



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 J

9/00

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

11

627 763

21 Gesuchsnummer: 8618/77

22 Anmeldungsdatum: 12.07.1977

30 Priorität(en): 26.07.1976 US 708823

24 Patent erteilt: 29.01.1982

45 Patentschrift
veröffentlicht: 29.01.1982

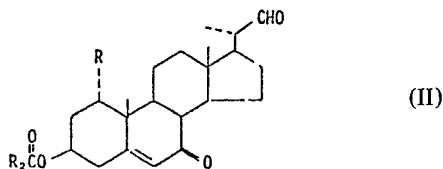
73 Inhaber:
The Upjohn Company, Kalamazoo/MI (US)

72 Erfinder:
William Glover Salmond, Kalamazoo/MI (US)

74 Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

54 Verfahren zur Herstellung von Cholesta-5,7-dien-3 beta, 25-diol bzw. Cholesta-5,7-dien-1 alpha, 3 beta, 25-triol.

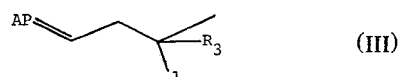
57 Es werden Cholesta-5,7-dien-3 β ,25-diol oder Cholesta-5,7-dien-1 α , 3 β ,25-triol hergestellt, indem man einen Aldehyd der Formel



worin R Wasserstoff, Hydroxyl oder ein Rest der Formel



ist und R₁ und R₂ gleich oder verschieden sein und Alkylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenylreste bedeuten, mit einem Ylid der Formel



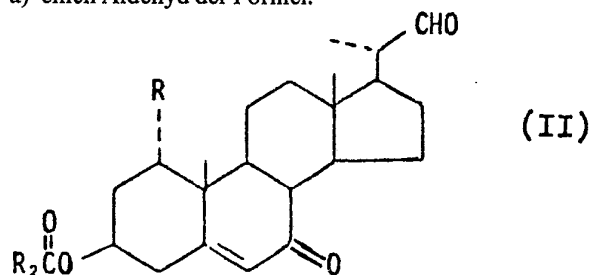
worin die Substituenten in Anspruch 1 definiert sind, umgesetzt. Das erhaltene Δ^{22} -Steroid wird dann mit einem Arylsulfonylhydrazid zum Sulfonylhydrazon umgesetzt und anschliessend führt man das Hydrazon in einem organischen Lösungsmittel mit einer Base in das entsprechende Trien über. Dieses Trien wird dann hydrolysiert und man hydriert die Δ^{22} -Bindung selektiv entweder mit Biscyclopentadienylzirkoniumdihydrid in einem organischen Lösungsmittel oder mit Chloridhydridbiscyclopentadienylzirkonium in einem organischen Lösungsmittel und anschliessender Umsetzung mit einem Hydrid-Reduzierungsmittel. Das Reaktionsprodukt wird schliesslich mit Säure in Berührung gebracht.

Die erhaltenen Verbindungen können zur Herstellung von 25-Hydroxy-Vitamin D-Metaboliten verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Cholesta-5,7-dien-3 β ,25-diol oder Cholesta-5,7-dien-1 α ,3 β ,25-triol, dadurch gekennzeichnet, dass man

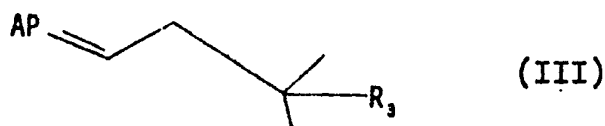
a) einen Aldehyd der Formel:



worin R für ein Wasserstoffatom, einen Hydroxylrest oder einen Rest der Formel



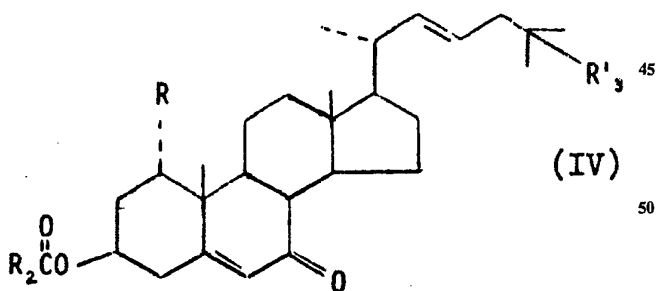
steht und R₁ und R₂ gleich oder verschieden sein und Alkylreste mit 1 bis einschliesslich 6 Kohlenstoffatomen oder Phenylreste darstellen können, mit einem Ylid der Formel:



worin A für den Teil eines Wittig-Reagens des Typs $\text{AP}=\text{CH}_2$ steht und gegenüber dem Reaktionsmedium inert ist und $\text{R}_3\text{O}^\ominus$ oder einen Rest der Formel



