



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 J 1/00
C 07 J 5/00
C 07 J 7/00
C 07 J 9/00

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

641 815

⑳① Gesuchsnummer: 7870/79

⑳② Anmeldungsdatum: 30.08.1979

⑳③ Priorität(en): 17.11.1978 LU 80545

⑳④ Patent erteilt: 15.03.1984

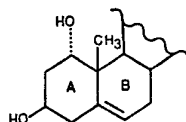
⑳⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.03.1984

⑳⑦ Inhaber:
F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,
Basel

⑳⑦ Erfinder:
Dr. Andor Fürst, Basel
Dr. Ludwig Labler, Allschwil
Dr. Werner Meier, Bottmingen

⑤④ Verfahren zur Herstellung von 1 α ,3 β -Dihydroxy-Delta(5)-steroiden.

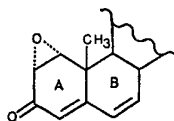
⑤⑦ Ein neues Verfahren zur Herstellung von bei der Herstellung von Derivaten des Cholecalciferols verwendbaren 1 α ,3 β -Dihydroxy- Δ^5 -steroiden der Teilformel



I

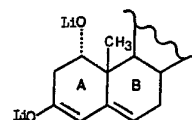
wird beschrieben.

Es besteht darin, dass man in einer ersten Stufe ein Steroid der Teilformel



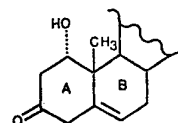
II

in einem Lösungsmittel mit der stöchiometrischen Menge oder einem geringfügigen Überschuss Lithium in flüssigem Ammoniak in Abwesenheit eines Protonendonators zu einem Steroid der Teilformel



III

reduziert, gegebenenfalls unverbrauchtes Reduktionsmittel mit einem nicht protonierenden Mittel vernichtet und das Steroid der Teilformel III mit einer zur zugegebenen Menge Lithium äquivalenten Menge eines Protonendonators zu einem Steroid der Teilformel



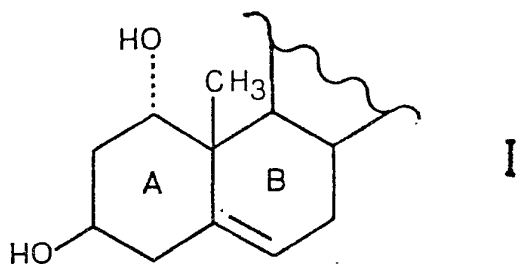
IV

umsetzt und in einer zweiten Stufe das Steroid der Teilformel IV durch mehrmalige alternierende Zugabe eines Protonendonators, jeweils gefolgt von der zur Menge des Protonendonators äquivalenten Menge Lithium zum Steroid der Teilformel I reduziert.

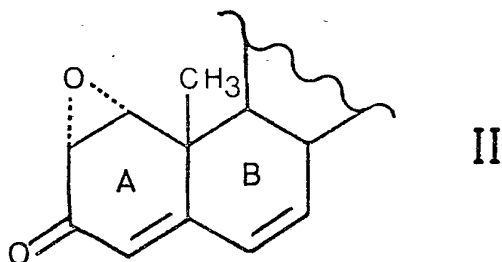
Die erhaltenen Verbindungen sind zum Teil neu.

PATENTANSPRÜCHE

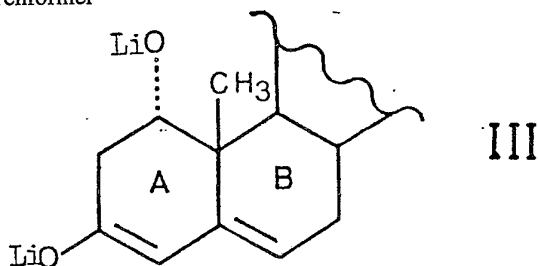
1. Verfahren zur Herstellung von $1\alpha,3\beta$ -Dihydroxy- Δ^5 -steroiden der Teilformel



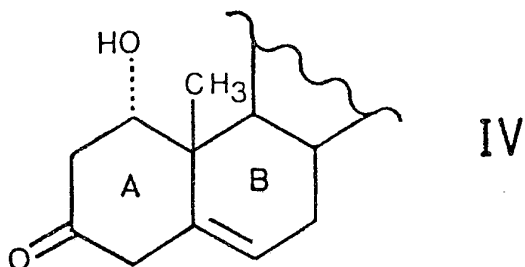
dadurch gekennzeichnet, dass man in einer ersten Stufe ein Steroid der Teilformel



in einem Lösungsmittel mit der stöchiometrischen Menge oder einem geringfügigen Überschuss Lithium in flüssigem Ammoniak in Abwesenheit eines Protonendonators zu einem Steroid der Teilformel



reduziert, gegebenenfalls anwesendes unverbrauchtes Reduktionsmittel mit einem nicht protonierenden Mittel vernichtet und das Steroid der Teilformel III mit einer zur zugegebenen Menge Lithium äquivalenten Menge eines Protonendonators zu einem Steroid der Teilformel



umsetzt und in einer zweiten Stufe das Steroid der Teilformel IV durch mehrmalige alternierende Zugabe eines Protonendonators, jeweils gefolgt von der zur Menge des Protonendonators äquivalenten Menge Lithium zum Steroid der Teilformel I reduziert.

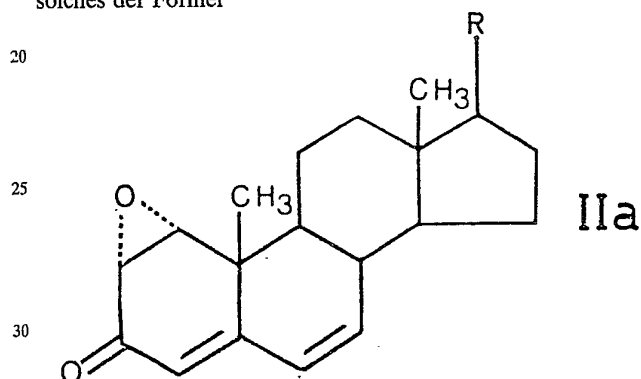
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Lösung des Steroids der Teilformel II in absolutem Diäthyläther mit Lithium in flüssigem Ammoniak reduziert und unverbrauchtes Reduktionsmittel mit Isopren vernichtet.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man es in einer Argonatmosphäre, bei einer Temperatur zwischen -30 und -55°C , vorzugsweise zwischen -31 und -33°C , durchführt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass man in der ersten Stufe 4 bis 7 Äquivalente, vorzugsweise 4,5 bis 5 Äquivalente Lithium bzw. Protonendonator verwendet und in der zweiten Stufe fünfmal bis dreissigmal 0,3 bis 6 Äquivalente, insgesamt 9 bis 30 Äquivalente, vorzugsweise zehn- bis zwanzigmal, insbesondere sechzehnmal ein Äquivalent Protonendonator, jeweils gefolgt von der äquivalenten Menge Lithium zugibt.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–4, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Ammoniumsalz, vorzugsweise Ammoniumchlorid, als Protonendonator verwendet.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–5, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsteroid der Teilformel II ein solches der Formel

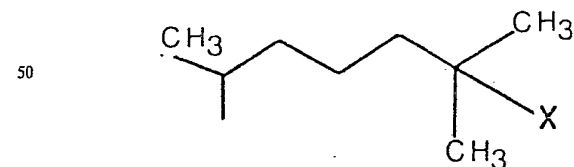


worin R eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Sauerstofffunktionen substituierte Cholesterin-Seitenkette, eine gegebenenfalls geschützte Keto- oder Acetylgruppe oder ein Rest der Formel



darstellt, worin Y Hydroxy, Hydroxymethyl oder leicht spaltbares veräthertes Hydroxy oder Hydroxymethyl ist, verwendet.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass R ein Rest der Formel



ist, worin X Wasserstoff, Hydroxy oder leicht spaltbares veräthertes Hydroxy ist.

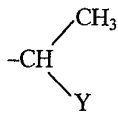
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass man $1\alpha,2\alpha$ -Epoxy-cholesta-4,6-dien-3-on als Ausgangsteroid verwendet.

9. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass man $1\alpha,2\alpha$ -Epoxy-25-hydroxy-cholesta-4,6-dien-3-on als Ausgangsteroid verwendet.

10. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass X leicht spaltbares veräthertes Hydroxy ist.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man $1\alpha,2\alpha$ -Epoxy-25-tetrahydropyranyloxy-cholesta-4,6-dien-3-on oder 25-(1-Äthoxyäthoxy)- $1\alpha,2\alpha$ -epoxy-cholesta-4,6-dien-3-on als Ausgangsteroid verwendet.

12. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Steroid der Formel IIa, worin R ein Rest der Formel

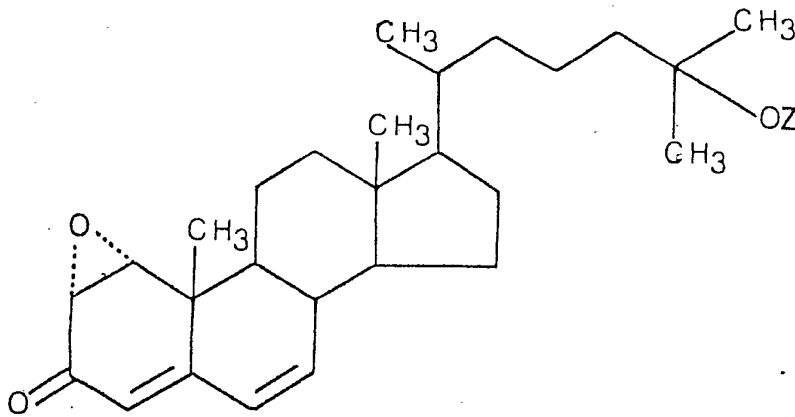


ist, und Y Hydroxymethyl oder leicht spaltbares veräthertes

Hydroxymethyl ist, als Ausgangsmaterial verwendet.

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass man (20S)-1 α ,2 α -Epoxy-20-methyl-21-tetrahydropyranyloxy-pregna-4,6-dien-3-on, (20S)-21-(1-Äthoxyäthoxy)-1 α ,2 α -epoxy-20-methyl-pregna-4,6-dien-3-on oder (20S)-1 α ,2 α -Epoxy-21-(1-methoxy-1-methyläthoxy)-20-methyl-pregna-4,6-dien-3-on als Ausgangsteroid der Formel II verwendet.

14. 1 α ,2 α -Epoxy-cholesta-4,6-dien-3-one der Formel



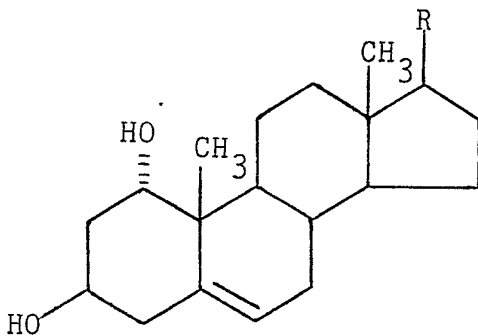
IIb

worin -OZ leicht spaltbares veräthertes Hydroxy darstellt, als Mittel zur Ausführung des Verfahrens gemäss Patentanspruch 1.

15. 1 α ,2 α -Epoxy-25-tetrahydropyranyloxy-cholesta-4,6-dien-3-on gemäss Anspruch 14.

16. 25-(1-Äthoxyäthoxy)-1 α ,2 α -epoxy-cholesta-4,6-dien-3-on ³⁰ gemäss Anspruch 14.

17. Verbindungen der Formel Ia

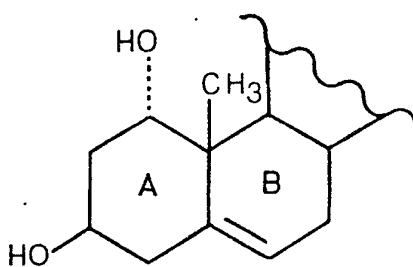


worin R eine Cholesterin-Seitenkette mit einem leicht spaltbaren verätherten Hydroxyrest in 25-Stellung darstellt.

18. 1 α ,3 β -Dihydroxy-25-tetrahydropyranyloxy-cholest-5-en gemäss Anspruch 17.

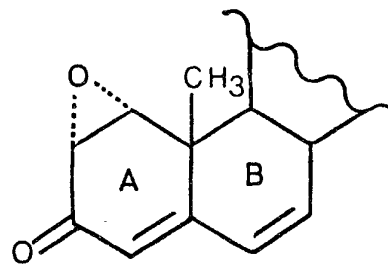
19. 25-(1-Äthoxyäthoxy)-1 α ,3 β -dihydroxy-cholest-5-en gemäss Anspruch 17.

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 1 α ,3 β -Dihydroxy- Δ^5 -steroiden der Teilformel



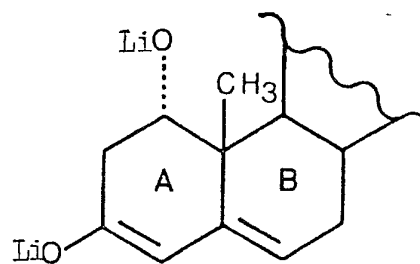
I

welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man in einer ersten Stufe ein Steroid der Teilformel



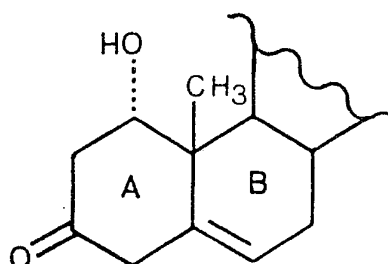
II

in einem Lösungsmittel mit der stöchiometrischen Menge oder ⁴⁰ einem geringfügigen Überschuss Lithium in flüssigem Ammoniak, in Abwesenheit eines Protonendonators, zu einem Steroid der Teilformel



III

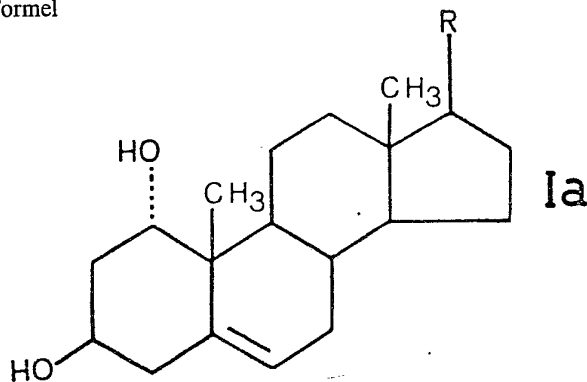
reduziert, gegebenenfalls anwesendes, unverbrauchtes Reduktionsmittel mit einem nicht protonierenden Mittel vernichtet und ⁵⁵ das Steroid der Teilformel III mit einer zur zugegebenen Menge Lithium äquivalenten Menge eines Protonendonators zu einem Steroid der Teilformel



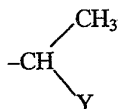
IV

umsetzt und in einer zweiten Stufe das Steroid der Teilformel IV durch mehrmalige alternierende Zugabe eines Protonendonators, jeweils gefolgt von der zur Menge des Protonendonators äquivalenten Menge Lithium zum Steroid der Teilformel I reduziert.

Die Steroide der Teilformel I, insbesondere diejenigen der Formel

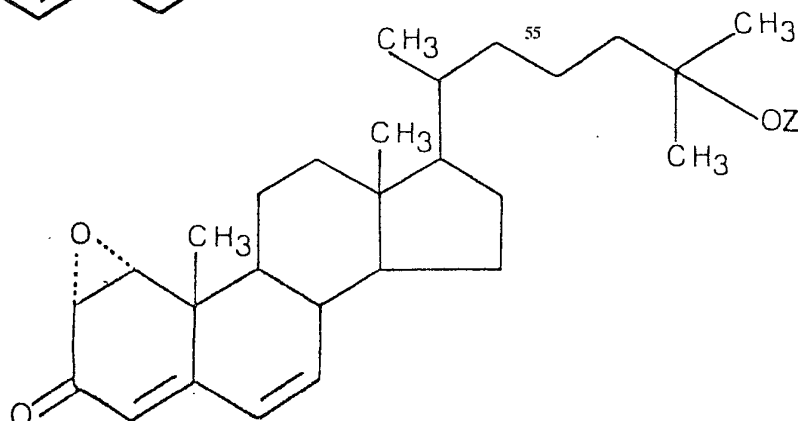
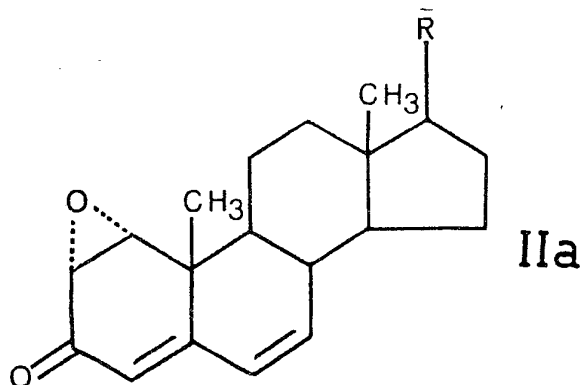


worin R eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Sauerstofffunktionen substituierte Cholesterin-Seitenkette, eine gegebenenfalls geschützte Keto- oder Acetylgruppe oder ein Rest der Formel



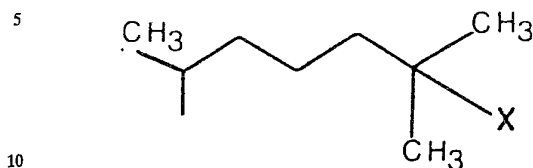
darstellt, worin Y Hydroxy, Hydroxymethyl oder leicht spaltbares veräthertes Hydroxy oder Hydroxymethyl ist, sind Zwischenprodukte für die Herstellung von Derivaten des Cholecalciferols (Vitamin D₃), z. B. von 1 α -Hydroxy- oder 1 α ,25-Dihydroxy-cholecalciferol. Die Überführung einer Verbindung der Teilformel I in diese Derivate des Cholecalciferols kann in an sich bekannter Weise, z. B. gemäss den in den Deutschen Offenlegungsschriften 2607322 und 2746107 beschriebenen Synthesewegen, durchgeführt werden.

