times 4,6$ mm, 10μ

Eluens: acetonitril : viz = 1:1

Detektor: UV, $\lambda = 240$ nm

A vékonyréteggkromatográfiás vizsgálatokat a reakciók követésére, valamint a nyert termékek tisztaságának ellenőrzésére alkalmaztam.

Adsorbens : Kieselgel 60 F₂₅₄, rétegvastagság:
0,2 mm

10 \times 20 cm-es lapok

Kifejlesztő rendszerek:

benzol:aceton:metanol = 90:10:2

kloroform:éter:metanol = 70:30:2

benzol:etilacetát = 70:30

Előhívó oldat: 50%-os foszforsav

Optikai forgatóképességet Perkin-Elmer 141 típusu polariméteren mértünk.

17 α -Etinil-17 β -formiloxi-4-androsztén-3-on /66/

2,9 ml 98%-os hangyasavban 1,76 g /0,0124 mól/ foszfor-pentoxidot oldunk 20-25 °C-on kevertetve 30 percig, majd ezen a hőmérsékleten 3,87 g /0,0124 mól/ 17 α -etinil-17 β -hidroxi-4-androsztén-3-on /37/-t adunk hozzá. 20-25 °C között egy órán át kevertetjük a reakcióelegyet, majd 200 ml csapvizre öntés után a kivált kristályos anyagot kiszűrve, s 50 ml vízzel szuszpendálva, semlegesre mosva 2,76 g /78 elm.%/ 17 α -etinil-17 β -formiloxi-4-androsztén-3-on-t nyerünk.

Olvadáspontja: 134-138 °C /irod.: /51/ 138-140 °C/

Analízis a C₂₂H₂₈O₃ /340,45/ alapján:

Számított:	C	77,61	H	8,28	O	14,09 %
Talált:	C	77,15	H	7,98	O	14,21 %

17 α -Etinil-17 β -acetoxi-4-androsztén-3-on /67/

25 ml /0,076 mól/ ecetsavanhidrid és 2,5 ml /0,044 mól/ 70%-os perklórsav elegyéhez 0-2 °C közötti hőmérsékleten 7,5 ml /0,44 mól/ ecetsavat adunk, majd ezen a hőmérsékleten hozzáadva 9,45 g /0,03 mól/ etiszteron /37/ 40 ml diklórmétánnal készített szuszpenzióját 60 percig kevertetjük.

Ezután a reakcióelegyet 41,3 g káliumkarbonát 500 ml vizes oldatához adjuk, 3 × 80 ml kloroformmal extraháljuk. A kloroformos kivonatot 3 × 50 ml 2n sósavoldattal, majd 3 × 50 ml vízzel semlegesre mossuk, nátriumszulfáton megszáritjuk, végül csökkentett nyomáson oldószermentesre párolva a nyert kristályszuszpenziót 40 ml di-etiléterrel szuszpendálva kiszűrjük. Így 8,72 g /82 elm.%/ 17 α -etinil-17 β -acetoxi-4-androsztén-3-on-t nyerünk.

Olvadáspontja: 152-158 °C /Irod. /51/: 159 °C/

Analízis a $C_{23}H_{30}O_3$ /354,47/ alapján:

Számított:	C	77,92	H	8,53	O	13,54 %
Talált:	C	77,43	H	8,67	O	13,21 %

17 α -Etinil-17 β -klóracetoxi-4-androsztén-3-on /63/

60 ml vizmentes kloroform és 3,2 ml /0,04 mól/ vizmentes piridin elegyéhez 20-25 °C-on 6,84 g /0,04 mól/ klórecetsavanhidridet adunk, majd az elegyet 0-5 °C-ra jéggel lehűtve, 3,12 g /0,01 mól/ etiszteron 12 ml kloroformmal készült szuszpenzióját adjuk hozzá. Összemérés után a reakcióelegy szuszpenzió, majd a reakció előrehaladtával fokozatosan kitisztul. 2 óra 0-5 °C közötti kevertetés után a már homogén oldatot 100 ml kloroformmal kiegészítve, 200 ml víz hozzáadása után 30 percig kevertetjük. Ezután a kloroformos fázist elválasztva, 30 ml 2 n sósavoldattal, majd 3 x 50 ml vízzel mosva nátriumsulfáton megszáritottuk, csökkentett nyomáson oldószermentesre pároltuk. 15 ml dietiléter hozzáadása után a kristálysuszpenzióból 3,63 g /93,3 elm.%/ 17 α -etinil-17 β -klóracetoxi-4-androsztén-3-on-t nyerünk.

Olvadáspontja: 165-168 °C

Analízis a $C_{23}H_{29}O_3Cl$ /388,92/ alapján:

Számított:	C	71,04	H	7,51	O	12,34	Cl	9,11%
Talált:	C	70,57	H	7,78	O	12,11	Cl	8,76%

IR: 1655 /3-C=O/, 1745, 1205 /O-CO-CH₂Cl/, 1610 /C=C/,
3280 /-C \equiv CH/, 2110 /C \equiv C/

¹H-NMR: δ = 0,98 /18-Me/, 2,75 /-C \equiv CH/

17 α -Etinil-17 β -triklóracetoxi-4-androsztén-3-on /64/

10 g /0,032 mól/ 17 α -etinil-17 β -hidroxi-4-androsztén-3-on /37/ 50 ml piridinnel készült oldatához -10 °C-on 8,8 ml /0,048 mól/ triklórecetsavanhidridet adunk. 10 perc 0- -5 °C-on történő kevertetés után a reakcióelegyet 1000 ml vízre öntjük, a kivált kristályos terméket szűrve, 200 ml vízzel szuszpendálva semlegesre mossuk, szárítjuk. Így 12,7 g /86,6 elm.%/ nyers terméket nyerünk. Olvadáspontja: 180-184 °C. Acetonból átkristályosítva /64,4 elm.%/ 9,45 g 17 α -etinil-17 β -triklóracetoxi-4-androsztén-3-on-t /64/ nyerünk.

