

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 J / 327 598 3

(22) 13.04.89

(44) 05.09.90

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD

(72) Schrötter, Eberhard, Dr. rer. nat., DD; Landmann, Elfi, DD; Schick, Hans, Prof. Dr. sc. nat., DD; Schönecker, Bruno, Dr. sc. nat., DD; Driescher, Peter, Dr. rer. nat., DD; Tran Thanh, Luong, Dipl.-Chem., VN

(73) siehe (71)

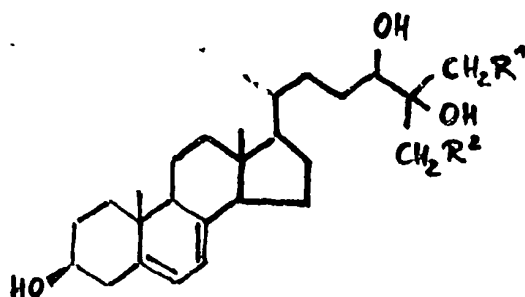
(54) Verfahren zur Herstellung von (3S)-3,24,25-Trihydroxy-cholesta-5,7-dienen

(55) Trihydroxy-cholesta-5,7-dien; 26,27-Dialkyl-3,24,25-trihydroxy-cholesta-5,7-dien; 24,25-Dihydroxy-cholecalciferol; Calcium-Transportwirkung; Arylsulfonyl-3-hydroxy-23,24-bisnorcholesta-5,7-dien; Acyloxy-22-arylsulfonyl-23,24-bisnorcholesta-5,7-dien; Oxiran; 2-(Alkyl-hydroxy-alkyl)-oxiran; Sulfonsäure-2,3-dihydroxy-3-alkylalkylester; Halogen-2,3-dihydroxy-3-alkyl-alkan; Arylsulfonyl-3,24-25-trihydroxy-cholesta-5,7-dien; Dearylsulfonierung

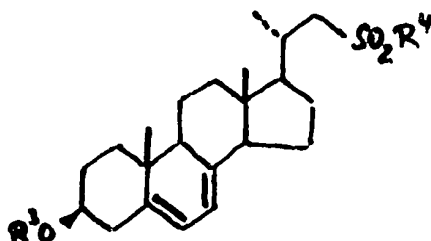
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von (3S)-3,24,25-Trihydroxy-cholesta-5,7-dienen und deren 26,27-Dialkylderivaten für die Synthese von 24,25-Dihydroxycholecalciferolen mit langanhaltender Calcium-Transportwirkung ohne wesentliche calciummobilisierende Eigenschaften sowie immunregulierender und antiproliferativer Wirkung durch Reaktion von (3S)-22-Arylsulfonyl-3-hydroxy- oder (3S)-3-Acyloxy-22-arylsulfonyl-23,24-bisnorcholesta-5,7-dienen mit 2-(1-Alkyl-1-hydroxy-alkyl)-oxiranen oder Sulfonsäure-2,3-dihydroxy-3-alkylalkylestern oder 1-Halogen-2,3-dihydroxy-3-alkyl-alkanen zu (3S)-22-Arylsulfonyl-3,24,25-trihydroxy-cholesta-5,7-dienen und Dearylsulfonierung dieser zu den Zielprodukten.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von (3S)-3,24,25-Trihydroxy-cholesta-5,7-dienen der allgemeinen Formel I,

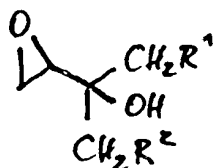


die die Verbindungen mit (24R)- oder (24S)-Konfiguration oder auch Gemische beider symbolisiert und in der R¹ und R² Wasserstoff oder gleiche oder verschiedene Alkylgruppen mit 1 bis 4 C-Atomen bedeuten, **dadurch gekennzeichnet**, daß in 3-Stellung substituierte 22-Arylsulfonyl-23,24-bisnorcholesta-5,7-diene der allgemeinen Formel II,