Die den Steroiden der Formel Ia entsprechenden Ausgangsteroide der Teilformel II, nämlich diejenigen der Formel



4

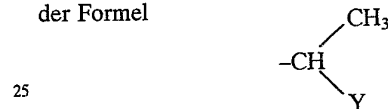
worin R obige Bedeutung hat, sind bevorzugt. Beispiele von Verbindungen der Formel IIa sind diejenigen, worin R ein Rest der Formel



ist, worin X Wasserstoff, Hydroxy oder insbesondere leicht spaltbares veräthertes Hydroxy ist, wie

- 15 1 α ,2 α -Epoxy-cholesta-4,6-dien-3-on,
1 α ,2 α -Epoxy-25-hydroxy-cholesta-4,6-dien-3-on,
1 α ,2 α -Epoxy-25-tetrahydropyranyloxy-cholesta-4,6-dien-3-on
und
1 α ,2 α -Epoxy-25-(1-äthoxyäthoxy)-cholesta-4,6-dien-3-on.

- 20 Beispiele von Verbindungen der Formel IIa, worin R ein Rest der Formel



ist, und Y obige Bedeutung hat, sind

- (20S)-1 α ,2 α -Epoxy-20-methyl-21-tetrahydropyranyloxy-
pregna-4,6-dien-3-on,
30 (20S)-1 α ,2 α -Epoxy-21-(1-äthoxyäthoxy)-20-methyl-pregna-4,6-dien-3-on,
(20S)-1 α ,2 α -Epoxy-21-hydroxy-20-methyl-pregna-4,6-dien-3-on,
35 (20S)-1 α ,2 α -Epoxy-21-(1-methoxy-1-methyläthoxy)-20-methyl-pregna-4,6-dien-3-on,
(20R)-1 α ,2 α -Epoxy-20-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-pregna-4,6-dien-3-on und
(20R)-1 α ,2 α -Epoxy-20-hydroxy-pregna-4,6-dien-3-on.

- 40 Beispiele von Verbindungen der Formel IIa, worin R eine gegebenenfalls geschützte Keto- oder Acetylgruppe darstellt, sind

- 45 17,17-Äthylendioxy-1 α ,2 α -epoxy-androsta-4,6-dien-3-on und
20,20-Äthylendioxy-1 α ,2 α -epoxy-pregna-4,6-dien-3-on.

Die Verbindungen der Formel Ia, worin R eine Cholesterin-Seitenkette mit einem leicht spaltbaren verätherten Hydroxyrest in 25-Stellung, z. B. 1 α ,3 β -Dihydroxy-25-tetrahydropyranyloxy-cholest-5-en und 25-(1-Äthoxyäthoxy)-1 α ,3 β -dihydroxy-cholest-5-en sind neu und als solche Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Die Verbindungen der Formel

worin -OZ leicht spaltbares veräthertes Hydroxy darstellt, sind ebenfalls neu und als Mittel zur Ausführung des beanspruchten Verfahrens ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Als Sauerstofffunktionen im Rest R der Steroide der Formel Ia oder IIa kommen z. B. Hydroxy oder leicht spaltbares veräthertes Hydroxy in Frage.

Äthergruppen, die sich leicht, d. h. ohne Veränderung an anderen Stellen des Moleküls spalten lassen, sind z. B. Gruppen der Formel $R^3O-C(R^1, R^2)-O$, worin R^1 und R^2 Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl und R^3 C_{1-6} -Alkyl oder R^1 und R^2 gemeinsam C_{3-6} -Alkylen bedeuten, wie Tetrahydropyran-2-yloxy, 1-Äthoxyäthoxy oder 1-Methoxy-1-methyläthoxy.

Eine Keto- oder Acetylgruppe R kann in geschützter, insbesondere ketalisierter Form, z. B. in Form des Äthylketals vorliegen.

Das Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Teilformel I ausgehend von einer solchen der Teilformel II wird zweckmässig in einer Argonatmosphäre, bei einer Temperatur zwischen -30 und -55°C , vorzugsweise zwischen -31 und -33°C , d. h. bei Siedetemperatur des Ammoniaks durchgeführt.

Bei der Reduktion einer Verbindung der Teilformel II zu einer solchen der Teilformel III mit Lithium in flüssigem Ammoniak ist das Ausgangsteroid der Teilformel II zweckmässig in einem Lösungsmittel, z. B. einem Äther, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Gemischen davon, vorzugsweise in absolutem Diäthyläther, gelöst. Die Reduktion eines Steroids der Teilformel II zu einem solchen der Teilformel III wird zweckmässig mit 4 bis 7 Äquivalenten, vorzugsweise mit etwas mehr als der stöchiometrischen Menge, d. h. mit 4,5 bis 5 Äquivalenten Lithium durchgeführt. Unverbrauchtes Lithium wird gegebenenfalls mit einem nicht protonierenden Mittel, wie Brombenzol oder vorzugsweise Isopren, vernichtet. Es ist wesentlich, dass die Reduktion eines Steroids der Teilformel II zu einem solchen der Teilformel III unter Ausschluss eines Protonendonators, wie Wasser, Alkohole oder Ammoniumsalze, durchgeführt wird. Das Steroid der Teilformel III wird durch Zugabe der zur Reduktion eingesetzten Menge Lithium äquivalenten Menge eines Protonendonators, vorzugsweise eines Ammoniumsalzes, insbesondere Ammoniumchlorid, in das Steroid der Teilformel IV übergeführt.

Bei der Reduktion des Steroids der Teilformel IV zu dem der Teilformel I ist zu verhindern, dass ersteres in das von Lithium in Ammoniak nicht reduzierbare Salz der Teilformel III übergeht. Dies wird erreicht, wenn der Protonendonator während des Reduktionsvorgangs stets im Überschuss vorliegt. Durch mehrmalige alternierende Zugabe von kleinen Mengen Protonendonator, jeweils gefolgt von der dazu äquivalenten Menge Lithium kann die Reduktion besonders einheitlich und ökonomisch gestaltet werden. Die Menge der einzelnen Zugaben kann 0,3 bis 6 Äquivalente, die Anzahl der Zugaben je nach Menge 5 bis 30 betragen, wobei zweckmässigerweise insgesamt 9 bis 30 Äquivalente Protonendonator bzw. Lithium verwendet werden. Die zehn- bis zwanzigmalige, insbesondere die sechszehnmahlige Zugabe von je einem Äquivalent Protonendonator bzw. Lithium gehört zu den bevorzugten Ausführungsformen.

Ausgangsäther der Teilformel II können in an sich bekannter Weise, z. B. durch Verätherung der entsprechenden Alkohole oder durch Verätherung der entsprechenden 1,4,6-Trien-3-one und anschliessende 1,2-Epoxydierung hergestellt werden. So kann man beispielsweise das zu veräthernde Steroid in einem Lösungsmittel, wie Benzol, mit einem Vinyläther, z. B. 3,4-Dihydro-2H-pyran oder Äthylvinyläther, in Gegenwart von wasserfreier p-Toluolsulfonsäure, zweckmässigerweise bei Raumtemperatur umsetzen.