Olvadáspontja: 195-197 °C

Analízis a C₂₃H₂₇Cl₃O₃ /457,81/ alapján:

Számított: C 60,33 H 5,94 Cl 23,23 O 10,48%

Talált: C 59,93 H 6,21 Cl 22,68 O 10,20%

IR: 1665 /3-C=O/, 1785, 1215 /O-CO-CCl₃/, 1612 /C=C/,
3240 /-C \equiv CH/, 2105 /C \equiv C/

¹H-NMR: δ = 0,97 /18-Me/, 2,74 /-C \equiv CH/

17 α -Etinil-17 β -trifluoracetoxi-4-androsztén-3-on /65/

3,12 g /0,01 mól/ 17 α -etinil-17 β -hidroxi-4-androsztén-3-on /37/ 15 ml piridinnel készült oldatát 0 °C-ra hűtjük, majd hűtés közben 2,09 ml /0,015 mól/ trifluorecetsavanhidridet csepegtetünk hozzá. 10 perc 0- -5 °C-on történő kevertetés után a reakcióelegyet 150 ml vízre öntjük, a kivált kristályos terméket szűrve, 50 ml vízzel szuszpendálva, a szűrőn semlegesre mosva 4,0 g /98 elm.%/ 17 α -etinil-17 β -trifluoracetoxi-4-androsztén-3-on-t nyerünk.

Olvadáspontja: 142-144 °C

IR: 1664 /3-C=O/, 1785, 1215 /-O-CO-CF₃/, 1612 /C=C/,
1150 /CF₃/, 3300, 3235, 2120 /-C≡CH/
¹H-NMR: δ = 0,96 /18-Me/, 1,23 /19-Me/, 2,74 /-C≡CH/,
5,76 /4-H/

Analizis a C₂₃H₂₇F₃O₃ /408,45/ alapján:

Számított:	C 67,62	H 6,66	F 13,95	O 11,75%
Talált:	C 67,18	H 6,89,	F 12,89	O 11,40%

A reakciót piridin helyett dimetilformamidban, vagy hexa-
metilfoszforsav-triamidban végrehajtva, valamint 0 - -5
°C helyett 20-25 °C hőmérsékletet alkalmazva, azonos
eredményre jutunk.

17α-Etinil-17β-trifluoracetoxi-4-ösztren-3-on /84/

3,1 g /0,01 mól/ 17α-etinil-17β-hidroxi-4-ösztren-3-
-on /83/ 30 ml piridinnel /vagy dimetilformamiddal/ ké-
szült oldatához 0-5 °C hőmérsékleten hűtés közben 2,09
ml /0,015 mól/ trifluorecetsavanhidridet adagolva 30 per-
cig kevertetjük ezen a hőmérsékleten, majd 150 ml vízre
öntjük. A kivált kristályos anyagot szűrjük, 50 ml víz-
zel szuszpendálva semlegesre mossuk, szárítjuk.

Igy 3,31 g /84 elm.%/ 17α-etinil-17β-trifluoracetoxi-
-4-ösztren-3-on-t nyerünk.

Olvadáspontja: 192-194 °C

IR: 1782, 1216 /-O-CO-CF₃/, 1647 /3-C=O/, 1609 /C=C/,
1150 /-CF₃/, 3220, 2110 /-C≡CH/

¹H-NMR: δ = 0,96 ppm /18-CH₃/, 2,73 /-C≡CH/, 5,81 /4-H/

Analizis a C₂₂H₂₅F₃O₃ /394,42/ alapján:

Számított:	C 66,98	H 6,38	F 14,45	O 12,16%
Talált:	C 66,49	H 7,02	F 13,95	O 11,80%

17 α -Etinil-17 β -trifluoracetoxi-3-metoxi-1,3,5/10/-
-ösztrién /87/

3,1 g /0,01 mól/ 17 α -etinil-17 β -hidroxi-3-metoxi-
-1,3,5/10/ösztrién /86/ 20 ml piridinnel készült ol-
datát 0 °C-ra hűtjük, majd hűtés közben 2,09 ml /0,015
mól/ trifluorecetsavanhidridet csepegtetünk hozzá. 15
perc 0 - -5 °C-on történő kevertetés után a reakció-
elegyet 200 ml vízre öntjük, a kivált kristályos termé-
ket szűrjük, vízzel semlegesre mossuk, így 3,95 g
/97,5 elm.%/ /87/ terméket nyerünk.

Olvadáspontja: 128-131 °C

IR: 1790, 1230 /-O-CO-CF₃/, 1150 /CF₃/, 3300 /-C \equiv CH/,
2105 /C \equiv C/, 1610, 810 /Ar/

¹H-NMR: δ = 0,93 /18-CH₃/, 2,74 /C \equiv CH/, 3,73 /OCH₃/,
6,6, 6,76, 7,2 /Ar/

Elemanalízis a C₂₃H₂₅F₃O₃ /406,46/alapján:

Számított: C 67,96 H 6,19 F 14,02 O 11,80%

Talált: C 67,21 H 6,02 F 13,28 O 11,21%

17 β -Formiloxi-17 α -pregn-4-en-3,20-dion /66/

3,4 g /0,01 mól/ 17 α -etinil-17 β -formiloxi-4-androsztén-
-3-on 34 ml hangyasavval készült oldatához 34 ml dimetil-
formamidot /triethylamint vagy HMPTA-t/ és 0,47 g /0,0015
mól/ Hg/II/-acetátot adva 70-80 °C közötti hőmérsékleten
3 órán át melegítjük, majd a reakcióelegyet visszahűtve
20 °C-ra 340 ml vízre öntjük. A kivált kristályos anya-
got szűrjük, 100 ml vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk.
Igy 3,43 g /96 elm.%/ 17 β -formiloxi-17 α -pregn-4-en-
-3,20-on-t nyerünk, melyet metilalkoholból kristályosi-
tunk.

