



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 242 409 A1

4(51) C 07 J 9/00
C 07 J 7/00

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

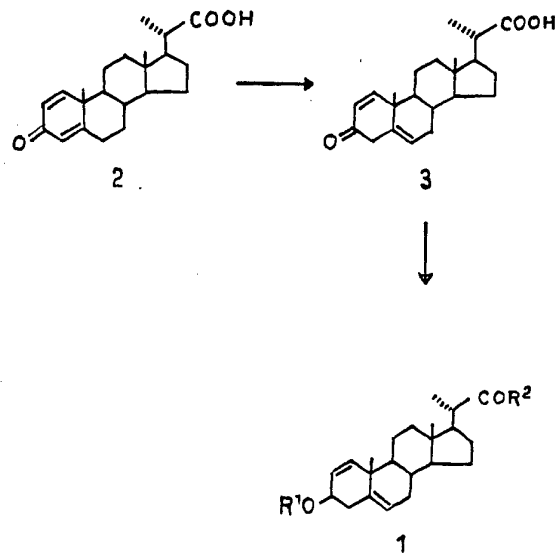
(21) WP C 07 J / 245 686 8 (22) 08.12.82 (44) 28.01.87

(71) VEB JENAPHARM, 6900 Jena, Otto-Schott-Straße 13, DD

(72) Schönecker, Bruno, Dr. sc. Dipl.-Chem.; Droescher, Peter, Dipl.-Chem.; Müller, Christine, Dipl.-Chem.;
Hauschild, Ulrich, Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von (20S)-20-Methyl-1,5-pregnadien-21-säuren und deren Derivaten

(57) Die Erfindung hat das Ziel, (20S)-20-Methyl-1,5-pregnadien-21-säuren und deren Derivate der allgemeinen Formel 1, R^1 : H, leicht spaltbare Ethergruppen; Si R_3^3 (R^3 = Alkyl); Acyl R^2 : OH, OR^4 (R^4 = Alkyl), Cl, Br darstellen, ökonomisch günstig herzustellen. Die Titelverbindungen sind Zwischenprodukte für wichtige Wirkstoffe wie Vitamin-D₃-Derivate, Ecdysonanaloga und Brassinolide. Das Wesen der Erfindung beruht darauf, daß die mikrobiell gut zugängliche (20S)-20-Methyl-1,4-pregnadien-3-on-21-säure der Formel 2 unter basischen Bedingungen zur 1,5-Pregnadien-Verbindung der Formel 3 isomerisiert wird ohne daß Epimerisierung am C 20 eintritt. Reduktion mit komplexen Metallhydriden ergibt die entsprechenden 3 β -Hydroxy-1,5-pregnadien-21-säuren der allgemeinen Formel 1, deren Hydroxy- und Carboxylfunktion nach an sich bekannten chemischen Methoden umgewandelt werden kann. Formeln



Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von (20S)-20-Methyl-1,5-pregnadien-21-säuren und deren Derivaten der allgemeinen Formel 1, in der
 R^1 : H, leicht spaltbare Ethergruppen; Si R_3^3 (R^3 = Alkyl); Acyl
 R^2 : OH, OR⁴ (R^4 = Alkyl), Cl, Br
darstellen, **dadurch gekennzeichnet**, daß man (20S)-20-Methyl-1,4-pregnadien-3-on-21-säure der Formel 2 mit basischen Reagenzien in dipolaren aprotischen Lösungsmitteln zu (20S)-20-Methyl-1,5-pregnadien-3-on-21-säure der Formel 3 isomerisiert, diese mit komplexen Metallhydriden in Lösungsmitteln zu (20S)-20-Methyl-3 β -hydroxy-1,5-pregnadien-21-säure der allgemeinen Formel 1 reduziert und letztere in 3 Stellung nach an sich bekannten chemischen Methoden acyliert, katalysiert oder silyliert und/oder die 21-Säuregruppe in eine Ester-, Säurechlorid- oder Säurebromidgruppierung überführt.
2. Verfahren zur Herstellung von (20S)-20-Methyl-1,5-pregnadien-21-säuren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als basisches Reagenz vorzugsweise Kalium-tert.-butanolat und als dipolares, aprotisches Lösungsmittel Dimethylsulfoxid verwendet.
3. Verfahren zur Herstellung von (20S)-20-Methyl-1,5-pregnadien-21-säuren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als komplexe Metallhydride vorzugsweise Natriumborhydrid Calciumborhydrid oder Lithium-tri-tert.-butoxyaluminiumhydrid einsetzt.
4. Verfahren zur Herstellung von (20S)-20-Methyl-1,5-pregnadien-21-säuren nach den Punkten 1 und 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Lösungsmittel für Natrium- und Calciumborhydrid niedere Alkohole und für Lithium-tri-tert.-butoxyaluminiumhydrid Ether verwendet.

