(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PATENTSCHRIFT

(12) Ausschließungspatent

(11) DD 298 408 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 J 1/00
C 07 J 75/00

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 J / 332 519 0	(22)	11.09.89	(44)	20.02.92

(71) siehe (73)
(72) Teichmüller, Gerhard, Chem.-Ing.; Wenschuh, Holger; Krahmer, Sigrid; Graupner, Elke; Müller, Gerd, Dipl.-Chem.; Wentzke, Manfred, Dipl.-Phys., DE
(73) JENAPHARM GmbH, Otto-Schott-Straße 15, O - 6900 Jena, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von 17α-Allyl-17β-hydroxysteroidderivaten

(55) 17α-Allyl-17β-hydroxy-steroidderivate; 17-Ketosteroide; Lösungsmittel, inert, organisch; Allyltrialkylsilan; 17α-Allyl-17β-trialkylsilyloxysteroide; Fluoriddionen-Katalyse; Hydrolyse

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 17α-Allyl-17β-hydroxy-steroidderivaten. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß 17-Ketosteroide der allgemeinen Formel I in inerten organischen Lösungsmitteln mit Allyltrialkylsilanen der allgemeinen Formel III durch Fluoridionen-Katalyse bei Reaktionstemperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt der eingesetzten Lösungsmittel zu den 17α-Allyl-17β-trialkylsilyloxysteroiden der allgemeinen Formel IV umgesetzt, diese isoliert und nach Abspaltung der Trialkylsilylgruppe in Verbindungen der allgemeinen Formel II überführt werden.

ISSN 0433-6461

6 Seiten

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 17α-Allyl-17β-hydroxysteroidderivaten aus 17-Ketosteroiden, **dadurch gekennzeichnet,** daß 17-Ketosteroide der allgemeinen Formel I, in der

R = H oder Me
R_1 = Me, Eth
R_2 = Me oder Eth
R_1, R_3 = $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(Me)_2-CH_2-$, $CH_3-CH(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)-CH_3$
R_4 = H oder Acyl mit C_2 bis C_6

sowie die Ringe A, B und C des Steroidgrundgerüstes die in den Strukturen a bis p angeführte Bedeutung haben in inerten organischen Lösungsmitteln mit Allyltrialkylsilanen der allgemeinen Formel III, in der

R_5 = Me, Eth, Prop, i-Prop, Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Phenyl, Benzyl oder den Vinyl-Rest darstellen kann und
R_6 = R_5 und R_7 = R_5 sein kann, wobei R_5, R_6, R_7 gleiche

oder verschiedene Reste darstellen können, durch Fluoridionen-Katalyse bei Reaktionstemperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt der eingesetzten Lösungsmittel zu den 17α-Allyl-17β-trialkylsilyloxysteroiden der allgemeinen Formel IV, in der R bis R_7 sowie die Teilstrukturen a bis i die vorgenannte Bedeutung haben, umgesetzt, diese isoliert und nach Abspaltung der Trialkylsilylgruppe in Verbindungen der allgemeinen Formel II, überführt in der R bis R_4 sowie die Teilstrukturen a bis i oder aber die Teilstrukturen j bis n die obengenannte Bedeutung besitzen.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet,** daß zur Fluorid-Ionen-Katalyse Fluoride wie Calciumfluorid, Lithiumfluorid oder Tetraalkylammoniumfluoride wie Tetrabutylammoniumfluorid, Tetraethylammoniumfluorid, Tetramethylammoniumfluorid eingesetzt werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet,** daß als inerte Lösungsmittel Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethoxyethan, Diethoxyethan, Anisol u. a. eingesetzt werden, den auch andere inerte Lösungsmittel wie aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe wie Heptan, Hexan, Butan, Benzen und Toluen oder auch halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Tetrakohlenstoff u. a. zugemischt werden können.
4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet,** daß zur Abspaltung der Trialkylsilylgruppe Fluorid-Ionen an äquivalenten Mengen pro Mol Steroid eingesetzt werden und als Fluorid-Ionen liefernde Mittel anorg. Fluoride wie Caesiumfluorid u. a. oder besonders vorteilhaft Trialkylammoniumhydrofluoride wie zum Beispiel Triethylaminhydrofluorid verwendet werden.
5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet,** daß zur vollständigen Hydrolyse anorganische oder organische Säuren wie z. B. verdünnte Salzsäure, verdünnte Schwefelsäure, Essigsäure, p-Toluolsulfonsäure oder auch Aminsalze der Säuren wie z. B. Pyridinium-p-Toluolsulfonat einsetzt, die auch im Gemisch mit Fluoriden angewendet werden können, und hierbei Trialkylsilyl-, Ketal- und Enoletherschutzgruppierungen gespalten werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 17α-Allyl-17β-hydroxysteroidderivaten durch Reaktion von 17-Ketosteroidderivaten mit Allyltrialkylsilanderivaten.
17α-Allyl-17β-hydroxysteroidderivate stellen hochwirksame Steroidprodukte oder auch Zwischenprodukte zur Synthese hochwirksamer Steroidprodukte wie zum Beispiel 17α-Allyl-17β-hydroxy-4,9,11-estratrien-3-on dar, das ein wichtiges Arzneimittel für den tierischen Reproduktionsprozeß darstellt.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