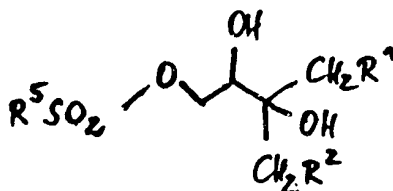


in der

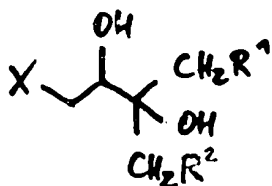
- R³ Wasserstoff der Acyl, insbesondere Kohlensäurederivate, z. B. Methoxycarbonyl und N-Phenyl-carbamoyl, aliphatisches Acyl mit 1 bis 5 C-Atomen, z. B. Acetyl, Trifluoracetyl und Pivaloyl, oder aromatisches Acyl, z. B. Benzoyl und Naphthoyl, und
- R⁴ Aryl, insbesondere Phenyl, substituiertes, vorzugsweise niederalkylsubstituiertes Phenyl wie 4-Methyl-phenyl, Biphenyl und Naphthyl, bedeuten, mit Oxiranen der allgemeinen Formel III,



in der R¹ und R² die genannten Bedeutungen haben, oder mit Sulfonsäure-2,3-dihydroxy-3-alkyl-alkylestern der allgemeinen Formel IV,

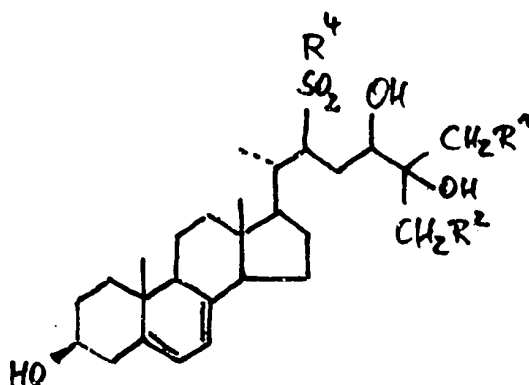


in der R¹ und R² die genannten Bedeutungen haben und R⁵ Alkyl, z. B. Methyl bis Butyl und Trifluormethyl, oder Aryl, z. B. Phenyl, substituiertes Phenyl, insbesondere 4-Methylphenyl, Biphenyl und Naphthyl, bedeutet, oder mit 1-Halogen-2,3-dihydroxy-3-alkyl-alkanen der allgemeinen Formel V



V

in der X Chlor, Brom oder Iod bedeutet und R^1 und R^2 die genannten Bedeutungen haben, wobei die Verbindungen der allgemeinen Formeln III, IV und V in der (R)- oder (S)-Konfiguration oder als Gemische beider vorliegen können, zu (3S)-22-Arylsulfonyl-3,24,25-trihydroxy-cholesta-5,7-dienen der allgemeinen Formel VI,



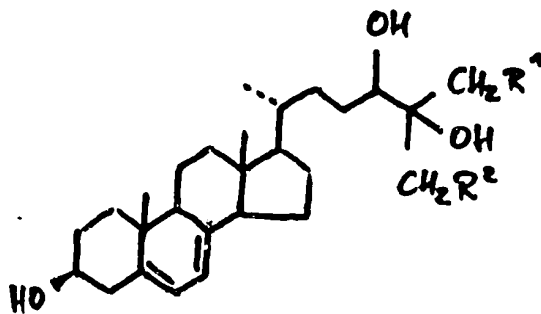
VI

in der R^1 und R^2 und R^4 die genannten Bedeutungen haben, umgesetzt und die Verbindungen der allgemeinen Formel VI zu (3S)-3,24,25-Trihydroxy-cholesta-5,7-dienen der allgemeinen Formel I dearylsulfonyliert werden.

- Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktion zwischen den 22-Arylsulfonyl-23,24-bisnorcholesta-5,7-dienen der allgemeinen Formel II und den Oxiranen der allgemeinen Formel III oder den Sulfonsäure-2,3-dihydroxy-3-alkyl-alkylestern der allgemeinen Formel IV oder den 1-Halogen-2,3-dihydroxy-3-alkyl-alkylestern der allgemeinen Formel V durch Einwirkung von starken Basen in inerten Lösungsmitteln vorgenommen wird.
- Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß als starke Basen Alkalimetallamide wie Lithiumdiisopropylamid oder Lithiumcyclohexylisopropylamid oder Metallalkyle wie n- oder tert.-Butyllithium verwendet werden.
- Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß inerte Lösungsmittel aprotische wie aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, insbesondere Benzen oder Toluol, oder Ether, insbesondere Diethylether, 1,2-Dimethoxy-ethan und Tetrahydrofuran, oder deren Gemische verwendet werden.
- Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktion im Temperaturbereich zwischen -80 und $+30^\circ\text{C}$ erfolgt.
- Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Entfernung der 22-Arylsulfonylgruppe aus den (3S)-22-Arylsulfonyl-3,24,25-trihydroxy-cholesta-5,7-dienen der allgemeinen Formel VI mit Amalgamen geeigneter Metalle wie mit Alkalimetallamalgamen, Erdalkalimetallamalgamen und Aluminiumamalgamen erfolgt.
- Vorrichtung nach Anspruch 1 und 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß Natriumamalgam mit einem Gehalt von 3 bis 5% Natrium eingesetzt wird.
- Verfahren nach Anspruch 1, 6 und 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Dearylsulfonylierung in niederen Alkoholen, vorzugsweise Methanol, oder gegebenenfalls im Gemisch mit geeigneten Lösungsmitteln wie Ethern, insbesondere Tetrahydrofuran, oder Estern, insbesondere Essigsäureethylester, durchgeführt wird.
- Verfahren nach Anspruch 1 und 6 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Dearylsulfonylierung im Temperaturbereich zwischen -20 und $+50^\circ\text{C}$, vorzugsweise zwischen 0 und 25°C , erfolgt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von (3S)-3,24,25-Trihydroxy-cholesta-5,7-dienen der allgemeinen Formel I



die die Verbindungen mit (24R)- oder (24S)-Konfiguration oder auch Gemische beider symbolisiert und in der R^1 und R^2 Wasserstoff oder gleiche oder verschiedene Alkylgruppen mit 1 bis 4 C-Atomen bedeuten.

Die erfindungsgemäß erhaltenen Verbindungen dienen als Zwischenprodukte für die Synthese von 24, 25-Dihydroxy-vitamin D_3 -derivaten mit lang anhaltender Calcium-Transportwirkung ohne wesentliche calciummobilisierende Eigenschaften sowie immunregulierender, antiproliferativer und zelldifferenzierender Wirkung, insbesondere gegenüber von Leukämiezellen.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Es ist bereits bekannt, Verbindungen der Formel I, in der R^1 und R^2 Wasserstoff bedeuten, darzustellen, indem durch Reaktion von (3S)-3-Alkoxy-22-arylsulfonyl-23,24-bisnorchola-5,7-dienen oder (3S)-22-Arylsulfonyl-3-silyloxy-23,24-bisnorchola-5,7-dienen mit z. B. Sulfonsäure-2,3-dihydroxy-3-methyl-butylestern oder 2-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-oxiran in Gegenwart basischer Reagenzien, insbesondere von Alkalimetallamiden oder Metallalkylen, (3S)-3-Alkoxy-22-arylsulfonyl-24,25-dihydroxy- oder (3S)-22-Arylsulfonyl-24,25-dihydroxy-3-silyloxy-cholesta-5,7-diene entstehen, deren Dearylsulfonierung mit Natriumamalgam zu (3S)-3-Alkoxy-24,25-dihydroxy- oder (3S)-24,25-Dihydroxy-3-silyloxy-cholesta-5,7-dienen führt, aus denen dann durch Abspaltung der 3-Hydroxy-Schutzgruppe in einem sauren Medium die Zielverbindungen erhalten werden (EP-PS 0045524).

Dieses Verfahren hat mehrere wesentliche Nachteile.

Die Überführung der (3S)-3-Alkoxy-22-arylsulfonyl- und (3S)-22-Arylsulfonyl-3-silyloxy-23,24-bisnorchola-5,7-diene in (3S)-3,24,25-Trihydroxy-cholesta-5,7-diene erfordert drei Reaktionsstufen, von denen vor allem die Dearylsulfonierung und die Abspaltung der 3-Hydroxy-Schutzgruppe Schwierigkeiten bereiten.

