



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 296 495 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1  
Patentgesetz der DDR  
vom 27. 10. 1983  
in Übereinstimmung mit den entsprechenden  
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 J 41/00  
C 07 J 75/00  
A 61 K 31:57

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 J / 342 604 1 (22) 09.07.90 (44) 05.12.91

(71) siehe (73)

(72) Teichmüller, Gerhard; Müller, Gerd, Dipl.-Chem.; Kraemer, Sigrid; Streibhardt, Gunda; Wentzke, Manfred, Dipl.-Phys., DE

(73) Jenapharm GmbH, Otto-Schott-Straße 15, PSF 150, O - 6900 Jena, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von 17 $\alpha$ -Cyanomethyl-17 $\beta$ -hydroxysteroidderivaten

(55) 17 $\alpha$ -Cyanomethyl-17 $\beta$ -hydroxysteroidderivate; 17-Ketosteroide; Eintopfverfahren Acetonitril; Lithiumalkyl; Lithiumdialkylamid; Aufarbeitung, wäßrig; Säurehydrolyse; Lösungsmittel, organisch, inert

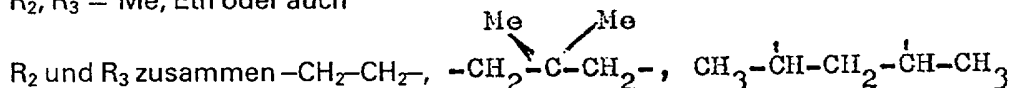
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 17 $\alpha$ -Cyanomethyl-17 $\beta$ -hydroxysteroidderivaten. Die Titelverbindungen sind pharmakologisch interessante Steroidverbindungen oder auch Zwischenprodukte zur Synthese pharmakologisch hochwirksamer Stereoidprodukte. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß 17 $\beta$ -Ketosteroide der allgemeinen Formel I, in der die Ringe A, B und C des Steroidgrundgerüsts die in den Teilstrukturen a bis c und die Reste die angeführte Bedeutung besitzen, in einem Eintopfverfahren in inerten organischen Lösungsmitteln bei tiefen Temperaturen mit LiCH<sub>2</sub>CN, das in situ aus CH<sub>3</sub>CN durch Reaktion mit Lithiumalkylen oder Lithiumdialkylamiden (Alkyl = C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub>) bereitet wird, umgesetzt, die Reaktionsprodukte wäßrig aufgearbeitet, die Verbindungen der allgemeinen Formel II, in der die Ringe A, B und C des Steroidgrundgerüsts die in den Teilstrukturen a bis c und die Reste die vorgenannte Bedeutung besitzen, isoliert oder durch direkte Säurehydrolyse in obengenannte 17 $\alpha$ -Cyanomethyl-17 $\beta$ -hydroxysteroidderivate der allgemeinen Formel II, in der die Ringe A, B und C die in den Teilstrukturen d bis f und die Reste die genannte Bedeutung besitzen, überführt und isoliert werden.

**Patentansprüche:**

1. Verfahren zur Herstellung von 17 $\alpha$ -Cyanomethyl-17 $\beta$ -hydroxysteroidderivaten aus 17-Ketosteroiden, **dadurch gekennzeichnet**, daß 17-Ketosteroide der allgemeinen Formel I, in der die Ringe A, B und C des Steroidgrundgerüsts die in den Teilstrukturen a bis c angeführte Bedeutung besitzen und die Reste