Olvadáspontja: 158-161 °C /Irod. /51/: 162 °C/

α /_D²⁵ = +14 °/c = 1%, CHCl₃/ /Irod. /51/: α /_D²⁵ = +16°/

Analizis a $C_{22}H_{30}O_4$ /358,46/ alapján:

Számított:	C 73,70	H 8,43	O 17,85 %
Talált:	C 73,22	H 7,91	O 17,80 %

17 β -Acetoxi-17 α -pregn-4-én-3,20-dion /67/

3,54 g /0,01 mól/ 17 α -etinil-17 β -acetoxi-4-androsztén-3-on 35 ml hangyasavval készült oldatához enyhe jeges-vizes hűtés közben 35 ml HMPTA-t, vagy trietilamint, valamint 0,47 g /0,0015 mól/ Hg/II/-acetátot adunk, majd 20-25 °C-on 30 percig kevertetjük. Ezután 350 ml vízre öntjük, a kivált kristályos anyagot szűrjük, 100 ml vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk. Így 3,64 g /98 elm.%/ 17 β -acetoxi-17 α -pregn-4-én-3,20-dion-t nyerünk, melyet metilalkoholból kristályosítottunk.

Olvadáspontja: 194-200 °C /Irod.: 198-200 °C/

$[\alpha]_D^{25} = +75^{\circ} /c = 1\%, CHCl_3/$

Analizis a $C_{23}H_{32}O_4$ /372,5/ alapján:

Számított:	C 74,16	H 8,66	O 17,16%
Talált:	C 73,80	H 8,79	O 18,01 %

17 β -Hidroxi-17 α -pregn-4-én-3,20-dion /68/

A. 3,58 g /0,01 mól/ 17 β -formiloxi-17 α -pregn-4-én-3,20-dion /66/ 100 ml metilalkohol és 30 ml benzol elegyével készült oldatához 20-25 °C-on nitrogénbevezetés közben 0,83 g /0,006 mól/ káliumkarbonát 3 ml vizes oldatát adjuk. 15 perc szobahőmérsékleten történő kevertetés után a reakcióelegyet pH 6-ra állítjuk ecetsavval, majd csökkentett nyomáson oldószermentesre pároljuk. A keletkezett kristálypéphez 70 ml vizet adunk, a kristályos terméket

kiszűrve 2,77 g /84 elm.%/ 17β -hidroxi- 17α -pregn-4-én-3,20-dion-t nyerünk, metilalkoholból kristályosítva 2,31 g /70 elm.%/ tisztított termékhez jutunk, melynek olvadáspontja: 188-190 °C /Irod.: 192-194 °C/

$[\alpha]_D^{25} = +92^\circ$ /c = 1%, CHCl_3 /Irod.: $[\alpha]_D^{25} = +93,5^\circ$ /

Analízis a $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$ /330,45/ alapján:

Számított:	C	76,32	H	9,15	O	14,52%
Talált:	C	76,15	H	9,56	O	14,30%

B. 3,72 g /0,01 mól/ 17β -acetoxi- 17α -pregn-4-en-3,20-dion-t /67/ 0,85 g /0,015 mól/ káliumhidroxid 70 ml metilalkohollal készült oldatával nitrogénatmoszférában 20-25 °C-on 4 órán át kevertetjük, majd ecetsavval pH 6-ra állítva csökkentett nyomáson bepároljuk oldószermentesre. 50 ml vizet adunk hozzá, s a kivált kristályos terméket szűrjük. 2,67 g /81 elm.%/ 17β -hidroxi- 17α -pregn-4-én-3,20-dion-t nyerünk. Olvadáspontja: 187-190 °C

17β -Klóracetoxi- 17α -pregn-4-én-3,20-dion /72/

3,88 g /0,01 mól/ 17α -etinil- 17β -klóracetoxi-4-androsztén-3-on /63/ 40 ml hangyasavval készült oldatához jeges vizes hűtés közben 40 ml DMFA-t adunk, majd 0,47 g /0,0015 mól/ Hg/II/-acetátot. 60 percig 20-25 °C-on kevertetjük, majd a reakcióelegyet 800 ml vízre öntjük. A kivált kristályos terméket szűrjük, 100 ml vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk. Így 3,65 g /90 elm.%/ 17β -klóracetoxi- 17α -pregn-4-én-3,20-dion-t nyerünk. Olvadáspontja: 190-193 °C

IR: 1650 /3-C=O/, 1705 /20-C=O/, 1610 /C=C/, 1180,

1740 /-O-CO-CH₂-Cl/

¹H-NMR: $\delta = 0,97$ /18-CH₃/

Analízis a C₂₃H₃₁ClO₄ /406,92/ alapján:

Számított: C 67,88 H 7,67 Cl 8,71 O 15,72%

Talált: C 67,53 H 7,98 Cl 8,32 O 15,32%

17-Formiloxi-4-pregnén-3,20-dion /73/ /64/-ből

4,57 g /0,01 mól/ 17 α -etinil-17 β -triklóracetoxi-4-androsztén-3-on-t /64/ 0,47 g /0,0015 mól/ Hg/II/-acetát jelenlétében 45 ml hangyasav és 45 ml dimetilformamid elegyében 9 órán át 55-60 °C hőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet 450 ml vízre öntjük, a kivált kristályokat szűrjük, 100 ml vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk. Így 3,18 g /89 elm.%/ 17-formiloxi-4-pregnén-3,20-dion-t nyerünk, melyet metilalkoholból kristályosítunk.

Olvadáspontja: 214-217 °C /Irod.: 216-220 °C/

$[\alpha]_D^{25} = +84^\circ$ /c=1%, CHCl₃/ /Irod.: $[\alpha]_D^{25} = +86,4^\circ$ /

Analízis a C₂₂H₃₀O₄ /358,46/ alapján:

Számított: C 73,70 H 8,43 O 17,85%

Talált: C 73,21 H 7,99 O 17,60%

17-Formiloxi-4-pregnén-3,20-dion /73/ /65/-ből

A. 4,08 g /0,01 mól/ 17 α -etinil-17 β -trifluoracetoxi-4-androsztén-3-on-t /65/ 40 ml hangyasav és 40 ml dimetilformamid elegyében 0,47 g /0,0015 mól/ Hg/II/-acetát jelenlétében 55-60 °C közötti hőmérsékleten 6 órán át kevertetjük, majd 400 ml vízre öntés után a kivált kristályos terméket szűrjük, 100 ml vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk. Így 3,5 g

/98 elm.%/ 17-formiloxi-4-pregnén-3,20-dion-t nyerünk, melynek olvadáspontja: 205-210 °C.