Für die Dearylsulfonierung der (3S)-3-Alkoxy-22-arylsulfonyl-24,25-dihydroxy- oder (3S)-22-Arylsulfonyl-24,25-dihydroxy-3-silyloxy-cholesta-5,7-diene nach dem genannten Verfahren mit Natriumamalgam ist ein Zusatz von Dinatriumhydrogenphosphat unerlässlich, der in der erforderlichen großen Menge zu Problemen bei der Isolierung der angestrebten Verbindungen aus dem Reaktionsgemisch führt.

Die Freisetzung der 3-Hydroxygruppe im sauren Medium erfordert schonende Bedingungen während sehr langer Reaktionszeiten und ist dennoch nur in mäßigen Ausbeuten ausführbar.

Zudem sind die als Ausgangsverbindungen für das genannte Verfahren dienenden (3S)-3-Alkoxy-22-arylsulfonyl- oder (3S)-22-Arylsulfonyl-3-silyloxy-23,24-bisnorchola-5,7-diene nur in langwieriger Synthese von geringer Gesamtausbeute, bezogen auf das Basissteroid Ergosterol, herzustellen.

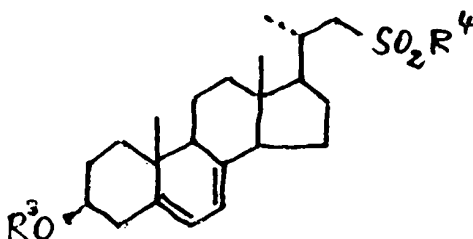
Ziel der Erfindung

Es ist Ziel der Erfindung, zur Vermeidung der obengenannten Nachteile ein Verfahren zu erarbeiten, nach dem die Herstellung von (3S)-3,24,25-Trihydroxy-cholesta-5,7-dienen der allgemeinen Formel I nach verkürztem Verfahren in verbesserter Ausbeute möglich wird und mit dem der Aufwand für die Synthese wesentlich gesenkt werden kann.

Darlegung des Wesens der Erfindung

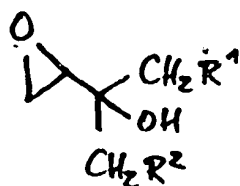
Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, die Herstellung von (3S)-3,24,25-Trihydroxy-cholesta-5,7-dienen der allgemeinen Formel I bei verkürztem zweistufigen Verfahren unter Vermeidung der Verwendung von Dinatriumhydrogenphosphat bei der Dearylsulfonierung und Umgehung einer Freisetzung der 3-Hydroxygruppe unter sauren Bedingungen günstiger zu gestalten.

Die Aufgabe wird dadurch gelöst, daß in 3-Stellung substituierte 22-Arylsulfonyl-23,24-bisnorchola-5,7-diene der allgemeinen Formel II,



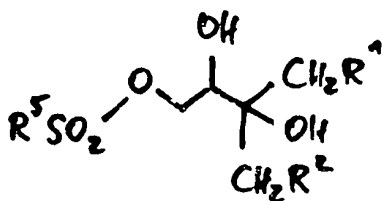
in der

R^3 Wasserstoff oder Acyl, insbesondere Kohlensäurederivate, z. B. Methoxycarbonyl und N-Phenyl-carbamoyl, aliphatisches Acyl mit 1 bis 5-C-Atomen, z. B. Acetyl, Trifluoracetyl und Pivaloyl, oder aromatisches Acyl, z. B. Benzoyl und Naphthoyl, und R^4 Aryl, insbesondere Phenyl, substituiertes, vorzugsweise niederalkylsubstituiertes Phenyl wie 4-Methyl-phenyl Biphenyl und Naphthyl, bedeuten, mit Oxiranen der allgemeinen Formel III,



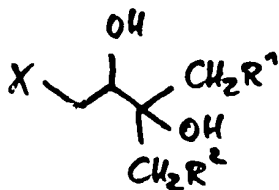
III

in der R^1 und R^2 die genannten Bedeutungen haben, oder mit Sulfonsäure-2,3-dihydroxy-3-alkyl-alkylestern der allgemeinen Formel IV,



