



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 289 537 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 / 331 818 3	(22)	16.08.89	(44)	02.05.91
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71)	Akademie der Wissenschaften, Patentabteilung, Otto-Nuschke-Straße 22/23, O - 1080 Berlin, DE
(72)	Kasch, Helmut, Dr. rer. nat.; Bertram, Gudrun; Ponsold, Kurt, Prof. Dr. rer. nat. habil., DE
(73)	Akademie der Wissenschaften, ZIMET, Beutenbergstraße 11, O - 6900 Jena, DE
(74)	siehe (73)

(54) Verfahren zur Herstellung von 11 β -Aryl-gona-4,9-dienen

(55) 11 β -Aryl-gona-4,9-diene; potentielle Hormonantagonisten; 3,3-Dimethoxy-17 α -ethinyl-gon-5(10)-en-17 β -ole; Ketalspaltung; Bromierung/Dehydrobromierung; Ketalisierung; Alkylierung; Hydroxymethylierung; Epoxidierung; Grignardierung; 11 β -Aryl-gon-9-en-5 α -ole

(57) Es wird die Herstellung von 11 β -Aryl-gona-4,9-dienen beschrieben, die als potentielle Hormonantagonisten für die pharmazeutische Forschung und Industrie von Interesse sind. Bei ihrer Synthese geht man von 3,3-Dimethoxy-17 α -ethinyl-gon-5(10)-en-17 β -olen aus, die durch Ketalspaltung, anschließende Bromierung/Dehydrobromierung und Ketalisierung in 17 α -Ethinyl-gona-5(10),9(11)-dien-17 β -ol-3-ketale überführt und die mittels einer Base und eines Alkylierungsmittels wahlweise an der 17-Ethinyl- und/oder 17-Sauerstofffunktion alkyliert oder mit Formaldehyd an der 17-Ethinylgruppe hydroxymethyliert werden. Anschließend werden die alkylierten bzw. hydroxymethylierten Gona-5(10),9(11)-dien-3-ketale durch Epoxidierung in die 5 α ,10 α -Oxido-gon-9(11)-en-3-ketale umgewandelt, welche durch Grignardierung mit einem Arylmagnesiumhalogenid in Gegenwart eines Cu^I-Salzes zunächst in 11 β -Aryl-gon-9-en-5 α -ole und mittels Säure in einem wässrig organischen Lösungsmittel schließlich in die Zielverbindungen überführt werden.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 11 β -Aryl-gona-4,9-dienen der allgemeinen Formel I, wobei
 - R₁ = CH₃ oder C₂H₅,
 - R₂ = OCH₃, SCH₃, N(CH₃)₂, NHCH₃, CN, CHO, CH₃CO, CH₃CHOH,
 - R₃ = H, Alkoxymethyl, Alkanoyl oder Alkyl mit jeweils 1 bis 6 C-Atomen und
 - R₄ = C \equiv CH, C \equiv CCH₃, C \equiv CCH₂OH, C=CCH₂OAlkanoyl, HC=CHCH₂OAlkanoyl, CH₂CH₂CH₂OAlkanoyl mit jeweils 1 bis 6-C-Atomen, HC=CHCH₂OH und CH₂CH₂CH₂OH bedeutet, **gekennzeichnet dadurch**, daß man
 - a) 3,3-Dimethoxy-17 α -ethinyl-gon-5(10)-en-17 β -ole der allgemeinen Formel II durch Ketalspaltung in einem wasserhaltigen organischen Lösungsmittel in Gegenwart katalytischer Mengen Säure in 17 α -Ethinyl-gon-5(10)-en-3-one der allgemeinen Formel III umwandelt,
 - b) die 17 α -Ethinyl-gon-5(10)-en-3-one durch Bromierung/Dehydrobromierung in 17 α -Ethinyl,17 β -hydroxy-gona-4,9-dien-3-one der allgemeinen Formel IV überführt,
 - c) aus den 17 α -Ethinyl,17 β -hydroxy-gona-4,9-dien-3-onen durch Ketalisierung die Ketale der allgemeinen Formel V herstellt, worin R₅ und R₆ = CH₃, C₂H₅ oder ein cyclisches Ketal mit 2 oder 3 C-Ringatomen, die an den Kohlenstoffatomen durch Alkylgruppen substituiert sein können, darstellt,
 - d) die Ketale durch eine Base in einem Ether oder einem aprotisch dipolaren Lösungsmittel, gegebenenfalls unter Zusatz eines Lösungsvermittlers, in die Acetylide und/oder Alkoholate überführt, welche man mit einem Alkylierungsmittel wahlweise C- und/oder O-alkyliert oder durch Hydroxymethylierung der Ethinylgruppe mit Formaldehyd in Gona-5(10),9(11)-diene der allgemeinen Formel VI umwandelt,
 - e) aus den Gona-5(10),9(11)-dienen durch Epoxidierung die 5 α ,10 α -Epoxyde der allgemeinen Formel VII synthetisiert,
 - f) die 5 α ,10 α -Epoxyde mit Arylmagnesiumhalogenid in Gegenwart eines Cu^I-Salzes bei einer Reaktionstemperatur von -30°C bis +30°C reagieren läßt und Verbindungen mit einer 17 α -Propargylgruppe reduziert, wobei 11 β -Aryl-5 α -hydroxy-gon-9-ene der allgemeinen Formel VIII entstehen, und
 - g) die 11 β -Aryl-5 α -hydroxy-gon-9-ene durch Säurebehandlung in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, gegebenenfalls unter Erwärmen auf 60°C bis 70°C, in Gona-4,9-diene-3-one überführt, die man zu den 11 β -Aryl-gona-4,9-dien-3-onen der allgemeinen Formel I derivatisiert.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man im Verfahrensschritt a) als organische Lösungsmittel Aceton, Methanol oder eine Lösungsmittelkombination, bestehend aus Methylenchlorid und tert. Butanol, und als Säuren Oxalsäure, p-Toluensulfonsäure oder Mineralsäuren, wie Schwefelsäure, Salzsäure, Perchlorsäure oder Phosphorsäure, im Verfahrensschritt b) für die Bromierung/Dehydrobromierung Pyridinhydrobromidperbromid oder Brom in Pyridin, im Verfahrensschritt c) für die Ketalisierung als Alkohole Methanol, Ethanol, Ethylenglykol oder 2,3-Dimethylpropandiol, als Säuren p-Toluensulfonsäure, Oxalsäure, Pyridiniumtosylat oder Mineralsäuren, wie Schwefelsäure oder Perchlorsäure, als wasserentziehende Mittel Ameisensäure-triethyl- und -trimethylester oder ein Wasserschleppmittel, wie Chloroform, Benzen oder Toluol, im Verfahrensschritt d) als Basen Lithiumalkyle wie Lithiummethyl-, -n-butyl und -tert.butyl, Calcium-, Lithium-, Natrium- oder Kaliumamide, Lithium-, Natriumhydrid, Kaliumhydroxid, Lithium-, Natrium- oder Kaliumnaphthalid, wobei das Naphthalidion auch durch elektrochemische Reduktion erzeugbar ist, als Ether Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, als gegebenenfalls einzusetzenden Lösungsvermittler Benzen oder Toluol und als Alkylierungsmittel Dialkylsulfate, wie Dimethyl- und Diethylsulfat, und Alkylhalogenide, wie Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Isopropylhalogenide in Form der Chloride, Bromide und Iodide, sowie Methylchloralkylether mit einem Alkylrest in der Bedeutung n = 1 bis 6, im Verfahrensschritt e) als Puffer Na₂CO₃, NaHCO₃, K₂CO₃, KHCO₃, Na₂HPO₄, NaH₂PO₄, NaOAc und KOAc sowie als inerte Lösungsmittel Benzen, Toluol, Chloroform, Dichlorethylen oder Methylenchlorid, im Verfahrensschritt f) als Arylmagnesiumhalogenide Phenylmagnesiumhalogenide in Form der Chloride und Bromide, die in p-Stellung zum Magnesium eine OCH₃, SCH₃, N(CH₃)₂, NHCH₃, CN, CH₃CHOH, R₆O-CH-OR₅,