Beispiel 1

Zu einer Lösung von 210 mg (4 Äquivalente) Li in 300 ml über Na getrocknetem und destilliertem NH_3 wird unter Rühren in

Ar-Atmosphäre bei -31 bis -33° eine Lösung von 3,0 g (1 Äquivalent) $1\alpha,2\alpha$ -Epoxy-cholesta-4,6-dien-3-on in 200 ml abs. Äther innert 45 min zugetropft. Dabei wird, sobald die Mischung nur noch hellblau gefärbt ist, das Zutropfen rasch unterbrochen und 52,5 mg (1 Äquivalent) Li zugegeben. Nach beendetem Zutropfen wird 15 min gerührt, dann die blaue Farbe der Lösung durch Zufügen von Isopren (0,2 ml) zum Verschwinden gebracht und unter Rühren innert 4 min portionenweise total 2,025 g (5 Äquivalente) NH_4Cl zugefügt. Die gerührte gelbliche Mischung wird unter Ar bei -31 bis -33° in gleicher Weise mit 2,312 g (5,7 Äquivalente) NH_4Cl versetzt, dann 298 mg (5,7 Äquivalente) Li zugefügt und, sobald dieses reagiert hat, das gleiche Vorgehen, d. h. Zugabe von 5,7 Äquivalenten NH_4Cl gefolgt von 5,7 Äquivalenten Li noch viermal wiederholt. Die Mischung wird mit 10 g NH_4Cl versetzt und NH_3 solange verdampft, bis die Innentemperatur 0° erreicht hat. Die Suspension wird mit 50 ml ges. NH_4Cl -Lösung versetzt und nach Verdünnen mit 200 ml Wasser mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und bei $40/11$ Torr eingeeengt. Das Rohprodukt, 3,3 g, wird an einer in Hexan-Äther 9:1 zubereiteten Säule an 60 g Kieselgel chromatographiert. Die Eluierung liefert mit 400 ml Hexan-Äther 4:1 und 1,3 l Hexan-Äther 1:1 0,55 g apolare Anteile und mit 2,5 l Äther 2,472 g (81 %) kristallines 1α -Hydroxy-cholesterin. Die Substanz schmilzt nach Umkristallisation aus Aceton bei 157 – 159° , $[\alpha]_D^{25} = -39,6^\circ$ ($c = 0,5$, CHCl_3).

Beispiel 2

Das Verfahren von Beispiel 1 wird unter Verwendung von abs. Tetrahydrofuran an Stelle von abs. Äther wiederholt. Man erhält 2,242 g (73,4 %) 1α -Hydroxy-cholesterin.

Beispiel 3

Das Verfahren von Beispiel 1 wird unter Verwendung von 150 ml NH_3 an Stelle von 300 ml NH_3 wiederholt. Man erhält 2,585 g (84,6 %) 1α -Hydroxy-cholesterin.

Beispiel 4

Zu 5 l trockenem Ammoniak werden bei -31 bis -33° unter Rühren in Ar-Atmosphäre 8,75 g (1,26 g-Ät) Lithium gegeben. Nach 10 min wird zur dunkelblauen Lösung eine Lösung von 100,0 g (0,25 Mol) $1\alpha,2\alpha$ -Epoxy-cholesta-4,6-dien-3-on in 6,0 l abs. Äther während 45 min zugetropft und anschliessend weitere 15 min gerührt. Zur noch dunkelblauen Lösung werden bis zum Farbumschlag nach hellgelb 25,5 ml Isopren getropft und dann portionenweise 67,43 g (1,26 Mol) Ammoniumchlorid zugefügt. 13,48 g (0,25 Mol) Ammoniumchlorid werden zugegeben und dann 1,75 g (0,25 g-Ät) Lithium zugefügt. Sobald sich das Lithium gelöst hat, wird dieser Vorgang, d. h. Zugabe von 0,25 Mol Ammoniumchlorid und 0,25 g-Ät Lithium, noch fünfzehnmal wiederholt, wofür noch 202,30 g (3,75 Mol) Ammoniumchlorid und 26,25 g (3,75 g-Ät) Lithium benötigt werden. Sobald sich das Lithium der letzten Zugabe gelöst hat, werden 100 g (1,87 Mol) Ammoniumchlorid zugegeben. 5 l Äther werden zum Reaktionsgemisch getropft. Durch Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird Ammoniak verdampft. Zur verbleibenden Suspension werden 6 l Wasser und dann 12 l Äther hinzugegeben. Nach Durchrühren wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige zweimal mit je 10 l Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden der Reihe nach zweimal mit je 5 l ges. NaCl-Lösung gewaschen. Der Äther- und der Essigester werden getrennt über Natriumsulfat getrocknet, konzentriert, vereinigt und vom restlichen Lösungsmittel befreit. Nach 18 h Trocknen bei Raumtemperatur unter Wasserstrahlvakuum werden 104,7 g rohes $1\alpha,3\beta$ -Dihydroxy-cholest-5-en in Form eines gelbbraunen festen Rückstandes erhalten.

104,7 g des vorstehend erhaltenen Rohproduktes werden in 1,5 l Pyridin gelöst und nach Zugabe von 1,5 l Essigsäureanhydrid und 1,44 g 4-Dimethylaminopyridin versetzt und 48 h bei Raum-

temperatur aufbewahrt. Das Reaktionsgemisch wird auf 10 kg Eis gegossen und das Produkt dreimal mit je 4 l Äther extrahiert. Die Extrakte werden mit 6 l 2n HCl, zweimal mit je 6 l Wasser, dann mit 6 l ges. Natriumbicarbonatlösung und schliesslich zweimal mit je 6 l ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden vereinigt, über Na_2SO_4 getrocknet und abgedampft. Der braune ölige Rückstand (134 g) wird an einer in Hexan-Äther 9:1 zubereiteten Säule von 2,7 kg Kieselgel chromatographiert. Durch Eluierung mit 16 l Hexan-Äther 9:1 werden vorerst 2,8 g apolare Anteile erhalten. Anschliessende Eluierung mit 23 l des gleichen Lösungsmittelgemisches liefert nach Einengen und 24 h Trocknen bei 30°/0,05 Torr 101,6 g (82,7 % bez. auf 1 α ,2 α -Epoxy-cholesta-4,6-dien-3-on) reines 1 α ,3 β -Diacetoxy-cholest-5-en vom Smp. 95–96°, $[\alpha]_D^{25} = -17,1^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

Beispiel 5

Eine durch Zugabe von 201 mg (29 mg-At, 4 Äquivalente) Li zu 290 ml NH_3 bei –33° unter Ar bereitete Lösung wird 5 min gerührt und dann während 45 min eine Lösung von 3,0 g (7,27 mMol, 1 Äquivalent) 1 α ,2 α -Epoxy-25-hydroxy-cholesta-4,6-dien-3-on in 173 ml getrocknetem THF unter Rühren in Ar-Atmosphäre zutropft. Während des Zutropfens wird, jeweils wenn die Mischung nur noch hellblau gefärbt ist, zweimal je 50 mg (7,2 mg-At, 1 Äquivalent) Li zugegeben. Nach beendetem Zutropfen wird 15 min gerührt, dann die blaue Farbe der Mischung durch Versetzen mit 2 Tropfen Isopren zum Verschwinden gebracht und unter Rühren portionenweise total 2,321 g (43,4 mMol, 6 Äquivalente) NH_4Cl zugegeben. Die gerührte orange-gelbe Mischung wird unter Ar bei –33° portionenweise mit total 2,222 g (41,5 mMol, 5,7 Äquivalente) NH_4Cl versetzt, dann 288 mg (41,5 mg-At, 5,7 Äquivalente) Li zugefügt und, sobald dieses reagiert hat, das gleiche Vorgehen, d. h. Zugabe von 5,7 Äquivalenten NH_4Cl gefolgt von 5,7 Äquivalenten Li noch viermal wiederholt. Die Mischung wird mit 9,6 g (170 mMol, 23 Äquivalente) NH_4Cl versetzt und NH_3 solange verdampft, bis die Innentemperatur 0° erreicht hat. Die Suspension wird mit 0,5 l ges. NaCl-Lösung versetzt, einmal mit 1 l Äther und dann noch zweimal mit je 2 l Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden zweimal mit je 0,5 l ges. NaCl-Lösung gewaschen, vereinigt, über Na_2SO_4 getrocknet und bei 40°/11 Torr eingeengt. Der Rückstand wird in 10 ml Benzol gelöst und an einer in Hexan-Äther 9:1 zubereiteten Säule von 30 g Kieselgel chromatographiert. Die Eluierung liefert a) mit 1,05 l Hexan-Äther 1:1 1,21 g apolare Anteile, b) mit 2,4 l Äther 1,94 g (63,7 %) kristallines 1 α ,3 β ,25-Trihydroxy-cholest-5-en und c) mit 1 l Aceton 0,2 g polare Anteile. Das unter b) erhaltene Produkt schmolz nach Umkristallisation aus Aceton bei 168–173°; $[\alpha]_D^{25} = -11^\circ$ ($c = 1,0$, CH_3OH).

Beispiel 6

Das Verfahren von Beispiel 5 wird unter Verwendung von Äther-THF 10,5:1 an Stelle von THF wiederholt. Man erhält 2,0 g (64,8 %) 1 α ,3 β ,25-Trihydroxy-cholest-5-en.

