

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11) 207 206

Int.Cl.³ 3(51) C 07 J 7/00
C 07 J 63/00

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 J/ 2340 053

(22) 12.10.81

(44) 22.02.84

- (71) VEB JENAPHARM;DD;
(72) SIEMANN, HANS-JOACHIM,DR. DIPL.-CHEM.;LANGBEIN, GERHARD,DR. DIPL.-CHEM.;RICHTER, MARGIT;
GREINER, HELGA;DD;
(73) siehe (72)
(74) VEB JENAPHARM, BFS, 6900 JENA, OTTO-SCHOTT-STR. 13

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 14 BETA-HYDROXY-5 BETA, 19-CYCLOPREGNAN-DERIVATEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 14 β -Hydroxy-5 β , 19-cyclo-pregnan-Derivate der angeführten Formel IV. Mit der Erfindung wurde das Ziel verfolgt, neue wertvolle Zwischenprodukte zur Synthese von Steroidwirkstoffen, insbesondere mit Herzwirksamkeit, herzustellen und den Verfahrensablauf ökonomisch günstig zu gestalten. Es wurde gefunden, daß die Umsetzung von 14 β -Hydroxy-5 β , 19-cyclo-androstan-17-keto-Steroiden der allgemeinen Formel I mit einem Carbanion eines Phosphonats der allgemeinen Formel V zu 14 β -Hydroxy-5 β , 19-cyclo-pregn-17(20)-en-21-nitrile der allgemeinen Formel II führt, nach katalytischer Hydrierung die entsprechenden Pregnan-21-nitrile der allgemeinen Formel III erhalten werden, welche durch Umwandlung der Nitrilgruppe mit Diisobutylaluminiumhydrid zu einer Aldehydfunktion in einem inerten organischen Lösungsmittel zu den 14 β -Hydroxy-5 β , 19-cyclo-pregnan-Derivaten der allgemeinen Formel IV umgesetzt werden. Formeln I bis V

Titel der Erfindung

Verfahren zur Herstellung von 14 β -Hydroxy-5 β ,19-cyclo-pregnan-Derivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 14 β -Hydroxy-5 β ,19cyclo-pregnan-Derivate. Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Synthese von Steroidwirkstoffen, insbesondere mit Herzwirk-samkeit dar, bzw. sind selber potentielle Arzneimittel.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Über die Einwirkung eines Carbanions des Carbmethoxy-methanphosphonsäurediethylesters oder Cyanmethylphosphon-säurediethylesters auf 17-Ketosteroide ist bekannt, daß die entsprechenden 17(20)-ungesättigten Verbindungen resultie-ren. [W. KREISER und M. NAZIR, Justus Liebigs Ann. 755, 12 (1972); E.P. BERGMANN und A. SOLOMONOVICI, Steroids 1976, 27(3), 431].

Weiterhin ist ein Verfahren zur Herstellung von 14 β -Hydroxy-17(20)-dehydrosteroidderivaten bekannt, die man durch Um-setzung eines Carbanions aus einem entsprechenden Phosphon-säureester, wie Carbethoxymethanphosphonsäurediethylester oder Cyanmethylphosphonsäurediethylester, mit 14 β -Hydroxy-17-keto-Steroiden erhält [H.J. SIEMANN, G. LANGBEIN und M. RICHTER, WP 141 675].

Weiterhin ist bekannt, daß die Reduktion von 17(20)-unge-sättigten-20-cyano-C/D-trans-konfigurierten Steroiden mit

Magnesium in Methanol zu den entsprechenden 17α -H, 20-Dihydroverbindungen führt, deren nachfolgende Behandlung mit Diisobutylaluminiumhydrid Verbindungen des Types 23,24-Bis-nor-cholan-22-al als eine Mischung der 20R/20S-Isomere im Verhältnis 2 : 1 ergibt. [J.D. ABERHART und Ch.T. HSU, J. Org. Chem. 1978, 43(22), 4374].

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ausgehend von dem totalsynthetisch zugänglichen 14 β -Hydroxy-5 β ,19-cyclo-androstan-17-keto-Steroiden neue 14 β -Hydroxy-5 β ,19-cyclo-pregnan-Derivate herzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Es wurde gefunden, daß 14 β -Hydroxy-5 β ,19-cyclo-androstan-17-keto-Steroide der allgemeinen Formel I, in der R₁ ein Wasserstoffatom, einen Acylrest, eine Trimethylsilylgruppe, Tetrahydropyranylgruppe oder einen Phosphonoacylrest bedeutet, mit einem Carbanion eines Phosphonats der allgemeinen Formel V, in der R₂ gleich oder verschieden sein kann und niedere Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, umgesetzt werden können und dabei 14 β -Hydroxy-5 β ,19-cyclo-pregn-17(20)-en-21-nitrile der allgemeinen Formel II, in der R₁ die angegebene Bedeutung besitzt, erhalten werden.

