

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 245 879 A1

4(51) C 07 J 7/00

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 J/286 742 6

(22) 04.02.86

(44) 20.05.87

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

(72) Weiland, Jürgen, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Pfeiffer, Doris, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Wunderwald, Manfred, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Schwensow, Renate; Megges, Rudolf, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur stereoselektiven Herstellung von (20R)-20-Hydroxy-19-nor-5 β ,14 β -pregnan-Verbindungen

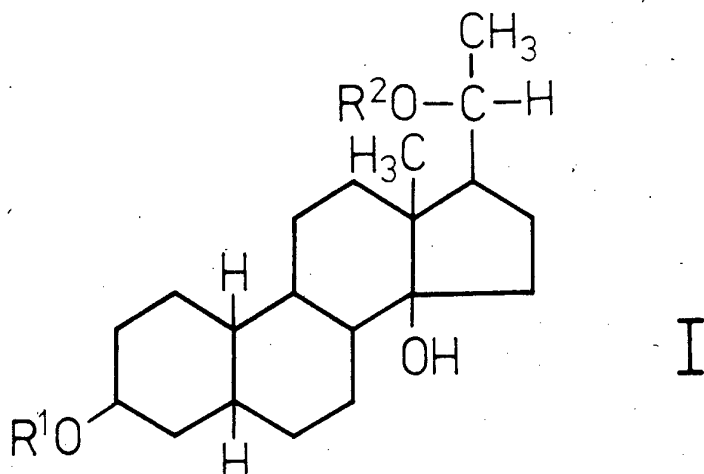
(57) Die Erfindung hat das Ziel, ein Verfahren zur stereoselektiven Herstellung von (20R)-20-Hydroxy-19-nor-5 β ,14 β -pregnan-Verbindungen zu entwickeln. Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß eine entsprechende 20-Oxo-Verbindung der allgemeinen Formel II in einem inerten wasserfreien Lösungsmittel mit einem Lithium-trialkyl-hydrido-borat bei einer Temperatur von -20°C bis Raumtemperatur umgesetzt wird. Anwendungsgebiet ist die pharmazeutische Industrie.

ISSN 0433-6461

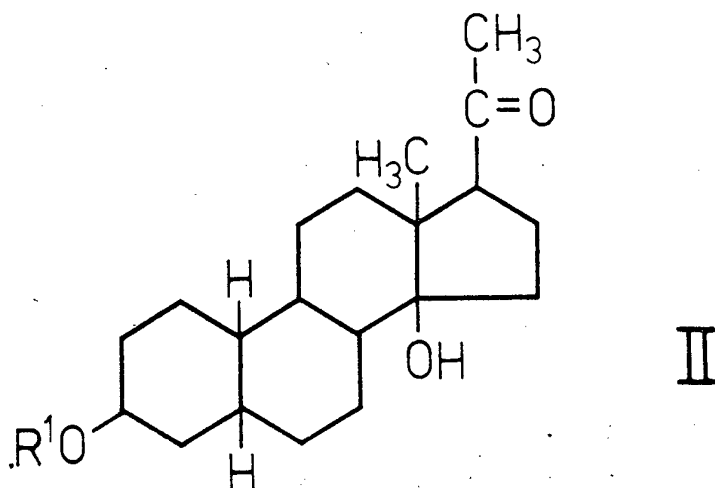
5 Seiten

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur stereoselektiven Herstellung von (20R)-20-Hydroxy-19-nor-5 β ,14 β -pregnan-verbindungen der allgemeinen Formel I,



worin R¹ ein Wasserstoffatom, einen Acylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Monosaccharidrest und R² ein Wasserstoffatom oder einen Acylrest bedeuten, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine 20-Oxo-verbindung der allgemeinen Formel II,

