



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

209 463

Int.Cl.³

3(51) C 07 J 3/00

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 J/ 2315 944

(22) 09.07.81

(44) 09.05.84

(71) AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN DER DDR; BERLIN, DD

(72) WUNDERWALD, MANFRED, DR. RER. NAT. DIPL.-CHEM.; SCHOENECKER, BRUNO, DR. RER. NAT. DIPL.-CHEM.; SCHUBERT, GERD, DR. RER. NAT. DIPL.-CHEM.; PONSOLD, KURT, PROF. DR. RER. NAT. DIPL.-CHEM.; DD;

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 14BETA-HYDROXY-STEROID-17BETA-CARBALDEHYDEN

(57) Verfahren zur Herstellung von 14 β -Hydroxy-steroid-17 β -carbaldehyden, die als Ausgangsmaterial für die Synthese von Steroiden dienen, die die Strukturmerkmale herzaktiver Verbindungen besitzen. Ziel und Aufgabe der Erfindung ist die Einführung einer 17 β -ständigen Carbaldehydgruppe in 14 β -Hydroxysteroiden. Dazu werden 14 β -Hydroxy-17-ketosteroiden mit einem Wittig-Reagens in die 17-Methylensteroiden umgewandelt, durch eine Hydroborierung mit nachfolgender Oxidation die entsprechenden 17 β -Hydroxymethylsteroiden erhalten und diese durch Oxidation in die 17 β -Carbaldehyde überführt.

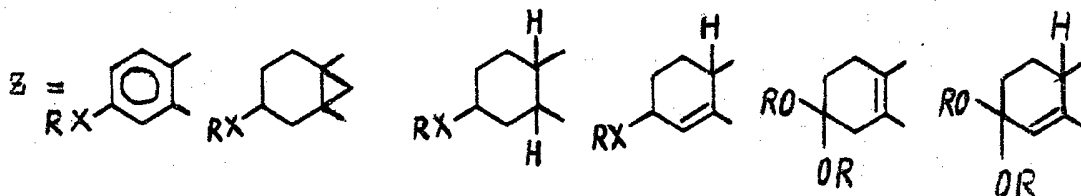
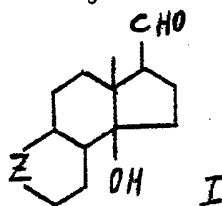
-1- 231594 4

Titel der Erfindung

Verfahren zur Herstellung von 14 β -Hydroxy-steroid-17 β -carbaldehyden

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 14 β -Hydroxy-steroid-17 β -carbaldehyden der allgemeinen Formel I



X = O, NH

R = H, Alkyl, Acyl oder SO₂-Alkyl

Diese Aldehyde sind von besonderem Interesse, weil aus ihnen Verbindungen mit wichtigen Strukturmerkmalen herzaktiver Steroide zugänglich sind.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind neu und bisher in der chemischen Literatur und in Patenten nicht beschrieben.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist eine ökonomisch günstige Synthese von 14 β -Hydroxy-steroid-17 β -carbaldehyden aus gut zugänglichen

Steroidverbindungen, insbesondere solchen der Totalsynthese.

