



Patentdirektoratet  
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0090/83

(51) Int.Cl.5

C 07 J 9/00

(22) Indleveringsdag: 11 jan 1983

C 07 J 21/00

(41) Alm. tilgængelig: 15 jul 1983

(44) Fremlagt: 23 nov 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 14 jan 1982 NL 8200128

(71) Ansøger: \*DUPHAR INTERNATIONAL RESEARCH B.V.; C.J. van Houtenlaan 36; Weesp, NL

(72) Opfinder: Menso Pieter \*Rappoldt; NL, Louis Ferdinand \*Pauli; NL, Jan \*Hoogendoorn; NL

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

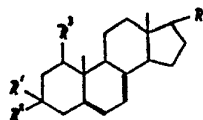
## (54) Fremgangsmåde til fremstilling af Delta 5,7-steroider

## (56) Fremdragne publikationer

## (57) Sammendrag:

90-83

Fremstilling af  $\Delta^{5,7}$ -steroider, navnlig 7-dehydrocholesterolforbindelser, med den almene formel

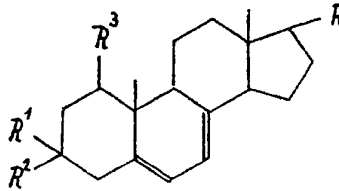


hvor R betegner et hydrogenatom, en hydroxygruppe, der eventuelt er etherificeret med en  $C_1-C_4$ -alkanol eller esterificeret med en  $C_1-C_4$ -alkancarboxylsyre, en  $C_2-C_5$ -alkanoylgruppe, der eventuelt er ketaliseret med en  $C_1-C_4$ -alkanol, eller en forgrenet eller ikke-forgrenet, mættet eller umættet  $C_1-C_{10}$ -alkylgruppe, der eventuelt er substitueret med ét eller flere fluoratomer eller én eller flere hydroxygrupper, hvilken hydroxygruppe eller -grupper eventuelt er etherificeret med  $C_1-C_4$ -alkanol(er) eller esterificeret med  $C_1-C_4$ -alkancarboxylsyre(r), og  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^3$  er ens eller forskellige og betegner hydro-

genatomer eller hydroxygrupper, der eventuelt er etherificeret med  $C_1-C_4$ -alkanol(er) eller esterificeret med  $C_1-C_4$ -alkancarboxylsyre(r), eller hvori  $R^1$  og  $R^2$  tilsammen danner en  $C_2-C_4$ -alkylendioxygruppe, ved dehydrobromering af 7-brom- $\Delta^5$ -steroider under indvirkning af et fluorid som base i et organisk opløsningsmiddel, hvorved nævnte  $\Delta^{5,7}$ -steroider opnås i meget ren tilstand og i et højt udbytte.

Opfindelsen angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af  $\Delta^{5,7}$ -steroider, navnlig 7-dehydrocholesterolforbindelser, med den almene formel

5



hvor R betegner et hydrogenatom, en hydroxygruppe, der  
 10 eventuelt er forethret med en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkanol eller  
 forestret med en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkancarboxylsyre, en C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-  
 alkanoylgruppe, der eventuelt er ketaliseret med en C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>-alkanol, eller en forgrenet eller ikke-forgrenet, mæt-  
 tet eller umættet C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alifatisk-hydrocarbylgruppe, der eventuelt er  
 15 substitueret med ét eller flere fluoratomer eller én  
 eller flere hydroxygrupper, hvilken hydroxygruppe eller  
 -grupper eventuelt er forethret med C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkanol(er)  
 eller forestret med C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkancarboxylsyre(r), og  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> er ens eller forskellige og betegner hydro-  
 20 genatomer eller hydroxygrupper, der eventuelt er for-  
 ethret med C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkanoler eller forestret med C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>-alkancarboxylsyrer, eller hvori R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> tilsammen  
 danner en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkylendioxygruppe,  
 ved dehydrobromering af tilsvarende 7-brom- $\Delta^5$ -steroider under ind-  
 25 virkning af en base i et organisk opløsningsmiddel. Frem-  
 gangsmåden er ejendommelig ved, at basen er et fluorid.

Det er almindelig kendt, at mange steroider og  
 forbindelser afledt af steroider har en biologisk virk-  
 ning af interesse. F.eks. kan vitamin-D-forbindelser,  
 30 f.eks. vitamin D<sub>3</sub> eller hydroxyleret vitamin D<sub>3</sub>, anven-  
 des i alle de tilfælde, hvor problemer med calciummeta-  
 bolismen spiller en rolle. En god mulighed for syntetise-  
 ring af disse biologisk aktive forbindelser ud fra na-  
 turligt forekommende materiale er derfor af stor betyd-  
 35 ning og har været genstand for forskeres interesse i me-  
 re end 30 år.