R<sub>1</sub> = Me, Eth

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = Me, Eth oder auch



darstellen, in einem Eintopfverfahren in inerten organischen Lösungsmitteln bei tiefen Temperaturen mit LiCH<sub>2</sub>CN, das in situ aus CH<sub>3</sub>CN durch Reaktion mit Lithiumalkylen oder Lithiumdialkylamiden (Alkyl = C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub>) bereitet wird, umgesetzt, die Reaktionsprodukte wäßrig aufgearbeitet, die Verbindungen der allgemeinen Formel II, in der die Ringe A, B und C des Steroidgrundgerüsts die in den Teilstrukturen a bis c und die Reste die vorgenannte Bedeutung besitzen isoliert oder durch direkte Säurehydrolyse in obengenannte 17 $\alpha$ -Cyanomethyl-17 $\beta$ -hydroxysteroidderivate der allgemeinen Formel II, in der die Ringe A, B und C, die in den Teilstrukturen d bis f und die Reste die vorgenannte Bedeutung besitzen, überführt und isoliert werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als inerte organische Lösungsmittel aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe vorzugsweise Pentan, Hexan, Heptan, Benzen, Toluol u. a., Ether vorzugsweise Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Anisol, Dimethoxyethan, Diethoxyethan u. a., oder auch tertiäre Amine wie z. B. Triethylamin, Diisopropylethylamin, Pyridin u. a. eingesetzt werden oder diese Lösungsmittel auch als Gemisch verwendet werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß pro Mol 17-Ketosteroid 1 bis 5 Mol Acetonitril und 1 bis 5 Mol Lithiumalkyl bzw. Lithiumdialkylamid eingesetzt werden und das Acetonitril in situ bei tiefen Temperaturen zum LiCH<sub>2</sub>CN umgesetzt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktionen bei Temperaturen  $\leq \pm 0^\circ\text{C}$ , vorzugsweise im Temperaturbereich von  $-20^\circ\text{C}$  bis  $-90^\circ\text{C}$  durchgeführt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß die wäßrige Aufarbeitung im pH-Bereich  $\geq \text{pH} 6$  durchgeführt wird.
6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Säurehydrolyse im pH-Bereich  $\leq \text{pH} 6$  durchgeführt wird.
7. Verfahren nach Anspruch 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß die pH-Bereichseinstellung durch Zusatz von Salzen wie z. B. NH<sub>4</sub>Cl, NH<sub>4</sub>OAc, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> u. a. oder Zusatz von anorganischen Säuren wie z. B. HCl, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HClO<sub>4</sub> u. a. oder organischen Säuren wie z. B. Essigsäure, Oxalsäure, p-Toluensulfonsäure u. a. zum Aufarbeitungsgemisch erfolgt.

Hierzu 1 Seite Zeichnung

**Anwendungsgebiet der Erfindung**

Die Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von 17 $\alpha$ -Cyanomethyl-17 $\beta$ -hydroxysteroidderivaten aus 17-Ketosteroiden in einem Eintopfverfahren.

17 $\alpha$ -Cyanomethyl-17 $\beta$ -hydroxysteroidderivate sind pharmakologisch interessante Steroidverbindungen oder auch Zwischenprodukte zur Synthese pharmakologisch hochwirksamer Steroidprodukte wie z. B. 17 $\alpha$ -Cyanomethyl-17 $\beta$ -hydroxy-estra-4,9-dien-3-on, „Dienogest“, oder 17 $\alpha$ -Cyanomethyl-17 $\beta$ -hydroxy-13-alkyl-4,9-gonadien-3-on oder auch 17 $\alpha$ -Cyanomethyl-17 $\beta$ -hydroxy-13-alkyl-4,9,11-gonatrien-3-enderivaten, die auf Grund ihrer spezifischen hormonellen oder auch antihormonellen Wirkungen vorteilhaft zur Behandlung von Endokrinopathien und zur Reproduktionslenkung in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden können, zur Behandlung der Endometriose sind insbesondere Verbindungen des Typs 17 $\alpha$ -Cyanomethyl-17 $\beta$ -hydroxy-13-alkyl-4,9-gonadien-3-on geeignet.