Beispiel 7

Zu 2,7 l trockenem Ammoniak werden unter Argon vorerst in 30 Portionen 1,873 g (0,27 g-At) Lithium und nach 2,5 min zur tiefblau gewordenen Lösung tropfenweise eine Lösung von 33,6 g (ca. 67,7 mMol) 1 α ,2 α -Epoxy-25-tetrahydropyranloxy-cholesta-4,6-dien-3-on in 1,6 l Äther zugegeben. Nach Zugabe von $\frac{1}{4}$ der Epoxydlösung wird das Zutropfen unterbrochen, in mehreren Portionen werden 0,467 g (0,067 g-At) Lithium zugefügt und das Zutropfen wird fortgesetzt. Nach Zugabe von 120 ml Äther wird die Reaktionslösung noch 15 min gerührt und dann werden 2 ml Isopren zutropft. Unter Rühren werden dann in Portionen von 1 g 18,04 g (0,337 Mol) Ammoniumchlorid zugefügt. In gleicher Weise werden weitere 20,672 g (0,38 Mol) Ammo-

niumchlorid und dann in 5–6 Portionen 2,681 g (0,38 g-At) Lithium zugefügt, wobei jeweils eine neue Portion erst dann zugegeben wird, wenn die vorangehende durchreagiert hat. Die Zugabe von 20,672 g Ammoniumchlorid und 2,681 g Lithium wird in der angegebenen Reihenfolge noch viermal wiederholt, wofür insgesamt 62,016 g (1,14 Mol) Ammoniumchlorid und 8,043 g (1,14 g-At) Lithium benötigt werden. Nach Beendigung der letzten Lithiumzugabe werden 50,0 g Ammoniumchlorid zugefügt. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches auf 0° werden 250 ml ges. Ammoniumchloridlösung und dann 1 l Wasser zugefügt. Nach Zugabe von 2,5 l Äther und Durchschütteln wird die wässrige Phase abgetrennt und zweimal mit je 3 l Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden zweimal mit je 500 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, diese Waschlösung mit Essigester gewaschen, die organischen Phasen vereinigt und getrocknet. Nach Einengen und Trocknen resultieren 37 g oranges Harz. Zur Reinigung wird eine Lösung des Harzes in Benzol auf Kieselgel mit Äther als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhält 22,0 g (83,8 %) 1 α ,3 β -Dihydroxy-25-tetrahydropyranloxy-cholest-5-en als weisse kristalline Masse. Die Substanz schmilzt nach Umkristallisation aus Äther bei 130–132°; $[\alpha]_D^{25} = -31,3^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

Das im obigen Verfahren verwendete 1 α ,2 α -Epoxy-25-tetrahydropyranloxy-cholesta-4,6-dien-3-on kann wie folgt hergestellt werden:

Aus einer Lösung von 0,7 g 1 α ,2 α -Epoxy-25-hydroxy-cholesta-4,6-dien-3-on in 33 ml Benzol werden 13 ml Benzol abdestilliert und der Rückstand mit 0,4 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran in 3,9 mg wasserfreier p-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach 4 h Belassen bei Raumtemperatur wird mit 50 ml Äther verdünnt, die Lösung mit 30 ml ges. NaHCO_3 -Lösung und 60 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der gelbe, ölige Rückstand liefert bei der Chromatographie an 30 g Kieselgel mit Hexan-Äther 4:1 0,79 g (93,7 %) 1 α ,2 α -Epoxy-25-tetrahydropyranloxy-cholesta-4,6-dien-3-on. Das Produkt schmilzt nach Umkristallisation aus Hexan bei 67–69°, $[\alpha]_D^{25} = +154^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

Beispiel 8

Zu 6,2 l trockenem Ammoniak werden bei –31 bis –33° unter Rühren in Ar-Atmosphäre 10,77 g (1,55 g-At) Lithium gegeben. Nach 10 min wird zur dunkelblauen Lösung eine Lösung von 154,6 g 90%igem rohem (0,31 Mol) 1 α ,2 α -Epoxy-25-tetrahydropyranloxy-cholesta-4,6-dien-3-on in 7,4 l abs. Äther getropft, mit 0,5 l abs. Äther nachgespült und anschliessend weitere 15 min gerührt. Zur noch dunkelblauen Lösung werden bis zum Farbumschlag nach orange, 23,5 ml Isopren getropft und portionenweise 82,97 g (1,55 Mol) Ammoniumchlorid zugefügt. 16,59 g (0,31 Mol) Ammoniumchlorid werden zugegeben und dann 2,15 g (0,31 g-At) Lithium zugefügt. Sobald sich das Lithium gelöst hat, wird dieser Vorgang, d. h. Zugabe von 0,31 Mol Ammoniumchlorid gefolgt von 0,31 g-At Lithium, noch fünfzehnmal wiederholt, wofür noch 248,85 g (4,65 Mol) Ammoniumchlorid und 32,25 g (4,65 g-At) Lithium benötigt werden. Sobald sich das Lithium der letzten Zugabe gelöst hat, werden 100 g (1,87 Mol) Ammoniumchlorid zugegeben. 5 l Äther werden zum Reaktionsgemisch getropft. Durch Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird Ammoniak verdampft. Zur verbleibenden Suspension werden 6 l Wasser und dann 8 l Äther gegossen. Nach Durchrühren wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 10 l Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden der Reihe nach zweimal mit je 4 l ges. NaCl-Lösung gewaschen. Der Äther- und der Essigesterextrakt werden getrennt über Natriumsulfat getrocknet, konzentriert, vereinigt und vom restlichen Lösungsmittel befreit. Nach 16 h Trocknen bei Raumtemperatur unter Wasserstrahlvakuum werden 165,5 g rohes 1 α ,3 β -Dihydroxy-25-tetrahydropyranloxy-cholest-5-en in Form eines gelbbraunen Harzes erhalten.

Das Rohprodukt wird an einer in Hexan-Äther zubereiteten Säule von 3,1 kg Kieselgel chromatographiert. Durch Eluierung mit Äther-Hexan 1:1 und Äther werden vorerst apolare Anteile entfernt. Anschliessende Eluierung mit Äther und Äther-Essigester 9:1, Einengen und 16 h Trocknen bei 0,01 Torr/25° liefern 105,6 g (75,3 %) 1 α ,3 β -Dihydroxy-25-tetrahydropyranyloxy-cholest-5-en. Anschliessende Eluierung mit Äther-Essigester 1:1 und Essigester liefert 9,8 g Rückstand, aus welchem nach saurer Hydrolyse und Kristallisation 5,6 g (4 %) 1 α ,3 β ,25-Trihydroxy-cholest-5-en vom Smp. 170–172°, [α]_D²⁵ = –11,4° (c = 0,5, CH₃OH) resultieren.

Beispiel 9

Zur Lösung von 1,453 g (0,21 g-At, 4 Äquivalente) Li in 2,1 l NH₃ wird unter Rühren in Ar-Atmosphäre bei –33° eine Lösung von 22,4 g (52 mMol, 1 Äquivalent) (20S)-1 α ,2 α -Epoxy-20-methyl-21-tetrahydropyranyloxy-pregna-4,6-dien-3-on in 1,25 l abs. Äther innert 45 min zugetropft. Dabei wird, wenn die Mischung nur noch hellblau gefärbt ist, das Zutropfen kurz unterbrochen und 0,363 g (52,3 mg-At, 1 Äquivalent) Li zugefügt. Nach beendetem Zutropfen wird 15 min gerührt, die blaue Farbe der Mischung durch Zufügen von 2 ml Isopren zum Verschwinden gebracht. Unter Rühren werden portionenweise total 13,98 g (0,26 Mol, 5 Äquivalente) NH₄Cl zugefügt. Die Mischung wird unter Ar bei –33° portionenweise mit 16,048 g (0,30 Mol, 5,7 Äquivalente) NH₄Cl versetzt, dann 2,082 g (0,3 g-At, 5,7 Äquivalente) Li zugefügt, und sobald dieses reagiert hat, das gleiche Vorgehen, d. h. Zugabe von 16,048 g NH₄Cl gefolgt von 2,082 g Li noch viermal wiederholt. Die Mischung wird mit 75 g NH₄Cl versetzt und NH₃ solange verdampft, bis die Innentemperatur 0° erreicht hat. Der Rückstand wird mit 0,2 l ges. NaCl-Lösung und 1 l Wasser versetzt, mit 3 l Äther und zweimal mit je 2,5 l Essigester extrahiert. Die Extrakte werden zweimal mit je 0,5 l ges. NaCl-Lösung gewaschen, vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet und bei 40°/11 Torr eingengt. Der Rückstand wird in 75 ml Benzol gelöst und auf eine in Hexan-Äther 9:1 zubereitete Säule von 340 g Kieselgel gegeben. Die Eluierung liefert a) mit 3 l Hexan-Äther 4:1 und 14 l Hexan-Äther 1:1 2,39 g apolare Anteile, b) mit 19 l Äther 19,7 g (86,78 %) rohes (20S)-1 α ,3 β -Dihydroxy-20-methyl-21-tetrahydropyranyloxy-pregna-5-en. Umkristallisation aus Methanol ergibt weisse Kristalle vom Smp. 138–141°, [α]_D²⁵ = –48,8° (c = 0,5, CHCl₃).