Metilalkoholból kristályosítva olvadáspontja: 218-221 °C /Irod. /51/: 216-220 °C/

$[\alpha]_D^{25} = +87^\circ$ /c=1% CHCl₃/ /Irod.: $[\alpha]_D^{25} = +86,4^\circ$ /

- B. Dimetilformamid helyett HMPA-t vagy trietilamint használva, a reakcióidő 3, illetve 4 óra, egyébként azonosan járunk el, mint A-nál, és a termék minősége és nyeredéke is azonos.

17-Hidroxi-4-pregnén-3,20-dion /47/ /73/-ból

- A. 30 g /0,084 mól/ 17-formiloxi-4-pregnén-3,20-dion-t /73/ 600 ml metilalkohol és 180 ml benzol elegyében nitrogén-atmoszférában 5,77 g /0,042 mól/ káliumkarbonát 70 ml vizes oldatával 20-25 °C-on 15 percig reagáltatunk, majd ecetsavval pH 6-ra állítva oldószermentesre pároljuk csökkentett nyomáson. A keletkezett kristályszuszpenzióhoz 750 ml vizet adunk, a kivált kristályos anyagot szűrjük, szárítjuk. Így 26,5 g /95,9 elm.%/ 160-190 °C közötti olvadáspontu nyers terméket kapunk, melyet metilalkoholból kristályosítva 22,39 g /86 elm.%/ 17-hidroxi-4-pregnén-3,20-dion-t nyerünk.

Olvadáspontja: 214-218 °C /Irod. /51/: 220-222 °C/
 $[\alpha]_D^{25} = +89^\circ$ /c=1%, CHCl₃/ /Irod.: $+93,7^\circ$ /

Analízis a C₂₁H₃₀O₃ /330,5/ alapján:

Számított:	C 76,32	H 9,15	O 14,52%
Talált:	C 75,96	H 8,83	O 14,85%

- B. 30 g /0,084 mól/ 17-Formiloxi-4-pregnén-3,20-dion-t /73/ 300 ml metilalkoholban 42 ml /0,42 mól/ tömény sósavval 6 órán át forralunk, majd 20 °C-ra lehűtés

után 3 liter vízre öntjük a reakcióelegyet. A kivált kristályos anyagot szűrjük, 500 ml vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk. Így 24,94 g /90 elm.%/ 17-hidroxi-4-pregnén-3,20-dion-t nyerünk.

Olvadáspontja: 212-215 °C

$[\alpha]_D^{25} = +88^\circ$ /c=1%, CHCl₃/

17-Hidroxi-4-pregnén-3,20-dion /47/ /37/-ből

100 g /0,32 mól/ 17 α -etinil-17 β -hidroxi-4-androsztén-3-on-t /37/ 1 liter DMFA-ban oldunk, majd 0 - - 5 °C-on 67 ml /0,416 mól/ trifluorecetsavanhidridet adagolunk az oldathoz kb. 10 perc alatt. Adagolás után még 10 percig kevertetjük a reakcióelegyet 0-5 °C hőmérsékleten, majd kb. 10 perc alatt hozzáadunk 1 liter hangyasavat, miközben a hőmérséklet kb. 30 °C-ig emelkedik. 15,26 g /0,048 mól/ higany/II/-acetát hozzáadása után 55-60 °C-ra emeljük a reakcióelegy hőmérsékletét, majd ezen a hőfokon 6 órán át kevertetjük. Ezután a reakcióelegyet 50 °C-ra visszahűtve kiegészítve 1 liter metilalkohollal, majd hozzáadva 140 ml /1,39 mól/ tömény sósavat 6 órán át forraljuk. Végül a reakcióelegyet erőteljes keverés közben 20 liter vízre öntjük kb. 10 perc alatt, majd a kivált kristályos terméket szűrjük, kb. 10 liter vízzel többszöri szuszpendálással semlegesre mossuk, szárítjuk. Így 93,35 g /90,3 elm.%/ 17-hidroxi-4-pregnén-3,20-dion-t nyerünk, mely HPLC alapján 90%-os tisztaságu. 460 ml hexánnal 30 percen át forraljuk kevertetés közben, majd a forrón kiszűrt terméket 4 liter etilacetátban oldjuk, 5 g szénnel forrón derítjük az oldatot. Ezután csökkentett nyomáson kb. 700 ml-re töményítünk. A keletkezett kristálysuszpenziót 0-5 °C-ra hűtjük, és ezen a hőmérsékleten tartjuk 1 órán át, majd a terméket szűrjük, 50 ml hűtött etilacetáttal mossuk,

száritjuk. Így 74,7 g /80 súly% kristályosítási, 70,7%
össznyeredék/ 17-hidroxi-4-pregnén-3,20-dion-t nyerünk.
Olvadáspontja: 212-216 °C
 $[\alpha]_D^{25} = +88^\circ$ /c=1%, CHCl₃/
Anyagtartalom /HPLC/: 97-98%

Bisz/17β-trifluoracetoxi-3-keto-17α-pregn-4-én-20-
inil/-higany /76/

4,08 g /0,01 mól/ 17α-etinil-17β-trifluoracetoxi-4-
-androsztén-3-on-t 40 ml hangyasav és 40 ml DMFA /vagy
triethylamin/ elegyében 1,59 g /0,005 mól/ higany/II/-
-acetáttal 40 °C hőmérsékleten 30 percig reagáltatjuk.
A reakcióelegyből a termék egy része kiválik, de nem
szűrjük ki, hanem az egész reakcióelegyet 400 ml vízre
öntve szűrjük ki a kristályos terméket, 200 ml vízzel
szuszpendálva semlegesre mossuk, száritjuk. Így 4,84 g
/95,6 elm.%/ /76/ vegyületet nyerünk.

Olvadáspontja: 148-150 °C

$[\alpha]_D^{25} = -27^\circ$ /c=1%, CHCl₃/

IR: 1664 /3-C=O/, 1795 /-O-CO-CF₃/, 1612 /C=C/, 1150
/CF₃/, 2170 /C≡C/

Raman: 2167 /C≡C/

¹H-NMR: δ = 0,91 /18-Me/, 1,23 /19-Me/, 5,76 /4-H/,
2,74-nél -C≡CH hiányzik!