CH₃-COR₆-OR₆-Gruppe enthalten, wobei R₆ = R₆ = CH₃, C₂H₅ oder ein cyclisches Ketal mit 2 oder 3 C-Ringatomen, die an den Kohlenstoffatomen durch Alkylgruppen substituiert sein können, darstellt, als Ether Diethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, als Lösungsvermittler Benzen und Toluol, als Cu^I-Salze, CuCN, CuJ und CuCl sowie als Reduktionsmittel für die 17α-Propargylgruppe Lithiumalanat oder Wasserstoff in Gegenwart von Pd oder Pt als Hydrierkatalysatoren in einem Ether bzw. einem Alkohol und schließlich

im Verfahrensschritt g)

für die Säurebehandlung wäßrige Essigsäure, p-Toluensulfonsäure oder Mineralsäuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Perchlorsäure, und als Lösungsmittel wäßriges Methanol, Ethanol und Aceton verwendet.

3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man die Alkylierung der 17-Ethynyl- und der 17-Sauerstofffunktion bzw. die Hydroxymethylierung der 17-Ethynylgruppe auch ausgehend von den Edukten gemäß Formel I durchführt.
4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß man die 11β-Aryl-gon-9-en-5α-ole
 - 11β-(4-Dimethylaminophenyl)-3,3-ethylendioxy-17β-methoxy-17α-propinyl-13-methyl-gon-9-en-5α-ol,
 - 3,3-Ethylendioxy-11β-[4-(2'-methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl)-phenyl]-17β-methoxy-17α-propinyl-13-methyl-gon-9-en-5α-ol,
 - 11β-(4-Dimethylaminophenyl)-17α-ethinyl-3,3-ethylendioxy-17β-methoxy-13-methyl-gon-9-en-5α-ol,
 - 17α-Ethinyl-11β-[4-(2'-methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl)-phenyl]-17β-methoxy-13-methyl-gon-9-en-5α-ol,
 - 3,3-Ethylendioxy-17α-(3'-hydroxy-1'-propinyl)-17β-methoxy-11β-[4-(2'-methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl)-phenyl]-13-methyl-gon-9-en-5α-ol,
 - 3,3-Ethylendioxy-17α-(3'-hydroxy-1'(Z)-propenyl)-17β-methoxy-11β-[4-(2'-methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl)-phenyl]-13-methyl-gon-9-en-5α-ol sowie
 - 3,3-Ethylendioxy-17α-(3'-hydroxypropyl)-17β-methoxy-11β-[4-(2'-methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl)-phenyl]-13-methyl-gon-9-en-5α-ol
 herstellt.
5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß man die 11β-Aryl-gona-4,9-diene
 - 11β-(4-Dimethylaminophenyl)-17β-methoxy-17α-propinyl-13-methyl-gona-4,9-dien-3-on,
 - 11β-(4-Acetylphenyl)-17β-methoxy-17α-propinyl-13-methyl-gona-4,9-dien-3-on,
 - 11β-(4-Dimethylaminophenyl)-17β-methoxy-17α-ethinyl-13-methyl-gona-4,9-dien-3-on,
 - 11β-(4-Acetylphenyl)-17β-methoxy-17α-ethinyl-13-methyl-gona-4,9-dien-3-on,
 - 11β-(4-Acetylphenyl)-17α-(3'-hydroxy-1'-propinyl)-17β-methoxy-13-methyl-gona-4,9-dien-3-on,
 - 11β-(4-Acetylphenyl)-17α-(3'-hydroxy-1'(Z)-propenyl)-17β-methoxy-13-methyl-gona-4,9-dien-3-on sowie
 - 11β-(4-Acetylphenyl)-17α-(3'-hydroxypropyl)-17β-methoxy-13-methyl-gona-4,9-dien-3-on
 herstellt.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 11β-Aryl-gona-4,9-dienen der allgemeinen Formel I, worin

R₁ = CH₃ oder C₂H₅,

R₂ = OCH₃, SCH₃, N(CH₃)₂, NHCH₃, CN, CHO, CH₃CO, CH₂CHOH,

R₃ = H, Alkanoyl oder Alkyl mit jeweils 1 bis 6 C-Atomen und

R₄ = C≡CH, C≡CCH₃, C≡CCH₂OH, C≡CCH₂OAlkanoyl, C≡CCH₂OAlkanoyl, CH₂CH₂CH₂OAlkanoyl mit jeweils 1 bis 6 C-Atomen, C≡CCH₂OH und CH₂CH₂CH₂OH bedeuten, die aufgrund struktureller Merkmale von pharmakologischem Interesse sind. Das Anwendungsgebiet liegt somit in der pharmazeutischen Industrie.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Verfahren zur Herstellung von 11β-Aryl-gona-4,9-dienen mit einer 17α-Ethinyl-, 17α-Propinyl-, 17α-Hydroxypropenyl-, 17α-Propargyl- und 17α-Hydroxypropylgruppe in Kombination mit einer 17β-Hydroxygruppe sind bekannt (46th Annual Meeting of the Endocrin. Society, San Francisco [Ca], June 16-18, 1982; A. Belanger, Steroids 37, [1981] 361).