17α-Allyl-17β-hydroxysteroide wurden bereits in den 30er Jahren von S. Kuwada u. a. (J. Pharm. Soc. Japan 56, 625 [1936]) und A. Butenandt u. a. (Chem. Ber. 71, 2688 1938) beschrieben. In den 60er Jahren wurde eine Reihe von Patenten der Fa. Roussel-Uclaf bekannt, in denen die Darstellung von 17α-Allyl-17β-hydroxyderivaten mittels Grignarreaktion beschrieben wurde FR-PS M 5183, FR-PS 1479352, NL-PS 6517241 und DE-AS 1793339.
Nach den hier beschriebenen Verfahren werden in Ether oder Tetrahydrofuranlösung pro Mol 17-Ketosteroid 8 bis 12 Mol Allylmagnesiumhalogenid eingesetzt.
Nach dem für Grignardreaktionen bekannten Syntheseprinzip wird aus Magnesium und Allylhalogenid das Allylmagnesiumhalogenid bereitet, das in einer nachfolgenden 2. Stufe dann mit dem 17-Ketosteroid zum 17α-Allyl-17β-hydroxysteroidderivat umgesetzt wird. Die Nachteile dieser Verfahrensweise sind durch den hohen Verbrauch von 8 bis 12 Mol Allylmagnesiumhalogenid pro Mol 17-Ketosteroid, sowie der damit verbundenen hohen Anforderung an apparativem Aufwand und großem Reaktorvolumen bei der technischen Nutzung gekennzeichnet. Hinzu kommt bei dieser Verfahrensweise ein hoher Lösungsmitteldurchsatz und hoher Energieaufwand bei der Isolierung der Produkte für die Lösungsmittelabtrennung und Rückgewinnung. Mit dieser Verfahrensweise werden durch den Einsatz eines so hohen Überschusses an Allylmagnesiumhalogenid große apparative und ökonomische Belastungen bei der für solche Prozesse erforderlichen Abproduktbeseitigung verursacht.
In der modernen Literatur werden von HOSOMI u. a. (J. Acc. chem. Res. 1988, 21, 200 bis 206) Verfahren zur Umsetzung von Caronylverbindungen mit Allyltrialkylsilanen unter Fluoridionenkatalyse beschrieben. Die Carbonylverbindungen werden hierbei unter nahezu neutralen Bedingungen in die entsprechenden Allyltrialkylsilyloxyderivate überführt. Derartige Reaktionen werden bisher jedoch nicht zur Synthese von 17α-Allyl-17β-trialkylsilyloxysteroiden aus 17-Ketosteroiden beschrieben.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist ein neues, allgemein anwendbares Verfahren zur Synthese von 17α-Allyl-17β-hydroxysteroidderivaten nach dem in technologisch einfacher und ökonomisch günstiger Weise die Zielprodukte zugänglich werden und damit insbesondere die zusätzlichen Belastungen durch Nebenprozesse minimiert werden können.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Synthese von 17α-Allyl-17β-hydroxysteroidderivaten aus 17-Ketosteroidderivaten bereitzustellen, mit dem unter sehr schonenden Reaktionsbedingungen hochempfindliche Ausgangsmaterialien in technisch einfacher Weise die Zielprodukte zugänglich gemacht werden und der Aufwand für die Nebenprozesse, insbesondere die Abproduktbeseitigung weitestgehend minimiert werden können.
Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß die 17-Keto-steroide der allgemeinen Formel I, in der