Beispiel 10

Herstellung des Ausgangsmaterials

1,0 g (2,42 mMol) 1 α ,2 α -Epoxy-25-hydroxy-cholesta-4,6-dien-3-on werden in 60 ml abs. Toluol, enthaltend 5,0 mg wasserfreie p-Toluolsulfonsäure, gelöst, im Vakuum 10 ml Lösungsmittel entfernt und der Rückstand bei Raumtemperatur mit 2 ml (1,5 g, 20 mMol) Äthylvinyläther versetzt. Das Gemisch wird 1 h bei Raumtemperatur belassen, 0,3 ml Triäthylamin zugefügt und im Vakuum eingedampft. Der teils kristalline Rückstand ergibt an 15 g Kieselgel mit Hexan/Äther 4:1 chromatographiert 1,134 g (96 %) reines 25-(1-Äthoxyäthoxy)-1 α ,2 α -epoxy-cholesta-4,6-dien-3-on. Die analytische Probe wird durch Umkristallisation aus Methylchlorid-Hexan, enthaltend 0,1 % Triäthylamin, gewonnen: Smp. 113–120°, [α]_D²⁵ = +161° (c = 0,5, CHCl₃), UV (Äthanol): $\lambda_{\max}$ 292 nm (ϵ 20600).

Verfahren

Eine bei –31 bis –33° bereitete Lösung von 0,277 g (40 mg-At) Lithium in 150 ml trockenem Ammoniak wird nach 10 min Rühren innert 40 min in Ar-Atmosphäre unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 3,52 g (7,27 mMol) 25-(1-Äthoxyäthoxy)-1 α ,2 α -epoxy-cholesta-4,6-dien-3-on in 170 ml abs. Äther versetzt. Nach 15 min Rühren wird zur blauen Lösung Isopren (3 Tropfen) zugefügt und die nun rosa gefärbte Mischung

unter Rühren und Ar-Begasung vorerst portionenweise mit 2,527 g (47,2 mMol) Ammoniumchlorid und dann mit 0,050 g (7,27 mg-At) Lithium versetzt. Sobald sich das Lithium gelöst hat, werden 0,389 g (7,27 mMol) Ammoniumchlorid und dann weitere 0,0504 g (7,27 mg-At) Lithium zugegeben. Dieser Vorgang, Zugabe von 7,27 mMol Ammoniumchlorid gefolgt von 7,27 mg-At Lithium, wird noch vierzehnmal wiederholt, wofür total 5,446 g (101,8 mMol) Ammoniumchlorid und 0,706 g (101,8 mg-At) Lithium benötigt werden. Sobald sich das Lithium der letzten Zugabe gelöst hat, werden 5,0 g (93 mMol) Ammoniumchlorid, dann 70 ml Äther zugegeben und Ammoniak unter Rühren verdampft. Die verbleibende Suspension wird mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Die organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird an einer Säule von 60 g Kieselgel, zubereitet mit Hexan/Äther 9:1 enthaltend 0,4 % Pyridin, chromatographiert. Eluierung mit Hexan/Äther 1:1 und Äther liefert 2,621 g (73,4 %) reines 25-(1-Äthoxyäthoxy)-1 α ,3 β -dihydroxy-cholest-5-en in Form eines farblosen Pulvers vom Smp. 128–130°, [α]_D²⁵ = –30,5° (c = 1,0, CHCl₃ mit 0,1 % N(C₂H₅)₃).

Beispiel 11

Herstellung des Ausgangsmaterials

In zu Beispiel 10 analoger Weise erhält man aus 0,215 g (0,62 mMol) (20S)-1 α ,2 α -Epoxy-21-hydroxy-20-methylpregna-4,6-dien-3-on 0,234 g (90 % d. Th.) (20S)-21-(1-Äthoxyäthoxy)-1 α ,2 α -epoxy-20-methyl-pregna-4,6-dien-3-on; Smp. 91–93°, [α]_D²⁵ = +177° (c = 0,5, CHCl₃ mit 0,1 % N(C₂H₅)₃), UV (Äthanol): $\lambda_{\max}$ 292 nm (ϵ 21080).

Verfahren

Eine bei –31 bis –33° bereitete Lösung von 0,308 g (44 mg-At) Lithium in 170 ml trockenem Ammoniak wird nach 10 min Rühren innert 40 min in Ar-Atmosphäre unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 3,67 g (8,87 mMol) (20S)-21-(1-Äthoxyäthoxy)-1 α ,2 α -epoxy-20-methyl-pregna-4,6-dien-3-on in 210 ml abs. Äther versetzt. Nach 15 min Rühren werden zur blauen Lösung 0,2 ml Isopren zugefügt und die nun fast farblose Mischung wird unter Rühren und Ar-Begasung vorerst portionenweise mit 2,849 g (52,9 mMol) Ammoniumchlorid und dann mit 0,061 g (8,8 mg-At) Lithium versetzt. Sobald sich das Lithium gelöst hat, werden 0,475 g (8,8 mMol) Ammoniumchlorid und dann weitere 0,061 g (8,8 mg-At) Lithium zugegeben. Dieser Vorgang, Zugabe von 8,8 mMol Ammoniumchlorid, gefolgt von 8,8 mg-At Lithium, wird noch vierzehnmal wiederholt, wofür total 6,65 g (124,3 mMol) Ammoniumchlorid und 0,854 g (124 mg-At) Lithium benötigt werden. Sobald sich das Lithium der letzten Zugabe gelöst hat, werden 5,0 g (93 mMol) Ammoniumchlorid, dann 80 ml Äther zugegeben und Ammoniak unter Rühren verdampft. Die zurückbleibende Suspension wird mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird auf 60 g Kieselgel (aufgezogen mit Hexan-Äther 9:1 enthaltend 0,4 % Pyridin) chromatographiert. Eluierung mit Äther ergibt 2,872 g (76,8 %) (20S)-21-(1-Äthoxyäthoxy)-1 α ,3 β -dihydroxy-20-methyl-pregna-5-en in Form eines farblosen amorphen Pulvers, Smp. 124–126°, [α]_D²⁵ = –43,3° (c = 1,0, CHCl₃ mit 0,1 % N(C₂H₅)₃).

Beispiel 12

Unter Rühren und Ar-Begasung werden zu 170 ml trockenem Ammoniak bei –31 bis –33° vorerst 0,334 g (48 mg-At) Lithium gegeben und die dunkelblaue Mischung nach 15 min Rühren innert 40 min tropfenweise mit einer Lösung von 3,0 g (8,76 mMol) (20S)-1 α ,2 α -Epoxy-21-hydroxy-20-methyl-pregna-4,6-dien-3-on in 208 ml Äther/Tetrahydrofuran 4,2:1 versetzt. Nach

15 min Rühren werden zur blauen Lösung 0,2 ml Isopren gegeben und die nun rosa gefärbte Mischung anschliessend unter Rühren und Ar-Begasung vorerst portionenweise mit 3,045 g (57 mMol) Ammoniumchlorid und dann mit 0,0608 g (8,7 mg-At) Lithium versetzt. Sobald sich das Lithium gelöst hat, werden 0,468 g (8,7 mMol) Ammoniumchlorid und dann weitere 0,0608 g (8,7 mg-At) Lithium zugegeben. Dieser Vorgang, Zugabe von 8,7 mMol Ammoniumchlorid gefolgt von 8,7 mg-At Lithium, wird noch vierzehnmal wiederholt, wofür total 6,552 g (122 mMol) Ammoniumchlorid und 0,851 g (122 mg-At) Lithium benötigt werden. Sobald sich das Lithium der letzten Zugabe gelöst hat, werden 10,0 g (180 mMol) Ammoniumchlorid, dann 150 ml Äther zugegeben und Ammoniak wird unter Rühren verdampft. Die resultierende Suspension wird bei 0° mit 200 ml Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Der Extrakt wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und bei 40°/11 Torr eingedampft. Chromatographie des Rückstandes an 90 g Kieselgel mit Benzol/Essigester 1:1 und Essigester liefert 1,93 g (63 %) einheitliches, kristallines (20S)-1 α ,3 β ,21-Trihydroxy-20-methyl-pregn-5-en vom Schmelzpunkt 205–207°, $[\alpha]_D^{25} = -25,8^\circ$ (c = 0,5, CH₃OH). Die analytische Probe wird durch Umkristallisation aus Aceton gewonnen: Smp. 206–208°, $[\alpha]_D^{25} = -27^\circ$ (c = 0,5, CH₃OH).