Die Einführung der 17α-Ethinyl-, 17α-Propinyl- und 17α-Propargylgruppe, wobei bei letzterer die OH-Gruppe vorher geschützt werden muß, erfolgte über die 17-Ketoverbindungen durch Umsetzung mit den entsprechenden Alkali-Alkynyliden.

Verbindungen mit einer 17β-Ethergruppierung anstelle der OH-Gruppe werden pauschal ohne Angabe eines bestimmten Weges

und von Beispielen beansprucht (EP 0057115 A2, 1982). Eine Alkylierung der 17 β -OH-Gruppe bei 4,9-Dien-3-onen nach an sich bekannten Methoden, darunter ist allgemein eine Überführung in das Alkoholat und Umsetzung mit einem Alkylierungsmittel zu verstehen, erscheint verfahrensmäßig ungeeignet, da erfahrungsgemäß eine Alkylierung in Nachbarstellung zur 3-Ketogruppe nicht zu vermeiden ist (A. Bowers, u. W. Reusch, Tetrahedron Letters, 1973, 969). Der bekannteste Vertreter aus der Reihe der aufgeführten Verbindungen ist die Ru 38486, Mifepriston[®], welche eine antiglucocorticoid und besonders stark antigestagen Wirksamkeit besitzt, aufgrund deren sie für die postkoitale Fertilitätskontrolle eingesetzt wird. Ihre antigestagene Wirkung beruht darauf, daß sie das für die Schwangerschaft erforderliche Progesteron vom Rezeptor verdrängt; selbst aber gestagen nicht wirksam ist, und aufgrund dieser Eigenschaft Aborte auszulösen vermag. Als eine Voraussetzung für eine hohe Bindung an den Progesteron wurde dabei das Vorhandensein einer 17 β -OH-Gruppe angesehen, da diese als eine Haftstelle für den Rezeptor angesehen wird. Die Steroid-Rezeptorbindung soll hierbei über Wasserstoffbrückenbindung über die 17 β -OH-Funktion erfolgen.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Herstellung von 11 β -Aryl-gona-4,9-dienen nach einem neuen Verfahren und die Bereitstellung neuer Substanzen mit einer 17 β -Ethergruppenierung anstelle einer 17 β -OH-Gruppe für die pharmazeutische Forschung und Industrie, um deren Potential zu nutzen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein technologisch leicht zu realisierendes chemisch synthetisches Verfahren zur Herstellung von 11 β -Aryl-gona-4,9-dienen der allgemeinen Formel I anzugeben.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß man

- 3,3-Dimethoxy-17 α -ethinyl-gon-5(10)-en-17 β -ole der allgemeinen Formel II durch Ketalsspaltung in einem wasserhaltigen organischen Lösungsmittel in Gegenwart katalytischer Mengen Säure in 17 α -Ethinyl-gon-5(10)-en-3-one der allgemeinen Formel III umwandelt,
- die 17 α -Ethinyl-gon-5(10)-en-3-one durch Bromierung/Dehydrobromierung in 17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-gona-4,9-dien-3-one der allgemeinen Formel IV überführt,
- aus den 17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-gona-4,9-dien-3-onen durch Ketalisierung die Ketale der allgemeinen Formel V herstellt, worin R₅ und R₆ = CH₃, C₂H₅ oder ein cyclisches Ketal mit 2 oder 3 C-Ringatomen, die an den Kohlenstoffatomen durch Alkylgruppen substituiert sein können, darstellt,
- die Ketale durch eine Base in einem aprotisch dipolaren Lösungsmittel, gegebenenfalls unter Zusatz eines Lösungsvermittlers, in die Acetylide und/oder Alkoholate überführt, welche man mit einem Alkylierungsmittel wahlweise C- und/oder O-alkyliert oder durch Hydroxymethylierung der Ethinylgruppe mit Formaldehyd in Gona-5(10),9(11)-diene der allgemeinen Formel VI umwandelt,
- aus den Gona-5(10),9(11)-dienen durch Epoxidierung die 5 α ,10 α -Epoxyde der allgemeinen Formel VII synthetisiert,
- die 5 α ,10 α -Epoxyde mit Arylmagnesiumhalogenid in Gegenwart eines Cu^I-Salzes bei einer Reaktionstemperatur von -30°C bis +30°C reagieren läßt und Verbindungen mit einer 17 α -Propargylgruppe reduziert, wobei 11 β -Aryl-5 α -hydroxy-gon-9-ene der allgemeinen Formel VIII entstehen, und
- die 11 β -Aryl-5 α -hydroxy-gon-9-ene durch Säurebehandlung in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, gegebenenfalls unter Erwärmen auf 60°C bis 70°C, in Gona-4,9-diene-3-one überführt, die man zu den 11 β -Aryl-gona-4,9-dien-3-onen der allgemeinen Formel I derivatisiert.