R = H oder Methyl
R_1 = Me, Eth
$R_2 = R_3$ = Me oder Eth
R_2, R_3 = $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-\overset{Me}{\underset{Me}{C}}-CH_2-$, $CH_3-\overset{|}{C}H-CH_2-\overset{|}{C}H-CH_3$
R_4 = H oder Acylrest, mit C_2 bis C_6

sowie die Ringe A, B und C des Steroidgrundgerüstes die in den Teilstrukturen a bis i dargestellte Bedeutung haben in inerten organischen Lösungsmitteln mit Allyltrialkylsilanderivaten der allgemeinen Formel III in der

R_5 = Me, Eth; Prop; i-Prop; Butyl-, i-Butyl-, t-Butyl-, Phenyl-, Benzyl- oder Vinylrest darstellen kann und
R_5, R_6 und R_7 auch gleich oder verschieden substituiert sein können

durch Fluoridionenkatalyse bei Reaktionstemperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt der eingesetzten Lösungsmittel zu den 17α-Allyl-17β-trialkylsilyloxysteroiden der allgemeinen Formel IV umgesetzt, in der R bis R_7 die vorgenannte Bedeutung haben und das Steroidgrundgerüst durch die Teilstrukturen a bis i dargestellt wird, diese isoliert oder nach Abspaltung der Trialkylsilylgruppe in Verbindungen der allgemeinen Formel II, in der R bis R_4 die vorgenannte Bedeutung haben und die Ringe A, B und C des Steroidgrundgerüstes durch die Teilstrukturen a bis i oder aber die Teilstrukturen j bis n überführt werden. Diese Reaktionen können im Temperaturbereich von ±0°C bis zum Siedepunkt der eingesetzten Lösungsmittel, vorteilhaft bei Temperaturen von 20°C bis 55°C durchgeführt werden. Zur Katalyse dieses Prozesses werden Fluoride wie Caesiumfluorid, Lithiumfluorid oder vorzugsweise Tetraalkylammoniumfluoride wie Tetrabutylammoniumfluorid, Tetraethylammoniumfluorid u. a. eingesetzt. Die für die Katalyse benötigten Mengen an Fluoriden betragen ca. 0,1 Mol pro Mol des umzusetzenden Einsatzstoffes. Nach dieser Verfahrensweise betragen die Reaktionszeiten 0,5 bis 2 Stunden. Als Reaktionsprodukte werden hier die 17α-Allyl-17β-trialkylsilyloxysteroidderivate erhalten, die nach Einengung des Reaktionsgemisches und Kristallisation des Rückstandes am Aceton oder Alkoholen isoliert werden können. Diese Isolierung kann direkt aus der Reaktionslösung oder auch nach wäßriger Aufarbeitung erfolgen, bei der gewährleistet wird, daß Ether und Amine vollständig entfernt werden können und so den Kristallisationsprozeß nicht stören. Die Reaktionslösungen oder auch die eingeengten Reaktionslösungen können auch direkt zur Spaltung eingesetzt werden. Zu dieser Spaltung der Trialkylsilylgruppe können weitere Fluorid-Ionen abgebende Mittel direkt zum Reaktionsgemisch gegeben werden. Als Fluorid-Ionen abgebende Mittel werden Caesiumfluorid, besonders