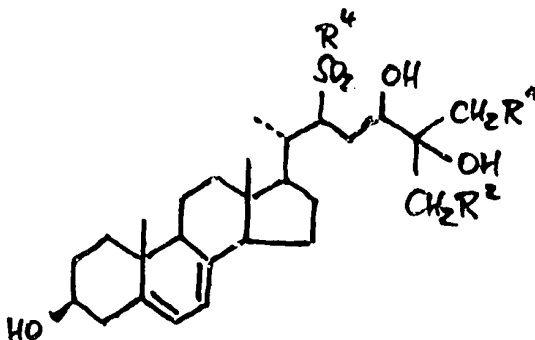
IV

in der R^1 und R^2 die genannten Bedeutungen haben und R^5 Alkyl, z. B. Methyl bis Butyl und Trifluormethyl, oder Aryl, z. B. Phenyl, substituiertes Phenyl, insbesondere 4-Methyl-phenyl, Biphenyl und Naphthyl bedeutet, oder mit 1-Halogen-2,3-dihydroxy-3-alkyl-alkanen der allgemeinen Formel V,



V

in der X Chlor, Brom oder Iod bedeutet und R^1 und R^2 die genannten Bedeutungen haben, zu (322-S)-Arylsulfonyl-3,24,25-trihydroxy-cholesta-5,7-dienen der allgemeinen Formel VI,



VI

in der R^1 , R^2 und R^4 die genannten Bedeutungen haben,

umgesetzt und die Verbindungen der allgemeinen Formel VI zu (3S)-3,24,25-Trihydroxy-cholesta-5,7-dienen der allgemeinen Formel I dearylsulfonyliert werden.

Die für die Reaktion mit 22-Arylsulfonyl-23,24-bisnorcholesta-5,7-dienen der allgemeinen Formel II als Seitenkettenbausteine verwendeten Oxirane der allgemeinen Formel III oder Sulfonsäure-2,3-dihydroxy-3-alkyl-alkylester der allgemeinen Formel IV oder 1-Halogen-2,3-dihydroxy-3-alkyl-alkane der allgemeinen Formel V besitzen (R)- oder (S)-Konfiguration. Es können auch Gemische beider Stereoisomere eingesetzt werden.

Die Reaktion zwischen den 22-Arylsulfonyl-23,24-bisnorcholesta-5,7-dienen der allgemeinen Formel II und den Oxiranen der allgemeinen Formel III oder den Sulfonsäure-2,3-dihydroxy-3-alkyl-alkylestern der allgemeinen Formel IV oder den 1-Halogen-2,3-dihydroxy-3-alkyl-alkanen der allgemeinen Formel V wird durch Einwirkung von starken Basen in inerten Lösungsmitteln vorgenommen. Als starke Basen sind Alkalimetallamide, z. B. Lithiumdiisopropylamid oder Lithiumcyclohexylisopropylamid, oder Metallalkyle, z. B. n- oder tert.-Butyllithium, geeignet.

Beispiele für inerte Lösungsmittel sind solche aprotischen wie aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, z. B. Benzen oder Toluol, oder Ether, z. B. Diethylether, 1,2-Dimethoxy-ethan und Tetrahydrofuran, oder deren Gemische.

Die Reaktion wird im Temperaturbereich zwischen -80°C und $+30^\circ\text{C}$ ausgeführt.

Die Entfernung der 22-Arylsulfonylgruppe aus den (3S)-22-Arylsulfonyl-3,24,25-trihydroxy-cholesta-5,7-dienen der allgemeinen Formel VI erfolgt mit Amalgamen geeigneter Metalle, z. B. mit Alkalimetallamalgamen, Erdalkalimetallamalgamen und Aluminiumamalgamen. Vorzugsweise gelangt Natriumamalgam mit einem Gehalt von 3 bis 5% Natrium zur Anwendung. Die Dearylsulfonierung wird in niederen Alkoholen, vorzugsweise in Methanol, gegebenenfalls im Gemisch mit geeigneten Lösungsmitteln wie Ethern, z. B. Tetrahydrofuran, oder Estern, z. B. Essigsäureethylester, durchgeführt. Die Reaktionstemperatur liegt dabei im Bereich zwischen -20 und $+50^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise zwischen 0 und $+25^{\circ}\text{C}$.