In der weiteren Ausgestaltung des Verfahrens werden im Verfahrensschritt a)

als organische Lösungsmittel Aceton, Methanol oder eine Lösungsmittelkombination, bestehend aus Methylenchlorid und tert. Butanol, und als Säuren Oxalsäure, p-Toluensulfonsäure oder Mineralsäuren, wie Schwefelsäure, Salzsäure, Perchlorsäure oder Phosphorsäure,

im Verfahrensschritt b)

für die Bromierung/Dehydrobromierung Pyridinhydrobromidperbromid oder Brom in Pyridin,

im Verfahrensschritt c)

für die Ketalisierung als Alkohole Methanol, Ethanol, Ethylenglykol oder 2,3-Dimethylpropandiol, als Säuren

p-Toluensulfonsäure, Oxalsäure, Pyridiniumtosylat oder Mineralsäuren, wie Schwefelsäure oder Perchlorsäure, als wasserentziehende Mittel Ameisensäuretriethyl- und -trimethylester oder ein Wasserschleppmittel, wie Chloroform, Benzen oder Toluol,

im Verfahrensschritt d)

als Basen Lithiumalkyle wie Lithiummethyl-, -n-butyl und -tert. butyl, Calcium-, Lithium-, Natrium- oder Kaliumamide, Lithium-, Natriumhydrid, Kaliumhydroxid, Lithium-, Natrium- oder Kaliumnaphthalid, oder durch elektrochemische Reduktion erzeugtes Naphthalidion, als Ether Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, als gegebenenfalls einzusetzenden Lösungsvermittler Benzen oder Toluol und als Alkylierungsmittel Dialkylsulfate, wie Dimethyl- und Diethylsulfat, und Alkylhalogenide, wie Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Isopropylhalogenide in Form der Chloride, Bromide und Iodide, sowie Methylchloralkylether mit einem Alkylrest in der Bedeutung n = 1 bis 6,

im Verfahrensschritt e)

als Puffer Na₂CO₃, NaHCO₃, K₂CO₃, KHCO₃, Na₂HPO₄, NaH₂PO₄, NaOAc und KOAc sowie als inerte Lösungsmittel Benzen, Toluol, Chloroform, Dichlorethylen oder Methylenchlorid,

im Verfahrensschritt f)

als Arylmagnesiumhalogenide Phenylmagnesiumhalogenide in Form der Chloride und Bromide, die in p-Stellung zum Magnesium eine OCH₃, SCH₃, N(CH₃)₂, NHCH₃, CN, CH₂CHOH, R₆O-CH-OR₆, CH₂-COR₆-OR₆-Gruppe enthalten, wobei R₅ = R₆ = CH₃, C₂H₅ oder ein cyclisches Ketal mit 2 oder 3 C-Ringatomen, die an den Kohlenstoffatomen durch Alkylgruppen substituiert sein können, darstellt, als Ether Diethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, als Lösungsvermittler Benzen und Toluol, als Cu^I-Salze CuCN, CuI und CuCl sowie als Reduktionsmittel für die 17 α -Propargylgruppe Lithiumalanat oder Wasserstoff in Gegenwart von Pd oder Pt als Hydrierkatalysatoren in einem Ether bzw. einem Alkohol und schließlich

im Verfahrensschritt g)

für die Säurebehandlung wäßrige Essigsäure, p-Toluensulfonsäure oder Mineralsäuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Perschlorsäure, und als Lösungsmittel wäßriges Methanol, Ethanol und Aceton verwendet.

In der bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens wird die Alkylierung der 17 α -Ethinyl- und der 17 β -Sauerstofffunktion bzw. die Hydroxymethylierung der 17 α -Ethinylgruppe auch ausgehend von den Eduktion gemäß Formel I durchgeführt.

Mit dem vorgeschlagenen Verfahren können ausgehend von einem technisch gut zugänglichen Ausgangsprodukt Verbindungen mit unterschiedlicher Substitution an C-Atom 17 mit relativ einfachen Roh- und Hilfsstoffen hergestellt werden. Auf diese Weise werden neben den 17 α -Ethinyl-, die 17 α -Propinyl-, 17 α -Hydroxypropinyl- und auch gleichzeitig die diversen 17 β -Alkylether zugänglich.

Aus den bisher bekannten Struktur-Wirkungs-Beziehungen geht hervor, daß für kompetitive Progesteronantagonisten neben einem 11 β -Arylsubstituenten das Substitutionsmuster am C-Atom 17 mitentscheidend ist, daß eine Kombination, wie 17 α -Ethinyl-, 17 α -Propinyl-, 17 α -Hydroxypropinyl- oder 17 α -Hydroxypropinyl- mit einer 17 β -Hydroxygruppe Voraussetzungen für eine optimale antigestagene Wirkung sind.

Überraschenderweise wurde nun gefunden daß eine Alkoxy- anstelle einer 17 β -OH-Gruppe auch diese Funktion erfüllen, und daß dabei sogar die Wirkung, wie Ergebnisse an Ratten zeigen, erhöht werden kann.

Das beiliegende Reaktionsschema erläutert das erfindungsgemäße Verfahren!

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Stufe a

17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-13-methyl-gon-5(10)-en-3-on

10g 3,3-Dimethoxy-17 α -ethinyl-13-methyl-gon-5(10)-en-17 β -ol werden in 165 ml 80%igem wäßrigem Aceton suspendiert und unter kräftigem Rühren mit 0,2 ml 25%iger Schwefelsäure versetzt. Anschließend wird so lange bei Raumtemperatur gerührt, bis alles Ausgangsmaterial umgesetzt ist. Dann wird das Steroid durch Zugabe von Wasser ausgefällt, abgetrennt und getrocknet. Man erhält 9g der 3-Keto-5(10)-verbindung, die aus Aceton/Wasser umkristallisiert werden kann.

F-Rohprodukt: 173°C bis 174°C

Stufe b

17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-13-methyl-gona-4,9-dien-3-on

15g 17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-13-methyl-gon-5(10)-en-3-on werden in 219 ml Pyridin gelöst und unter Kühlung (-5°C) mit 18,6g Pyridinhydrobromidperbromid auf einmal versetzt. Nach 15 Minuten wird die Kühlung weggenommen und die sich langsam auf Raumtemperatur erwärmende Lösung noch ca. 15 Minuten gerührt und anschließend 2 ml Methylbuten zugegeben, um überschüssiges Bromierungsmittel zu zersetzen. Dann wird 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in Eiswasser, dem vorher etwas Salzsäure zugefügt wird, eingerührt. Nach dem Auskristallisieren wird das Steroid abgesaugt und gegebenenfalls aus Ether kristallisiert. Man erhält 14g des Dienons (92,7% d. Th.).

F-Rohprodukt: 168°C bis 173°C

Stufe c

17 α -Ethinyl-3,3-ethylendioxy-13-methyl-gona-5(10),9(11)-dien-17 β -ol

2g 17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-13-methyl-gona-4,9-dien-3-on werden in 3 ml Ethylenglykol, 5 ml Orthoameisensäuretriethylester und 30 ml Methylenchlorid gelöst und mit 0,1 g p-Toluensulfonsäure versetzt. Man destilliert etwas Lösungsmittel ab und erhält eine dunkelbraune Lösung, die man 30 Minuten bei Raumtemperatur rührt. Danach wird mit einer wäßrigen Natriumbicarbonatlösung versetzt und das Steroid mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Einengen der Extrakte wird der ölige Rückstand aus Ether/Hexan kristallisiert, wobei 2g des Ketals erhalten werden.