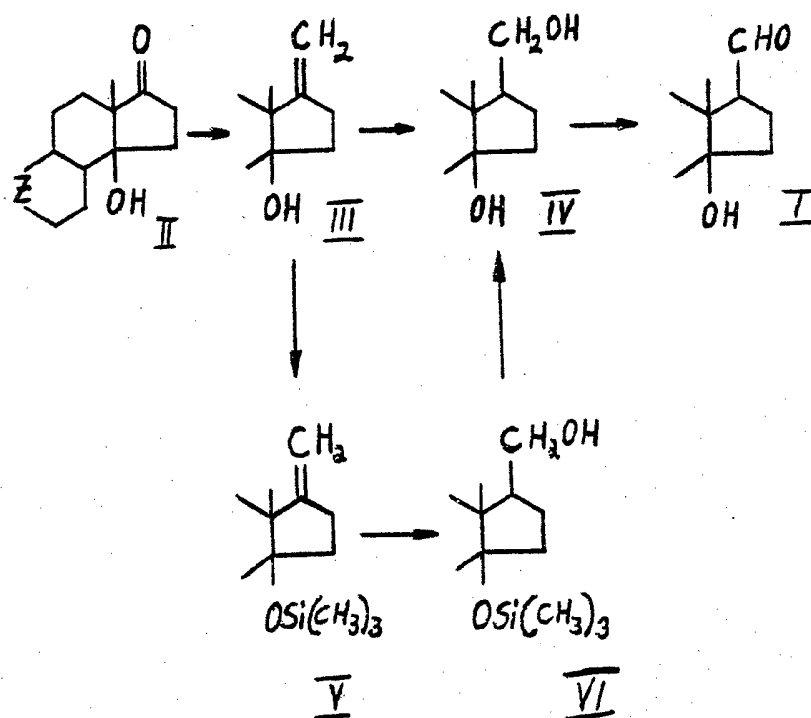
Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein technisch einfaches Verfahren zur Herstellung von 14 β -Hydroxy-steroid 17 β -carbaldehyden anzugeben.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß man 14 β -Hydroxy-17-keto-steroid der allgemeinen Formel II mit einem Wittig-Reagens, z. B. Triphenylmethylen-phosphoran in einem aprotischen, dipolaren Lösungsmittel, z. B. Tetrahydrofuran oder Dimethylsulfoxid oder Gemischen aus beiden, bei erhöhter Temperatur zu 17-Methylensteroiden der allgemeinen Formel III umsetzt. Diese 17-Methylensteroiden werden, wenn sie in 3-Stellung eine freie Hydroxyl- oder Amino-Gruppe enthalten mit Acylanhydriden-Pyridin oder durch Einwirkung eines geeigneten Esters z. B. Methylbenzoat unter Basenkatalyse z. B. Kalium-tert.-butanolat acyliert. Die in 3-Stellung eine geschützte O- oder N-Funktion entsprechend der allgemeinen Formel I enthaltenden 17-Methylensteroiden der allgemeinen Formel III werden entweder direkt oder nach vorangegangener Silylierung der 14 β -Hydroxygruppe hydroboriert und mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart von Alkalicarbonaten oder Alkalihydroxiden zu einem Gemisch der epimeren 17-Hydroxymethylverbindungen, in dem die 17 β -Hydroxymethylsteroiden der allgemeinen Formel IV bzw. VI überwiegen, oxidiert. Die Silylierung wird z. B. mit Trimethylsilylchlorid in Pyridin, zweckmäßigerweise in Gegenwart von Imidazol bei erhöhter Temperatur vorgenommen. Die Hydroborierung erfolgt z. B. mit Diboran, das z. B. aus Natriumborhydrid und Bortrifluorid-etherat oder Dimethylsulfat in Tetrahydrofuran hergestellt wird. Die Entsilylierung erfolgt entweder mit oder ohne Isolierung von VI durch Einwirkung von Wasser in Gegenwart von Säuren, gegebenenfalls unter Zusatz von einwertigen oder mehrwertigen Alkoholen. Das 17 β -Epimere wird mittels eines geeigneten Trennverfahrens, z. B. durch Säulenchromatographie an Kieselgel, vom 17 α -Epimeren getrennt. Die 17 β -Hydroxymethylsteroiden der allgemeinen Formel IV werden mit Oxidationsmitteln, z. B. Pyridiniumchlorochromat,

Pyridiniumdichromat, Chromsäure auf Kieselgel oder Chromsäure-Schwefelsäure unter Phasentransfer-Bedingungen in die 17 β -Carboxaldehyde der allgemeinen Formel I überführt. Zur Vermeidung der Weiteroxidation zu den entsprechenden Säuren werden die Oxidationsreaktionen unter Schutzgas, z. B. Argon, ausgeführt. Als Lösungsmittel werden bei den Oxidationsreaktionen Halogenkohlenwasserstoffe, z. B. Methylenchlorid, Chloroform oder Ether verwendet.