Vigtige mellemprodukter til fremstilling af disse  
 biologisk aktive steroider eller forbindelser afledt af  
 disse steroider er  $\Delta^{5,7}$ -steroider. Disse 5,7-dien-steroider

syntetiseres sædvanligvis ud fra forbindelser med en  $\Delta^5$ -steroidstruktur, hvilken struktur er til stede i mange naturligt forekommende steroider. Et eksempel på et sådant i rigelig mængde naturligt forekommende  $\Delta^5$ -steroid er kolesterol. Selektiv indføring af en dobbeltbinding i 7-stillingen i et  $\Delta^5$ -steroid har imidlertid frembudt problemer for mange forskere på dette område. Ved denne reaktion er det første reaktionstrin indføringen af et bromatom på det allyliske sted i  $\Delta^5$ -steroidmolekylet, f.eks. med N-bromsuccinimid eller dibrom-dimethylhydantoin, og det ønskede 7-brom- $\Delta^5$ -steroid dannes i et højt udbytte. Ved den efterfølgende dehydrobromering dannes der imidlertid sædvanligvis to isomere, nemlig den isomere 4,6-dien foruden det ønskede  $\Delta^{5,7}$ -steroid. Desuden findes der ofte triener i reaktionsblandingen som urenheder. Hunziker og Müllner (Helv. Chim. Act. 41 (1958), 70) har f.eks. ved anvendelse af trimethylphosphit som dehydrobromeringsmiddel opnået et produkt i et udbytte på 93%, hvori den ønskede 5,7-dien var til stede i en mængde på 55,8%. Andre hyppigt anvendte dehydrobromeringsmidler er organiske baser, f.eks. s-collidin. Ifølge ungarsk patent nr. 141.005 opnåedes der under indvirkning af s-collidin et dehydrobromeringsprodukt i et udbytte på 36%, som indeholdt 51% af den ønskede 5,7-dien.

I tysk patentskrift nr. 1.154.466 er der beskrevet 1,3,2-dioxaphospholan som dehydrobromeringsmiddel. I dette tilfælde opnåedes der et produkt i et udbytte på 53-60%, som for 80-100%'s vedkommende bestod af den ønskede 5,7-dien. I en nyere publikation af Confalone et al. i J. Org. Chem. 1981, 46, 1030-1032 er der beskrevet en ny syntese for 7-dehydrokolesteroler, ved hvilke man fuldstændig undgår dannelsen af 4,6-dien-isomeren. Ifølge denne fremgangsmåde omdannes 7-bromkolesteroler, efter ækvilibrering, med benzenthiole til det tilsvarende phenylsulfid, hvilken forbindelse, efter oxidation med en peroxysyre til sulfoxidet, under indvirkning af triethylamin som base giver den ønskede 7-dehydrokolesteroler

uden forurening med 4,6-dien-isomeren i et udbytte på 53%. Selv om den sidstnævnte dehydrobromering selektivt fører til den ønskede 5,7-dien, er udbyttet stadig utilfredsstillende, og omvejen over sulfidet og sulfoxidet 5 (to ekstra reaktionstrin) udgør en ufordelagtig omstændighed.

Ifølge en anden, i tysk patentansøgning nr. 2.547.199 beskrevet fremgangsmåde omdannes 7-bromforbindelsen først til 7-selenidet, som oxideres til selen-10 oxidet, hvorefter det ønskede  $\Delta^{5,7}$ -steroid dannes under fraspaltning af selenoxidet. Denne fremgangsmåde har de samme ulemper som den ovenfor beskrevne fremgangsmåde, hvor man går over sulfoxidet. En anden syntese som beskrevet for nylig af Barner et al. i Helvetica Chimica 15 Acta 64, 915 (1981) går over en tosyl hydrazon ved carbonatom 7. Hydrazonen fremstilles ud fra 7-ketoforbindelsen, hvilken sidste forbindelse opnås ved oxidation af et  $\Delta^5$ -steroid med et chromsyrekompleks. Ved behandling af den således fremstillede tosyl-hydrazon med en 20 passende base, f.eks. lithiumhydrid, opnås den ønskede  $\Delta^{5,7}$ -dien i ren tilstand. Selv om der heller ikke dannes  $\Delta^{4,6}$ -dien ved denne fremstillingsmåde, udgør det store antal reaktionstrin og syntesens indviklethed en alvorlig ulempe.