F.: 152°C bis 155°C

IR[cm⁻¹]: kein C=O, 3300 (Ethinyl), 3600 (OH)

Stufe c'

17 α -Ethinyl-3,3-ethylendioxy-13-methyl-gona-5(10),9(11)-dien-17 β -ol

42,5g 17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-13-methyl-gona-4,9-dien-3-on (Rohprodukt) werden in 600 ml Benzen gelöst und mit 45 ml Ethylenglykol und 1,8g p-Toluensulfonsäure versetzt und so lange (ca. 2 Stunden) am Wasserabscheider unter intensiver Rührung gekocht, bis alles Ausgangsmaterial umgesetzt ist. Anschließend wird eine Natriumbicarbonatlösung zugefügt und das Steroid mit Benzen extrahiert. Der nach dem Einengen ölige Rückstand wird aus Ether kristallisiert, wobei 43g Ketal erhalten werden.

F.: 152°C bis 155°C

IR[cm⁻¹]: kein C=O, 3300 (Ethinyl), 3600 (OH)

Stufe d

3,3-Ethylendioxy-17 α -ethinyl-17 β -methoxy-13-methyl-gona-5(10),9(11)-dien

7,5g 3,3-Ethylendioxy-17 α -ethinyl-13-methyl-gona-5(10),9(11)-dien-17 β -ol (22,07 mmol Rohprodukt) werden in 25 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Inertgas mit 55 ml (22 mmol, 0,4M) einer etherischen Lithiummethyllösung in der Kälte (-10°C) versetzt. Bei der Zugabe setzt starke Gasentwicklung ein. Nach erfolgter Zugabe gibt man nach 15 Minuten 5,7 ml Methyljodid zu und erwärmt die Reaktionslösung auf Raumtemperatur. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen, versetzt anschließend mit Wasser und extrahiert das Steroid mit Ether. Nach dem Einengen der Extrakte wird ein neutralem Aluminiumoxid chromatographiert. Als Elutionsmittel dient ein Benzen/Benzen-Essigester-Gemisch (5:1). Es werden 4,3g des 17 β -Methylethers in Form eines Öles isoliert, welcher direkt in die nächste Stufe eingesetzt werden kann.

IR[cm⁻¹]: kein C=O, 3300 (Ethinyl)

Stufe d'**3,3-Ethylendioxy-17 α -ethinyl-17 β -methoxy-13-methyl-gona-5(10),9(11)-dien**

7 g 3,3-Ethylendioxy-17 α -ethinyl-13-methyl-gona-5(10),9(11)-dien-17 β -ol (20,6 mmol) werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Stickstoff mit 1 g Naphthalin (7,8 mmol) und 0,2 g Lithium (28,57 mmol) versetzt und 5 Stunden bei ca. 70°C (Heizplattentemperatur) gerührt. Danach wurde unverbrauchtes Lithium entfernt und zu der Lösung bei Raumtemperatur 2,6 ml (41,72 mmol) Methyljodid hinzugefügt. Anschließend wird ca. 4 Stunden auf dem Wasserbad gelinde erwärmt und das Steroid nach Zugabe von Wasser mit Ether extrahiert. Das nach dem Einengen der Extrakte erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

IR[cm⁻¹]: kein C=O, 3300 (Ethinyl)

Stufe e**17 α -Ethinyl-3,3-ethylendioxy-17 β -methoxy-5 α ,10 α -oxido-13-methyl-gon-9-en**

5 g 17 α -Ethinyl-3,3-ethylendioxy-17 β -methoxy-13-methyl-gona-5(10),9(11)-dien werden in 45 ml Methylenechlorid gelöst und nach Zugabe von 2 g Na₂HPO₄, 1 g Na₂CO₃ und 7,25 ml 30%igem H₂O₂ intensiv gerührt und anschließend mit 1,25 g (7,55 mmol) Chloralhydrat versetzt. Es wird ca. 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eine wässrige Natriumcarbonatlösung zugegeben und das Steroid mit Methylenechlorid extrahiert. Die organische Phase wird wiederholt mit Natriumcarbonatlösung gewaschen, dann abgetrennt, getrocknet und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird an basischem Aluminiumoxid flash chromatographiert. Als mobile Phase dient ein Benzen/Essigester-Gemisch (20:1 bis 10:1). Das Epoxid wurde in Form eines Öles (2 g) isoliert und so in die nächste Stufe eingesetzt.

IR[cm⁻¹]: kein C=O

Stufe f**17 α -Ethinyl-3,3-ethylendioxy-11 β -[4-(2'-methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl)-phenyl]-17 β -methoxy-13-methyl-gon-9-en-5 α -ol**

Zirka 1,5 g 17 α -Ethinyl-3,3-ethylendioxy-17 β -methoxy-5 α ,10 α -oxido-13-methyl-gon-9(11)-en (4,05 mmol) in 10 ml Tetrahydrofuran werden zu einer frisch bereiteten, auf -15°C abgekühlten Grignardlösung von 4-(2'-Methyl-1,3'-dioxolan-2'-yl)-phenylmagnesiumbromid (15 mmol) und 0,15 g CuCl in 30 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach erfolgter Zugabe wird ca. 30 Minuten gerührt und dabei das Reaktionsgemisch allmählich auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wird mit einer wässrigen Ammoniumchloridlösung versetzt und das Steroid mit Ether extrahiert. Nach dem Einengen der Extrakte wird der verbleibende Rückstand an basischem Aluminiumoxid flash chromatographiert. Als mobile Phase dient ein Benzen/Essigester-Gemisch (10:1). Es werden 1,2 g der 11 β -arylsubstituierten Verbindung isoliert, die aus Methanol oder Ethanol kristallisiert werden kann.