Die einzelnen Reaktionsschritte des Verfahrens werden durch das folgende Schema veranschaulicht.



Beispiel 1

Stufe A

17-Methylen-14 β -hydroxy-östra-1,3,5(10)-trien-3-methylether
(III a)

600 mg 3-Methoxy-14 β -hydroxy-östra-1,3,5(10)-trien-17-on
(2 mMol) werden unter Rühren und unter Argon in 40 ml Tetrahydrofuran, 10 ml Dimethylsulfoxid und 0,2 ml tert.-Butanol mit 3,2 g Triphenylmethylphosphoniumiodid (8 mMol) und 0,8 g Kalium-tert.-butanolat (7 mMol) versetzt und 2,5 Stunden

unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird mit verd. Natriumsulfatlösung versetzt, mit Methylenchlorid extrahiert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird mit Benzen-Ether an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 590 mg (99 %) III a und nach Umkristallisation aus Heptan 525 mg (88 %) vom F. 110 bis 111,5 °C und $[\alpha]_D^{25} + 66^\circ$ (c = 1; CHCl₃).

Stufe B

17β-Hydroxymethyl-14β-hydroxy-östra-1,3,5(10)-trien-3-methylether (IV a)

α) Aus 190 mg Natriumborhydrid (5 mMol) in 5 ml Tetrahydrofuran und 0,5 ml Dimethylsulfat (5 mMol) wird durch 30minütiges Rühren unter Argon eine Diboranlösung bereitet. In diese werden 298 mg (1 mMol) III a, gelöst in 5 ml Tetrahydrofuran, getropft. Nach 2 Stunden werden unter Rühren und Kühlen nacheinander 5 ml Wasser, 10 ml methanolische 1n NaOH und 1 ml 30%iges Wasserstoffperoxid zugetropft. Es wird mit verd. Natriumsulfatlösung versetzt, mit Methylenchlorid extrahiert und i. Vak. eingedampft. Es folgt eine Gradientenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Ether 8 : 2 bis 7 : 3, Benzen-Ether 8 : 2 bis 6 : 4 und Benzen-Aceton 9 : 1 bis 4 : 6. Man erhält 165 mg IV a und nach Umkristallisation aus Heptan-Benzen (10 : 1) 130 mg (41 %) vom F. 140 bis 142 °C und $[\alpha]_D^{25} + 51^\circ$ (c = 1; CHCl₃).

β) Zu einer Lösung von 0,635 ml Trimethylsilylchlorid (5 mMol) und 820 mg Imidazol (12 mMol) in 1 ml Pyridin werden 298 mg III a (1 mMol) gegeben und 25 Minuten in einem Heizbad von 100 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, mit Hexan extrahiert und i. Vak. eingedampft. Man erhält 370 mg Va.

Aus 350 mg Natriumborhydrid (9 mMol) in 5 ml Tetrahydrofuran und 0,250 ml Bortrifluorid-etherat (2 mMol) wird durch 20minütiges Rühren unter Argon eine Diboranlösung bereitet. In diese werden 370 mg V a (1 mMol) gelöst in 3 ml Tetrahydrofuran getropft. Nach 30 Minuten werden unter Rühren und Kühlen nacheinander 2 ml Wasser, 10 ml methanolische 1n NaOH und 1 ml 30%iges Wasserstoffperoxid zugetropft. Es wird mit verd.

Natriumsulfatlösung versetzt, mit Methylenchlorid extrahiert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ml 1%iger methanolischer p-Toluolsulfonsäure gelöst, nach 2 Stunden mit Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, i. Vak. z. T. eingengt, mit Methylenchlorid extrahiert und i. Vak. eingedampft. Es folgt eine Gradientenchromatographie wie zuvor beschrieben. Man erhält 205 mg IV a und nach Umkristallisation aus Heptan-Benzen (10 : 1) 170 mg (54 %) vom F. 141 bis 143 °C.