25 Det har nu overraskende vist sig, at der ved dehydrobromering af 7-brom- $\Delta^5$ -steroider under indvirkning af en base kan opnås  $\Delta^{5,7}$ -steroider i meget ren tilstand og i et overraskende højt udbytte, når der anvendes et fluorid som base. Egnede fluorider til dette formål er alkalimetall-30 fluorider eller jordalkalimetallfluorider og navnlig tetra(hydrocarbyl)ammoniumfluorider, hvis hydrocarbylgrupper hver har fra 1 til 15 carbonatomer. Eksempler på egnede hydrocarbylgrupper er alkylgrupper med fra 1 til 12 carbonatomer og benzylgrupper. Om ønsket kan der være 35 en organisk base, f.eks. en amin, såsom s-collidin, til stede i reaktionsblandingen som syrebinder.

Det er kendt at anvende tetraalkylammoniumfluorider til elimineringsreaktioner. I en artikel af Feit et

al. i J. Am. Chem. Soc. 97, 30. april, 1975, 2477-2481, er der f.eks. beskrevet elimineringsreaktioner for sekundære alkylbromider, ved hvilke tetraalkylammoniumfluorider, tetraalkylammoniumbromider og kaliumalkoxider er blevet undersøgt som baser. Der kan imidlertid ikke findes nogen angivelser i litteraturen, ud fra hvilke man kan forklare det overraskende høje udbytte og selektivitet, der opnås, når der anvendes tetraalkylammoniumfluorider til fremstillingen af  $\Delta^{5,7}$ -steroider. Ud fra den 10 ovennævnte undersøgelse foretaget af Feit et al. ser det tvært imod ud til, at et tetraalkylammoniumfluorid og et tetraalkylammoniumbromid kun adskiller sig i ringe grad fra hinanden med hensyn til selektivitet, og begge giver f.eks., ud fra 4-methyl-2-pentylbromid, et højt udbytte 15 af 4-methyl-2-penten og kun en ringe mængde af det isomere 4-methyl-1-penten. Dette står i fuldstændig modsætning til hvad man fandt ved dehydrobromeringen af 7-brom- $\Delta^5$ -steroider. F.eks. opnåedes den isomere 4,6-dien ud fra 7 $\alpha$ -bromcholesterolacetat under indvirkning af tetrabutylammoniumbromid i tetrahydrofuran i et udbytte på 93%, 20 medens det samme bromid i nærværelse af tetrabutylammoniumfluorid omdannedes kvantitativt til det ønskede  $\Delta^{5,7}$ -steroid.

Som base anvendes fortrinsvis et tetraalkylammoniumfluorid, hvis alkylgrupper hver har fra 1 til 6 carbonatomer, da der hermed opnås de bedste resultater. Af disse forbindelser har tetrabutylammoniumfluorid vist sig at være fortrinlig egnet.

Det har vist sig, at dehydrobromeringsreaktionen 30 til den ønskede 5,7-dien-isomer forløber særlig let, når det anvendte fluorid er i det væsentlige fuldstændig vandfrit, dvs. fortrinsvis indeholder mindre end 2 gram-molekyler vand pr. grammolekyle fluorid. Ved anvendelse af et tetra(hydrocarbyl)ammoniumfluorid kan vandindholdet 35 det deraf bedst nedsættes ved frysetørring til den ønskede værdi, og det har vist sig, at tetra(hydrocarbyl)ammoniumfluorid efter frysetørring giver de bedste resultater. Fluoridet kan anvendes som sådant eller f.eks.

bundet til en ionbytterharpiks eller til silicagel, eller i form af et kompleks med en kroneether eller et cryptat. I det førstnævnte tilfælde, dvs. når fluoridet anvendes som sådant, opnås der de bedste resultater.

5 Dehydrobromeringsreaktionen udføres fortrinsvis under indvirkning af et fluorid i et aprotisk opløsningsmiddel, fortrinsvis et opløsningsmiddel valgt blandt tetrahydrofuran, toluen, dimethylformamid, acetone, en blanding af to af disse opløsningsmidler og en blanding  
10 af ét af disse opløsningsmidler med en alkan med fra 6 til 8 carbonatomer. De bedste resultater opnås, når der anvendes tetrahydrofuran eller en blanding af tetrahydrofuran og hexan eller heptan som opløsningsmiddel.