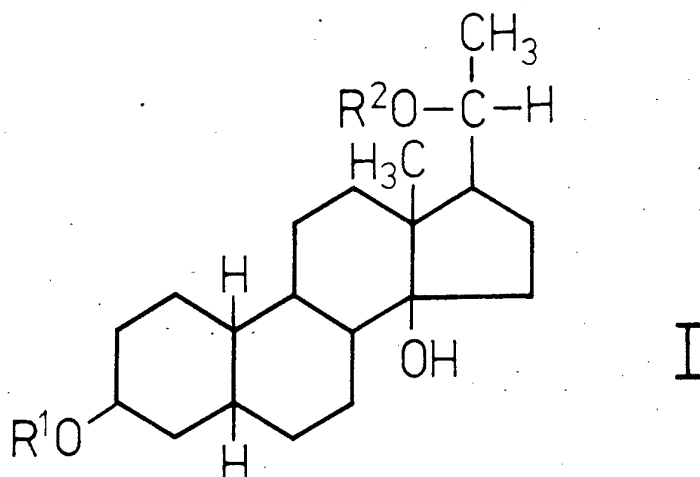


worin R¹ ein Wasserstoffatom, einen Acylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Monosaccharidrest bedeutet, in einem inerten wasserfreien Lösungsmittel mit einem Lithium-trialkyl-hydrido-borat bei Temperaturen von -20°C bis Raumtemperatur gegebenenfalls unter Schutzgas im Verhältnis 1:1,1 bis 5 umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Lithium-trialkyl-hydrido-borat Lithium-triethyl-hydrido-borat oder Lithium-tributyl-(2)-hydrido-borat eingesetzt wird.
3. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Lösungsmittel Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan oder Gemische davon dienen.
4. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen -10°C und 0°C gegebenenfalls unter Schutzgas durchgeführt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur stereoselektiven Herstellung von (20R)-20-Hydroxy-19-nor-5 β ,14 β -pregnan-verbindungen der allgemeinen Formel I,



worin R^1 ein Wasserstoffatom, einen Acylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Monosaccharidrest und R^2 ein Wasserstoffatom oder einen Acylrest bedeuten. Die Verbindungen sind für die pharmazeutische Industrie als Zwischenprodukte, z.B. zur Herstellung herzwirksamer Arzneimittel, von großem Interesse.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Verbindungen der allgemeinen Formel I sind bisher nicht bekannt.

Bekanntermaßen entstehen bei der Reduktion von 20-Oxo-steroiden mit komplexen Metallhydriden, wie z. B.

Lithiumaluminiumhydrid (US-Patent 4.013.688), Natriumborhydrid (US-Patent 3.969.345) oder Kaliumborhydrid (EP 0 101 383), Gemische der 20α - und 20β -Hydroxy-Verbindungen, die vielfach erst nach Acetylierung oder Benzoylierung durch Säulenchromatographie oder fraktionierte Kristallisation getrennt werden können. Eigene Versuche zur präparativ-chromatographischen Trennung eines nach Reduktion von 14-Hydroxy- 3β -(α -L-rhamnopyranosyloxy)-19-nor- 5β ,14 β -pregnan-20-on mit Natriumborhydrid in Methanol erhaltenen Gemisches der (20R)- und (20S)-20-Hydroxy-Verbindungen (geschätztes Verhältnis: 3:1) erwiesen sich als äußerst schwierig und verlustreich (WEILAND, J., unveröffentlicht).

Ein Verfahren zur Herstellung der Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel II (mit R^1 = Benzyl) ist beschrieben worden. Die Darstellung der entsprechenden 3β -Hydroxy-Verbindung erfolgt in bekannter Weise durch Umsetzung des 3β -Benzylethers mit $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20% Pd) an Aktivkohle (PEARLMAN, W. M., Tetrahedron Letters **1967**, 1663) und Cyclohexan in Ethanol. Glykoside der allgemeinen Formel II sind bisher nicht bekannt. Sie werden in an sich bekannter Weise synthetisiert.