Stufe C

3-Methoxy-14B-hydroxy-östra-1,3,5(10)-trien-17B-carbaldehyd (I a)

Zu einer gerührten Mischung von 200 mg Kaliumdichromat (0,68 mMol), 1,5 ml 30%iger Schwefelsäure, 50 mg Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (0,15 mMol) und 5 ml Methylenchlorid werden unter Argon 95 mg IV a (0,3 mMol) in 5 ml Methylenchlorid gegeben. Nach 5minütigen Rühren wird eine wäßrige Lösung von 2 g Eisen(II)-sulfat (7 mMol) zugefügt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridextrakte werden mit Eisen(II)-sulfatlösung und Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand (75 mg) wird einer Gradientenchromatographie an Kieselgel mit Benzen-Ether 9 : 1 bis 5 : 5 unterworfen. Man erhält 60 mg I a (63 %) und nach Umkristallisation aus Ether-Hexan 43 mg vom F. 163 bis 165 °C.

Beispiel 2

Stufe A

17B-Methylen-5B,19-cyclo-androstan-3B,14B-diol-3-benzoat (IIIB)

1,22 g 3B,14B-Dihydroxy-5B,19-cyclo-androstan-17-on (4 mMol) werden unter Rühren und unter Argon in 80 ml Tetrahydrofuran, 20 ml Dimethylsulfoxid und 0,4 ml tert.-Butanol mit 6,4 g Triphenylmethylphosphoniumiodid (16 mMol) und 1,6 g Kalium-tert.-butanolat (14 mMol) versetzt und 3,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Es werden 6 ml Methylbenzoat (48 mMol) zugefügt und das Lösungsmittel unter ständigem Zusatz von Benzen abdestilliert bis der Siedepunkt des Benzens erreicht ist und einige Zeit konstant bleibt. Es werden 600 mg Kalium-tert.-butanolat

zugefügt und weitere 100 ml Benzen unter gleichzeitigem Abdestillieren zugegeben. Die Base wird durch Zufügen von festem Kohlendioxid abgestumpft, der Ansatz mit Wasser versetzt und mit Benzen extrahiert. Nach Entfernung des Benzens i. Vak. und des Methylbenzoats im Ölpumpenvakuum bei 100 °C wird der Rückstand mit Benzen-Ether an Kieselgel chromatographiert.

Man erhält 1,68 g IIIb und nach Umkristallisation aus Heptan 1,5 g (92 %) vom Fp. 152 bis 154,5 °C und $[\alpha]_D^{25} + 10^\circ$ (c = 1; CHCl₃).

Stufe B

17B-Hydroxymethyl-5B,19-cyclo-androstan-3B,17B-diol-3-benzoat (IVb)

Aus 665 mg Natriumborhydrid (17,5 mMol) in 17 ml Tetrahydrofuran und 1,6 ml Dimethylsulfat (16,7 mMol) wird durch 45minütiges Rühren unter Argon eine Diboranlösung bereitet. In diese werden 1,42 g IIIb (3,5 mMol) gelöst in 17 ml Tetrahydrofuran getropft. Nach 50 Minuten werden unter Rühren und Kühlen nacheinander 5 ml Wasser, 1 g Kaliumcarbonat in 2 ml Wasser und 3 ml 30%iges Wasserstoffperoxid zugetropft. Nach Zugabe von 5 ml Methanol wird noch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit verd. Natriumsulfatlösung versetzt, mit Methylenchlorid extrahiert und i. Vak. eingedampft. Es folgt eine Gradientenchromatographie an Kieselgel mit Benzen-Ether 80 : 20 bis 45 : 55 und Benzen-Aceton 80 : 20 bis 55 : 45. Man erhält 605 mg (41 %) IVb.