Weiterhin wurde Überraschend gefunden, daß sich die 17(20)-Doppelbindung der 14 β -Hydroxy-5 β ,19-cyclo-pregn-17(20)-en-21-nitrile der allgemeinen Formel II, in der R₁ die angegebene Bedeutung besitzt, überwiegend zu den 14 β -Hydroxy-5 β ,19-cyclo-pregnan-21-nitrilen der allgemeinen Formel III, in der R₁ die angegebene Bedeutung besitzt, absättigen läßt. Dieses Ergebnis war insofern unerwartet, weil nur 17(20)-ungesättigte C/D-cis verknüpfte Steroide von der α -Seite hydriert werden und somit 17 β -konfigurierte Seitenketten erhalten werden (J. FRIED und J.A. EDWARDS, Organic Reactions in Steroid Chemistry Vol. I, S. 122, van Nostrand Reinhold Company 1972). Für 14 β -Hydroxy-17(20)-ungesättigte Steroidverbindungen waren bei der Hydrierung der 17(20)-Doppelbin-

dung überwiegend die thermodynamisch stabileren 14 β -Hydroxy-Steroide mit 17 α -konfigurierter Seitenkette zu erwarten.

Es wurde weiter gefunden, daß sich die Nitrilgruppe der 14 β -Hydroxy-5 β ,19-cyclo-pregnane der allgemeinen Formel III, in der R₁ die angegebene Bedeutung besitzt, durch Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid in eine Aldehydfunktion überführen läßt und Verbindungen der allgemeinen Formel IV, in der R₁ die angegebene Bedeutung besitzt, erhalten werden.

Die Erfindung besteht darin, daß man 14 β -Hydroxy-5 β ,19-cyclo-androstan-17-keto-Steroide der allgemeinen Formel I, in der R₁ die angegebene Bedeutung besitzt, mit dem Carbanion eines Phosphonats der allgemeinen Formel V, in der R₂ die angegebene Bedeutung besitzt, unter den Bedingungen, welche man üblicherweise bei der HORNER-WITTIG-Reaktion anwendet, zu 14 β -Hydroxy-5 β ,19-cyclo-pregn-17(20)-en-21-nitrile der allgemeinen Formel II, in der R₁ die angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt. Zur Vermeidung von Nebenprodukten ist es vom Vorteil, wenn die Umsetzung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel I durchgeführt wird, in der R₁ kein Wasserstoff darstellt.

Als Schutzgruppen für die 3-Hydroxygruppe können neben Acetylresten und anderen niederen Acylresten die üblichen Schutzgruppen für Hydroxylgruppen, insbesondere Trimethylsilyl-, Tetrahydropyranyl- oder Phosphonoacylreste verwendet werden. Die nachträgliche Abspaltung eines Schutzrestes erfolgt nach den üblichen Methoden.

Die Reaktion wird in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen von 0 °C bis 150 °C, vorzugsweise bei 30 °C bis 120 °C, durchgeführt.

Als inerte Lösungsmittel werden dipolare aprotische Lösungsmittel, beispielsweise Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, Diethylenglykoldimethylether, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid u. a. eingesetzt.

Das Carbanion wird aus dem entsprechenden Phosphonsäureester in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise dem zur nachfolgenden Umsetzung mit dem Steroid verwendeten Lösungsmittel, mit einer wasserfreien Base hergestellt. Als wasserfreie Basen

kommen beispielsweise Natriumhydrid, Natriummethylat, Kalium-tert.-butylat und Butyllithium in Frage. Bei der Überführung der hergestellten 14 β -Hydroxy-5 β ,19-cyclo-pregn-17(20)-en-21-nitrile der allgemeinen Formel II, in der R₁ die angegebene Bedeutung besitzt, in die 17(20)-gesättigten 14 β -Hydroxy-5 β ,19-cyclo-pregnan-21-nitrile der allgemeinen Formel III, in der R₁ die angegebene Bedeutung besitzt, verwendet man für die katalytische Hydrierung 2 % Palladiumhydroxid auf Kalziumkarbonat als Katalysator und hydriert im Lösungsmittel Methanol bei Normaldruck und Raumtemperatur.