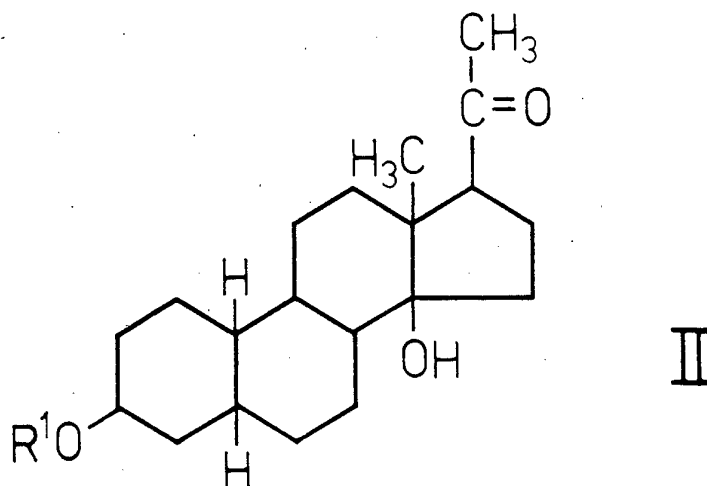
Ziel der Erfindung

Die Erfindung hat das Ziel, Verbindungen der allgemeinen Formel I zu synthetisieren.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein technisch einfaches und ökonomisch günstiges Herstellungsverfahren für Verbindungen der allgemeinen Formel I zu finden.

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten, indem Verbindungen der allgemeinen Formel II,



worin R^1 ein Wasserstoffatom, einen Acylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Monosaccharidrest bedeutet, in einem inerten wasserfreien Lösungsmittel mit einem Reduktionsmittel umgesetzt werden.

Als Reduktionsmittel dienen Lithium-trialkyl-hydrido-borate, wie Lithium-triethyl-hydrido-borat oder Lithium-tributyl-(2)-hydrido-borat. Vorzugsweise werden 1,1 bis 5 Mole Lithiumtrialkyl-hydrido-borat pro Mol 20-Oxo-steroid verwendet.

Die Umsetzung erfolgt bei einer Temperatur zwischen -20°C und der Raumtemperatur, vorzugsweise zwischen -10°C und 0°C , gegebenenfalls unter Schutzgas.

Als Lösungsmittel werden z. B. Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan oder Gemische davon eingesetzt.

Die Reduktion der 20-Oxo-gruppe ist in der Regel nach wenigen Minuten beendet, was durch dünnschichtchromatographische Verfolgung der Reaktion leicht ermittelt werden kann. Die Reaktionsmischung wird in üblicher Weise aufgearbeitet, indem man zunächst das überschüssige Lithium-trialkyl-hydrido-borat z. B. durch Zugabe von Aceton oder Essigsäure zerstört, die Lösung einengt, den Rückstand in einem geeigneten Lösungsmittel auflöst und mit Wasser extrahiert.

Überraschend bei dem erfindungsgemäßen Verfahren ist, daß die Umsetzung stereospezifisch verläuft und allein die Verbindungen der allgemeinen Formel I in fast quantitativer Ausbeute erhalten werden. Ein entscheidender Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht somit darin, daß die aufwendige Trennung eines Stereoisomerengemisches, die stets mit einer Verringerung der Ausbeute verbunden ist, entfällt.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind Zwischenprodukte z. B. zur Herstellung herzwirksamer Arzneimittel.

Die Absolutkonfiguration am C-20 der Verbindungen der allgemeinen Formel I wurde am Beispiel des 19-Nor-5 β ,14 β -pregnan-3 β ,14,20-triol-3,20-diacetats (siehe Ausführungsbeispiel 3) mit Hilfe der Röntgenkristallstrukturanalyse bestimmt und erwies sich als (2OR).

Die angegebenen R_f -Werte beziehen sich auf die Dünnschichtchromatographie an DC-Alufolien Kieselgel 60F₂₅₄ (Merck) mit dem Laufmittel Chloroform/Methanol (9:1).

Das Verfahren wird durch die folgenden Beispiele beschrieben, ohne dadurch eingeschränkt zu werden.