F: 181°C bis 189°C [α]_D 31,1°

Stufe g**11 β -[4-Acetylphenyl]-17 α -ethinyl-17 β -methoxy-13-methyl-gona-4,9-dien-3-on**

0,5 g 17 α -Ethinyl-3,3-ethylendioxy-11 β -[4-(2'-methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl)-phenyl]-17 β -methoxy-13-methyl-gon-9-en-5 α -ol (0,94 mmol) werden mit 10 ml 70%iger wässriger Essigsäure versetzt und 1 Stunde bei 70°C auf dem Wasserbad erwärmt. Dann wird das Steroid durch Zugabe von Wasser und etwas Ammoniak ausgefällt. Das isolierte Rohprodukt wird an neutralem Aluminiumoxid flash chromatographiert. Die Elution erfolgt mit Benzen/Essigester-Gemisch (10:1). Man erhält 0,35 g der aus Methanol/Wasser in amorph kristalliner Form anfallenden 11 β -Acetophenylverbindung.

F.: 87°C bis 91°C [α]_D: 13,9°

Beispiel 2

Die Herstellung der Stufen a bis e erfolgt analog dem Beispiel 1.

Stufe f**11 β -[4-Dimethylaminophenyl]-3,3-ethylendioxy-17 α -propinyl-13-methyl-gon-9-en-5 α ,17 β -diol**

Eine Grignardlösung in Tetrahydrofuran, bereitet aus 1,92 g Magnesium, 0,05 ml Dibromethan, 16,8 g p-Brom-dimethylaminobenzol (80 mmol) und 120 ml Tetrahydrofuran, wird mittels Trockeneis auf ca. -15°C abgekühlt und mit 0,4 g CuCl versetzt. Nach 15minütigem Rühren werden in der Kälte ca. 9 g 3,3-Ethylendioxy-5 α ,10 α -oxido-17 α -propinyl-13-methyl-gon-9(11)-en-17 β -ol (Rohprodukt), welches in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst ist, zugetropft. Anschließend rührt man 30 Minuten nach und lässt die Lösung langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Zur Aufarbeitung wird mit wässriger Ammoniumchloridlösung versetzt und das Steroid mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird mit einer wässrigen Natriumdisulfidlösung und zuletzt mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird an basischem Aluminiumoxid chromatographiert. Die Elution erfolgt mit Benzen/Benzen-Essigester-Gemisch (10:1). Nach Umkristallisation aus Ether/n-Hexan werden 5,1 g der Dimethylaminophenylverbindung erhalten.

F.: 203°C bis 206°C

IR[cm⁻¹]: 3600 (OH), 3500 OH – assoziiert)

Stufe f'**11 β -[4-Dimethylaminophenyl]-3,3-ethylendioxy-17 β -methoxy-17 α -propinyl-13-methyl-gon-9-en-5 α -ol**

40 ml einer Grignardlösung (30 mmol) in Tetrahydrofuran, bereitet aus 0,96 g Magnesium, 0,05 ml Dibromethan, 8,4 g p-Brom-dimethylaminobenzol in 60 ml Tetrahydrofuran, werden mittels Trockeneis auf -15°C abgekühlt und mit 0,2 g CuCl versetzt. Nach 15minütigem Rühren unter Stickstoff werden in der Kälte 2,1 g 3,3-Ethylendioxy-17 β -methoxy-5 α ,10 α -oxido-17 α -propinyl-13-methyl-gon-9(11)-en, welches in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst ist, zugetropft. Anschließend wird die externe Kühlung entfernt und 30 Minuten nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird mit wässriger Ammoniumchloridlösung versetzt und das Steroid mit Ether extrahiert. Dann wird mit wässriger Natriumdisulfidlösung und zuletzt mit Wasser gewaschen, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird an basischem Aluminiumoxid chromatographiert. Als mobile Phase dient Benzen und ein Benzen/Essigester-Gemisch (10:1). Nach Umkristallisation aus Ether/n-Hexan werden 1,5 g der 11 β -Dimethylaminophenylverbindung erhalten.

F.: 124°C bis 127°C [α]_D -69,9°

Stufe g**11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -propinyl-13-methyl-gona-4,9-dien-3-on**

2,9 g 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-3,3-ethylendioxy-17 α -propinyl-13-methyl-gon-9-en-5 α ,17 β -diol werden in 10 ml 70%iger wässriger Essigsäure gelöst und eine Stunde auf dem Wasserbad (60°C bis 70°C) erwärmt. Anschließend wird das Steroid durch Zugabe von Wasser und 25%igem Ammoniak ausgefällt. Das anfallende Rohprodukt (ca. 2,5 g) wird an basischem Aluminiumoxid chromatographiert. Die Elution erfolgt mit Benzen und Benzen/Essigester-Gemisch (10:1). Nach Umkristallisation aus Acetonitril werden 1,3 g des Dienons erhalten.

F.: 178°C bis 181°C

Stufe g'**11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -methoxy-17 α -propinyl-13-methyl-gona-4,9-dien-3-on**

0,7 g 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-3,3-ethylendioxy-17 β -methoxy-17 α -propinyl-13-methyl-gon-9-en-5 α -ol werden in 10 ml 70%iger wässriger Essigsäure gelöst und 1 Stunde auf dem Wasserbad (60°C bis 70°C) erwärmt. Im Anschluß daran fällt man das Steroid durch Zugabe von Wasser und 25%igem Ammoniak aus. Das gut abfrittbare Rohprodukt wird an basischem Aluminiumoxid flash chromatographiert. Die Elution erfolgt mit Benzen und Benzen/Essigester-Gemisch (10:1). Der nach dem Einengen der Dienonfraktionen erhaltliche Rückstand wird in Essigsäure gelöst und das Steroid durch Zugabe von Wasser und 25%igem Ammoniak ausgefällt. Man erhält 0,35 g des 11 β -Dimethylaminophenyldienons.

F.: 101°C bis 105°C $[\alpha]_D^{25}$: 129,5°

Beispiel 3

Die Herstellung der Stufen a bis c erfolgte analog dem Beispiel 1.

Stufe d**3,3-Ethylendioxy-17 α -propinyl-13-methyl-gona-5(10),9(11)-dien-17 β -ol**

9 g 17 α -Ethinyl-3,3-ethylendioxy-13-methyl-gona-5(10),9(11)-dien-17 β -ol (26,4 mmol) werden in 70 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Kühlung (ca. -10°C) mit 86,5 ml Lithiumbutyl (0,61 m) versetzt. Zu der homogenen Lösung gibt man 4 ml Methyliodid (109,6 mmol), die man mit 4 ml Tetrahydrofuran verdünnt, in der Kälte allmählich zu und läßt dann unter Rühren langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 4 Stunden wird mit Wasser versetzt und das Steroid mit Ether extrahiert. Der nach dem Einengen erhaltliche ölige Rückstand (9 g Rohprodukt) kann aus Hexan kristallisiert werden.