Elemanalízis a C₂₄H₅₂F₆HgO₆ /1014,87/ alapján:

Számított:	C 54,43	H 5,16	F 11,23	Hg 19,70	O 9,45%
Talált:	C 54,15	H 4,83	F 10,85	Hg 19,10	O 9,21%

17α-Etinil-17β-hidroxi-4-androsztén-3-on /37/ /76/-
ból

1,014 g /0,001 mól/ /76/ vegyületet 20 ml 0,1 ml /0,005
mól/ tömény sósavat tartalmazó metilalkoholban forralva
vékonyrétegekromatográfiásan követjük a hidrolizist:

- 10 perc után: 70% etiszteron-trifluoracetát /65/
30% etiszteron /37/
- 20 perc után: 50% /65/
50% /37/
- 30 perc után: 30% /65/
70% /37/
- 40 perc után: 100% etiszteron

40 perc forralás után 0 °C-ra hűtve a reakcióelegyet, a keletkezett etiszteron kiválik, szűrjük, 5 ml metilalkohollal mossuk, szárítjuk. Így 0,55 g /89 elm.%/ etiszteront /37/ nyerünk.
Olvadáspontja: 254-256 °C

Bisz/17 β -hidroxi-3-keto-17 α -pregn-4-én-20-inil/-higany /77/

2,028 g /0,002 mól/ /76/ vegyületet 140 ml metilalkohol és 100 ml benzol elegyében 20-25 °C-on 0,27 g /0,002 mól/ káliumkarbonát 1,5 ml vizes oldatával 10 percig reagáltatjuk, majd a reakcióelegyet ecetsavval pH 6-ra állítva, csökkentett nyomáson oldószermentesre pároljuk, majd 40 ml vizet adunk a desztilláció után visszamaradt kristályokhoz, szűrjük, szárítjuk. Így 1,49 g /91 elm.%/ /77/ vegyületet nyerünk.

Olvadáspontja: 232-234 °C

$[\alpha]_D^{25} = -14,2^\circ /c=1\%, \text{CHCl}_3/$

IR: 3450 /-OH/, 2155 /C \equiv C/, 1664 /3-C=O/, 1612 /C=C/

Raman: 2150 /C \equiv C/ erős!

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0,91$ /18-Me/

Analízis a $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{Hg}$ /822,85/ alapján:

Számított:	C 61,30	H 6,61	O 7,77	Hg 24,30%
Talált:	C 61,22	H 5,98	O 7,29	Hg 23,90%

17-Formiloxi-4-pregnén-3,20-dion /73/ /76/-ból/

1,014 g /0,001 mól/ /76/ vegyületet 10 ml DMFA /vagy trietilamin/ és 10 ml hangyasav elegyében 1 órán át 60 °C-on melegítve, majd 25 °C-ra való lehűtés után 100 ml vízre öntve a reakcióelegyet, a kristályos anyagot szűrve, 50 ml vízzel mosva, szárítva 0,63 g /88 elm.%/ oxiprogesztéron-formiátot /73/ nyerünk.

Olvadáspontja: 204-208 °C

17β-Formiloxi-17α-preg-4-én-3,20-dion /66/ /77/-ből

0,82 g /0,001 mól/ /77/ vegyületet 8 ml hangyasav és 8 ml DMFA elegyében 25 °C-on 3 órán át kevertetünk, majd a reakcióelegyet 80 ml vízre öntjük, a kivált kristályos terméket szűrjük, 20 ml vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk. Így 0,63 g /89 elm.%/ izo-oxiprogesztéron-formiátot /66/ nyerünk.

Olvadáspontja: 155-160 °C /Irod. /51/: 162 °C/
/ α /_D²⁵ = +13,5° /c=1%, CHCl₃/ /Irod.: / α /_D²⁵ = +16°/

17α-Etinil-17β-nitroxi-4-androsztén-3-on /51/

45 ml kloroformban oldott 3,4 ml /0,08 mól/ tömény salétromsavhoz -10 - -15 °C közötti hőmérsékleten 12 ml /0,13 mól/ ecetsavanhidridet adagolunk, majd az elegyhez 6,24 g /0,02 mol/ 17α-etinil-17β-hidroxi-4-androsztén-3-on /37/ 45 ml kloroformmal készült szuszpenzióját adjuk. 15 percig kevertetjük a reakcióelegyet -10 - -15 °C-on, majd 4 g nátriumhidrogénkarbonátot tartalmazó 200 ml jeges vízre öntjük; a kloroformos fázist elválasztjuk, 100 ml nátriumhidrogénkarbonát oldattal, majd 3 × 30 ml vízzel semlegesre mossuk, nátriumszulfáton szárítjuk, csökkentett nyomáson oldószermentesre pároljuk; a nyert kristály-

pépet diizopropiléterrel szuszpendáljuk, szűrjük. Így 5,94 g /83 elm.%/ /51/ vegyületet nyerünk.

Olvadáspontja: 153-155 °C /Irod. /51/: 145,8 °C/
/bomlik/

Bisz /17β-nitroxi-3-keto-17α-pregn-4-én-20-inil/-
higany /78/

3,57 g /0,01 mól/ 17α-etinil-17β-nitroxi-4-androsztén-3-on-t /51/ 35 ml hangyasav és 35 ml trietilamin elegyében 0 - 5 °C-on 1,59 g /0,005 mól/ higany/II/-acetáttal 30 percig reagáltatunk, majd a reakcióelegyet 400 ml vízre öntve a kivált kristályos terméket szűrjük, 50 ml vízzel mossuk, szárítjuk. Így 4,03 g /88,5 elm.%/ /78/ vegyületet nyerünk.