Beispiel 13

Herstellung des Ausgangsmaterials

Eine Lösung von 3,42 g (10 mMol) (20S)-1 α ,2 α -Epoxy-21-hydroxy-20-methyl-pregna-4,6-dien-3-on in 100 ml Toluol wird im Wasserstrahlvakuum auf 50 ml konzentriert. Die resultierende Suspension wird bei 0° mit 2 ml einer aus 50 ml Toluol, 0,172 g p-Toluolsulfonsäure und 0,2 ml Pyridin zubereiteten Suspension versetzt, dann 3 ml Isopropenylmethyläther zugefügt und das Gemisch 3 h bei 0° gerührt. Nach Zugabe von 1 ml Triäthylamin wird bei 30° und 11 Torr eingedampft. Der kristalline Rückstand ergibt durch Lösen in wenig Methylenchlorid, enthaltend 0,1 % Triäthylamin, und Zusatz von Äther 2,91 g (70 %) (20S)-1 α ,2 α -Epoxy-21-(1-methoxy-1-methyläthoxy)-20-methyl-pregna-4,6-dien-3-on vom Schmelzpunkt 150–151°, $[\alpha]_D^{25} = +185,8^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃ mit 0,1 % N(C₂H₅)₃).

Verfahren

Eine bei –31 bis –33° bereitete Lösung von 0,416 g (60 mg-At) Lithium in 200 ml trockenem Ammoniak wird nach 10 min Rühren innert 40 min in Ar-Atmosphäre unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 4,14 g (10 mMol) (20S)-1 α ,2 α -Epoxy-21-(1-methoxy-1-methyläthoxy)-20-methyl-pregna-4,6-dien-3-on in 240 ml Äther/THF 1,6:1 versetzt. Nach 15 min Rühren werden zur blauen Lösung 0,5 ml Isopren gefügt und die nun rosa gefärbte Mischung unter Rühren und Ar-Begasung vorerst portionenweise mit 3,744 g (70 mMol) Ammoniumchlorid und dann mit 0,069 g (10 mg-At) Lithium versetzt. Sobald sich das Lithium gelöst hat, werden 0,535 g (10 mMol) Ammoniumchlorid und dann weitere 0,069 g (10 mg-At) Lithium zugegeben. Dieser Vorgang, Zugabe von 10 mMol Ammoniumchlorid gefolgt von 10 mg-At Lithium, wird noch vierzehnmal wiederholt, wofür total 7,49 g (140 mMol) Ammoniumchlorid und 0,966 g (140 mg-At) Lithium benötigt werden. Sobald sich das Lithium der letzten Zugabe gelöst hat, werden 10 g (180 mMol) Ammoniumchlorid, dann 100 ml Äther zugegeben und Ammoniak unter Rühren verdampft. Die verbleibende Suspension wird bei 0° mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Der Extrakt wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und nach Versetzen mit 1 ml Triäthylamin bei 30°/11 Torr eingedampft. Chromatographie des Rückstandes an 140 g neutralem Aluminiumoxid mit Benzol/Essigester 1:1 und Essigester liefert 3,01 g (71,6 %) einheitliches, kristallines (20S)-1 α ,3 β -Dihydroxy-21-(1-methoxy-1-methyläthoxy)-20-methyl-pregn-5-

en. Die analytische Probe wird durch Umkristallisation aus Methanol, enthaltend 0,1 % Triäthylamin, gewonnen: Schmelzpunkt 156–157°, $[\alpha]_D^{25} = -46^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃ mit 0,1 % N(C₂H₅)₃).

Beispiel 14

Herstellung des Ausgangsmaterials

Eine Lösung von 34,8 g (0,11 Mol) (20R)-20-Hydroxy-pregn-4-en-3-on in 300 ml Dimethylsulfoxid wird mit 18,7 g (0,16 Mol) Kalium-t-butoxid versetzt und 4 h bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Das rotbraun gefärbte Gemisch wird in 1 kg Eis gegossen und das Produkt mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der Rückstand wird an 1 kg Kieselgel mit Hexan/Äther/Methylenchlorid 7:2:1 chromatographiert und ergibt 7,3 g (21 %) einheitliches, kristallines (20R)-20-Hydroxy-pregn-5-en-3-on. Die analytische Probe wird durch Umkristallisation aus Äthanol-Methylenchlorid erhalten: Schmelzpunkt 171–175°, $[\alpha]_D^{25} = -33,2^\circ$ (c = 0,5, CHCl₃). Ein aus 6,7 g (21,1 mMol) (20R)-20-Hydroxy-pregn-5-en-3-on, 11,9 g (52,4 mMol) 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-benzochinon und 200 ml Dioxan bereitetes Gemisch wird 6 h am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird genutscht, der Rückstand mit Dioxan gewaschen und die vereinigten Filtrate über 100 g neutralem Aluminiumoxid filtriert. Das Eluat wird eingedampft und der Rückstand, an 200 g Kieselgel mit Äther chromatographiert. Dabei resultieren 2,94 g (44,5 %) (20R)-20-Hydroxy-pregna-1,4,6-trien-3-on in Form gelblich gefärbter Kristalle vom Schmelzpunkt 162–164°.

Eine Lösung von 2,79 g (8,92 mMol) (20R)-20-Hydroxy-pregna-1,4,6-trien-3-on in 27 ml Methanol wird mit 0,83 ml 10%iger methanolischer Natronlauge versetzt, auf 0° abgekühlt und während 10 min unter Rühren 5,4 ml 30%ige Wasserstoffperoxid-Lösung zugetropft. Die Lösung wird 45 min bei 0° und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die gebildete Suspension wird portionenweise mit total 60 ml Wasser versetzt, auf 0° abgekühlt und überschüssiges Peroxid durch Zugabe von Natriumbisulfid-Lösung vernichtet. Das Gemisch wird im Wasserstrahlvakuum vom Methanol befreit und der Rückstand mit Essigester extrahiert. Der Extrakt wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Chromatographie des Rückstandes an 80 g Kieselgel mit Hexan/Äther 1:1 ergibt 1,77 g (60,4 %) einheitliches (20R)-1 α ,2 α -Epoxy-20-hydroxy-pregna-4,6-dien-3-on in Form farbloser Kristalle. Die analytische Probe wird durch Umkristallisation aus Methylenchlorid-Äther erhalten: Schmelzpunkt 206–207°, $[\alpha]_D^{25} = +231,6^\circ$ (c = 0,5, CHCl₃), UV (Äthanol): $\lambda_{\max}$ 292 nm (ϵ 21050).

Eine Lösung von 2,67 g (8,1 mMol) (20R)-1 α ,2 α -Epoxy-20-hydroxy-pregna-4,6-dien-3-on in 120 ml Benzol wird im Wasserstrahlvakuum bei 40° auf 60 ml eingeengt, auf Raumtemperatur abgekühlt und zur Suspension werden 1,6 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran sowie 16 mg wasserfreie p-Toluolsulfonsäure gegeben. Das Gemisch wird 2,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die entstandene Lösung wird mit Äther verdünnt, vorerst mit ges. NaHCO₃-Lösung, dann mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Es resultieren 3,3 g kristallines (20R)-1 α ,2 α -Epoxy-20-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-pregna-4,6-dien-3-on. Umkristallisation aus Äther enthaltend 0,1 % Triäthylamin liefert farblose Prismen vom Schmelzpunkt 139–140°, $[\alpha]_D^{25} = +233,6^\circ$ (c = 0,5, CHCl₃), UV (Äthanol): $\lambda_{\max}$ 291 nm (ϵ 20940).