**Charakteristik des bekannten Standes der Technik**

Die Synthese von 17 $\alpha$ -Cyanomethyl-17 $\beta$ -hydroxysteroiden wie 17 $\alpha$ -Cyanomethyl-17 $\beta$ -hydroxy-13-alkylgona-4,9-dien-3-on sowie 17 $\alpha$ -Cyanomethyl-17 $\beta$ -hydroxy-13-alkylgona-4,9,11-trien-3-on wurden in einer Reihe von Patenten beschrieben. Hiernach werden 17-Ketosteroide in mehrstufigen Synthesen in die Steroid-17 $\beta$ -spiro-1',2'-oxirane überführt, die dann mit Alkalicyaniden

zu den 17 $\alpha$ -Cyanomethyl-17 $\beta$ -hydroxysteroidderivaten umgesetzt werden. Nach der Einführung dieser Steroid-17 $\alpha$ -Seitenkettenstruktur ist dann die weitere Umwandlung des Steroidgrundgerüsts zur Einführung von Doppelbindungen in die Positionen 4,9 und 4,9,11 erforderlich.

Nach K. Ponsold u. a. (DD-WP 160418) werden 3,3-Dimethoxy-13-alkyl-gona-5(10)-en-17-enderivate mit Trimethylsulfoniumjodid in die Steroid-17 $\beta$ -spiro-1',2'-oxirane und nachfolgend durch Reaktion mit Alkalicyanid in die 17 $\alpha$ -Cyanomethyl-17 $\beta$ -hydroxyderivate überführt, die nach Ketalspaltung 13-Alkyl-5(10)-gonen-3-enderivate ergeben. Die interessanten, pharmakologisch wirksamen Verbindungen werden hieraus durch die Einführung der Doppelbindungen in die Positionen 4,9 und 4,9,11 erhalten, was z. B. durch Bromierung der  $\Delta^{5(10)}$ -Doppelbindung und nachfolgende Dehydrobromierung bzw. durch Dehydrierung mit Dichlordicyanobenzochinon (DDQ) erfolgen kann. Obwohl die einzelnen Stufen der Synthese zur Einführung der 17 $\alpha$ -Cyanomethyl-17 $\beta$ -hydroxygruppierung mit hohen Ausbeuten verlaufen, wird die Gesamtkonomie des Verfahrens belastet durch den Einsatz teurer Reagenzien und den hohen Arbeitsaufwand, hervorgerufen durch die aufwendigen Zwischenisolierungen.

Dieser Teilprozeß der Gesamtsynthese wird durch die nachfolgende angeführten Arbeitsstufen charakterisiert:

- Synthese des Trimethylsulfoniumjodids aus Dimethylsulfid und Methyljodid.
- Umsetzung des Steroid-C17-ketons mit Trimethylsulfoniumjodid in Gegenwart von Basen wie z. B. Kalium-tert. Butylat, Natriumhydroxid u. a. und Isolierung des Oxirans als harzigen Destillationsrückstand.
- Umsetzung des Oxirans mit Alkalicyanid und Isolierung der Cyanomethylverbindung als harzigen Destillationsrückstand.
- Ketalspaltung und Isolierung des 3-Keto- $\Delta^{5(10)}$ -Steroids als kristallines Produkt.

Der Hauptnachteil dieser aufwendigen Verfahrensweise besteht jedoch in der mit dieser Synthese verbundenen Umweltbelastungen die hervorgerufen werden durch den Einsatz von

- Dimethylsulfid, Trimethylsulfoniumjodid, was die Entsorgung der Abluft und der Abwässer erfordert.
- Alkalicyanid, einem Gift der Abt. 1 des Giftgesetzes, was besondere Anforderungen an die Verarbeitung im technischen Maßstab stellt und eine spezielle Entsorgung der Abluft und Abwässer erfordert.

Die Verwendung von Alkalicyanid in dieser Synthese führt zu einem weiteren Nachteil, der im Restcyanidgehalt des Endproduktes besteht, dessen vollständige Entfernung zusätzliche Reinigungsoperationen und auch die Anwendung zusätzlicher, aufwendiger Prüfungsmethoden für Synthese-Zwischen- und Endprodukte erfordert.

