

(12) PATENTSKRIFT

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl.: C 07 J 9/00 C 07 J 75/00

(21) Patentansøgning nr: PA 1989 03166

(22) Indleveringsdag: 1989-06-26

(24) Løbedag: 1989-06-26

(41) Alm. tilgængelig: 1990-01-05

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 2002-08-19

(30) Prioritet: 1988-07-04 JP 63/165148

(73) Patenthaver: Teijin Limited, 6-7, Minamihonmachi 1-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japan

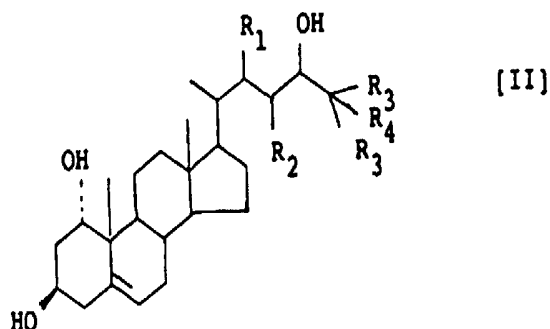
(72) Opfinder: Tatuō Yarino, 3-1-3, Yamate-cho, Iwakuni-shi, Yamaguchi, Japan
Takao Fujii, 2-63-10, Yamate-cho, Iwakuni-shi, Yamaguchi, Japan

(74) Fuldmægtig: Larsen & Birkeholm A/S, Skandinavisk Patentbureau, Banegårdspladsen 1, 1570 København V, Danmark

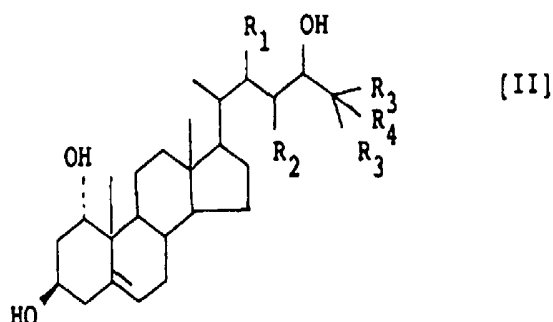
(54) Benævnelse: Fremgangsmåde til fremstilling af 1 alfa-3beta, 24-dihydroxy-delta5-steroider

(56) Fremdragne publikationer:
Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions I, nr. 14 (1975), p. 1421-1424

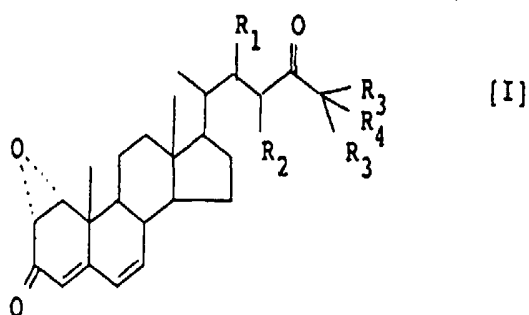
(57) Sammendrag:
Fremgangsmåde til fremstilling af et 1 α ,3 β ,24-trihydroxy- Δ^5 -steroid repræsenteret ved formlen (II):



Fremgangsmåde til fremstilling af et $1\alpha,3\beta,24$ -trihydroxy- Δ^5 -steroid repræsenteret ved formelen (II):



hvor R_1 og R_2 uafhængigt af hinanden repræsenterer et hydrogenatom, eller R_1 og R_2 tilsammen danner en enkeltbinding, R_3 repræsenterer en usubstitueret eller halogensubstitueret lavere alkylgruppe, og R_4 repræsenterer et hydrogenatom, en hydroxygruppe eller en beskyttet hydroxygruppe, i hvilken fremgangsmåde der indgår, at man reducerer et $1\alpha,2\alpha$ -epoxy- $\Delta^{4,6}$ -3,24-dioxosteroid, repræsenteret ved formelen (I):



hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har de samme betydninger, som de der er defineret i forbindelse med formel (II), under anvendelse af et alkalimetal eller jordalkalimetal og en protondonor i et opløsningsmiddel, der omfatter ammoniak eller amin. I denne fremgangsmåde omsættes i et tidligt trin i reaktionen $1\alpha,2\alpha$ -epoxy- $\Delta^{4,6}$ -3,24-dioxosteroid med alkalimetallet eller jordalkalimetallet i nærværelse af en protonacceptor, og det derved fremkomne mellemprodukt derefter omsættes i et senere trin i reaktionen med protondonoren.