Beispiel 1

a) 850 mg (2,07 mMol) 3 β ,14-Dihydroxy-19-nor-5 β ,14 β -pregnan-20-on werden in 4 ml Ethanol mit 4 ml Cyclohexan und 120 mg Pd(OH)₂ an Aktivkohle (zuvor in 2 ml Ethanol suspendiert) 60 Min. unter Argon zum Sieden erhitzt. Es wird abgesaugt, eingengt und der Rückstand an Kieselgel mit Benzen-Ether-Aceton (90:10:0 bis 60:40:0 und 55:40:5 bis 45:40:15) chromatographiert. Die erhaltene Substanz wird aus Essigsäureethylester umkristallisiert.

Ausbeute: 530 mg (80% d. Th.) 3 β ,14-Dihydroxy-19-nor-5 β ,14 β -pregnan-20-on vom F. $168-172^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D +55,5^{\circ}$ (c = 1; Chloroform).

C ₂₀ H ₃₂ O ₃ (320,5)	Ber. C 74,96	H 10,07
	Gef. C 75,07	9,91

DC: $R_f = 0,51$.

b) 320 mg (1 mMol) 3 β ,14-Dihydroxy-19-nor-5 β ,14 β -pregnan-20-on in 30 ml wasserfreiem Benzen werden mit 1770 mg FETIZON-Reagens (entsprechend 3 mMol Ag₂CO₃) und 539 mg (1 mMol) 2,3,4-Tri-O-benzoyl- α -L-rhamnopyranosylbromid in 8 ml Benzen versetzt und unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit und Licht bei Raumtemperatur gerührt. Im Abstand von jeweils 30 Min. werden noch dreimal die angegebenen Mengen FETIZON-Reagens und Tribenzylrhamnosylbromid zugegeben. Nach einer Reaktionszeit von insgesamt 4 Stunden wird die Mischung filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in 30 ml Methanol gelöst und im Wasserbad auf 55°C erwärmt. Unter Rühren wird im Abstand von jeweils 30 Min. insgesamt fünfmal je 1 ml 10%ige wäßrige KHCO₃-Lösung zugegeben. Wenn die Reaktion nach ca. 3–4 Stunden beendet ist (DC-Kontrolle), wird die Lösung im Vakuum weitgehend eingengt, der Rückstand in 100 ml Essigsäureethylester gelöst und mit Wasser neutral gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und an 45 g Kieselgel 60 (Merck, 70–230 mesh) chromatographiert. Gradientenelution mit Chloroform-Essigsäureethylester-Gemischen (10:0 bis 2:8) liefert neben 57 mg der Ausgangsverbindung 246 mg (64%, bezogen auf umgesetztes Ausgangsprodukt) 14-Hydroxy-3 β -(α -L-rhamnopyranosyloxy)-19-nor-5 β ,14 β -pregnan-20-on. Kristallisation aus Methylenchlorid-Hexan ergibt Nadeln vom F. $182-184^{\circ}\text{C}$.

Massenspektrum (Hochauflösung): u. a. 466,2946 (C₂₆H₄₂O₇; M⁺), 448,2844 (C₂₆H₄₀O₆; M⁺ – H₂O), 320,2341 m/z (C₂₀H₃₂O₃; Aglykon).

DC: $R_f = 0,15$.

c) 120 mg (0,26 mMol) 14-Hydroxy-3 β -(α -L-rhamnopyranosyloxy)-19-nor-5 β ,14 β -pregnan-20-on in 10 ml Tetrahydrofuran werden in einer Argonatmosphäre unter Rühren bei -10°C mit 1 ml einer 1 M Lösung von Lithium-triethyl-hydrido-borat in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 10 Min. wird die Reaktion durch Zugabe von 5 ml Aceton beendet, die Lösung zur Trockne eingengt, der Rückstand in 25 ml Essigsäureethylester gelöst und mit Wasser extrahiert, bis die wäßrige Phase neutral reagiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und ergibt nach SC an 15 g Kieselgel 60 (Elution mit Chloroform/Ethanol = 5:0 bis 4:1) 110 mg (91% d. Th.) (2OR)-3 β -(α -L-rhamnopyranosyloxy)-19-nor-5 β ,14 β -pregnan-14,20-diol. Nadeln vom F. $222-224^{\circ}\text{C}$ (Chloroform-Ethanol-Hexan).