Den temperatur, ved hvilken dehydrobromeringsreaktionen udføres, er ikke særlig kritisk og ligger sædvanligvis mellem  $-10^{\circ}\text{C}$  og  $120^{\circ}\text{C}$  afhængigt af kogepunktet for det anvendte opløsningsmiddel. Når dehydrobromeringsreaktionen udføres i tetrahydrofuran eller i en blanding af tetrahydrofuran og hexan eller heptan som opløsnings-  
20 middel, vælges der fortrinsvis en reaktionstemperatur mellem  $20^{\circ}\text{C}$  og  $70^{\circ}\text{C}$ , og mest gunstig er en temperatur på ca.  $25^{\circ}\text{C}$ .

Det har vist sig, at den stereokemiske renhed af udgangsmaterialet, dvs. 7-brom- $\Delta^5$ -steroidet, er af betydning ved den selektive dehydrobromering. Rent krystal-  
25 linsk 7 $\alpha$ -brom- $\Delta^5$ -steroid giver det bedste udbytte af ren  $\Delta^{5,7}$ -dien-isomer, og i dette tilfælde kan der opnås et udbytte på 100% med en kvantitativ omdannelse. Ved den ovennævnte allyliske bromering af  $\Delta^5$ -steroider opnås  
30 der tekniske 7-brom- $\Delta^5$ -steroider, der for en betydelig dels vedkommende, f.eks. for 40 til 50%'s vedkommende, består af  $\beta$ -epimere. I denne blanding kan C7-epimerene skelnes fra hinanden ved NMR-spektroskopi eller ved hjælp af deres respektive 7 $\alpha$ - og 7 $\beta$ -phenylsulfider som beskrevet i den ovennævnte artikel af Confalone et al. Det er  
35 kendt fra den samme artikel af Confalone et al., at indholdet af 7 $\alpha$ -epimer i C7-epimer-blandingen kan forøges ved at bringe blandingen til at ækvilibrere under til

dette formål egnede betingelser, f.eks. ved hjælp af et  
overskud af lithiumbromid. Det har imidlertid nu vist  
sig, at den ønskede epimerisering også finder sted alle-  
rede i nærværelse af en betydelig mindre mængde af bro-  
5 mid-ioner, f.eks. i form af et alkalimetald bromid, jord-  
alkalimetald bromid eller ammoniumbromid, fortrinsvis  
et tetraalkylammoniumbromid. Under til dette formål eg-  
nede omstændigheder, nemlig en reaktionstemperatur på  
fortrinsvis ca. 0-30°C og i et aprotisk opløsningsmid-  
10 del, fortrinsvis det samme opløsningsmiddel, i hvilket  
dehydrobromeringen udføres, opnås der en blanding, hvori  
 $\alpha$ -epimeren er til stede i en mængde på mindst 85%, inden  
for nogle få timer ud fra en teknisk blanding af 7 $\alpha$ - og  
7 $\beta$ -epimere i nærværelse af 0,1 til 5 mol-%, fortrinsvis  
15 ca. 1 mol-% bromid, beregnet på blandingen af epimere.  
Når denne blanding anvendes som udgangsmaterialet ved  
dehydrobromeringsreaktionen, dannes det ønskede  $\Delta^{5,7}$ -  
steroid med god selektivitet. Om ønsket kan 7 $\alpha$ -epimeren  
isoleres ren og i krystallinsk tilstand ved krystallisa-  
20 tion af et passende organisk opløsningsmiddel, fortrins-  
vis af acetone. Ved opbevaring i et opløsningsmiddel,  
f.eks. tetrahydrofuran, begynder den således opnåede re-  
ne 7 $\alpha$ -epimer at epimerisere, hvorved der under ligevægts-  
betingelserne er ca. 8%  $\beta$ -epimer til stede.  
25 Opfindelsen belyses nærmere ved hjælp af de efter-  
følgende eksempler.

#### Eksempel 1

(a) Fremstilling af rent 7 $\alpha$ -bromcholesterol-acetat.