Opfindelsen angår en hidtil ukendt fremgangsmåde til fremstilling af $1\alpha,3\beta,24$ -trihydroxy- Δ^5 -steroidforbindelser ud fra $1\alpha,2\alpha$ -epoxy- $\Delta^{4,6}$ - $3,24$ -dioxosteroidforbindelser. $1\alpha,3\beta,24$ -trihydroxy- Δ^5 -steroidforbindelserne er nyttige til fremstilling af derivater af $1\alpha,24$ -dihydroxyvitamin D_3 ifølge for eksempel en fremgangsmåde, der er beskrevet i JP ikke-behandlet patentpublikation 56-92266. Følgelig er den nærværende fremgangsmåde en enhedsfremgangsmåde, der indgår i syntesen af derivater af vitamin D_3 .

Som fremgangsmåder til fremstilling af $1\alpha,3\beta$ -dihydroxy- Δ^5 -steroidforbindelser er der i JP patentpublikation 53- 9222, 53-24073 og 58-54160 gjort fremgangsmåder kendt, i hvilke $1\alpha,2\alpha$ -epoxy- $\Delta^{4,6}$ - 3 -oxosteroidforbindelser reduceres ved hjælp af et alkalimetal og en protondonor i et blandedt opløsningmiddel, der omfatter væskeformet ammoniak, men anvendelsen af disse konventionelle fremgangsmåder til fremstilling af $1\alpha,3\beta,24$ -trihydroxy- Δ^5 -steroider giver et lavere udbytte end det, der opnås, når disse kendte fremgangsmåder anvendes til fremstilling af $1\alpha,3\beta$ -dihydroxy- Δ^5 -steroider, og derfor er disse fremgangsmåder ufordelagtige ud fra et industrielt synspunkt.

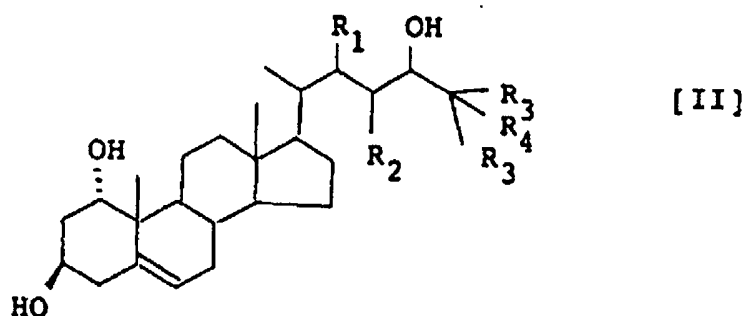
Ifølge Morisaki et al. (J.C.S. Perkin I 1421 (1975)) kan syntese af $1\alpha,3\beta,24\xi$ -trihydroxycholest-5-en udføres ved reduktion af det tilsvarende $1\alpha,2\alpha$ -epoxid med lithiumammnoniumchlorid i væskeformigt ammoniak-tetrahydroxyfuran.

Fransk patent FR-A-1 081 424 angiver en fremgangsmåde til fremstilling af en $3\beta,24$ dihydroxy- Δ^5 -steroid og under anvendelse af et alkalimetalalkoholat som reduktionsmiddel i et alkoholopløsningsmiddel såsom n-propylalkohol.

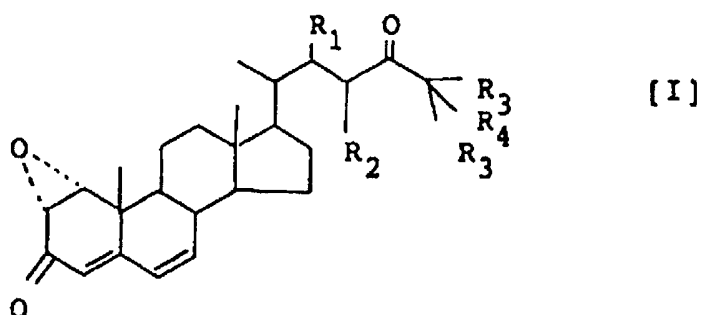
Derfor tilvejebringes der med opfindelsen en forbedret, hidtil ukendt fremgangsmåde til fremstilling af $1\alpha,3\beta,24$ -trihydroxy- Δ^5 -steroider ud fra $1\alpha,2\alpha$ -

epoxy- $\Delta^{4,5}$ -3,24-dioxosteroider, hvilken fremgangsmåde giver et højt udbytte af den ønskede forbindelse.