Massenspektrum (Hochauflösung): u. a. 450,2996 m/z (C₂₆H₄₂O₆; M⁺ – H₂O).

DC: $R_f = 0,09$.

Beispiel 2

60 mg (0,13 mMol) 14-Hydroxy-3 β -(α -L-rhamnopyranosyloxy)-19-nor-5 β ,14 β -pregnan-20-on in 5 ml Tetrahydrofuran werden analog Beispiel 1 mit 0,5 ml einer 1 M Lösung von Lithiumtributyl-(2)-hydrido-borat in Tetrahydrofuran umgesetzt. Man erhält 52 mg (86% d. Th.) (2OR)-3 β -(α -L-rhamnopyranosyloxy)-19-nor-5 β ,14 β -pregnan-14,20-diol. Das Produkt ist in jeder Weise identisch mit der gemäß Beispiel 1 hergestellten Verbindung.

Beispiel 3

a) 80 mg (0,25 mMol) 3 β ,14-Dihydroxy-19-nor-5 β ,14 β -pregnan-20-on in 6 ml Dioxan/Tetrahydrofuran (2:1) werden in einer Argonatmosphäre unter Rühren bei 0°C mit 1 ml einer 1 M Lösung von Lithium-triethyl-hydrido-borat in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 10 Min. werden 5 ml Aceton zugegeben, die Lösung zur Trockne eingengt und der Rückstand, wie in Beispiel 1 beschrieben, aufgearbeitet.

SC an Kieselgel 60 (Elution mit Chloroform/Essigsäureethylester = 8:2) ergibt 75 mg (93% d. Th.) (2OR)-19-Nor-5 β -14 β -pregnan-3 β ,14,20-triol.

Prismen vom F. 172–175°C (Ether-Pentan).

Massenspektrum: u. a. 322 (M^+), 304 m/z ($M^+ - H_2O$).

DC: $R_f = 0,34$.

b) 55 mg (0,17 mMol) (2OR)-19-Nor-5 β ,14 β -pregnan-3 β ,14,20-triol werden in 4 ml. Pyridin/Acetanhydrid (1:1) bei Raumtemperatur acetyliert. Nach 24 Stunden wird wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute: 57 mg (82% d. Th.) (2OR)-19-Nor-5 β ,14 β -pregnan-3 β ,14,20-triol-3,20-diacetat.

F. 157–159°C (Ether-hexan).

Massenspektrum (Hochauflösung): 406,2714 m/z ($C_{24}H_{38}O_5$; M^+).

$C_{24}H_{38}O_5$ (406,6)	Ber. C 70,90	9,42
	Gef. C 71,20	H 9,70

DC: $R_f = 0,66$.

Beispiel 4

90 mg (0,25 mMol) 3 β -Acetoxy-14-hydroxy-19-nor-5 β -14 β -pregnan-20-on in 5 ml Tetrahydrofuran werden in einer Argonatmosphäre unter Rühren bei –10°C mit 1 ml einer 1 M Lösung von Lithiumtriethyl-hydrido-borat in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 10 Min. werden einige Tropfen Essigsäure zugegeben, die Lösung zur Trockne eingeeengt und der Rückstand, wie in Beispiel 1 beschrieben, aufgearbeitet.

SC an Kieselgel 60 (Elution mit Chloroform/Essigsäureethylester = 9:1) ergibt 78 mg (86% d. Th.) (2OR)-19-Nor-5 β -14 β -pregnan-3 β ,14,20-triol-3-acetat.

Kristallisation aus Essigsäureethylester liefert Plättchen vom F. 163–166°C.

Massenspektrum (Hochauflösung): u. a. 364,2606 ($C_{22}H_{36}O_4$; M^+), 319,2281 ($C_{20}H_{31}O_3$; $M^+ - C_2H_5O$), 286,2296 m/z ($C_{20}H_{30}O$; $M^+ - CH_3COOH - H_2O$).

DC: $R_f = 0,53$.