16,3 g dibromdimethylhydantoin sættes til en op-  
30 løsnings af 42,8 g kolesterol-acetat i 300 ml petroleum-  
ether (40-60°C). Reaktionsblandingen tilbagesvales i en  
time under grundig omrøring. Efter afkøling frafiltreres  
det faste stof (dimethylhydantoin), og opløsnings-  
midlet afdestilleres fra filtratet under formindsket  
35 tryk. Til fjernelse af de sidste spor af opløsningsmid-  
del tilsættes der 100 ml acetone, hvorefter opløsningen  
igen inddampes under formindsket tryk. Remanensen om-

krystalliseredes fra 50 ml acetone, og  $\alpha$ -epimeren udkry-  
stalliserede ved 0°C. Efter tre omkrystallisationer med  
acetone opnåedes der 12,6 g rent 7 $\alpha$ -bromcholesterol-ace-  
tat med et smeltepunkt på 113,9-115,6°C. Ifølge bromind-  
5 holdet og NMR-spektret var stoffet 100% rent.

(b) Fremstilling af 7-dehydro-cholesterol-acetat.

507,6 mg af det under (a) opnåede rene 7 $\alpha$ -brom-  
cholesterol-acetat opløstes i 5 ml vandfrit tetrahydro-  
furan. Til denne opløsning sattes der ved 25°C en opløs-  
10 ning af 1,0 g tetrabutylammoniumchlorid, som pr. mol in-  
deholdt 1 mol krystalvand, i 5 ml vandfrit tetrahydro-  
furan og derpå, efter omrøring ved 20-25°C i 60 minutter,  
10 ml petroleumsether (40-60°C). Det 1 mol krystalvand  
indeholdende tetrabutylammoniumfluorid opnåedes ved fry-  
15 setørring af en 10%'s opløsning i vand. Efter vaskning  
af reaktionsblandingen tre gange med 10 ml vand inddam-  
pedes det organiske lag til tørhed. Der opnåedes 426 mg  
(100%) tørt stof med et indhold af 7-dehydrocholesterol-  
acetat på 100% (UV). Slutproduktet kunne omkrystallise-  
20 res fra ethanol, hvori der opnåedes 400 mg hvidt krystal-  
linsk materiale med et smeltepunkt på 128-129°C. Det kry-  
stallinske slutprodukt var 100% rent  $\Delta^{5,7}$ -cholestadienol-  
acetat både ifølge UV-absorptionsspektret og ifølge NMR-  
spektret.

25 På en tilsvarende måde, hvor der om ønsket tilsat-  
tes 250 mg s-collidin som syrebinder, udførtes de i ne-  
denstående tabel skematisk anførte forsøg til opnåelse  
af 7-dehydrocholesterol-acetat. Det anvendte fluorid tør-  
redes imidlertid i vakuum, med mindre andet er angivet  
30 i tabellen. I denne tabel betyder Bu<sub>4</sub>NF, Et<sub>4</sub>NF, THF og  
DMF henholdsvis tetrabutylammoniumfluorid, tetraethylam-  
moniumfluorid, tetrahydrofuran og dimethylformamid.

Tabel

Fluorid	Opløsnings- middel	Reaktion		Omdan- nelse	Udbytte		Bemærk- ninger
		tid (timer)	temp. (°C)		%Δ <sub>5,7</sub>	%Δ <sub>4,6</sub>	
KF	THF	72	70	96	80	16	
CsF	THF	16	70	100	64	13	
LiF	THF	90	70	90	73	17	
Et <sub>4</sub> NF·2H <sub>2</sub> O	THF	16	70	100	73	-	
Bu <sub>4</sub> NF·2H <sub>2</sub> O	THF	0,3	70	100	90	-	
Bu <sub>4</sub> NF·H <sub>2</sub> O	THF	0,3	70	100	100	-	*
Bu <sub>4</sub> NF·H <sub>2</sub> O	DMF	2	25	100	96	-	*
Bu <sub>4</sub> NF·H <sub>2</sub> O	toluen	1,5	25	100	97	-	*
Bu <sub>4</sub> NF·H <sub>2</sub> O	acetone	3,5	25	100	66	2	*
Bu <sub>4</sub> NF·2H <sub>2</sub> O	THF/hexan	16	25	100	82	-	**
Bu <sub>4</sub> NF·3H <sub>2</sub> O	THF/hexan	3	70	100	67	-	**
Bu <sub>4</sub> NF/silicagel	THF	1	70	100	78	2	
F <sup>-</sup> -harpiks	THF	40	70	92	53	6	***

Bemærkninger:

\* frysetørret fluorid

\*\* THF/hexan i et volumenforhold på 1:1

\*\*\* F<sup>-</sup>-harpiksen er Amberlyst® A-26F

## Eksempel 2

Fremstilling af 7-dehydrocholesterol-acetat ud fra cholesterol-acetat af teknisk kvalitet.