Die überraschende Feststellung, daß Verbindungen der allgemeinen Formel VI allein unter Verwendung von Amalgamen ohne Zusatz von Natriumdihydrogenphosphat desulfonyliert werden können, bedeutet erhebliche Verbesserungen dieses Verfahrensschrittes, die in der Einsparung von Natriumdihydrogenphosphat und vor allem in der entscheidend besseren Isolierung des Reaktionsproduktes, verbunden mit höheren Ausbeuten, liegen.

Die Aufarbeitung der Reaktionsgemische erfolgt in üblicher Weise. Die Reinigung der (3S)-3,24,25-Trihydroxy-cholesta-5,7-diene der allgemeinen Formel I wird in bekannter Weise durch Umkristallisieren oder Chromatographie vorgenommen.

Die gegenüber dem bekannten Verfahren um eine Synthesestufe verkürzte Darstellung der Zielprodukte gemäß allgemeiner Formel I wird durch die Verwendung von 22-Arylsulfonyl-23,24-bisnorcholesta-5,7-dienen mit freier (3S)-Hydroxygruppe oder dadurch erreicht, daß im Falle der acylierten (3S)-Hydroxygruppe die in Gegenwart der genannten starken Basen vorgenommene Umsetzung mit den genannten Seitenkettenbausteinen zu (3S)-22-Arylsulfonyl-3,24,25-trihydroxy-cholesta-5,7-dienen der allgemeinen Formel VI in simultaner Reaktion zugleich zur 3-Acyl-Spaltung mit Freisetzung der (3S)-Hydroxygruppe unter nichtacidischen und damit schonenden Bedingungen führt.

Das erfindungsgemäße Verfahren hat außerdem den entscheidenden Vorteil, daß die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II im Gegensatz zu denen des bekannten Verfahrens in einfacher Weise bei günstigen Ausbeuten erhalten werden (DD-PS 247008).

Ausführungsbeispiel

Beispiel 1

Zur Lösung von 993 mg (2 mmol) 3 β -Acetoxy-22-phenylsulfonyl-23,24-bisnorcholesta-5,7-dien und 1097 mg (4 mmol) (R)-p-Toluensulfonsäure-2,3-dihydroxy-3-methyl-butylester in 32 ml Tetrahydrofuran werden unter Argon und Rühren bei -30°C 16 ml (16 mmol) einer 1 molaren n-Butyllithiumlösung in Hexan getropft. Es wird 1,5 h gerührt, mit 14 ml Ammoniumchloridlösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Der Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Es wird über Kieselgel 60 mit Hexan-Essigsäureethylester-Gemischen der Zusammensetzung 10:1 bis 1:2 chromatographiert.

Es werden 871 mg (78,2%) (24R)-3 β ,24,25-Trihydroxy-22-phenylsulfonyl-cholesta-5,7-dien erhalten. Weißer Feststoff.

F. 172 bis 200°C (Zers.).

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 0,57 ppm (s, 3 H, 18- CH_3), 0,90 ppm (d, J = 5 Hz, 3 H, 21- CH_3), 1,04 ppm (s, 3 H, 19- CH_3), 1,11 ppm (d, J = 6 Hz, 6 H, 26- CH_3 , 27- CH_3), 3,55 ppm (m, 1 H, 3 α -H), 5,28 ppm (d, J = 6 Hz, 1 H, Olefinproton), 5,49 ppm (d, J = 6 Hz, 1 H, Olefinproton) 7,3 bis 8,0 ppm (m, 5 H, aromatische Protonen).