- 5 Nærmere bestemt tilvejebringes der med opfindelsen en fremgangsmåde til fremstilling af et $1\alpha,3\beta,24$ -trihydroxy- Δ^5 -steroid repræsenteret ved formlen (II):



- 10 hvori R_1 og R_2 uafhængigt af hinanden repræsenterer et hydrogenatom, eller R_1 og R_2 tilsammen danner en enkeltbinding, R_3 repræsenterer en usubstitueret eller halogensubstitueret lavere alkyl, og R_4 repræsenterer et hydrogenatom, hydroxy eller en beskyttet hydroxy, hvilken fremgangsmåde omfatter reduktion af et $1\alpha,2\alpha$ -epoxy- $\Delta^{4,6}$ -3,24-dioxosteroid repræsenteret ved formlen (I):

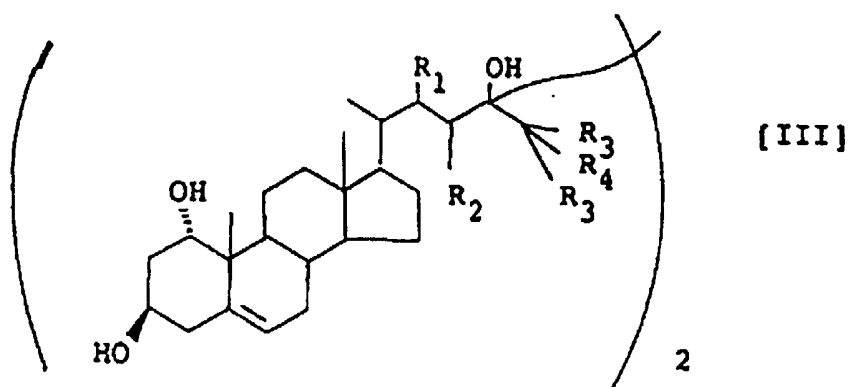


- 15 hvori R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har de samme betydninger som dem, der er defineret i forbindelse med formel (II), under anvendelse af et alkalimetall eller jordalkalimetall og en protondonor i et opløsningsmiddel, der omfatter

ammoniak eller amin, kendetegnet ved, at i et første trin i reaktionen omsættes $1\alpha,2\alpha$ -epoxy- $\Delta^{4,6}$ -3,24-dioxosteroid med formel (I) med alkalimetallet eller jordal- kalimetallet i nærvær af et alkalimetalkoxid af en primær alkohol med mindst to carbonatomer, og at et resulterende
5 mellemprodukt i et andet trin i reaktionen omsættes med en protondonor.

Som beskrevet ovenfor giver fremgangsmåden i det tilfælde, i hvilket der anvendes en konventionel fremgangsmåde til fremstilling af $1\alpha,3\beta$ -dihydroxy- Δ^5 -steroid ud fra $1\alpha,2\alpha$ - epoxy- $\Delta^{4,6}$ -3-oxosteroid ved fremstilling af $1\alpha,3\beta,24$ -
10 trihydroxy- Δ^5 -steroid ud fra $1\alpha,2\alpha$ -epoxy- $\Delta^{4,6}$ -3,24- dioxosteroid, et lavt og utilfredsstillende udbytte af det ønskede steroid. For at klarlægge årsagen til dette lave udbytte separerede og isolerede den nærværende opfinder et biprodukt dannet ved reduktion af $1\alpha,2\alpha$ -epoxy- $\Delta^{4,6}$ -3,24-dioxosteroid og fandt, at en dimer repræsenteret ved formel (III)

15



hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har de samme betydninger, som de, der er defineret i forbindelse med formel (I), fremkommer, hvilket fører til en sænkning af
20 udbyttet, men reduktionen af $1\alpha,2\alpha$ -epoxy- $\Delta^{4,6}$ -3-oxosteroid giver ikke en tilsvarende dimer.