IR[cm⁻¹]: kein C=O, 3595 (OH)

Stufe e**3,3-Ethylendioxy-5 α ,10 α -oxido-17 α -propinyl-13-methyl-gon-9(11)-en-17 β -ol**

9 g 3,3-Ethylendioxy-17 α -propinyl-13-methyl-gona-5(10),9(11)-dien-17 β -ol (Rohprodukt), 3 g wasserfreies Na₂HPO₄ und 2 g Na₂CO₃ werden in 45 ml Methylenchlorid suspendiert und unter Rühren bei Raumtemperatur mit 13,25 ml H₂O₂ (30%ig) und zuletzt mit 2,25 g Chloralhydrat versetzt. Man rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur, gibt anschließend eine wässrige Natriumcarbonatlösung zu und extrahiert das Steroid mit Methylenchlorid. Die organische Phase wird noch zweimal mit einer Natriumcarbonatlösung und zuletzt mit Wasser gewaschen, anschließend getrocknet und eingeeengt. Das anfallende Epoxid-Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

IR[cm⁻¹]: kein C=O, 3600 (OH)

Beispiel 4

Die Herstellung der Stufen a bis c erfolgte analog dem Beispiel 3.

Stufe d**3,3-Ethylendioxy-17 β -methoxy-17 α -propinyl-13-methyl-gona-5(10),9(11)-dien**

5 g 3,3-Ethylendioxy-17 α -ethinyl-13-methyl-gona-5(10),9(11)-dien-17 β -ol werden in 40 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Kühlung (-15°C) mit 48 ml Lithiumbutyl (0,61 m) langsam versetzt. Zu der homogenen Lösung gibt man 4,4 ml Methyliodid, die mit 4,4 ml Tetrahydrofuran verdünnt sind, langsam in der Kälte zu und erwärmt dann die Lösung unter Rühren auf Raumtemperatur. Nach 16 Stunden Reaktionszeit wird mit Wasser versetzt und das Steroid mit Ether extrahiert. Der nach dem Einengen der Etherextrakte erhaltliche Rückstand kann ohne Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt werden. Es werden 5 g der 17 β -Methoxy-17 α -propinylverbindung erhalten.

IR[cm⁻¹]: kein C=O, kein OH

MS: M⁺ 368 ber. f. C₂₄H₃₂O₃

Stufe e**3,3-Ethylendioxy-17 β -methoxy-5 α ,10 α -oxido-17 α -propinyl-13-methyl-gon-9(11)-en**

5 g 3,3-Ethylendioxy-17 β -methoxy-17 α -propinyl-13-methyl-gona-5(10),9(11)-dien, 3 g wasserfreies Na₂HPO₄ und 2 g Na₂CO₃ werden in 25 ml Methylenchlorid suspendiert und unter Rühren bei Raumtemperatur mit 8 ml H₂O₂ (30%ig) und zuletzt mit 1,5 g Chloralhydrat versetzt. Nach erfolgter Umsetzung wird eine wässrige Natriumcarbonatlösung zugegeben und das Steroid mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird noch zweimal mit einer Natriumcarbonatlösung und zuletzt mit Wasser gewaschen, anschließend getrocknet und eingeeengt. Das anfallende Rohprodukt wurde an basischem Aluminiumoxid flash chromatographiert. Als mobile Phase diente ein Toluol/Essigester-Gemisch (10:1). Es wurden 2,1 g Epoxid in Form eines Öles isoliert, das direkt in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

IR[cm⁻¹]: kein C=O

Stufe f**3,3-Ethylendioxy-17 β -methoxy-11 β -[4-(2'-methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl)-phenyl]-17 α -propinyl-13-methyl-gon-9-en-5 α -ol**

Zu einer Suspension von 0,72 g Magnesiumspänen (30 mmol) in 5 ml Tetrahydrofuran fügt man 0,05 ml Dibrommethan hinzu und setzt unter Argon sukzessive 55 ml einer 7,35 g p-Brom-(2'-methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl)-benzen (30 mmol) enthaltende Tetrahydrofuranlösung so zu, daß die Innentemperatur 45°C nicht übersteigt. In der Startphase wird leicht erwärmt (45°C) und

danach die Temperatur durch Zugabe des Alkylhalogenids geregelt. Nach erfolgter Zugabe des Arylhalogenids wird noch 2 Stunden bei 45°C nachgerührt. Von der so bereiteten Grignardlösung werden 30 ml entnommen und unter Kühlung (-5°C bis -15°C) mit 0,15 g CuCl versetzt. Man rührt 15 Minuten unter Beibehaltung dieser Temperatur und fügt dann in der Kälte eine Lösung von ca. 1 g 3,3-Ethylendioxy-17β-methoxy-5α,10α-oxido-17α-propinyl-13-methyl-gon-9(11)-en in 10 ml Tetrahydrofuran hinzu. Anschließend wird 1 Stunde unter Feuchtigkeitsausschluss und Stickstoff gerührt und die Lösung allmählich auf Raumtemperatur erwärmt. Nach erfolgter Umsetzung wird mit wäßriger Ammoniumchloridlösung versetzt und das Steroid mit Ether extrahiert. Nach dem Einengen der Extrakte wird der verbleibende Rückstand an basischem Aluminiumoxid falsch chromatographiert. Als mobile Phase dient ein Benzen/Essigester-Gemisch (10:1). Man erhält 1,05 g des Zielproduktes in Form eines amorphen Pulvers durch Fällung mittels Wasser aus der methanolischen Lösung.

IR[cm⁻¹]: 1600 (Aromat), 3500 (OH – assoziiert)

Stufe g

11β-(4-Acetylphenyl)-17β-methoxy-17α-propinyl-13-methyl-gona-4,9-dien-3-on

0,15 g 3,3-Ethylendioxy-11β-[4-(2'-methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl)-phenyl]-17β-methoxy-17α-propinyl-13-methyl-gon-9-en-5α-ol werden in 10 ml 70%iger wäßriger Essigsäure gelöst und auf dem Wasserbad (60°C bis 70°C) ca. 1 Stunde erwärmt. Danach wird die Lösung in der Kälte mit Wasser und etwas Ammoniak versetzt, wobei das Steroid in amorph kristalliner Form ausgefällt wird. Nach Chromatographie des Steroids an neutralem Aluminiumoxid, als mobile Phase dient ein Benzen/Essigester-Gemisch (10:1), werden 0,09 g des 4,9-Dien-3-ons isoliert, welches aus Acetonitril oder Ether kristallisiert werden kann.