En blanding af 2,14 g cholesterol-acetat, teknisk 5 kvalitet, med et indhold af 96,2% og 0,81 g dibrom-dimethylhydantoin i 75 ml petroleumsether (40-60°C) tilbagesvales i en nitrogenatmosfære i 1 time under omrøring. Efter afkøling og filtrering af reaktionsblandingen afdestilleredes opløsningsmidlet fra det opnåede filtrat 10 under formindsket tryk ved en temperatur under 25°C, og remanensen opløstes derefter i 20 ml tetrahydrofuran. Der sættes en mængde på 13 mg tetrabutylammoniumbromid til denne opløsning, hvorefter reaktionsblandingen omrøres ved 20°C i 50 minutter.

15 Derpå tilsættes der en mængde på 4,9 g frysetørret tetrabutylammoniumfluorid, som pr. mol indeholdt 1 mol krystalvand, opløst i 25 ml tetrahydrofuran. Den opnåede reaktionsblanding omrørtes ved 10-25°C i 60 minutter og blev derefter taget op i 50 ml petroleumsether 20 (40-60°C). Den opnåede opløsning vaskedes tre gange med 50 ml vand. Efter inddampning af den organiske fase til tørhed chromatograferedes remanensen over 150 g silica-gel med dichlormethan som eluent. De fraktioner, der indeholdt hovedkomponenterne, hældtes sammen og inddampes 25 des til tørhed. Der opnåedes 1,5 g rå 7-dehydrocholesterol-acetat. Ved én krystallisation fra ethanol opnåedes der 1,26 g af et hvidt krystallinsk slutprodukt med et indhold på 100% (UV og NMR) og et smeltepunkt på 128-129°C, hvilket udgør et udbytte på 61%.

30 På tilsvarende måde opnåedes  $\Delta^{5,7}$ -cholestadienolbenzoat ud fra cholesterol-benzoat, teknisk kvalitet, i en renhed på 90% og i et udbytte på 67%.

## Eksempel 3

Fremstilling af 25-hydroxy-7-dehydrocholesterol-acetat.

35 En blanding af 4,44 g 25-hydroxycholesterol-acetat med en renhed på 97% og 3,56 g dibrom-dimethylhydantoin i 45 ml cyclohexan tilbagesvales i 45 minutter i

en nitrogenatmosfære. Efter afkøling og filtrering af reaktionsblandingen afdestilleredes opløsningsmidlet fra det opnåede filtrat under formindsket tryk ved en temperatur under 25°C, og remanensen opløstes derefter i 45 ml tetrahydrofuran. Der sattes 32,2 mg tetrabutylammoniumbromid til denne opløsning, hvorefter reaktionsblandingen omrørtes ved 20°C i 50 minutter. Derpå tilsattes der en opløsning af 9,8 g frysetørret tetrabutylammoniumfluorid, der pr. mol indeholdt 1 mol krystalvand, i 41 ml tetrahydrofuran.

Reaktionsblandingen omrørtes ved 20-25°C i 60 minutter og blev derefter taget op i 70 ml af en opløsningsmiddelblanding af dichlormethan og hexan i et volumenforhold på 2:3. Den opnåede opløsning vaskedes tre gange med 50 ml vand. Efter inddampning af den organiske fase til tørhed opløstes remanensen i 40 ml ethylacetat. Under omhyggelig omrøring ved -25°C i 3 timer udkrystalliserede det ønskede produkt som et hvidt krystallinsk stof med et smeltepunkt på 137-139,5°C, udbytte 2,78 g (63,5%). Ifølge UV-spektret var renheden 98,3%.

#### Eksempel 4

Fremstilling af pregna-5,7-dien-3,20-dion-diethylenketal.

En blanding af 4,02 g progesterondiketal, 5,75 ml dichlormethan, 0,3 ml s-collidin og 65 ml n-hexan opvarmedes til kogning under omrøring. Til denne blanding sattes derefter 1,61 g dibrom-dimethylhydantoin i 2,9 ml dichlormethan i løbet af 10 minutter, hvorefter reaktionsblandingen omrørtes i endnu 2 minutter. Efter hurtig afkøling til 25°C sattes der 23 ml dichlormethan til reaktionsblandingen. Efter filtrering afdestilleredes opløsningsmidlet fra det opnåede filtrat under formindsket tryk. Remanensen opløstes derpå i 50 ml tetrahydrofuran.