vorteilhaft jedoch Trialkylammoniumhydrofluoride angewendet, die in Anteilen bis zu 3 Mol/Mol Trialkylsilyloxysteroid, in der Regel jedoch nicht mehr als in äquimolare Mengen eingesetzt werden. Diese Spaltung kann natürlich auch nach der Isolierung der Trialkylsilyloxyprodukte erfolgen. Der Vorteil dieser Verfahrensweise besteht darin, daß die Trialkylsilyloxyderivate sich besonders günstig in reiner Form darstellen lassen und so Voraussetzungen zur Isolierung hochreiner Produkte gegeben sind. Die Spaltung der Trialkylsilylgruppe mittels Fluorid-Ionen hat natürlich auch den Vorteil, daß dabei andere im Molekül vorhandene Schutzgruppierungen wie Ketale und Enolether unter diesen Reaktionsbedingungen stabil sind. Die Spaltung dieser Schutzgruppen kann dann nachfolgend in bekannter Weise durch Säurehydrolyse erfolgen. Besonders vorteilhaft ist es jedoch, die eingeengten Reaktionslösungen bzw. die isolierten Reaktionsprodukte, die Allyl-Trialkylsilyloxyderivate direkt durch Anwendung von Säuren der gleichzeitigen hydrolytischen Spaltung der Trialkylsilyl und der Ketal- oder Enolethergruppierung zu unterwerfen und so die Allyl-hydroxy-ketoderivate in einem Schritt zu erhalten. Diese hydrolytische Aufarbeitung schließt auch ein, daß Fluoride gemeinsam mit Säuren oder Aminsalzen von Säuren eingesetzt werden können.
Als Lösungsmittel werden für diese Allylierungsreaktion Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethoxyethan, Diethoxyethan, Anisol u. a. eingesetzt, denen auch andere inerte organische Lösungsmittel wie aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe wie Heptan, Hexan, Pentan, Benzen und Toluen oder auch halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Tetrachlorkohlenwasserstoff u. a. sowie auch Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin zugemischt werden können. In diesen Lösungsmitteln kann sowohl die Allylierungs-Silylierungsreaktion als auch die hydrolytische Spaltung durchgeführt werden. Die hydrolytische Spaltung ist natürlich auch in anderen Lösungsmitteln wie Alkoholen, Ketonen oder in oben genannten Gemischen unter weiterem Zusatz von Alkoholen oder Ketonen möglich.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1
17α-Allyl-3,3-dimethoxy-17β-trimethylsilyloxy-5(10)-estren
In einem Dreihalskolben, ausgestattet mit Rückflußkühler, Gaseinleitungsrohr, Magnetrührer und Thermometer, der mit Argon gespült wurde, werden 39 mg Tetrabutylammoniumfluorid (0,123 mmol) in 2 ml wasserfreiem THF (über Li Al H_4 destilliert) vorgelegt und im Argonstrom 318 mg (1 mmol) 3,3-Dimethoxy-5(10)-estren-17-on in 3 ml THF unter Rühren zugegeben. Nach 5 Minuten werden 0,46 ml (2,9 mmol) Allyltrimethylsilan im Argonstrom zugegeben. Nach ca. 30 Minuten verfärbt sich die Reaktionsmischung unter Temperaturanstieg auf 35°C dunkelbraun. Nach weiteren 20' zeigt die DC-Probe vollständige Umsetzung des Ausgangsmaterials. Die Lösung wird dann eingeengt, der Rückstand aus Aceton/Methanol zur Kristallisation gebracht und das Kristallisat isoliert. UK aus Methanol (basisch durch Zusatz von wenig Ammoniaklösung) ergibt ein rein weißes Kristallisat.
Ausbeute: 73% d. Th. 1. Fraktion Fp: 97,7°C
$[\alpha]_D^{20°}$: 108,40°C (C = 1, $CHCl_3$)
^{1}HNMR ($CDCl_3$): 0,0 (9H, $SiMe_3$), 0,725 (3H, $18CH_3$)
3,125 (6H, 2× OCH_3), 4,92 (2H, Allyl),
5,875 (1H, Allyl)