Der zweite Syntheseabschnitt betrifft die Einführung von Doppelbindungen in das Steroidgrundgerüst an den Positionen 4 und 9. K. Ponsold u. a. beschreiben diese Verfahrensweise der Bromierung und Dehydrobromierung im DD-WP 160418.

B. Menzenbach, M. Hübner und K. Ponsold (Journal für praktische Chemie, Bd. 326, Heft 6, 1984, S. 893 bis 898) haben zu diesem Problem eingehende Untersuchungen durchgeführt. Hauptproblem ist hiernach die Vermeidung der Nebenproduktbildung, die oft schon durch geringfügige Veränderungen der Reaktionsbedingungen erfolgt. Ein weiteres Problem besteht in der genauen Dosierung des Bromierungsmittels, da bei Überschuß die Bildung von 4-Brom- $\Delta^{4,9}$ -Dienderivaten u. a. erfolgt, andererseits Unterdosierung zum Verbleib von nicht vollständig umgesetztem Ausgangsmaterial führt. Die 4-Brom- $\Delta^{4,9}$ -Dienderivate sind besonders belastend, da sie durch herkömmliche Reinigungsmethoden kaum zu entfernen sind. Dieser Sachverhalt stellt eine starke Belastung für die Gesamtsynthese dar, da mit der Nebenproduktbildung in der Endstufe der Synthese die Ergebnisse der Gesamtsynthese geschmälert werden können.

Von E. Nitta u. a. EP 231 671 werden zur Synthese der 17 $\alpha$ -Cyanomethyl-17 $\beta$ -hydroxy-13-alkyl-4,9,11-gonatrien-3-enderivate der von K. Ponsold u. a. im DD-WP 160418 beschriebene Reaktionsfolge 17-Ketosteroid  $\rightarrow$  17 $\beta$ -Spiro-1',2'-oxiran  $\rightarrow$  17 $\alpha$ -Cyanomethyl-17 $\beta$ -hydroxysteroidderivate genutzt. Obwohl mit diesem Patent von E. Nitta neue Verbindungen des 17 $\alpha$ -Cyanomethyl-17 $\beta$ -hydroxysteroidtyps beschrieben wurden, konnten keinerlei Verbesserungen des ursprünglichen Syntheseweges offenbart werden, d. h., die bereits angeführten Mängel des hohen Arbeitsaufwandes und der starken Umweltbelastungen bestehen auch bei diesem Verfahren. Zu den bereits angeführten hohen Aufwendungen für die Durchführung dieser Synthese kommen bei der technischen Durchführung die ständigen zusätzlichen hohen Aufwendungen für die Entsorgung der Abprodukte – die anfallenden Abwässer sowie Abluft mit Schwefelverbindungen und Cyaniden – wodurch die Ökonomie des Gesamtverfahrens wesentliche zusätzliche Belastungen erfährt.

### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist ein neues, allgemein anwendbares Verfahren zur Synthese von 17 $\alpha$ -Cyanomethyl-17 $\beta$ -hydroxysteroidderivaten, nach dem in technologisch und ökonomisch günstiger Weise die Zielprodukte zugänglich werden und damit insbesondere die zusätzlichen Belastungen durch Nebenprozesse sowie die Entsorgung von Abwässern und Abluft wesentlich minimiert werden können.