Olvadáspontja: 185-190 °C /bomlik/

$[\alpha]_D^{25} = +27^\circ$ /c=1%, CHCl₃/

IR: 1630, 1300, 750 /ONO₂/, 1665 /3-C=O/, 1612 /C=C/,
2110 /C≡C/

¹H-NMR: δ = 0,91 /18-ME/, 2,74 ppm-nél /C≡CH/ hiányzik

Analízis a C₄₂H₅₂N₂O₈Hg /912,85/ alapján:

Számított: C 55,25 H 5,74 N 3,06 O 14,02 Hg 21,90%

Talált: C 54,07 H 5,21 N 2,25 O 13,61 Hg 21,25%

17β-Etinil-17α-hidroxi-4-androsztén-3-on /74/ /65/-ből

10 g /0,024 mól/ 17α-etinil-17β-trifluoracetoxi-4-androsztén-3-on-t /65/ 80 ml peroxidmentes dioxán és 10 ml desztillált víz elegyében szuszpendálunk, majd nitrogén atmoszférában végezve a reakciót, 0,306 g /0,003 mól/ réz/I/-kloridot adunk a szuszpenzióhoz, majd 60-65 °C-on melegítjük 2 órán át. Ezután a reakcióelegyet 25 °C-ra hűtjük, és 70 ml benzolt adunk hozzá, majd 3 × 40 ml telített nátriumklorid oldattal,

majd vízzel mossuk az oldatot, nátriumsulfáton szárítjuk. A szárított oldatot csökkentett nyomáson oldószermentesre pároljuk, majd 50 ml dietiléter hozzáadása után a kristályos terméket szűrjük. Így 5,9 g /76,5 elm.%/ /74/ vegyületet nyerünk.

Olvadáspontja: 160-176 °C /Irod. /59/: 201-201,8 °C/

Metilalkoholból kristályosítva olvadáspontja: 195-197 °C

17 α -Brómetinil-17 β -hidroxi-4-androsztén-3-on /79/

9,36 g /0,03 mól/ 17 α -etinil-17 β -hidroxi-4-androsztén-3-on 200 ml acetonnal készült oldatához 6,23 g /0,035 mól/ N-brómszukcinimidet és 0,51 g /0,003 mól/ ezüstnitrátot adunk; 30 percen át 20-25 °C-on kevertetjük, majd 1 liter jeges vízre öntjük a reakcióelegyet. A kivált kristályos anyagot szűrjük, szárítjuk. Így 10,9 g /93 elm.%/ 17 α -brómetinil-17 β -hidroxi-4-androsztén-3-on-t /79/ nyerünk.

Olvadáspontja: 178-182 °C /bomlik/ /Irod. /57/: 183,7 °C/

Analízis a C₂₁H₂₇BrO₂ /391,33/ alapján:

Számított: C 64,44 H 6,95 O 8,17 Br 20,42

Talált: C 63,91 H 6,44 O 7,65 Br 21,70

17 α -Brómetinil-17 β -trifluoracetoxi-4-androsztén-3-on /80/

6,26 g /0,016 mól/ /79/ vegyület 62 ml DMFA-val készült oldatához 0 - 5 °C-on 2,5 ml /0,018 mól/ trifluoacet-savanhidridet adunk. 10 perc 0 - 5 °C-on kevertetés után 620 ml vízre öntjük a reakcióelegyet, majd a kivált kristályos terméket szűrjük, szárítjuk. Így 7,7 g /99,7 elm.%/ /80/ vegyületet nyerünk.

Olvadáspontja: 76-80 °C /bomlik/

IR: 1975 /-OCOCF₃/, 1664 /3-C=O/, 1612 /C=C/, 2157 /C \equiv C/

Analizis a $C_{23}H_{26}O_3BrF_3$ /487,34/ alapján:

Számított: C 56,68 H 5,37 O 9,84 Br 16,39 F 11,69%

Talált: C 55,23 H 5,03 O 8,85 Br 17,25 F 10,25%

17 α -Acetoxietinil-17 β -trifluoracetoxi-4-androsztén-3-on /81/

0,49 g /0,001 mól/ 17 α -brómetinil-17 β -trifluoracetoxi-4-androsztén-3-on-t /80/ 8 ml acetonban oldunk, majd 0,29 ml /0,005 mól/ ecetsavat és 0,69 ml /0,005 mól/ trietilamint hozzáadva 4 órán át forraljuk a reakcióelegyet. Ezután 50 ml vízre öntjük, a kivált kristályos anyagot szűrjük. Így 0,33 g /72 elm.%/ /81/ vegyületet nyerünk.

Olvadáspontja: 174-178 °C

Analizis a $C_{25}H_{29}F_3O_5$ /466,48/ alapján:

Számított: C 64,36 H 6,26 O 17,14 F 12,21

Talált: C 63,79 H 5,93 O 16,80 F 11,39

17-Formiloxi-4,9/11/-pregnadién-3,20-dion /92/

3,1 g /0,01 mól/ 17 α -etinil-17 β -hidroxi-4,9/11/-androsztadién-3-on-t /90/ 31 ml DMFA-ban oldunk, majd 0 - 5 °C hőmérsékleten 2,08 ml /0,015 mól/ trifluoracetavanhidridet adunk hozzá. 10 perc után 31 ml hangyasavat és 0,47 g /0,0015 mól/ higanyacetátot adunk a reakcióelegyhez, majd 4 órán át 55-60 °C-on kevertetjük. Ezután 310 ml vízre öntve az elegyet a kivált kristályos terméket szűrjük, szárítjuk. Így 3,43 g /96,5 elm.%/ /92/ vegyületet nyerünk, metilalkoholból kristályosítjuk.

Olvadáspontja: 205-210 °C /Irod. /48/: 206-211 °C/
/ α /_D²⁵ = +10,1° /c=1%, CHCl₃/

17-Formiloxi-1,4,9/11/-pregnatrién-3,20-dion /95/

3,1 g /0,01 mól/ 17 α -etinil-17 β -hidroxil-1,4,9/11/-androsztatrién-3-on-t /93/ 30 ml DMFA-ban oldunk, majd 0 - 5 °C hőmérsékleten 2,08 ml /0,015 mól/ trifluorecetsavanhidridet adunk hozzá. 15 perc után 30 ml hangyasavat és 0,47 g /0,0015 mól/ higany/II/-acetátot adunk a reakcióelegyhez, majd 2,5 órán át 55-60 °C-on kevertetjük. Ezután 600 ml vízre öntve a reakcióelegyet a kivált kristályos terméket szűrjük, szárítjuk. Így 3,45 g /97 elm.%/ nyers terméket nyerünk, melyet etilacetátból kristályosítva 2,79 g /81 elm.%/ /95/ vegyületet nyerünk.