5 Generelt kendes der til forhindring af dannelsen af en dimer en fremgangsmåde, i hvilken der udføres en reaktion i nærvær af en protondonor fra et tidligt trin i reaktionen for at accelerere reduktionen af et anionradikal til en tilsvarende alkohol. Ikke desto mindre fremmer anvendelsen af denne fremgangsmåde til reduktion af $1\alpha,2\alpha$ - epoxy- $\Delta^{4,6}$ -3,24-dioxosteroid uønskede sidereaktioner, og derfor kan denne fremgangsmåde ikke anvendes til det nærværende formål. De nærværende opfindere fandt derefter som en overraskelse, at dannelsen af en dimer kan forhindres ved at lade en protonacceptor virke på en ketondel i position 24 i et udgangssteroid i et tidligt trin i reaktionen for at danne en mellemproduktenolanion, der ikke reduceres, hvorefter der tilsættes en protondonor i et senere trin i reaktionen for at omdanne enolanionen til en mellemproduktketon, der derefter reduceres til den ønskede alkohol.

15 I de ovenfor anførte formler (I), (II) og (III) er den usubstituerede lavere alkyl C_{1-6} -alkyl, såsom methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, eller tert.-butyl, n-pentyl og forgrenede pentyler såvel som n-hexyl og forgrenede hexyler. Blandt de ovenfor anførte grupper er methylgruppen specielt foretrukket. Den halogensubstituerede lavere alkyl som R_3 er for eksempel en C_{1-6} -alkyl, der er mono-, di- eller trisubstitueret med fluor, chlor eller brom, såsom en lavere alkyl, der er substitueret med fluor. Specielt er trifluor-methylgruppen foretrukket.

25 Som beskyttelsesgrupper i den beskyttede hydroxygruppe af R_4 anføres der acylgrupper, der er afledt af aliphatiske eller aromatiske carboxylsyrer med 1-12 carbonatomer, eller nitro-, halogen- eller alkoxy-substituerede derivater deraf, såsom acetyl, propanoyl, cyclohexanoyl, chloracetyl, bromacetyl, benzoyl, p-brombenzoyl, p-nitrobenzoyl, ethylbenzoyl og lignende såvel som grupper, der danner en etherbinding med en hydroxygruppe, for eksempel tert.-butyl, benzyl, triarylmethyl, såsom triphenylmethyl, tetrahydropyranyl, methoxymethyl, alkylsubstitueret silyl, såsom trimethylsilyl, og lignende.

Blandt de ovenfor anførte grupper er acetyl, benzoyl eller propanoyl foretrukket.

5 Protonacceptoren er et alkalimetalkoxid, fortrinsvis et alkoxid af en primær alkohol med lithium, kalium eller natrium, såsom lithiummethoxid, kaliummethoxid, natriummethoxid, lithiumpropoxid, kaliumpropoxid, natriumpropoxid, lithium-n-butoxid, kalium-n-butoxid eller natrium-n-butoxid.

10 Mængden af protonacceptor sat til reaktionen er fortrinsvis en mængde på 1-30 ækvivalenter taget i forhold til mængden af udgangsmaterialet i form af 1 α ,2 α -epoxy- $\Delta^{4,6}$ -3,24-dioxosteroid. En mængde på mindre end 1 ækvivalent giver ikke nogen virkning, og en mængde på mere 30 ækvivalenter protonacceptor fremmer en isomerisationssidereaktion, og derfor foretrækkes anvendelsen af både en for lille mængde og en for stor mængde protonacceptor ikke.

15

Protonacceptoren sættes fortrinsvis til reaktionsblandingen inden tilsætningen af alkalimetal eller jordalkalimetal.

20 Alkalimetallet anvendt i fremgangsmåden ifølge opfindelsen er et af lithium, natrium og kalium, fortrinsvis lithium. Det anvendte jordalkalimetal i fremgangsmåden ifølge opfindelsen er fortrinsvis calcium.