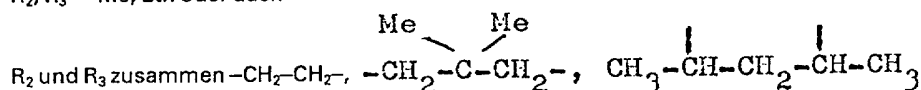
### Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Synthese von 17 $\alpha$ -Cyanomethyl-17 $\beta$ -hydroxysteroidderivaten aus 17-Ketosteroiden bereitzustellen, nach dem in technisch einfacher und ökonomisch günstiger Weise die Zielprodukte zugänglich gemacht und der Aufwand für die Nebenprozesse, insbesondere der Abluftbeseitigung/Entsorgung von Abwässern und Abluft weitestgehend minimiert werden.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß 17-Ketosteroide der allgemeinen Formel I, in der die Ringe A, B und C des Steroidgrundgerüsts die in den Teilstrukturen a bis c angeführte Bedeutung besitzen und die Reste

R<sub>1</sub> = Me, Eth

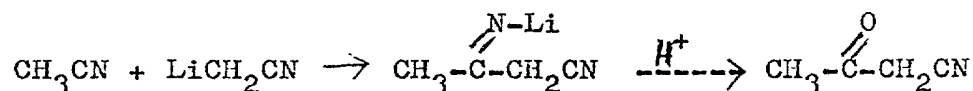
R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = Me, Eth oder auch



darstellen, in einem Eintopfverfahren in inerten organischen Lösungsmitteln bei tiefen Temperaturen mit  $\text{LiCH}_2\text{CN}$ , das in situ aus  $\text{CH}_3\text{CN}$  durch Reaktion mit Lithiumalkylen oder Lithiumdialkylamiden (Alkyl =  $\text{C}_1$  bis  $\text{C}_6$ ) bereitet wird, umgesetzt, die Reaktionsprodukte wäßrig aufgearbeitet, die Verbindungen der allgemeinen Formel II, in der die Ringe A, B und C des Steroidgrundgerüsts die in den Teilstrukturen a bis c und die Reste die angeführte Bedeutung besitzen, isoliert oder durch direkte Säurehydrolyse in obengenannte  $17\alpha$ -Cyanomethyl- $17\beta$ -hydroxysteroidderivate der allgemeinen Formel II in der die Ringe A, B und C sowie die Reste die in den Teilstrukturen d bis f genannte Bedeutung besitzen, überführt und isoliert werden. Als inerte organische Lösungsmittel werden aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, vorzugsweise Pentan, Hexan, Heptan, Benzen, Toluol u. a., Ether, vorzugsweise Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Anisol, Dimethoxyethan, Diethoxyethan u. a. oder auch tertiäre Amine wie z. B. Triethylamin, Diisopropylethylamin, Pyridin u. a. verwendet oder diese Lösungsmittel auch als Gemische eingesetzt.

Nach erfindungsgemäßer Verfahrensweise werden pro Mol 17-Ketosteroide 1 bis 5 Mol Acetonitril und 1 bis 5 Mol Lithiumalkyl bzw. Lithiumdialkylamid eingesetzt und das Acetonitril in situ bei tiefen Temperaturen zum  $\text{LiCH}_2\text{CN}$  umgesetzt.

Vorteilhaft werden diese Reaktionen bei tiefen Temperaturen durchgeführt, d. h. in Temperaturbereichen unter  $\pm 0^\circ\text{C}$ , bei denen die Reaktion des  $\text{LiCH}_2\text{CN}$  mit Acetonitril zum



weitestgehend bzw. vollständig unterdrückt wird. Vorzugsweise sind das die Temperaturbereiche von  $-20^\circ\text{C}$  bis  $-90^\circ\text{C}$ . Die Aufarbeitung der Reaktionsgemische kann durch Zusatz von Wasser erfolgen, wobei die Reaktionsprodukte unter Erhalt von Schutzgruppierungen wie Ketalen oder Enolethern u. a. isoliert werden können. Diese wäßrigen Aufarbeitungen erfolgen vorteilhaft bei Temperaturen  $\leq 10^\circ\text{C}$  in pH-Bereichen  $\geq \text{pH}6$ , wobei die pH-Einstellung auch durch Zusätze von Salzen wie  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{NH}_4\text{Ac}$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , u. a. oder Säuren erfolgen kann.