Beispiel 2
17α-Allyl-3-methoxy-17β-hydroxy-1,3,5(10)-estratrien
In einem Sulfierkolben werden unter Argon-Atmosphäre 0,190 g Caesiumfluorid (1,25 mmol) und 2,84 g Estron-3-methylether (10 mmol) in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur mit 3,81 ml Allyltrimethylsilan (24 mmol) versetzt. Unter Rühren erfolgt nach etwa 20' leichter Temperaturanstieg bis auf 40°C, wobei sich die Lösung braun färbt. Nach weiteren 30 Minuten zeigt das DC die vollständige Umsetzung des Ausgangsmaterials. Die Lösung wird unter Vakuum zur Trockne eingeengt und ergibt 3,83 g Rohprodukt-Allylsilylether ≙ 96% d. Th.
Das Rohprodukt wird in 25 ml Methanol suspendiert, bei Raumtemperatur mit 1 ml verdünnter Salzsäure (1:1) versetzt und 2 Stunden gerührt. Anschließend wird in Wasser gegeben, mit Methylenchlorid extrahiert, die Methylenextrakte säurefrei gewaschen und dann eingeengt. Der Rückstand wird aus Aceton/Methanol zur Kristallisation gebracht und das Kristallisat isoliert.
Ausbeute: 2,21 g = 74% d. Th. Fp.: 94,7°C
$[\alpha]_D^{20°}$: 58,3°C (c = 1, $CHCl_3$)

Beispiel 3
A) 13-Ethyl-17α-allyl-3,3-ethylendioxy-17β-trimethylsilyloxy-5(10)-gonen
Nach Beispiel 1 werden 1,65 g 13-Ethyl-3,3-ethylendioxy-5(10)-gonen-17-on mit 200 mg Tetrabutylammoniumfluorid (0,63 mmol) und 2,3 ml Allyltrimethylsilan (14,5 mmol) umgesetzt. Einengung und Kristallisation ergibt 1,75 g = 79% d. Th.
B) 13-Ethyl-17α-allyl-17-hydroxy-4-gonen
Der Rückstand von (3A) wird in Methanol suspendiert, mit 0,7 ml verdünnter Salzsäure versetzt und 2 Stunden bei Temperaturen von 35°C bis 45°C gerührt. Anschließend wird in Wasser gegeben, mit CH_2Cl_2 extrahiert, die Methylenchloridextrakte säurefrei gewaschen und weitestgehend eingeengt. Der Rückstand wird aus Aceton zur Kristallisation gebracht und das Kristallisat isoliert.
Ausbeute: 1,06 g = 82% d. Th. (bzw. 64% d. Th. bezogen auf Einsatzmaterial für die Synthese von A)

Beispiel 4

17α-Allyl-3-methoxy-17β-trimethylsilyloxy-3,5-androstadien

Unter Schutzgasatmosphäre werden 585 mg Tetrabutylammoniumfluorid (1,85 mmol), 40 ml Diethylether, 1 ml Triethylamin und 4,5 g (15 mmol) 3-Methoxy-3,5-androstadien vorgelegt. Nach etwa 5 Minuten werden zu dem Gemisch 5,25 ml (33 mmol) Allyltrimethylsilan zugegeben und das Reaktionsgemisch gut durchgerührt. Nach etwa 30 Minuten Reaktionszeit erfolgt eine Temperaturerhöhung auf etwa 33 bis 35°C und das Gemisch verfärbt sich noch braun. Nach weiteren 30 Minuten Reaktionszeit kann im DC die vollständige Umsetzung des Ausgangsmaterials nachgewiesen werden. Die Lösung wird dann am Vakuumrotationsverdampfer weitestgehend eingeengt und der Rückstand durch Zusatz von Methanol zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 4,54 g = 73% d. Th.

Beispiel 5

A) 17α-Allyl-3,3(-2,2-dimethyl-1,3-propylendioxy)-17β-trimethylsilyloxy-5(10),9(11)-estradien

Unter Schutzgasatmosphäre werden 35 ml Tetrahydrofuran, 2 ml Hexan, 390 mg Tetrabutylammoniumfluorid (1,23 mmol) und 3,565 g 3,3(2,2-Dimethyl-1,3-propylendioxy)-5(10),9(11)-estradien-17-on vorgelegt. Dieses Gemisch wird bei Raumtemperatur etwa 5 Minuten gerührt und dann unter Argonbegasung mit 3,96 ml Allyltrimethylsilan (25 mmol) versetzt. Nach etwa 20 Minuten erfolgt ein leichter Temperaturanstieg, nach insgesamt 32 Minuten Reaktionszeit ist eine Reaktionstemperatur von 38°C erreicht und die Reaktionslösung hat eine starke Braunfärbung angenommen. DC-Prüfung nach einer Gesamtreaktionszeit von 1 Stunde zeigt die vollständige Umsetzung des Ausgangsmaterials.