Til denne opløsning sattes 40 mg lithiumbromid, hvorefter reaktionsblandingen omrørtes ved 20°C i 75 minutter. Derpå tilsattes der en opløsning af 9,8 g frysetørret tetrabutylammoniumfluorid, som pr. mol indeholdt 1 mol krystalvand, i 40 ml tetrahydrofuran. Reaktionsblan-

dingen omrørtes ved 20-25°C i 120 minutter og hældtes derefter ud i 50 ml dichlormethan. Den opnåede opløsning vaskedes to gange med 50 ml vand. Efter inddampning af den organiske fase til tørhed behandlede remanensen med 10 5 ml kogende acetone. Den ønskede pregna-5,7-dien-3,20-dion-diethylenketal opnåedes som et lysegult krystallinsk stof i et udbytte på 3,02 g. Ifølge UV-spektret var renheden 90%, således at udbyttet var 67,5%. Stoffet kunne opnås rent (UV) ved en omkrystallisation af 9 ml toluen, 10 smp. 185-187°C.

## Eksempel 5

Fremstilling af cholesta-5,7-dien-3 $\beta$ ,24R,25-triol-3-benzoat,24-acetat.

3,2 g dibromdimethylhydantoin sættes til en op- 15 løsnings af 10,4 g cholest-5-en-3 $\beta$ ,24R,25-triol-3-benzoat,24-acetat i 20 ml methylenchlorid og 85 ml cyclohexan. Blandingen tilbagesvales derefter i 1 time (50°C) i en nitrogenatmosfære. Efter afkøling af reaktionsblandingen til 0°C tilsættes der 28 ml 0,5 N NaOH-opløsning under 20 omrøring. Efter adskillelse af lagene vaskedes det organiske lag med vand til neutralitet og tørredes over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Efter afdampning af opløsningsmidlet blev remanensen taget op i 90 ml vandfrit tetrahydrofuran. Efter til- 25 sætning af 67 mg tetrabutylammoniumbromid omrørtes blandingen i en nitrogenatmosfære ved stuetemperatur i 1 time. Til denne reaktionsblanding sættes en opløsning af 20 g frysetørret tetrabutylammoniumfluorid i 85 ml tørt tetrahydrofuran. Efter omrøring ved stuetemperatur i 1 30 time hældtes blandingen ud i vand/is/ether. Lagene adskiltes, og det organiske lag vaskedes med vand, indtil det var neutralt. De samlede vandige lag reekstraheredes én gang med ether. De samlede organiske lag tørredes over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Efter afdampning af opløsningsmidlet chromatogra- 35 feredes remanensen (11,9 g) over 320 g silicagel og elueredes med methylenchlorid-acetone-blandinger stigende fra 0 til 5%.

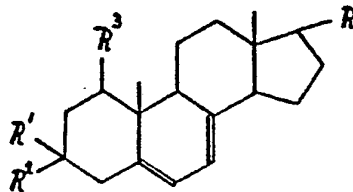
Efter sammenhældning af de ønskede fraktioner og afdampning af opløsningsmidlet opnåedes der 7,2 g cholesta-5,7-dien-3 $\beta$ ,24R,25-triol-3-benzoat,24-acetat med en renhed på 76,5%, således at udbyttet var 53%.

5

## P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til fremstilling af  $\Delta^{5,7}$ -steroider, navnlig 7-dehydrocholesterolforbindelser, med den almene formel

15



hvor R betegner et hydrogenatom, en hydroxygruppe, der eventuelt er forethret med en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkanol eller forestret med en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkancarboxylsyre, en C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-alkanoylgruppe, der eventuelt er ketaliseret med en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkanol, eller en forgrenet eller ikke-forgrenet, mættet eller umættet C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alifatisk hydrocarbylgruppe, der eventuelt er substitueret med ét eller flere fluoratomer eller én eller flere hydroxygrupper, hvilken hydroxygruppe eller -grupper eventuelt er forethret med C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkanol(er) eller forestret med C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkancarboxylsyre(r), og R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> er ens eller forskellige og betegner hydrogenatomer eller hydroxygrupper, der eventuelt er forethret med C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkanoler eller forestret med C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkancarboxylsyrer, eller hvori R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> tilsammen danner en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkylendioxygruppe, ved dehydrobromering af tilsvarende 7-brom- $\Delta^5$ -steroider under indvirkning af en base i et organisk opløsningsmiddel, k e n d e t e g n e t ved, at der som base anvendes et fluorid.