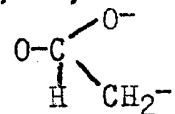
Bei der Umwandlung der Nitrilgruppe in den Verbindungen der allgemeinen Formel III, in der R₁ die angegebene Bedeutung besitzt, zu einer Aldehydfunktion in den Verbindungen der allgemeinen Formel IV, in der R₁ die angegebene Bedeutung besitzt, mit Diisobutylaluminiumhydrid, werden als inerte Lösungsmittel vorzugsweise Kohlenwasserstoffe und Halogenkohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Methylenchlorid, verwendet. Die Reaktion wird bei Temperaturen zwischen -70 °C bis +30 °C durchgeführt.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

3 β -(2'-Tetrahydropyranyloxy)-14 β -hydroxy-5 β ,19-cyclo-androstan-17-on

5,0 g 3 β ,14 β -Dihydroxy-5 β ,19-cyclo-androstan-17-on werden in 500 ml trockenem Methylenchlorid gelöst. Danach versetzt man die Lösung mit 11ml über Natriumhydroxid destilliertem 3,4-Dihydro-2H-pyran und 66,8 mg p-Toluolsulfonsäure. Nach 4-stündigem Stehen bei Raumtemperatur neutralisiert man die Reaktionslösung durch nochmaliges Waschen mit 5%iger Natriumhydrogenkarbonatlösung und mit Wasser. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird eingeeengt und der erhaltene Rückstand aus Ether umkristallisiert. Man erhält 5,42 g 3 β -(2'-Tetrahydropyranyloxy)-14 β -hydroxy-5 β ,19-cyclo-androstan-17-on. Schmelzpunkt: 160 bis 168 °C; ν_{max} : 1730, 3620 cm⁻¹

(CHCl₃); NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0,431 (2H, dd, 5 β , 19-CH₂) (J=5Hz), 1,025 (3H, s, 18-CH₃), 4,66 (1H, m,  (HB=7Hz).

Beispiel 2

3 β , 14 β -Dihydroxy-5 β , 19-cyclo-pregn-17(20)-en-21-nitril

In 40 ml trockenem 1,2-Dimethoxyethan werden unter Feuchtigkeitsausschluß und unter Schutzgas 5,40 g Natriumhydrid vorgelegt. Dazu tropft man bei 0 °C innerhalb von 60 Minuten eine Mischung, bestehend aus 37,20 g Cyanmethylphosphonsäurediethylester in 40 ml 1,2-Dimethoxyethan. Nach weiterem Rühren für 30 Minuten bei Raumtemperatur tropft man zu dieser Reaktionsmischung bei Raumtemperatur eine Lösung, bestehend aus 3,27 g 3 β -(2'-tetrahydropyranyloxy)-14 β -hydroxy-5 β , 19-cycloandrostan-17-on in 130 ml 1,2-Dimethoxyethan, läßt weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur reagieren und erwärmt anschließend 6 Stunden im Ölbad von 120 °C unter Rückfluß. Nach Abkühlung wird der Reaktionsansatz auf Eis gegossen, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Man erhält 2,95 g rohes 3 β -(2'-Tetrahydropyranyloxy)-14 β -hydroxy-5 β , 19-cyclo-pregn-17(20)-en-21-nitril.

Durch Behandlung von 2,95 g 3 β -(2'-Tetrahydropyranyloxy)-14 β -hydroxy-5 β , 19-cyclo-pregn-17(20)-en-21-nitril in 300 ml Methanol, das 30 ml konz. Salzsäure enthält für 30 Minuten bei Raumtemperatur, anschließender Zugabe von Wasser, Extraktion mit Ether, Neutralwaschen des Etherextraktes mit gesättigter Natriumbikarbonatlösung und Wasser, Trocknen über Natriumsulfat, Einengen und Umkristallisation des Rohproduktes aus Aceton/n-Hexan und anschließend aus Ether erhält man 2,20 g 3 β , 14 β -Dihydroxy-5 β , 19-cyclo-pregn-17(20)-en-21-nitril. Schmelzpunkt: 194 bis 197 °C; ν max: 1638, 2220, 3620 cm⁻¹ (CHCl₃); NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0,4 (2H, s, 5 β , 19-CH₂), 1,06 (3H, s, 18-CH₃), 5,06 (1H, t, 20-H) (J=2Hz).