Olvadáspontja: 198-200 °C /Irod. /48/: 200-203 °C/

17-Formiloxi-19-nor-pregn-4-én-3,20-dion /85/

3,94 g /0,01 mól/ 17 α -etinil-17 β -trifluoracetoxi-4-ösztren-3-on-t /84/ 40 ml hangyasav és 40 ml DMFA elegyében 0,63 g /0,002 mól/ higany/II/-acetát jelenlétében 45-50 °C-on 3 órán át kevertetünk, majd a reakcióelegyet 500 ml vízre öntjük, a kivált kristályos terméket szűrjük, 100 ml vízzel semlegesre mosunk, szárítjuk. Így 2,88 g /84 elm.%/ 17-formiloxi-19-nor-pregn-4-én-3,20-dion-t /85/ nyerünk.

Olvadáspontja: 205-210 °C /Irod. /51/: 214 °C

$[\alpha]_D^{25} = +32^\circ$ /c=1%, CHCl₃/ /Irod.: +34,5°/

Analízis a C₂₁H₂₈O₄ /344,50/ alapján:

Számított: C 73,22 H 8,19 O 18,58

Talált: C 72,86 H 7,67 O 18,10

17-Formiloxi-19-nor-1,3,5/10/-pregnatrién-20-on /88/

4,06 g /0,01 mól/ 17 α -etinil-17 β -trifluoracetoxi-3-metoxi-1,3,5/10/-öszttrién-t /87/ 40 ml hangyasav és 40 ml DMFA elegyében 0,63 g /0,002 mól/ higany/II-acetát jelenlétében 40-45 °C-on 5 órán át kevertünk, majd a reakcióelegyet 400 ml vízre öntjük, a kivált kristályos terméket szűrjük, 100 ml vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk. A kapott terméket acetontból átkristályosítva 1,78 g /52 elm.%/ /88/ vegyületet nyerünk.

Olvadáspontja: 159-161 °C

$[\alpha]_D^{25} = +19^\circ$ /c=1%, CHCl₃/

IR: 1180 /-C-O-C/, 1710 /20-C=O/, 1265 /Ar-O-C/,
1590, 813 /Ar/

Elemanalízis a C₂₂H₂₈O₄ /356,46/ alapján:

Számított: C 74,12 H 7,91 O 17,95%

Talált: C 73,29 H 7,35 O 18,02%

5. ÖSSZEFOGLALÁS

Célul tűztem ki szitoszterin lebontásából származó 17-keto-androsztán-származékok etinilezésével nyert 17 α -etinil-17 β -hidroxi vegyületekből iparilag megvalósítható kortikoid-oldalláncépítési eljárás kidolgozását.

A feladat megoldására a 17 α -etinil-17 β -hidroxi-androsztán-származékok karbonsavésztereinek 17-hidroxi-20-keto-pregnán-származékokká történő átalakítását választottam.

A következő eredményeket értem el:

- 17 α -Etinil-17 β -hidroxi-4-androsztén-3-on-ból különböző karbonsavészter-származékokat előállítva, majd ezek reakciókészségét vizsgálva megállapítottam, hogy a 17 β -trifluoracetoxi-származék a legkedvezőbb kiindulóanyag a "propargil-alkohol \rightarrow pregnán" átalakításhoz.
- Optimalizáltam az etiszteron-trifluoracetát \rightarrow oxiprogeszteron átalakítás reakciókörülményeit.
- Reakciómechanizmus vizsgálatokat végeztem, amelynek során izoláltam a reakció átmeneti termékét, a bisz-etinil-higany vegyületet /76/. Az új vegyület reakciókészségének vizsgálatával igyekeztem a reakciómechanizmusra vonatkozó feltételezésemet kialakítani.
- Eljárást dolgoztam ki oxiprogeszteron-formiát hidrolizására.
- Gazdaságos és technológiai szempontból üzemileg megvalósítható eljárást dolgoztam ki a lépések ösz-

szevonásával etiszteronból - a fázisstermékek izolálása nélkül - oxiprogesztéron előállítására.

- Kidolgozott oldalláncépítési módszeremet kiterjesztettem 1,2- és 9,11-helyzetben telítetlenséget tartalmazó etinil-származékokra is, melynek révén a hidrokortizon, ill. a prednizolon szintézise is megoldható.

A kitűzött feladatot megoldottam. A felvetődött elméleti kérdések az ismerttetett szintig megoldást nyertek.

A jövő feladatai: a kidolgozott oldalláncépítési eljárás fejlesztése /a 21-oxigén-funkció és egyéb szubsztituensek bevitelével/ és az eljárás gyakorlati alkalmazása. Elméleti szempontból a "propargil-alkohol --> pregnán" átalakulás további vizsgálata indokolt, különös tekintettel a molekulában fellépő "long-range effect" okozta változásokra a D-gyűrű konformációs állapotára.