Hierzu 1 Seite Zeichnungen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von (20S)-20-Methyl-1,5-pregnadien-21-säuren und deren Derivaten der allgemeinen Formel 1 (Formelschema), in der

R^1 = H, leicht spaltbare Ethergruppe, Si R_3^3 (R^3 = Alkyl), Acyl

R^2 = OH, OR⁴ (R^4 = Alkyl), Cl, Br darstellen.

Die Verbindungen sind von besonderem Interesse für die pharmazeutische Industrie, da aus ihnen durch Seitenkettenaufbau und durch Variation in den Ringen A und B wichtige Wirkstoffe wie Vitamin-D-Derivate, Ecdysonanaloge und Brassinolide zugänglich sind.

Charakteristik der bekannten technischen Lösung

Die Verbindung der allgemeinen Formel 1 sind neu und bisher in der chemischen Literatur und in Patenten nicht beschrieben.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Ausarbeitung einer ökonomisch günstigen Synthese von neuen 1,5-Pregnadienen mit einer 21-Säuregruppierung, ausgehend von gut zugänglichen Steroidverbindungen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein technisch einfaches Verfahren zur Überführung von gut zugänglichen Steroiden in 1,5-ungesättigte Pregnadiene der allgemeinen Formel 1 (Formelschema) anzugeben.

Erfindungsgemäß werden (20S)-20-Methyl-1,5-pregnadien-21-säuren und deren Derivate der allgemeinen Formel 1, in der
 R^1 = H, leicht spaltbare Ethergruppen Si R_3^3 (R^3 = Alkyl), Acyl
 R^2 = OH, OR⁴ (R^4 = Alkyl), Cl, Br

darstellen, dadurch hergestellt, daß man die durch mikrobiellen Abbau von Sterolen gut zusätzliche (20S)-20-Methyl-1,4-pregnadien-3-on-21-säure der Formel 2 mit basischen Reagenzien in dipolaren aprotischen Lösungsmitteln zu (20S)-20-Methyl-1,5-pregnadien-3-on-21-säure der Formel 3 isomerisiert, diese mit komplexen Metallhydriden in Lösungsmitteln zu (20S)-20-Methyl-3 β -hydroxy-1,5-pregnadien-21-säure der allgemeinen Formel 1 reduziert und letztere gegebenenfalls in 3-Stellung nach an sich bekannten chemischen Methoden acyliert, katalysiert oder silyliert und/oder die 21-Säuregruppe in eine Ester-, Säurechlorid- oder Säurebromidgruppierung überführt.

Bei der Isomerisierung verwendet man als basisches Reagenz vorzugsweise Kalium-tert.-butanolat und als dipolares, aprotisches Lösungsmittel Dimethylsulfoxid. Überraschenderweise verläuft diese Reaktion ohne Epimerisierung am Kohlenstoffatom 20, so daß die 1,5-Pregnadien-3-on-21-säure der Formel 3 in sehr guten Ausbeuten erhalten werden kann.

Bei der Reduktion der Verbindung der Formel 3 verwendet man als komplexe Metallhydride vorzugsweise Natriumborhydrid, Calciumborhydrid oder Lithium-tri-tert.-butoxyaluminiumhydrid und setzt bei den ersteren komplexen Metallhydriden als Lösungsmittel niedere Alkohole und bei Lithium-tri-tert.-butoxyaluminiumhydrid Ether ein. Die Reaktion wird vorzugsweise unterhalb Raumtemperatur durchgeführt. Die Reaktionsprodukte entstehen in guten Ausbeuten. Erforderlichenfalls kann die β -Hydroxygruppe geschützt werden durch Acylierung mit z. B. Acetanhydrid/Pyridin, durch Ketalbildung mit z. B. Dihydropyran oder durch Silylierung mit z. B. Trimethylsilylchlorid/Pyridin.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