Beispiel 33 β ,14 β -Dihydroxy-5 β ,19-cyclo-pregnan-21-nitril

3 g eines Katalysators von 2 % Palladiumhydroxid auf Kalziumkarbonat werden in 100 ml Methanol suspendiert und in Wasserstoffatmosphäre vorhydriert bis zur Schwarzfärbung. Danach saugt man über eine Fritte ab, wäscht den Katalysator mit Ether und zieht trocken. Der so vorhydrierte Katalysator wird zu einer Lösung, bestehend aus 3 g 3 β ,14 β -Dihydroxy-5 β ,19-cyclo-pregnan-21-nitril in 300 ml Methanol, gegeben und das Ausgangsteroid wird in Wasserstoffatmosphäre hydriert. Der Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Nach vollständiger Hydrierung des Ausgangsteroids wird vom Katalysator abgesaugt und die resultierende Lösung im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Durch nachfolgende Umkristallisation aus Aceton/n-Hexan erhält man 2,10 g 3 β ,14 β -Dihydroxy-5 β ,19-cyclo-pregnan-21-nitril.

Schmelzpunkt: 189 bis 194 °C; ν max: 2255, 3620 cm^{-1} (CHCl_3);
NMR (δ , ppm, CDCl_3): 0,437 (2H, s, 5 β ,19- CH_2 -), 1,00 (3H, s, 18- CH_3).

Beispiel 43 β ,14 β -Dihydroxy-21-oxo-5 β ,19-cyclo-pregnan

Man löst 3 g 3 β ,14 β -Dihydroxy-5 β ,19-cyclo-pregnan-21-nitril in 90 ml trockenem Methylenchlorid und kühlt die Lösung auf -70 °C ab. Unter Rühren und Schutzgas (Argon) tropft man dazu 41,5 ml einer Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in n-Hexan (2,58 g Diisobutylaluminiumhydrid). Danach entfernt man das Kühlbad und rührt weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur. Durch dünnschichtchromatographische Kontrolle wird die vollständige Umsetzung des Ausgangsmaterials kontrolliert. Nach erfolgter Umsetzung wird der gesamte Ansatz mit 50 ml 5%iger Schwefelsäure versetzt und geschüttelt. Man trennt von der organischen Phase ab und extrahiert mit Methylenchlorid nach. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumbikarbonatlösung und mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird im Va-

234005 3

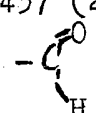
7

kuum zur Trockne eingeengt. Der verbliebene Rückstand wird aus Aceton/n-Hexan umkristallisiert. Man erhält 2,35 g

3 β ,14 β -Dihydroxy-21-oxo-5 β ,19-cyclo-pregnan.

Schmelzpunkt: 148 bis 152 °C; ν max: 1720, 3620 cm⁻¹

(CHCl₃); NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0,437 (2H, s, 5 β ,19-CH₂-),

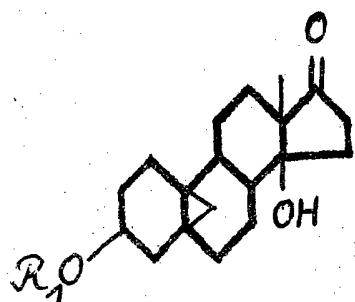
0,96 (3H, s, 18-CH₃), 9,76 (1H, t,  (J=2Hz).