Das Reaktionsgemisch wird am Vakuumrotationsverdampfer weitestgehend eingeengt, dann in CH_2Cl_2 aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und dann zur Trockne eingeengt.

Ausbeute: 4,42 g = 94% d. Th.

B) 17α-Allyl-17β-hydroxy-5(10),9(11)-estradien-3-on

Das Gemisch wird in 80%igem Aceton unter Zusatz von 250 mg p-Toluolsulfonsäure 2,5 h bei 40°C bis 45°C gerührt, dann in Wasser gegeben, extrahiert, säurefrei gewaschen und zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird aus Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 2,21 g = 74% d. Th. Fp.: 138°C

$[\alpha]_D^{20°}$: 187°C (Eth OH, C = 1)

Beispiel 6

17α-Allyl-3-acetoxy-17β-hydroxy-5-androsten

Wie in Beispiel 5 beschrieben, werden 3,3 g (10 mmol) 3-Acetoxy-androsten-17-on zum 17α-Allyl-3-acetoxy-17β-trimethylsilyloxy-5-androsten umgesetzt und durch nachfolgende Silyletherspaltung in Methanol/Schwefelsäure zur Titelverbindung umgesetzt.

Ausbeute: 2,52 g 1. Fraktion = 68% d. Th.

Beispiel 7

A) 17α-Allyl-3-ethoxy-17β-(methyl-diisopropylsilyloxy)-3,5(10),9(11)-estratrien

Unter Schutzgasatmosphäre werden in 35 ml Tetrahydrofuran 390 mg (1,23 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid und 2,98 g 3-Ethoxy-3,5(10),9(11)-estratrien-17-on (10 mmol) vorgelegt. Zu dieser Lösung werden bei Raumtemperatur 4,93 g Allyl-methyldiisopropylsilan (29 mmol) unter Argonbegasung zugegeben und das Gemisch gut durchgerührt. Nach etwa 40 Minuten erfolgt leichte Temperaturerhöhung bis auf 32°C unter Verfärbung der Reaktionslösung nach braun. DC-Prüfung zeigt die vollständige Umsetzung des Ausgangsmaterials nach einer Reaktionszeit von 1,5 h bei 30°C bis 35°C. Das Reaktionsgemisch wird dann weitestgehend eingeengt, in CH_2Cl_2 aufgenommen, mehrfach mit Wasser gewaschen, am Rotationsverdampfer eingeengt und mehrfach mit Aceton und Methanol abgezogen – öliger Rückstand 4,11 g = 88% d. Th.

B) 17α-Allyl-17β-hydroxy-5,(10),9(11)-estradien-3-on

Der ölige Rückstand wird in 80%igem Aceton (50 ml) aufgenommen, mit verdünnter Schwefelsäure versetzt und 5 h bei 40°C bis 45°C gerührt. Das Gemisch wird dann mit Wasser versetzt, mit CH_2Cl_2 extrahiert, säurefrei gewaschen und eingeengt. Kristallisation des Rückstandes aus Ether ergibt 2,12 g = 71% d. Th. Fp.: 138°C

$[\alpha]_D^{20°}$: 187°C (c = 1, EthOH)

Beispiel 8

A) 17α-Allyl-3,3-dimethoxy-17β-(dimethylphenylsilyloxy) 6(10),9(11)-estradien

Unter Schutzgasatmosphäre werden 40 ml Tetrahydrofuran 390 mg (1,23 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid und 3,164 g 3,3-Dimethoxy-5(10),9(11)-estradien-17-on vorgelegt. Hierzu gibt man nach etwa 5 Minuten unter Argonbegasung 5,11 g Dimethylphenylsilan (29 mmol) und rührt das Gemisch gut durch. Nach Temperaturanstieg und Verfärbung der Reaktionslösung zeigt die DC-Prüfung nach 1,5 Stunden Gesamtreaktionszeit die vollständige Umsetzung des Ausgangsmaterials.