(20S)-20-Methyl-1,5-pregnadien-3-on-21-säure (3)

Zu einer Lösung von 0,6 g (20S)-20-Methyl-1,4-pregnadien-3-on-21-säure der Formel 2 in 12 ml abs. Dimethylsulfoxid werden unter Schutzgas und Rühren 1,0 g Kalium-tert.-butanolat zugegeben. Nach 20 Min. wird die Reaktionslösung in Eiswasser, das mit Ammoniumchlorid und Kohlendioxid gesättigt ist, gegossen und das Gemisch mit verdünnter Salzsäure auf pH = 6 eingestellt. Danach wird das gleiche Volumen kohlendioxidgesättigtes Wasser zugesetzt und mit Benzol/Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt.

Ausbeute: 0,59 g der Verbindung 3, Fp. 185 bis 195°C (Zers.).

$[\alpha]_D^{20} +39^\circ\text{C}$ (CHCl_3 , c = 1). Umkristallisieren aus Methanol ergibt ein analysenreines Produkt.

Fp. 190 bis 201°C (Zers.) $[\alpha]_D^{20} +41^\circ\text{C}$

Beispiel 2

(20S)-20-Methyl-3 β -hydroxy-1,5-pregnadien-21-säure

Zu einer Suspension von (20S)-20-Methyl-1,5-pregnadien-3-on-21-säure (Rohprodukt) der vorgenannten Verbindung 3 in 85 ml abs. Ethanol werden bei -30°C unter Schutzgas im Verlaufe von 30 Minuten 48 ml einer ethanolischen Calciumborhydridlösung (dargestellt aus 416 mg Natriumborhydrid und 688 mg wasserfreiem Calciumchlorid) zugetropft. Nach insgesamt 90 Minuten werden 35 ml Aceton und nach weiteren 30 Minuten 35 ml Wasser zugegeben. Die Lösung wird mit Salzsäure angesäuert, mit Wasser versetzt und im Vakuum eingeeengt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 0,86 g Fp. 230 bis 240°C

$[\alpha]_D^{20} -17^\circ\text{C}$ (Ethanol, c = 0,5). Umkristallisieren aus Ethanol ergibt ein analysenreines Produkt, Fp. 247 bis 253°C.

$[\alpha]_D^{20} -17^\circ\text{C}$.

Beispiel 3

(20S)-20-Methyl-3 β -acetoxy-1,5-pregnadien-21-säure

0,4 g (20S)-20-Methyl-3 β -hydroxy-1,5-pregnadien-21-säure, der Verbindung 1, in der $\text{R}^1 = \text{H}$ und $\text{R}^2 = \text{OH}$ sind, 1,8 ml abs. Pyridin und 0,24 ml Acetanhydrid werden 14 Stunden bei $+15^\circ\text{C}$ gehalten. Danach wird bei 0°C unter Rühren in ein Gemisch von 100 ml Wasser und 2,5 ml konz. Salzsäure gegossen. Nach einstündigem Rühren wird das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 0,41 g der Verbindung 1, in der R^1 Acetyl und R^2 OH darstellen. Fp. 170 bis 180°C.

$[\alpha]_D^{20} -12^\circ\text{C}$ (CHCl_3 ; c = 1)

Durch präparative Schichtchromatographie wird ein analysenreines Produkt erhalten. Fp. 190 bis 195°C

$[\alpha]_D^{20} -11^\circ\text{C}$

Beispiel 4

(20S)-20-Methyl-3 β -acetoxy-1,5-pregnadien-21-säurechlorid

0,36 g (20S)-20-Methyl-3 β -acetoxy-1,5-pregnadien-21-säure der Verbindung 1, in der $\text{R}^1 = \text{Ac}$ und $\text{R}^2 = \text{OH}$ darstellen, werden in 7,2 ml abs. Tetrahydrofuran und 0,02 ml Pyridin bei -40°C mit 0,33 ml Thionylchlorid versetzt. Nach 30 Minuten läßt man auf Raumtemperatur kommen, engt im Vakuum bis zur Trockne ein und kristallisiert aus Hexan/Ether um. Man erhält Verbindung 1, in der R^1 Acetyl und R^2 Cl darstellen. Fp. 128 bis 132°C. $[\alpha]_D^{20} +6^\circ\text{C}$ (Dioxan, c = 1).