25 Mængden af alkalimetal eller jordalkalimetal, der anvendes, er ikke kritisk, men er fortrinsvis 12-90 ækvivalenter, mere fortrinsvis 25-70 ækvivalenter, mest fortrinsvis 30-55 ækvivalenter taget i forhold til mængden af udgangsmaterialet 1 α ,2 α -epoxy- $\Delta^{4,6}$ -3,24-dioxosteroid.

30 De aminer, der anvendes ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er for eksempel primære, sekundære og tertiære alkylaminer, for eksempel primære lavere alkylaminer, såsom methylamin og ethylamin, di-(lavere alkyl)ami-

ner, såsom dimethylamin og diethylamin, og tri-(lavere alkyl)aminer, såsom triethylamin; diamin, for eksempel lavere alkendiamin, såsom ethylendiamin og propylendiamin såvel som mættede heterocykliske aminer, såsom piperidin og piperazin.

5

Opløsningsmidlet, der anvendes i blanding med ammoniak eller amin ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er ikke kritisk og eksemplificeres ved et inert organisk opløsningsmiddel, såsom ethylester, tetrahydrofuran, dioxan eller hexan.

10

En koncentration af ammoniak eller amin i et blandet reaktionsmedium er fortrinsvis 25-60 rumfangsprocent, mere fortrinsvis 35-50 rumfangsprocent.

15

Den mest foretrukne kombination af alkalimetal og ammoniak eller amin er kombinationen af lithium og ammoniak.

20

Ifølge opfindelsen sættes der i et senere trin af reaktionen en protondonor til reaktionsblandingen. Protondonoren, der indgår i opfindelsen, er for eksempel ammoniumsalte og aminsalte, for eksempel de salte, der er afledt af mineralsyrer, såsom halogenider, såsom fluorid og chlorid, nitrater og sulfater. Alkohol, for eksempel en lavere alkohol, såsom methanol og ethanol, kan også virke som protondonor. Mængden af protondonor er fortrinsvis 50-250 ækvivalenter, mere fortrinsvis 100-200 ækvivalenter, mest fortrinsvis 150-180 ækvivalenter, taget i forhold til det anvendte $1\alpha,2\alpha$ -epoxy $\Delta^{4,6}$ -3,24-dioxosteroid.

25

30

For at udføre fremgangsmåden ifølge opfindelsen opløser man først et alkalimetal eller jordalkalimetal og en protonacceptor i ammoniak eller amin på væskeform, og til denne opløsning sætter man dråbevis $1\alpha,2\alpha$ -epoxy- $\Delta^{4,6}$ -3,24-dioxosteroid, der er opløst i et inert opløsningsmiddel, og derefter sætter man en protondonor til reaktionsblandingen. Reaktionen udføres for-

trinsvis under omrøring og under fjernelse af fugtighed og/eller oxygen fra reaktionen.

- 5 Ifølge opfindelsen frembringes der $1\alpha,3\beta,24$ -trihydroxy- Δ^5 -steroider i et højt udbytte, og på denne måde formindskes prisen på det endelige produkt, nemlig $1\alpha,24$ -dihydroxyvitamin D_3 .

Eksempler

- 10 Opfindelsen vil nu blive yderligere illustreret ved hjælp af de følgende eksempler og sammenligningseksempler.

Sammenligningseksempel 1

- 15 Fremstilling af $1\alpha,3\beta$ -dihydroxycholest-5-en

Først blev 2,60 g (en mængde på 40 ækvivalenter) lithiummetal opløst i 130 ml væskeformig ammoniak under en nitrogenatmosfære, og til denne opløsning blev der dråbevis sat 3,60 g $1\alpha,2\alpha$ -epoxycholesta-4,6-dien-3-on
20 opløst i 150 ml tetrahydrofuran i 90 minutter, medens der i reaktionsblandingen blev opretholdt en temperatur på -75 °C. Efter at der var gået 60 minutter, blev der tilsat 36 g (en mængde på 72 ækvivalenter) af den totale mængde ammoniumchlorid i ti portioner med intervaller på 10 minutter, og omrøringen blev fortsat, indtil lithiumlaget forsvandt.