Verfahren

Zu 150 ml trockenem Ammoniak werden bei –31 bis –33° 0,316 g (45 mg-At) Lithium gegeben. Nach 15 min Rühren in Ar-Atmosphäre wird die dunkelblaue Mischung innert 45 min tropfenweise mit einer Lösung von 3,23 g (7,8 mMol) (20R)-

1 α ,2 α -Epoxy-20-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-pregna-4,6-dien-3-on in 180 ml Äther versetzt. Die blaue Lösung wird 15 min in Ar-Atmosphäre bei der obigen Temperatur gerührt und 0,15 ml Isopren werden zugefügt. Die nun rosa gefärbte Mischung wird vorerst portionenweise mit 2,845 g (53 mMol) Ammoniumchlorid und dann mit 0,0527 g (7,6 mg-At) Lithium versetzt. Sobald sich das Lithium gelöst hat, werden 0,4065 g (7,6 mMol) Ammoniumchlorid und anschliessend weitere 0,0527 g (7,6 mg-At) Lithium zugegeben. Dieser Vorgang, Zugabe von 7,6 mMol Ammoniumchlorid gefolgt von 7,6 mg-At Lithium, wird noch vierzehnmal wiederholt, wofür total 5,691 g (106 mMol) Ammoniumchlorid und 0,7378 g (106 mg-At) Lithium benötigt werden. Nach Auflösung des Lithiums der letzten Zugabe werden 10,0 g (180 mMol) Ammoniumchlorid und 200 ml Äther zugefügt und Ammoniak unter Rühren verdampft. Die resultierende Suspension wird bei 0° mit 200 ml Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Der Extrakt wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und bei 40°/11 Torr eingedampft. Chromatographie des Rückstandes an 65 g Kieselgel mit Hexan/Äther 1:1 ergibt 2,52 g (78 %) einheitliches (20R)-1 α ,3 β -Dihydroxy-20-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-pregn-5-en vom Schmelzpunkt 122–124°, $[\alpha]_D^{25} = -42^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃). Durch Säurehydrolyse erhält man (20R)-1 α ,3 β -20-Trihydroxy-pregn-5-en vom Schmelzpunkt 235–237°, $[\alpha]_D^{25} = -43^\circ$ (c = 0,5, CH₃OH).

Beispiel 15

Herstellung des Ausgangsmaterials

Eine Lösung von 1,0 g 17,17-Äthylendioxy-androsta-1,4,6-trien-3-on in 40 ml Methanol wird bei Raumtemperatur mit 0,28 ml 10%iger methanolischer Natronlauge und 1,8 ml 30%igem Wasserstoffperoxid versetzt und 4½ h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Lösung werden 50 ml Wasser zugetropft, das ausgeschiedene Produkt wird abgenutscht und an 30 g Kieselgel chromatographiert. Eluierung mit Hexan/Äther 3:2 liefert 0,793 g (75 %) kristallines 17,17-Äthylendioxy-1 α ,2 α -epoxy-androsta-4,6-dien-3-on. Die analytische Probe wird durch Umkristallisation aus Äther gewonnen, Smp. 181–186°, $[\alpha]_D^{25} = +167^\circ$ (c = 0,5, Dioxan), UV (Äthanol): $\lambda_{\max}$ 291 nm (ϵ 19270).

Verfahren

Zu 1,31 trockenem Ammoniak werden bei –31 bis –33° unter Rühren in Ar-Atmosphäre 1,543 g (0,22 g-At) Lithium gegeben. Nach 5 min wird zur dunkelblauen Mischung eine Lösung von 10,83 g (0,0316 Mol) 17,17-Äthylendioxy-1 α ,2 α -epoxy-androsta-4,6-dien-3-on in 765 ml Äther/Tetrahydrofuran 2:1 während 40 min getropft. Nach 15 min Rühren werden zur tiefblauen Lösung tropfenweise 5,3 ml Isopren gegeben. Die gelbe Reaktionsmischung wird unter Rühren portionenweise mit 13,49 g (0,252 Mol) Ammoniumchlorid versetzt und dann werden 0,22 g (0,0316 g-At) Lithium zugefügt. Sobald sich das Lithium gelöst hat, werden 1,69 g (0,0316 Mol) Ammoniumchlorid und anschliessend weitere 0,22 g (0,0316 g-At) Lithium zugegeben. Dieser Vorgang, d. h. Zugabe von 0,0316 Mol Ammoniumchlorid und 0,0316 g-At Lithium, wird noch vierzehnmal wiederholt, wofür noch total 23,66 g (0,442 Mol) Ammoniumchlorid und 3,08 g (0,442 g-At) Lithium benötigt werden. Sobald sich das Lithium der letzten Zugabe gelöst hat, werden 24 g (0,44 Mol) Ammoniumchlorid zugegeben und das Gemisch vorsichtig mit 1 l Äther verdünnt. Unter Rühren wird bis zu einer Innentemperatur von 0° Ammoniak verdampft und die verbleibende Suspension mit 1 l Wasser versetzt. Die organische Phase wird abge-

trennt, die wässrige Phase mit Essigester nachextrahiert, die organischen Phasen vereinigt, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und bei 40°/11 Torr eingedampft. Chromatographie des Rückstandes an 300 g Kieselgel mit Benzol/Essigester 3:2 und Benzol/Essigester 2:3 ergibt 8,8 g (80 %) einheitliches, kristallines 17,17-Äthylendioxy-1 α ,3 β -dihydroxy-androst-5-en. Die analytische Probe wird durch Umkristallisation aus Methanol erhalten: weisse Nadeln vom Smp. 205–206°, $[\alpha]_D^{25} = -89,8^\circ$ (c = 0,5, CHCl₃).

Beispiel 16

Herstellung des Ausgangsmaterials

Eine Lösung von 50,0 g 20,20-Äthylendioxy-3 β -hydroxy-pregn-5-en in 900 ml Dioxan wird mit 95 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon versetzt und 20 h unter Rückfluss gekocht. Die entstandene Suspension wird genutscht, der Rückstand mit Dioxan gewaschen und die vereinigten Filtrate im Vakuum auf ein Volumen von 200 ml konzentriert. Das Konzentrat wird über 900 g neutralem Aluminiumoxid filtriert, mit Dioxan nachgewaschen und die vereinigten Filtrate bei 40° am Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der Rückstand liefert durch Chromatographie an 900 g neutralem Aluminiumoxid mit Hexan/Äther 1:1 9,2 g (18,7 %) 20,20-Äthylendioxy-pregna-1,4,6-trien-3-on. Umkristallisation aus Methanol, enthaltend 0,5 % Pyridin liefert 6,2 g hellgelbe Nadeln vom Smp. 162–163°, $[\alpha]_D^{25} = +13,6^\circ$ (c = 0,5, CHCl₃), UV (Äthanol): $\lambda_{\max}$ 222 (ϵ 11750), 258 (ϵ 9600) und 300 nm (ϵ 13200).

In zu Beispiel 15 analoger Weise werden aus 8,2 g 20,20-Äthylendioxy-pregna-1,4,6-trien-3-on 5,28 g (60 %) 20,20-Äthylendioxy-1 α ,2 α -epoxy-pregna-4,6-dien-3-on erhalten: Smp. 137–138°, $[\alpha]_D^{25} = +235^\circ$ (c = 0,5, CHCl₃), UV (Äthanol): $\lambda_{\max}$ 292 nm (ϵ 20900).

Verfahren

Eine Lösung von 0,594 g (0,0856 g-At) Lithium in 500 ml trockenem Ammoniak von –31 bis –33° wird nach ihrer Herstellung 5 min gerührt und unter Argon während 40 min eine Lösung von 4,535 g (0,0122 Mol) 20,20-Äthylendioxy-1 α ,2 α -epoxy-pregna-4,6-dien-3-on in 300 ml Äther/Tetrahydrofuran 2:1 zuge-
tropft. Die –33° kalte tiefblaue Lösung wird noch 15 min gerührt und bis zum Farbumschlag nach gelb mit 2 ml Isopren versetzt. Unter Rühren werden portionenweise total 4,579 g (0,0856 Mol) Ammoniumchlorid zugefügt. Zur Mischung werden dann 0,654 g (0,0122 Mol) Ammoniumchlorid und gerade anschliessend 0,0849 g (0,0122 Mol) Lithium gegeben. Sobald sich das Lithium gelöst hat, wird dieser Vorgang, d. h. Zugabe von 0,0122 Mol Ammoniumchlorid gefolgt von der dazu äquivalenten Menge Lithium noch fünfzehnmal wiederholt, wofür total 9,81 g (0,183 Mol) Ammoniumchlorid und 1,273 g (0,183 g-At) Lithium benötigt werden. Sobald sich das Lithium der letzten Zugabe gelöst hat, werden vorerst 9,5 g (0,17 Mol) Ammoniumchlorid und dann 500 ml Äther zugegeben. Unter Rühren wird bis zu einer Innentemperatur von 0° Ammoniak verdampft und die verbleibende Suspension mit 500 ml Wasser und 500 ml Äther versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Essigester nachextrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und bei 40° im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der Rückstand liefert durch Chromatographie an 150 g Kieselgel mit Äther/Tetrahydrofuran 19:1 und 4:1 3,9 g (85 %) einheitliches 20,20-Äthylendioxy-1 α ,3 β -dihydroxy-pregn-5-en. Die analytische Probe wird durch Umkristallisation aus Methanol erhalten: Smp. 203–207°, $[\alpha]_D^{25} = -47^\circ$ (c = 0,5, CHCl₃).