Die Aufarbeitung kann aber auch so geführt werden, daß die Zersetzung der Reaktionsgemische, d. h. die Zerstörung des überschüssigen Lithiumorganyls unter Zusatz von Wasser und Säuren bzw. verdünnten Säuren erfolgt und bei pH-Bereichen  $\leq 6$  durchgeführt wird und hierbei gegebenenfalls im Molekül vorhandene Schutzgruppierungen wie Ketale, Enolether u. a. gespalten werden. Als Säuren können hier anorganische Säuren wie z. B.  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  u. a. oder auch organische Säuren wie z. B. Essigsäure, Oxalsäure, p-Toluensulfonsäure u. a. eingesetzt werden. Bei der Aufarbeitung kann allgemein so verfahren werden, daß die Zersetzung des überschüssigen Li-Organyls bei tiefen Temperaturen begonnen wird und die Säurehydrolyse dann bei Temperaturen bis zu  $50^\circ\text{C}$  bzw. bis zum Siedepunkt des Reaktionsgemisches durchgeführt wird.

Die Isolierung der Reaktionsprodukte kann durch Extraktion oder Fällung erfolgen, vorteilhaft ist es jedoch, vom Reaktionsgemisch unter Vakuum das Lösungsmittelgemisch weitestgehend abzudestillieren und gegebenenfalls durch Zusatz weiterer Lösungsmittel günstige Kristallisationsbedingungen zu schaffen, die es gestatten, die hierbei in hoher Reinheit anfallenden Kristallite in hoher Ausbeute zu isolieren.

Mit der erfindungsgemäßen Verfahrensweise werden die im bekannten Stand der Technik aufgezeigten Mängel zur stufenweisen Einführung der  $17\alpha$ -Cyanomethyl- $17\beta$ -hydroxygruppierung beseitigt. Durch Einsatz der 5(10),9(11)-Diensteroidderivate für diese Reaktion wird auch die nach der herkömmlichen Weise möglichen Bildung von Nebenprodukten bei der Bromierungs-Dehydrobromierungsreaktion ausgeschlossen und somit die Gewinnung der Zielprodukte in hoher Reinheit gewährleistet. Mit dieser neuen Verfahrensweise wird ein einfach durchzuführendes Verfahren offenbart, das den bisher erforderlichen hohen Material und Zeitaufwand wesentlich minimiert. Mit dieser neuen Verfahrensweise werden die bekannten Umweltbelastungen vermieden, da die Lösungsmittel weitestgehend zurückgewonnen werden können, das bei der Aufarbeitung anfallende Li-Salze abgetrennt und die im Abwasser enthaltenen Restmengen an Acetonitril in verdünnten Lösungen biologisch abbaufähig sind (Martinez „Immobilisation, Entgiftung und Zerstörung von Chemikalien“, 1. Auflage, Verlag Harri Deutsch, Thun-Frankfurt (Main), S.211).

## Ausführungsbeispiele

### Beispiel 1

17 $\alpha$ -Cyanomethyl-17 $\beta$ -hydroxy-13-methyl-5(10),9(11)-gonadien-3-on

In einem mit Inertgas gespülten Reaktionsgefäß werden 36 ml Butyl-lithium-Lösung (1,3 mol/l) vorgelegt und bei  $-60^\circ\text{C}$  mit 10 ml THF verdünnt. Zu dieser Lösung werden unter Rühren und Kühlen 3 ml Acetonitril so zugegeben, daß die Temperatur  $-60^\circ\text{C}$  nicht übersteigt. Zu diesem Reaktionsgemisch wird dann eine Lösung von 2,5 g 13-Methyl-3,3-dimethoxy-5(10),9(11)-gonadien-17-on in 20 ml Tetrahydrofuran so zugetropft, daß der vorgegebene Temperaturbereich nicht überschritten wird. Nach der Substanzzugabe wird das Reaktionsgemisch noch 30 Min. gerührt, dann läßt man auf  $\pm 0^\circ\text{C}$  erwärmen, versetzt das Reaktionsgemisch tropfenweise mit verdünnter Schwefelsäure und rührt weitere 30 Min. bei Raumtemperatur. Anschließend wird die wäßrige Phase abgetrennt, 2mal mit Methylchlorid nachstrahiert, die vereinigten org. Phasen säurefrei gewaschen und dann unter Vakuum eingeengt. Der Destillationsrückstand wird zur Kristallisation mit Aceton versetzt und das kristalline Produkt nach Stehen über Nacht abgesaugt.