25

Der næst blev - efter afdampning af det meste af ammoniakken fra reaktionsblanding ved stuetemperatur - der sat vand til reaktionsblandingen, som derefter blev ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakten blev i rækkefølge vasket med 1 N saltsyre, en mættet vandig opløsning af natriumhydrogencarbonat og en mættet vandig opløsning af natriumchlorid, tørret over
30 magnesiumsulfat og koncentreret til tørhed. Resten blev chromatograferet på

en "tier-mængde" silicagel under anvendelse af benzen/acetone som elueringsmiddel, og man fik $1\alpha,3\beta$ -dihydroxycholest-5-en i et udbytte på 78%.

5 Sammenligningseksempel 2

Fremstilling af $1\alpha,3\beta,24$ -trihydroxycholest-5-en

Først blev 2,79 g (en mængde på 55 ækvivalenter) lithiummetal opløst i 130
10 ml væskeformig ammoniak under en nitrogenatmosfære, og til denne opløsning blev der dråbevis sat 3,00 g $1\alpha,2\alpha$ -epoxycholesta-4,6-dien-3,24-dion opløst i 150 ml tetrahydrofuran i 90 minutter, medens der i reaktionsblandingen blev opretholdt en temperatur på $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$. 60 minutter senere blev der tilsat 37,2 g (en mængde på 95 ækvivalenter) af den totale mængde
15 ammoniumchlorid i ti portioner med intervaller på 10 minutter, og omrøringen blev fortsat, indtil lithiumlaget forsvandt.

Dernæst blev - efter afdampning af det meste af ammoniakken fra reaktionsblandingen ved stuetemperatur - den samme fremgangsmåde som den
20 i sammenligningseksempel 1 beskrevne fremgangsmåde udført, og man fik $1\alpha,3\beta,24$ -trihydroxycholest-5-en i et udbytte på 60%, hvilket var lavere end udbyttet for $1\alpha,3\beta$ -dihydroxycholest-5-en i sammenligningseksempel 1.

En analyse af produktet viste, at produktet indeholdt en betydelig mængde
25 dimer af $1\alpha,3\beta,24$ -trihydroxycholest-5-en.

Eksempel 1

Fremstilling af $1\alpha,3\beta,24$ -trihydroxycholest-5-en

30

- 5 Først blev 2,79 g (en mængde på 55 ækvivalenter) lithiummetal og 3,4 g (en mængde på 10 ækvivalenter) lithiumethoxid opløst i 130 ml væskeformig ammoniak under en nitrogenatmosfære, og til denne opløsning blev der dråbevis sat 3,00 g $1\alpha,2\alpha$ -epoxycholesta-4,6-dien-3,24-dion opløst i 150 ml tetrahydrofuran i 90 minutter, medens der i reaktionsblandingen blev opretholdt en temperatur på $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$. Så 60 minutter senere blev der tilsat 37,2 g (en mængde på 95 ækvivalenter) ammoniumchlorid i ti portioner med intervaller på 10 minutter, og omrøringen blev fortsat, indtil lithiumlaget forsvandt.
- 10 Dernæst blev - efter afdampning af det meste af ammoniakken fra reaktionsblandingen ved stuetemperatur - den samme fremgangsmåde som den i sammenligningseksempel 1 beskrevne fremgangsmåde udført, og man fik $1\alpha,3\beta,24$ -trihydroxycholest-5-en i et udbytte på 79%.
- 15 En sammenligning af produktet fra eksempl 1 med produktet fra sammenligningseksempel 2 ved hjælp af HPLC-analyse viste, at produktet fra eksempl 1 i alt væsentligt ikke indeholder dimerbiproduktet.

Sammenligningseksempel 3

20

Fremstilling af $1\alpha,3\beta,24$ -trihydroxycholest-5-en

- 25 Først blev 1,80 g (en mængde på 35 ækvivalenter) lithiummetal opløst i 130 ml væskeformig ammoniak under en nitrogenatmosfære, og til denne opløsning blev der dråbevis sat 3,00 g $1\alpha,2\alpha$ -epoxycholesta-4,6-dien-3,24-dion opløst i 150 ml tetrahydrofuran i 90 minutter, medens der i reaktionsblandingen blev opretholdt en temperatur på $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$. Så 60 minutter senere blev temperaturen i reaktionsblandingen forøget til $-34\text{ }^{\circ}\text{C}$ i ca. 30 minutter, og til blandingen blev der dråbevis sat 40,3 g (en mængde på 120
- 30 ækvivalenter) ethanol, og omrøringen blev fortsat, indtil lithiumlaget, der som et væskelag flyder oven på reaktionsblandingen, forsvandt. Dernæst blev -