Stufe C

3B-Benzoyloxy-14B-hydroxy-5B,19-cyclo-androstan-17B-carbaldehyd (Ib)

Zu 535 mg IVb (1,26 mMol) und 43 mg Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (0,126 mMol) in 10 ml Methylenchlorid wird bei -5 °C unter Rühren und unter Argon eine Lösung von 185 mg Kaliumdichromat (0,63 mMol) in 1,5 ml 30%ige Schwefelsäure schnell zugetropft. Nach 30minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird mit einer wäßrigen Lösung von 2 g Eisen(II)-sulfat versetzt,

Kaliumnatrium-tartrat- und Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugefügt, mit Methylenchlorid extrahiert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird, zur Vervollständigung der Umsetzung, einer weiteren Oxidation, wie oben beschrieben, unterworfen. Es folgt eine Gradientenchromatographie an Kieselgel mit Benzen-Ether 90 : 10, 85 : 15 bis 55 : 45. Man erhält 320 mg Ib (60 %).

Beispiel 3

Stufe A

17-Methylen-5 β -östran-3 β ,14 β -diol-3-acetat (IIIc)

5,2 g 3 β ,14 β -Dihydroxy-5 β -östran-17-on (15 mMol) werden unter Rühren und unter Argon in 120 ml Tetrahydrofuran, 30 ml Dimethylsulfoxid und 0,75 ml tert.-Butanol mit 12 g Triphenylmethylphosphoniumiodid (30 mMol) und 3,0 g Kalium-tert.-butanolat (27 mMol) versetzt und 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird mit verd. Natriumsulfatlösung versetzt und mit Ether extrahiert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird mit 60 ml Acetanhydrid-Pyridin 1 : 1 über Nacht stehengelassen, mit Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Ether extrahiert. Der Rückstand nach dem Eindampfen i. Vak. wird einer 5stufigen Gegenstromextraktion mit Hexan/Methanol-Wasser (1 : 1) unterworfen, die Hexanextrakte ergeben 5,1 g IIIc und nach Umkristallisation aus Hexan 4,5 g (90 %) vom F. 140 bis 144 °C.

Stufe B

17 β -Hydroxymethyl-5 β -östran-3 β ,14 β -diol-3-acetat (IVc)

Zu einer Lösung von 3,17 ml Trimethylsilylchlorid (25 mMol) und 4,1 g Imidazol (60 mMol) in 5 ml Pyridin werden 1,66 g IIIc (5mMol) gegeben und 25 Minuten in einem Heizbad von 100 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, mit Hexan extrahiert und i. Vak. eingedampft. Man erhält 2,01 g Vc.

Aus 1,75 g Natriumborhydrid (45 mMol) in 20 ml Tetrahydrofuran und 1,25 ml Bortrifluorid-etherat (10 mMol) wird durch 20-minütiges Rühren unter Argon eine Diboranlösung bereitet. In

diese werden 2,01 g Vc gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran getropft. Nach 30 Minuten werden unter Rühren und Kühlen nacheinander 10 ml Wasser, 2,5 g Kaliumcarbonat in 5 ml Wasser und 10 ml 30%iges Wasserstoffperoxid zugetropft. Nach weiteren 15 Minuten werden 20 ml Eisessig zugefügt, durch Zugabe von 30%iger Schwefelsäure (5 bis 6 ml) der pH-Wert auf 4 bis 5 eingestellt und 5 bis 7 Stunden nachgerührt. Es wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, mit Methylenchlorid extrahiert und i. Vak. eingedampft. Es folgt eine Gradientenchromatographie an Kieselgel mit Benzen-Ether 9 : 1 bis 5 : 5 und Benzen-Ether-Aceton 45 : 45 : 10, 40 : 40 : 20 bis 30 : 30 : 40. Man erhält 985 mg IVc (56 %). $[\alpha]_D^{25} -2^{\circ}$ (c = 1; CHCl₃).