Ausbeute: 82% d. Th.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum: (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  gegen TMS als inneren Standard)

0,93 ppm (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ); 2,56 ppm (m, 6H, 1- $\text{CH}_2$ , 2- $\text{CH}_2$ , 17 $\alpha$ - $\text{CH}_2\text{CN}$ ); 2,90 ppm (m, 2H, 4- $\text{CH}_2$ ); 5,65 ppm (m, 1H, 11-CH)

### Beispiel 2

13-Ethyl-17 $\alpha$ -cyanomethyl-17 $\beta$ -hydroxy-4,9-gonadien-3-on

Nach der im Beispiel 1 beschriebenen Methode werden 16,5 ml Butyl-lithium-Lösung, 30 ml THF, 1,8 ml Acetonitril mit 13-Ethyl-3,3-ethylendioxy-5(10),9(11)-gonadien-3-on bei Temperaturen  $\leq -30^\circ\text{C}$  und nachfolgende Zersetzung mit 30 ml Wasser zum 13-Ethyl-3,3-ethylendioxy-17 $\alpha$ -cyanomethyl-17 $\beta$ -hydroxy-5(10),9(11)-gonadien umgesetzt.

Isolierung des Produktes und Reaktion mit konz. Salzsäure in Ethanol führt nach  $\text{CHCl}_3$ -Extraktion, Einengung und Kristallisation aus Ethanol/Wasser zum 13-Ethyl-17 $\alpha$ -cyanomethyl-17 $\beta$ -hydroxy-4,9-gonadien-3-on.

Ausbeute: 56% d. Th.

Fp: 214°C bis 215°C

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ : (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  gegen TMS als inneren Standard)

1,16 ppm (tr, 3H,  $J = 7\text{ Hz}$ , 18- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ); 2,53 ppm (d, 1H,  $J = 16\text{ Hz}$ , 17 $\alpha\text{-CH}_2\text{CN}$ ); 2,68 ppm (d, 1H,  $J = 16\text{ Hz}$ , 17 $\alpha\text{-CH}_2\text{CN}$ ); 5,78 ppm (s, 1H, 4-CH)

### Beispiel 3

13-Methyl-17 $\alpha$ -cyanomethyl-17 $\beta$ -hydroxy-4,9-gonadien-3-on

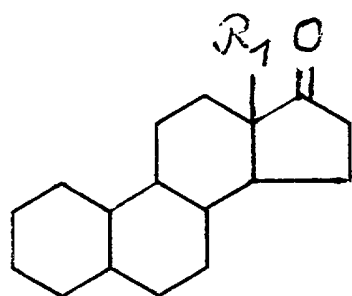
Unter Inertgas gibt man 16,5 ml Butyl-lithium-Lösung in ein Reaktionsgefäß, kühlt auf Temperaturen  $\leq -35^\circ\text{C}$  ab und versetzt mit 15 ml Tetrahydrofuran. Zu dieser Lösung gibt man 1,8 ml Acetonitril/10 ml Tetrahydrofuran. Anschließend wird eine Lösung von 5 g 3,3-(1,3-Propylendioxy)-13-methyl-5(10),9(11)-gonadien-17-on in 30 ml THF zugegeben und das Reaktionsgemisch noch bis 1 Stunde bei Temperaturen  $\leq -25^\circ\text{C}$  gehalten, dann unter Zusatz von 40 ml Wasser das Reaktionsgemisch zersetzt und die org. Phase isoliert. Die org. Phase wird eingeengt, in Ethanol aufgenommen, mit 1 ml konz. HCl versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, die Lösung eingeengt und das erhaltene Kristallisat isoliert.