6. IRODALOM

- /1/ H. Wieland, E. Dane: Z. Physiol. 210, 268
/1932/.
- /2/ O. Rosenheim, H. King: Nature 130, 315 /1932/.
- /3/ O. Rosenheim, H. King: Chem. Ind. 51, 954
/1932/.
- /4/ E. Doisy, C. Veler, S. A. Thayer: Am. J. Physiol.
90, 329 /1929/.
- /5/ A. Butenandt: Naturwiss. 17, 879 /1929/.
- /6/ A. Butenandt: Angew. Chem. 44, 905 /1931/
- /7/ K. David, E. Dingemanse, J. Freund, E. Laqueur:
Z. Physiol. 233, 281 /1935/.
- /8/ J. M. Rogoff, G.N. Stewart: Science 66, 327 /1927/.
- /9/ L. Sarett: J. Biol. Chem. 162, 591 /1946/.
- /10/ Tóth J.: Kém. Közl. 50, 157 /1978/.
- /11/ W. Allen, E. Doisy: J. Am. Med. Assoc. 81, 819
/1923/.
- /12/ R. G. Curtis, D. W. MacCoquodale, S. A. Thayer,
E. Doisy: J. Biol. Chem. 107, 191
/1934/
- /13/ L. Rzicka, A. Wettstein: Helv. Chim. Acta 18,
/986 /1935/.
- /14/ R. E. Marker, E. Rohrmann: J. Am. Chem. Soc. 61,
3592 /1939/.
- /15/ R. E. Marker, E. Rohrmann: J. Am. Chem. Soc. 62,
519 /1940/
- /16/ 153 831 sz. magyar szabadalom
- /17/ 6 705 450 sz. holland szabadalom
- /18/ 2 625 333 sz. NSZK szabadalom
- /19/ 3 684 657 sz. USA szabadalom
- /20/ 1 329 387 sz. brit szabadalom
- /21/ G. Drefahl, K. Ponsold, H. Schick: Chem. Ber.,
98, 604 /1965/.
- /22/ G. Hughes, T. Jen, H. Smith: Steroid, 8, 947
/1966/.
- /23/ A. Krubiner, G. Sancy, E. Oliveto: J. Org. Chem.
33, 3548 /1968/.

- /24/ Fried and Edwards: Organic Reactions in Steroid Chemistry Vol. II. 130.o.
- /25/ A. Bose, R. Dahill: Tetrahedron Letters 1963, 959.
J. Org. Chem. 30, 505 /1965/.
- /26/ G. Drefahl, K. Ponsold, H. Schick: Chem. Ber. 97, 2011 /1964/.
- /27/ B. Gadsby, M. Leeming: J. Chem. Soc. C, 1968, 2647.
- /28/ D. Patel, V. Petrow, R. Royer; I. Stuart-Webb: J. Chem. Soc. 1952, 161.
- /29/ A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé: Chem. Ber. 71, 1487 /1938/.
- /30/ A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé: Chem. Ber. 72, 182 /1939/
- /31/ 4 089 852 sz. USA szabadalom
- /32/ K. Annen, R. Wiechert: Chem. Ber. 111, 3094 /1978/.
- /33/ J. Baldwin, W. Lever, N. Tzodikov: J. Org. Chem. 41, 2312 /1976/.
- /34/ 147 669 sz. DDR szabadalom
- /35/ G. Neef, R. Wiechert: Chem. Ber. 113, 1184 /1980/.
- /36/ D. Barton: J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1981, 774.
- /37/ D. Barton: J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1982, 551.
- /38/ L. Nedelec, V. Torelli, M. Hardy: J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1981, 776.
- /39/ R. Daniewski: J. Org. Chem. 47, 2993 /1982/.
- /40/ 4 357 279 sz. USA szabadalom
- /41/ H. Inhoffen, W. Logemann: Chem. Ber. 71, 1024 /1938/
- /42/ J. Kathol, W. Logemann, A. Serini: Naturwiss. 25, 682 /1937/.
- /43/ D. Phillips, P. Wickham, G. Potts, A. Arnold: J. Med. Chem. 11, 924 /1968/.
- /44/ T. Windholz, J. Fried, H. Schwam, A. Patchett: J. Am. Chem. Soc. 85, 1707 /1963/
- /45/ Bejelentés alatt álló magyar szabadalom
- /46/ M. Biollaz, W. Haefliger, J. Fried: J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1971, 1322.

- /47/ G. Olson, K. Morgen: Synthesis 1976, 25.
- /48/ 4 041 055 sz. USA szabadalom
- /49/ 2 230 286 sz. USA szabadalom
- /50/ 174 982 sz. magyar szabadalom
- /51/ H. Hofmeister, K. Annen, R. Wiechert: Chem. Ber.
111, 3086 /1978/.
- /52/ Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie
5/2a 726-731. o.
- /53/ A. N. Nyeszmejánov, A. E. Borisov, I. S. Savaljeva,
M. A. Osipova: C.A. 56, 1469 /1962/.
- /54/ Advances in Carbohydrate Chemistry 16, 60 /1961/
Chemical Reviews 55, 816 /1955/
- /55/ J. R. Johnson, W. L. McEwen: J. Am. Chem. Soc.
48, 469 /1926/.
- /56/ Wilkinson, Stone, Abel: Comprehensive Organo-
metallic Chemistry 2, 888, 953
- /57/ H. Hofmeister, K. Annen, H. Laurent, R. Wiechert:
Angew. Chem. 1984, 96.
- /58/ DE 28 14 747 Offenlegungsschrift
- /59/ 174 065/80 japán szabadalom

7. FÜGGELÉK

A disszertációban használt rövidítések jegyzéke:

dehidro-epi-androszteron <u>/26/</u>	3 β -hidroxi-5-androsztén- -17-on
öszttron-metiléter <u>/16/</u>	3-metoxi-19-nor-1,3,5/10/- -androsztatrién-17-on
androsztén-dion /AD/ <u>/13/</u>	4-androsztén-3,20-dion
androsztén-dién-dion /ADD/ <u>/14/</u>	1,4-androsztadién-3,20- -dion
RS-alkohol <u>/23/</u>	17,21-dihidroxi-4-pregnén- -3,20-dion
etiszteron <u>/37/</u>	17 α -etinil-17 β -hidroxi- -4-androsztén-3-on
TEA	triethylamin
DMFA	dimetilformamid
HMPFA	hexametilfoszforsavtriamid
m-CPBA	meta-klór-perbenzoésav
OPK	oxiprogesztéronkapronát

Köszönetet mondok a Kőbányai Gyógyszerárugyár vállalat-vezetőségének, hogy lehetővé tették munkám elkészítését.

Köszönetemet fejezem ki osztályvezetőmnek, dr. Tóth Józsefnek emberi és szakmai segítségéért, munkámmal kapcsolatos elméleti és gyakorlati tanácsaiért, észrevételeiért.

Köszönöm dr. Holly Sándornak, az MTA KKI tudományos főmunkatársának és dr. Hegedüs Bélának az IR-spektroszkópiai vizsgálatok elvégzését, valamint Csehi Attilának az NMR-vizsgálatokat.

Köszönöm dr. Trischler Ferencnek az analitikai problémák tisztázásában nyújtott segítségét.