Stufe C

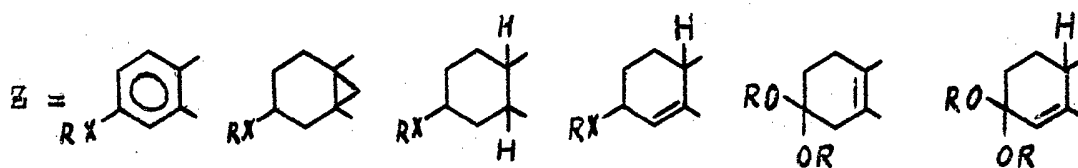
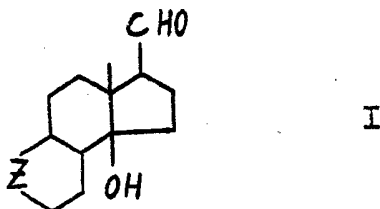
3 β -Acetoxy-14 β -hydroxy-5 β -östran-17 β -carbaldehyd (Ic)

200 mg IVc (0,57 mMol) in 2 ml Chloroform werden unter Argon mit 400 mg Pyridiniumdichromat (1,06 mMol) 20 Stunden gerührt. Es wird mit Kaliumnatriumtartrat- und Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, mit Methylenchlorid extrahiert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird einer Gradientenchromatographie an Kieselgel mit Benzen-Ether 90 : 10, 85 : 15 bis 55 : 45 unterworfen. Man erhält 130 mg Ic (65 %).

Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden überraschenderweise Reaktionsstufen aufgezeigt, die es gestatten in 14 β -Hydroxy-steroiden eine 17 β -Carbaldehyd-Gruppe einzuführen, obwohl es sich hierbei um den Aufbau der thermodynamisch instabilen 14 β ,17 β -Konfiguration handelt. Das war aufgrund des bisherigen Wissensstandes nicht vorauszusehen. Die neuen 14 β -Hydroxy-steroid-17 β -carbaldehyde wurden als geeignete Zwischenprodukte für die Herstellung herzwirksamer Steroide erkannt.

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von 14 β -Hydroxy-steroid-17 β -carbaldehyden der allgemeinen Formel I



X = O, NH

R = H, Alkyl, Acyl oder SO₂-Alkyl

dadurch gekennzeichnet, daß man 14 β -Hydroxy-17-ketosteroid-17 β -carbaldehyden der allgemeinen Formel II mit einem Wittig-Reagens, wie z. B. Triphenyl-methylenphosphoran in einem aprotischen, dipolaren Lösungsmittel, wie z. B. Tetrahydrofuran oder Dimethylsulfoxid oder Gemischen aus beiden, bei erhöhter Temperatur zu 17-Methylensteroiden der allgemeinen Formel III umsetzt, diese, wenn sie in 3-Stellung eine freie Hydroxyl- oder Aminogruppe enthalten acyliert, z. B. mit Acylanhydriden-Pyridin oder durch Einwirkung eines geeigneten Esters unter Basenkatalyse und anschließend entweder direkt oder nach vorangegangener Silylierung der 14 β -Hydroxygruppe, z. B. mit Trimethylsilylchlorid in Gegenwart von Imidazol und Pyridin, hydroboriert, z. B. mit Diboran aus Natriumborhydrid und Bortrifluorid-etherat oder Dimethylsulfat in Tetrahydrofuran, die Hydroborierungsprodukte mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart von Alkalicarbonaten oder -hydroxiden oxidiert, im Falle der Silylderivate die Entsilylierung durch Einwirkung von Wasser oder/und einwertigen oder mehrwertigen Alkoholen in Gegenwart von Säuren erfolgt, das 17 β -Epimere durch ein geeignetes Trennverfahren, z. B. Säulenchromatographie an Kieselgel, vom 17 α -Epimeren trennt und die 17 β -Hydroxymethylsteroid-17 β -carbaldehyden der allgemeinen Formel IV

unter Schutzgas mit einem Oxidationsmittel, z. B. Pyridinium-chlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromsäure auf Kieselgel oder Chromsäure-Schwefelsäure unter Phasentransfer-Bedingungen in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels, z. B. Methylen-chlorid, Chloroform oder Ether, in die 17B-Carbaldehyde der allgemeinen Formel I überführt.