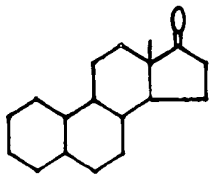
B) 17α-Allyl-17β-hydroxy-3,3-dimethoxy-5(10),9(11)-estradien

Zu dem unter A) erhaltenen Reaktionsgemisch werden (ohne weitere Zwischenaufarbeitung) weitere 1,95 g Tetrabutylammoniumfluorid zugegeben und das Gemisch noch 2 h bei 30°C bis 35°C gerührt (DC-Prüfung zeigt die vollständige Silyletherspaltung). Das Gemisch wird dann weitestgehend eingeengt, in Wasser gegeben, mit CH_2Cl_2 extrahiert, die CH_2Cl_2-Extrakte mehrfach mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und dann eingeengt. Der Rückstand wird mit Aceton und Methanol versetzt zur Kristallisation gebracht.

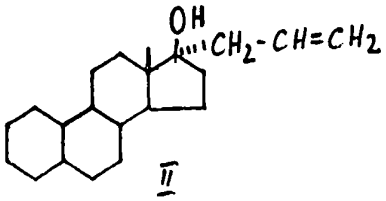
Ausbeute: 2,72 g = 76% d. Th. Fp.: 147,5°C

$[\alpha]_D^{20°}$: 116,5°C (c = 1, $CHCl_3$)

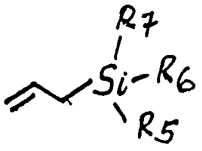
^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ: 0,92 ppm (3H, 18-CH_3), 3,265 ppm (6H, 2× OCH_3) 5,325 ppm (2H, Allyl), 6,0 ppm (1H, Allyl), 5,6 ppm (1H, 11CH).



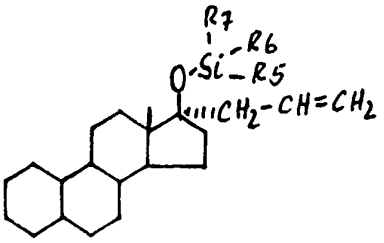
I



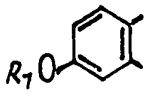
II



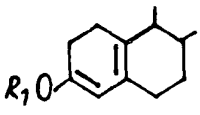
III



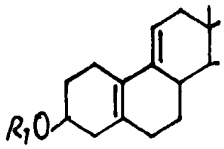
IV



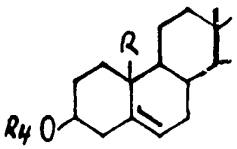
a



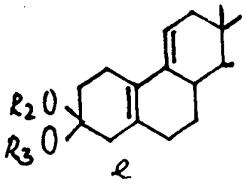
b



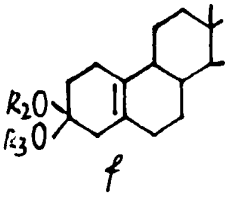
c



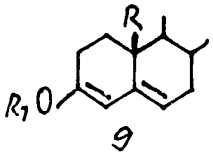
d



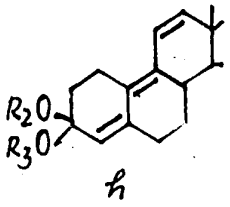
e



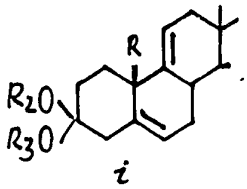
f



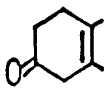
g



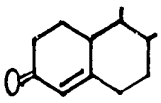
h



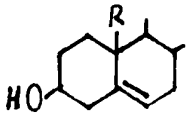
i



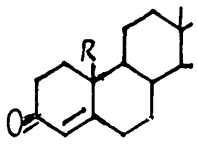
j



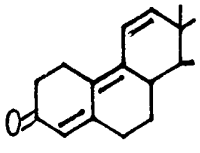
k



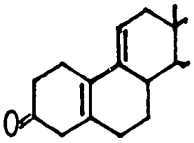
l



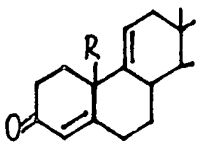
m



n



o



p