F.: 110°C bis 113°C [α]_D: 102,3°

Beispiel 5

Die Herstellung der Stufen a bis c erfolgte analog dem Beispiel 1.

Stufe d

3,3-Ethylendioxy-17α-(3'-hydroxy-1'-propinyl)-17β-methoxy-13-methyl-gona-5(10),9(11)-dien

4,3 g 3,3-Ethylendioxy-17α-ethinyl-17β-methoxy-13-methyl-gona-5(10),9(11)-dien werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 37,5 ml frisch bereiteter Lithiummethyllösung (15 mmol, 0,4 m) versetzt. Anschließend gibt man bei Raumtemperatur 1 g Paraformaldehyd hinzu. Die Reaktion setzt sofort ein. Nach erfolgter Umsetzung wird Wasser zugegeben und das Steroid mit Ether extrahiert. Nach dem Einengen erhält man ca. 4,4 g eines Rohproduktes der hydroxymethylierten Verbindung, die ohne Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wird.

IR[cm⁻¹]: kein C=O, 3600 (OH)

Stufe e

3,3-Ethylendioxy-17α-(3'-hydroxy-1'-propinyl)-17β-methoxy-5α,10α-oxido-13-methyl-gon-9(11)-en

Zirka 4,4 g 3,3-Ethylendioxy-17α-(3'-hydroxy-1'-propinyl)-17β-methoxy-13-methyl-gona-5(10),9(11)-dien werden in 45 ml Methylenchlorid gelöst und nach Zugabe von 2 g Na₂HPO₄, 1 g Na₂CO₃ und 7,25 ml H₂O₂ (30%ig) intensiv gerührt und anschließend mit 1,25 g Chloralhydrat (7,55 mmol) versetzt. Es wird 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und 2,5 Tage im Kühlschrank aufbewahrt. Danach wird eine wäßrige Natriumcarbonatlösung zugegeben und das Steroid mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird wiederholt mit einer Natriumcarbonatlösung gewaschen, dann abgetrennt, getrocknet und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird an basischem Aluminiumoxid flash chromatographiert. Als mobile Phase dient ein Benzen/Essigester-Gemisch (4:1 bis 2:1). Es werden 3,5 g Epoxid in Form eines Öles isoliert, welches direkt in die nächste Stufe eingesetzt wird.

IR[cm⁻¹]: kein C=O, 3600 (OH)

Stufe f

3,3-Ethylendioxy-17α-(3'-hydroxy-1'-propinyl)-17β-methoxy-11β-[4-(2'-methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl)-phenyl]-13-methyl-gon-9-en-5α-ol

1 g 3,3-Ethylendioxy-17α-(3'-hydroxy-1'-propinyl)-17β-methoxy-5α,10α-oxido-13-methyl-gon-9(11)-en (2,5 mmol) in 10 ml Tetrahydrofuran wird zu einer frisch bereiteten, auf -15°C abgekühlten Grignardlösung von 4-(2'-Methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl)-phenylmagnesiumbromid (15 mmol) und 0,15 g CuCl in 30 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach erfolgter Zugabe wird ca. 30 Minuten gerührt und das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach erfolgter Umsetzung wird mit einer wäßrigen Ammoniumchloridlösung versetzt und das Steroid mit Ether extrahiert. Nach dem Einengen der Extrakte wird der verbleibende Rückstand an basischem Aluminiumoxid flash chromatographiert. Als mobile Phase dient ein Benzen/Essigester-Gemisch (4:1 bis 1:1). Es wurden 0,5 g der 11β-arylsubstituierten Verbindung in Form eines Öles isoliert, welches direkt in die nächste Stufe eingesetzt wird.

IR[cm⁻¹]: 3600 (OH), 3500 (OH – assoziiert)

Stufe g

11β-(4-Acetylphenyl)-17α-(3'-hydroxy-1'(Z)-propenyl)-17β-methoxy-13-methyl-gona-4,9-dien-3-on

Zirka 0,5 g 3,3-Ethylendioxy-17α-(3'-hydroxy-1'(Z)-propenyl)-17β-methoxy-11β-[4-(2'-methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl)-phenyl]-13-methyl-gon-9-en-5α-ol (1,09 mmol) werden mit 10 ml 70%iger wäßriger Essigsäure versetzt und ca. 1 Stunde bei 70°C auf dem Wasserbad erwärmt. Dann wird mit Wasser und etwas Ammoniak versetzt und das sich ölig abscheidende Produkt mit Methylenchlorid extrahiert. Der nach dem Einengen der Extrakte verbleibende Rückstand wird an neutralem Aluminiumoxid flash chromatographiert. Die Elution erfolgt mit Benzen/Essigester (2:1). Man erhält 0,25 g der aus Methanol kristallisierenden 11β-Acetylphenylverbindung.

F.: 118°C bis 124°C [α]_D: 188,2°

Stufe f

3,3-Ethylendioxy-17 α -(3-hydroxy-1'(Z)-propenyl)-17 β -methoxy-11 β -[4-(2'-methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl)-phenyl]-13-methyl-gon-9-en-5 α -ol

Zirka 0,5 g 3,3-Ethylendioxy-17 α -(3'-hydroxy-1'-propinyl)-17 β -methoxy-11 β -[4-(2'-methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl)-phenyl]-13-methyl-gon-9-en-5 α -ol werden in 8 ml Tetrahydrofuran und 0,75 ml Pyridin gelöst und nach Zugabe von 0,1 g Pd/BaSO₄ (10%) bei Raumtemperatur in einer Wasserstoffatmosphäre unter Normaldruck bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme hydriert. Nach wenigen Minuten ist der zunächst braun gefärbte Oxidkatalysator reduziert (schwarze Färbung). Nach einer Stunde ist die Wasserstoffaufnahme beendet. Es wird vom Katalysator abfiltriert und das zur Trockne eingeeengte Filtrat direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

. IR[cm⁻¹]: 3600 (OH), 3500 (OH – assoziiert)