MS (m/e): 556 (M, 80%), 523 (70%), 497 (50%), 356 (90%), 323 (50%), 293 (50%), 143 (80%), 59 (100%),

$\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{S}$ (556,8)

ber. C 71,19 H 8,69 S 5,76

gef. C 71,32 H 8,61 S 5,65

Beispiel 2

Zu einer Lösung von 455 mg (1 mmol) 3 β -Hydroxy-22-phenylsulfonyl-23,24-bisnorcholesta-5,7-dien und 506 mg (5 mmol) Diisopropylamin in 30 ml Tetrahydrofuran werden unter Argon und Rühren bei -30°C 5 ml (5 mmol) einer 1 molaren n-Butyllithiumlösung in Hexan gegeben. Es wird 30 min bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend werden 204 mg (2 mmol) (S)-2-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-oxiran in 2 ml Tetrahydrofuran eingetragen. Es wird 2 h gerührt und wie im Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet.

Es werden 421 mg (75,6%) (24S)-3 β ,24,25-Trihydroxy-22-phenylsulfonyl-cholesta-5,7-dien erhalten.

Beispiel 3

In der im Beispiel 1 beschriebenen Weise wird aus 3 β -Benzoyloxy-22-phenylsulfonyl-23,24-bisnorcholesta-5,7-dien und (R)-Trifluormethansulfonsäure-2,3-dihydroxy-3-methyl-butylester (24R)-3 β ,24,25,-Trihydroxy-22-phenylsulfonyl-cholesta-5,7-dien in einer Ausbeute von 80,5% d. Th. erhalten.

Beispiel 4

In der im Beispiel 1 beschriebenen Weise wird aus 3 β -Acetoxy-22-phenylsulfonyl-23,24-bisnorcholesta-5,7-dien und (R,S)-1-Brom-3-methyl-butan-2,3-diol unter Verwendung von sec-Butyllithium in Cyclohexan (24R,S)-3 β ,24,25-Trihydroxy-22-phenylsulfonyl-cholesta-5,7-dien in einer Ausbeute von 65,7% d. Th. erhalten.

Beispiel 5

Unter Argon werden zu 1,05 g Natrium 1,45 ml Quecksilber gegeben. Nach dem Erkalten werden 24 ml Tetrahydrofuran, 15 ml Methanol und 557 mg (1 mmol) (24R)-3 β ,24,25-Trihydroxy-22-phenylsulfonyl-cholesta-5,7-dien zugegeben. Es wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt, vom restlichen Amalgam abgetrennt, mit 10 ml Ammoniumchloridlösung versetzt und zur Trockne eingedunstet. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Es werden 380 mg (91,2%) (24R)-3 β ,24,25-Trihydroxy-cholesta-5,7-dien erhalten. Weißer Feststoff.

F. 214 bis 217°C (Zers.).

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 0,64 ppm (s, 3 H, 18-CH₃), 0,93 ppm (s, 3 H, 19-CH₃), 0,97 ppm (d, J = 7 Hz, 3 H, 21-CH₃), 1,14 ppm (s, 6 H, 26-CH₃), 27-CH₃), 3,63 ppm (m, 1 H, 3α-H), 5,36 ppm (d, J = 6 Hz, 1 H, Olefinproton), 5,53 ppm (d, J = 6 Hz, 1 H, Olefinproton).
MS (m/e): 416 (M, 60%), 383 (100%), 357 (70%), 143 (60%), 59 (60%).

C₂₇H₄₄O₃ (416,6)

ber. C 77,84 H 10,65

bef. C 77,76 H 10,78

Beispiel 6

In der im Beispiel 1 beschriebenen Weise wird aus 3β-Acetoxy-22-phenylsulfonyl-23,24-bisnorcholesta-5,7-dien und (R)-p-Toluensulfonsäure-2,3-dihydroxy-3-propyl-hexylester (24R)-26,27-Diethyl-3β,24,25-trihydroxy-22-phenyl-sulfonyl-cholesta-5,7-dien in einer Ausbeute von 50,9% d. Th. erhalten.

Beispiel 7

In der im Beispiel 5 beschriebenen Weise wird aus (24R)-3β,24,25-Trihydroxy-22-phenylsulfonyl-26,27-dipropyl-cholesta-5,7-dien (24R)-3β,24,25-Trihydroxy-26,27-dipropyl-cholesta-5,7-dien in einer Ausbeute von 68,6% d. Th. erhalten.