Ausbeute: 4,0 g

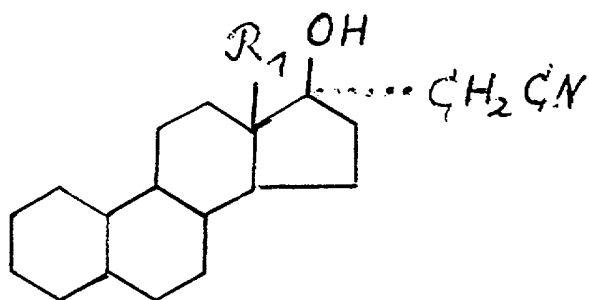
Fp: 208°C bis 211,5°C

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ : (80 MHz,  $\text{COCl}_3$ ,  $\delta$  gegen TMS als inneren Standard)

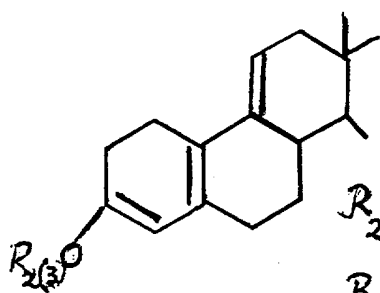
1,09 ppm (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ); 2,47 ppm (s, 4H, 1- $\text{CH}_2$  u. 2- $\text{CH}_2$ ); 2,52 ppm (s, 1H,  $J = 16,4\text{ Hz}$ , 17 $\alpha\text{-CH}_2\text{CN}$ ); 2,63 ppm (s, 1H,  $J = 16,4\text{ Hz}$ , 17 $\alpha\text{-CH}_2\text{CN}$ ); 5,71 ppm (s, 1H, 4-CH).



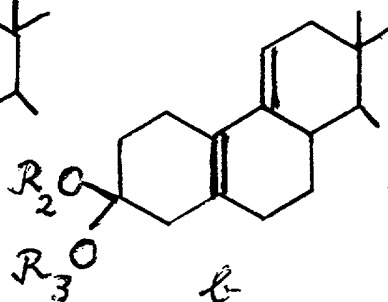
I



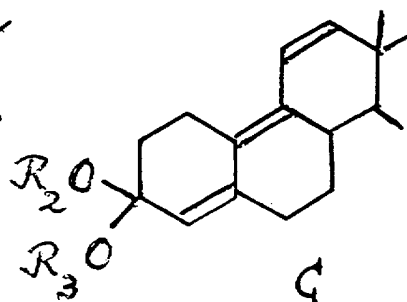
II



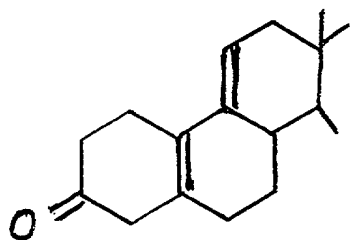
a



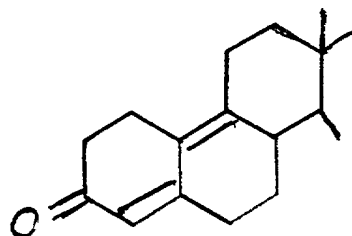
b



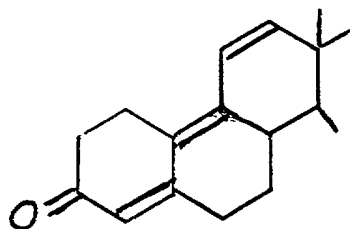
c



d



e



f