35

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g-  
n e t ved, at der som base anvendes et alkalimetalfluo-  
rid, et jordalkalimetalfluorid eller et tetra(hydrocar-  
byl)ammoniumfluorid, hvis hydrocarbylgrupper hver omfat-  
5 ter fra 1 til 15 carbonatomer.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g-  
n e t ved, at der som base anvendes et tetraalkylammo-  
niumfluorid, hvis alkylgrupper hver omfatter fra 1 til  
6 carbonatomer, fortrinsvis tetrabutylammoniumfluorid.

10 4. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af de fore-  
gående krav, k e n d e t e g n e t ved, at der som base  
anvendes et fluorid, der indeholder mindre end 2 grammo-  
lekyle vand pr. grammo-kyle fluorid.

15 5. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af kravene  
2-4, k e n d e t e g n e t ved, at der som base anven-  
des et frysetørret tetra(hydrocarbyl)ammoniumfluorid,  
som indeholder mindre end 2 grammo-kyle vand pr. gram-  
mo-kyle fluorid.

20 6. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af de fore-  
gående krav, k e n d e t e g n e t ved, at dehydrobro-  
meringsreaktionen udføres i et aprotisk opløsningsmiddel  
ved en reaktionstemperatur på mellem  $-10^{\circ}\text{C}$  og  $120^{\circ}\text{C}$ .

25 7. Fremgangsmåde ifølge krav 6, k e n d e t e g-  
n e t ved, at dehydrobromeringsreaktionen udføres i et  
opløsningsmiddel valgt blandt tetrahydrofuran, toluen,  
dimethylformamid, acetone, en blanding af to af disse  
opløsningsmidler og en blanding af ét af disse opløs-  
ningsmidler med en alkan med fra 6 til 8 carbonatomer.

30 8. Fremgangsmåde ifølge krav 7, k e n d e t e g-  
n e t ved, at dehydrobromeringsreaktionen udføres i te-  
trahydrofuran eller i en blanding af tetrahydrofuran og  
hexan eller heptan som opløsningsmiddel.

35 9. Fremgangsmåde ifølge krav 8, k e n d e t e g-  
n e t ved, at dehydrobromeringsreaktionen udføres i te-  
trahydrofuran eller i en blanding af tetrahydrofuran og  
hexan eller heptan som opløsningsmiddel ved en reaktions-  
temperatur på mellem  $20^{\circ}\text{C}$  og  $70^{\circ}\text{C}$ , fortrinsvis ved ca.  
 $25^{\circ}\text{C}$ .

10. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at det til dehydrobromeringsreaktionen anvendte udgangsmateriale er et rent  $7\alpha$ -brom- $\Delta^5$ -steroid eller en blanding af  $7\alpha$ - og  
5  $7\beta$ -brom- $\Delta^5$ -steroid, hvori  $\alpha$ -epimeren er til stede i en mængde på mindst 85%.

11. Fremgangsmåde ifølge krav 10, k e n d e t e g n e t ved, at det til dehydrobromeringsreaktionen anvendte udgangsmateriale er en blanding af  $7\alpha$ - og  $7\beta$ -brom-  
10  $\Delta^5$ -steroider, som på forhånd er ækvilibreret under indvirkning af en lille mængde bromid-ioner, indtil  $\alpha$ -epimeren er til stede i blandingen i en mængde på mindst 85%.

12. Fremgangsmåde ifølge krav 11, k e n d e t e g n e t ved, at ækvilibreringen udføres ved, at man lader blandingen af epimere henstå i et aprotisk opløsningsmiddel ved en temperatur på mellem ca. 0 og  $30^{\circ}\text{C}$  i mindst 30 minutter i nærværelse af 0,1 til 5 mol-%, fortrinsvis ca. 1 mol-% bromid, beregnet på blandingen af epimere.

13. Fremgangsmåde ifølge krav 12, k e n d e t e g n e t ved, at ækvilibreringen udføres ved, at man lader blandingen af epimere henstå ved en temperatur på mellem ca. 0 og  $30^{\circ}\text{C}$  i nærværelse af en lille mængde af et alkalimetallbromid, et jordalkalimetallbromid eller et ammoniumbromid, fortrinsvis et tetraalkylammoniumbromid, i et  
25 opløsningsmiddel valgt blandt tetrahydrofuran, toluen, dimethylformamid, acetone, en blanding af to af disse opløsningsmidler og en blanding af ét af disse opløsningsmidler med en alkan med fra 6 til 8 carbonatomer.

30

35