efter afdampning af det meste af ammoniakken fra reaktionsblandingen ved stuetemperatur - den samme fremgangsmåde som den i sammenlignings-eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde udført, og man fik $1\alpha,3\beta,24$ -trihydroxycholest-5-en i et udbytte på 63%.

5

Sammenligningseksempel 4

Fremstilling af $1\alpha,3\beta,24$ -trihydroxycholest-5-en

10 Først blev 1,80 g (en mængde på 35 ækvivalenter) lithiummetal og 40,3 g (en mængde på 120 ækvivalenter) opløst i 130 ml væskeformig ammoniak under en nitrogenatmosfære, og til denne opløsning blev der dråbevis sat 3,00 g $1\alpha,2\alpha$ -epoxycholesta-4,6-dien-3,24-dion opløst i 150 ml tetrahydrofuran i 90 minutter, medens der i reaktionsblandingen blev opretholdt en

15 temperatur på -75 °C. Så 60 minutter senere blev temperaturen i reaktionsblandingen forøget til -34 °C i ca. 30 minutter, og omrøringen blev fortsat, indtil lithiumlaget, der som et væskelag flyder oven på reaktionsblandingen, forsvandt.

20 Dernæst blev - efter afdampning af det meste af ammoniakken fra reaktionsblandingen - den samme fremgangsmåde som den i sammenligningseksempel 1 beskrevne fremgangsmåde udført, og man fik $1\alpha,3\beta,24$ -trihydroxycholest-5-en i et udbytte på 20%. En HPLC-analyse af produktet viste, at produktet indeholdt en betydelig mængde $1\alpha,3\beta,24$ -trihydroxycholest-6-en, selv om der var dannet meget lidt af dimerbiproduktet.

25

Eksempel 2-4

Fremstilling af $1\alpha,3\beta,24$ -trihydroxycholest-5-en

30

Først blev 1,8 g (en mængde på 35 ækvivalenter) lithiummetal og et i tabel 1 vist alkoxid (en mængde på 10 ækvivalenter) opløst i 130 ml væskeformig ammoniak under en nitrogenatmosfære, og til denne opløsning blev der dråbevis sat 3,00 g 1 α ,2 α -epoxycholesta-4,6-dien-3,24-dion opløst i 150 ml tetrahydrofuran i 90 minutter, medens der i reaktionsblandingen blev opretholdt en temperatur på -75 °C. Så 60 minutter senere blev temperaturen i reaktionsblandingen forøget til -34 °C i ca. 30 minutter, og omrøringen blev fortsat, indtil et lithiumlæg, der som et væskelag flyder oven på reaktionsblandingen, forsvandt.

10

Dernæst blev - efter afdampning af det meste af ammoniakken fra reaktionsblandingen ved stuetemperatur - den samme fremgangsmåde som den i sammenligningseksempel 1 beskrevne fremgangsmåde udført, og man fik 1 α ,3 β ,24-trihydroxycholest-5-en i et udbytte, der er vist i tabel 1.

15

Tabel 1

Eksempel nr.	Alkoxid	Udbytte (%)
2	lithiumethoxid	80
3	lithium-n-butoxid	79
4	natriumethoxid	85

Som det ses af tabel 1, giver tilsætningen af et alkoxid af en primær alkohol, der indeholder i det mindste to carbonatomer, med et alkalimetal i et tidligt trin i reaktion et udbytte, der er betydeligt højere end udbytteerne i de forudgående sammenligningseksempler.