Erfindungsanspruch

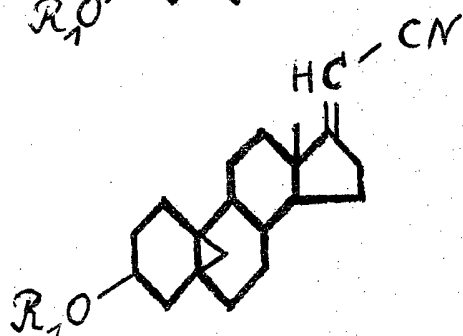
1. Verfahren zur Herstellung von 14 β -Hydroxy-5 β ,19-cyclo-pregnan-Derivaten der allgemeinen Formel IV, in der R₁ ein Wasserstoffatom, einen Acylrest, eine Trimethylsilylgruppe, Tetrahydropyranylgruppe oder einen Phosphonoacylrest bedeutet, gekennzeichnet dadurch, daß man 14 β -Hydroxy-5 β ,19-cyclo-androstan-17-keto-Steroide der allgemeinen Formel I, in der R₁ die angegebene Bedeutung besitzt, mit dem Carbanion eines Phosphonats der allgemeinen Formel V, in der R₂ gleich oder verschieden sein kann und niedere Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, zu 14 β -Hydroxy-5 β ,19-cyclo-pregn-17(20)-en-21-nitrilen der allgemeinen Formel II, in der R₁ die angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt, diese durch katalytische Hydrierung in die gesättigten 14 β -Hydroxy-5 β ,19-cyclo-pregnan-21-nitrile der allgemeinen Formel III, in der R₁ die angegebene Bedeutung besitzt, überführt und anschließend die Nitrilgruppe mittels Diisobutylaluminiumhydrid zur Aldehydfunktion umwandelt und somit 14 β -Hydroxy-5 β ,19-cyclo-pregnan-Derivate der allgemeinen Formel IV, in der R₁ die angegebene Bedeutung besitzt, erhält.
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man zur Herstellung der 14 β -Hydroxy-5 β ,19-cyclo-pregn-17(20)-en-21-nitrile der allgemeinen Formel II, in der R₁ die angegebene Bedeutung besitzt, als wasserfreie Basen vorzugsweise Natriumhydrid, Natriummethylat, Kalium-tert.-butylat und Butyllithium verwendet.

3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man zur Herstellung der 14 β -Hydroxy-5 β ,19-cyclo-pregn-17(20)-en-21-nitrile der allgemeinen Formel II, in der R₁ die angegebene Bedeutung besitzt, als inerte Lösungsmittel vorzugsweise dipolare aprotische Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, Diethylenglykoldimethylether, Dioxan, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid verwendet.
4. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man zur Herstellung der 14 β -Hydroxy-5 β ,19-cyclo-pregn-17(20)-en-21-nitrile der allgemeinen Formel II, in der R₁ die angegebene Bedeutung besitzt die Reaktion bei Temperaturen von 0 °C bis 150 °C, vorzugsweise bei 30 °C bis 120 °C, durchführt.
5. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man 14 β -Hydroxy-5 β ,19-cyclo-pregn-17(20)-en-21-nitrile der allgemeinen Formel II, in der R₁ die angegebene Bedeutung besitzt, in Gegenwart von 2 % Palladiumhydroxid auf Kalziumkarbonat im Lösungsmittel Methanol bei Normaldruck und Raumtemperatur mit Wasserstoff katalytisch zu 14 β -Hydroxy-5 β ,19-cyclo-pregnan-21-nitrilen der allgemeinen Formel III, in der R₁ die angegebene Bedeutung besitzt, reduziert.
6. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man 14 β -Hydroxy-5 β ,19-cyclo-pregnan-21-nitrile der allgemeinen Formel III, in der R₁ die angegebene Bedeutung besitzt, in einem inerten Lösungsmittel, wie Kohlenwasserstoffe oder Halogenkohlenwasserstoffe, beispielsweise Methylenchlorid, bei Temperaturen zwischen -70 °C bis +30 °C zu 14 β -Hydroxy-5 β ,19-cyclo-pregnan-Derivaten der allgemeinen Formel IV, in der R₁ die angegebene Bedeutung besitzt, überführt.

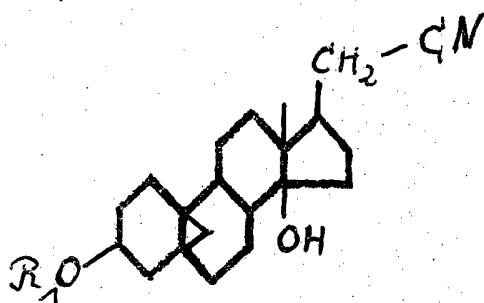
Hierzu 1 Seite Formeln



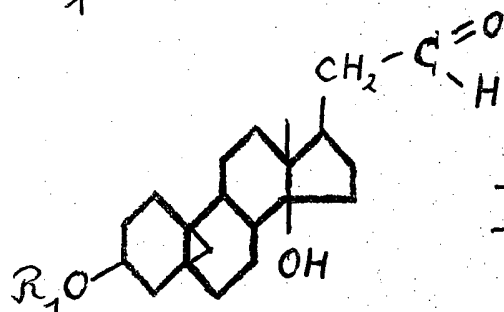
I



II



III



IV