20

Sammenligningseksempel 5

25

Fremstilling af 1 α ,3 β ,24-trihydroxycholest-5-en

Først blev 1,80 g (en mængde på 35 ækvivalenter) lithiummetal opløst i 130 ml væskeformig ammoniak under en nitrogenatmosfære, og til denne opløsning blev der dråbevis sat 3,00 g 1 α ,2 α -epoxycholesta-4,6-dien-3,24-
5 dion opløst i 150 ml tetrahydrofuran i 90 minutter, medens der i reaktionsblandingen blev opretholdt en temperatur på -75 °C. Efter at tilsætningen var bragt til ende, blev 3,4 g (en mængde på 10 ækvivalenter) lithiummethoxid sat til reaktionsblandingen. Så 60 minutter senere blev temperaturen i reaktionsblandingen forøget til -34 °C i ca. 30 minutter, og til blandingen blev der
10 dråbevis sat 40,3 g (en mængde på 120 ækvivalenter) ethanol, og omrøringen blev fortsat, indtil et lithiumlæg, der som et væskelag flyder oven på reaktionsblandingen, forsvandt.

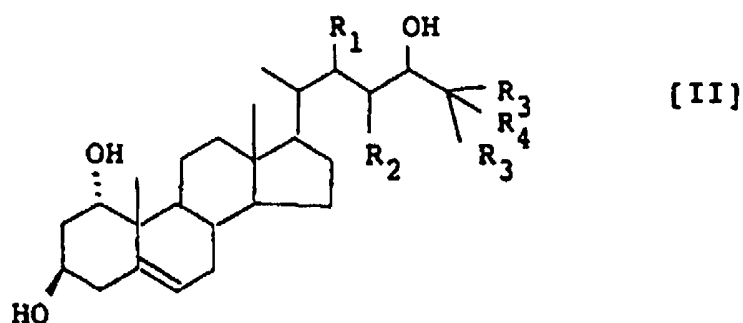
Dernæst blev - efter afdampning af det meste af ammoniakken fra reaktionsblandingen - den samme fremgangsmåde som den i sammenligningseksempel 1 beskrevne fremgangsmåde udført, og man fik 1 α ,3 β ,24-trihydroxycholest-5-en i et udbytte på 60%. Som det ses af dette resultat, forøgede tilsætningen af lithiummethoxid som en protonacceptor på et senere trin i reaktionen ikke udbyttet.

20

PATENTKRAV

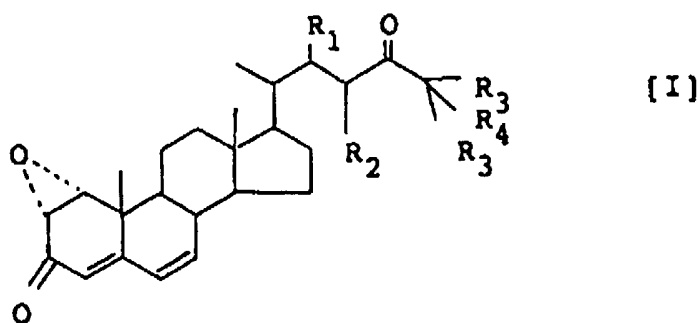
1. Fremgangsmåde til fremstilling af et $1\alpha,3\beta,24$ -trihydroxy- Δ^5 -steroid repræsenteret ved formlen (II):

5



hvor R_1 og R_2 uafhængigt af hinanden repræsenterer et hydrogenatom, eller R_1 og R_2 tilsammen danner en enkeltbinding, R_3 repræsenterer en usubstitueret eller halogensubstitueret lavere alkyl, og R_4 repræsenterer et

10 hydrogenatom, hydroxy eller en beskyttet hydroxy, hvilken fremgangsmåde omfatter reduktion af et $1\alpha,2\alpha$ -epoxy- $\Delta^{4,6}$ -3,24-dioxosteroid repræsenteret ved formlen (I):



15 hvori R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har de samme betydninger som dem, der er defineret i forbindelse med formel (II), under anvendelse af et alkalimetall eller jordalkalimetall og en protondonor i et opløsningsmiddel, der omfatter ammoniak eller amin, kendt ved, at i et første trin i reaktionen

omsættes $1\alpha,2\alpha$ -epoxy- $\Delta^{4,6}$ -3,24-dioxosteroid med formlen (I) med alkalimetallet eller jordalkalimetallet i nærvær af et alkalimetalkoxid af en primær alkohol med mindst to carbonatomer, og at et resulterende mellemprodukt omsættes i et andet trin i reaktionen med en protondonor.