in welcher R4 einen Alkylrest mit 1 bis einschliesslich 6 Kohlenstoffatomen oder einen Phenylrest bedeutet, darstellt, zur Bildung eines Steroids der Formel:



worin R und R₂ die angegebene Bedeutung besitzen und R'₃ dem Rest R₃ oder, nach dem Protonieren des Oxyanions, OH entspricht, in Berührung bringt,

b) das in Stufe a) gebildete Δ^{22} -Steroid, worin R'₃ für -OH oder

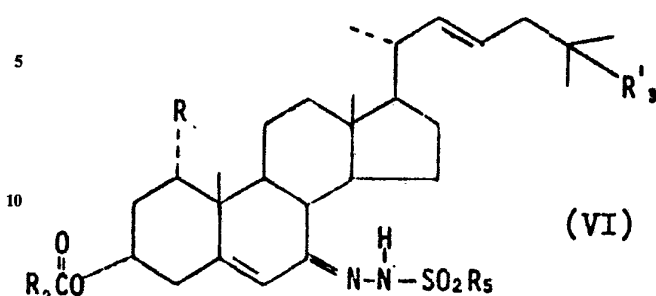


steht, in einem organischen Lösungsmittel mit einem Arylsulfonylhydrazid der Formel:



worin R₅ für einen Phenylrest oder einen durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Alkylrest(e) mit jeweils 1 bis

einschliesslich 3 Kohlenstoffatomen substituierten Phenylrest steht, zu einem Sulfonylhydrazon der Formel:

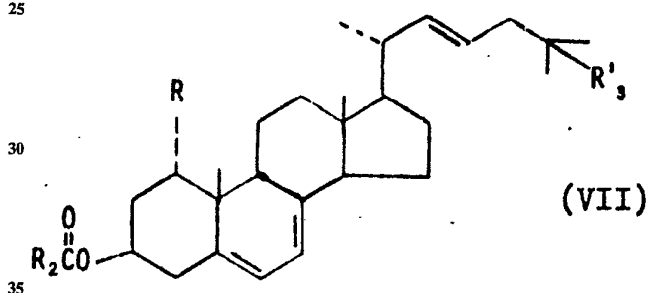


15 worin R, R₂ und R₅ die angegebene Bedeutung besitzen und
R'₃ für OH oder



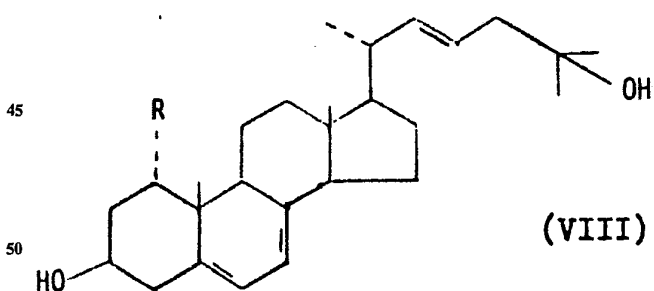
steht, umsetzt.

c) das in Stufe b) hergestellte Sulfonylhydrazon in einem organischen Lösungsmittel mit einer Base zur Bildung eines Triens der Formel:



worin R, R₂ und R'₃ die angegebene Bedeutung besitzen, in Berührung bringt,

d) das in Stufe c) hergestellte Trien zu einem Trien der Formel:



worin R für ein Wasserstoffatom oder einen Hydroxylrest steht, hydrolysiert,

e) selektiv die Δ^{22} -Bildung des in Stufe d) hergestellten Triens hydriert, indem man es entweder mit

- 1) Biscyclopentadienylzirkoniumdihydrid in einem organischen Lösungsmittel oder mit

2) Chloridhydridbiscyclopentadienylzirkonium in einem organischen Lösungsmittel und anschließend mit einem Hydrid-Reduzierungsmittel umgesetzt und

f) das nach 1) oder 2) gebildete Zwischenprodukt mit einer Säure in Berührung bringt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man von einem Aldehyd der angegebenen Formel ausgeht, worin R für ein Wasserstoffatom steht.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man von einem Aldehyd der angegebenen Formel ausgeht, worin R für einen Hydroxylrest oder einen Rest der Formel



steht.

4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man von einem Aldehyd der angegebenen Formel ausgeht, worin R₂ für einen Phenylrest steht.

5. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man von einem Aldehyd der angegebenen Formel ausgeht, worin R₂ für einen Phenylrest steht.

6. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung mit dem Ylid derart durchführt, dass ein Steroid mit einem Rest R'₃ in der Bedeutung eines Hydroxylrests entsteht.

7. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung mit dem Ylid derart durchführt, dass ein Steroid mit einem Rest R'₃ in der Bedeutung eines Hydroxylrests entsteht.

8. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Arylsulfonylhydrazid der angegebenen Formel verwendet, worin R₅ für einen Phenyl- oder p-Methylphenylrest steht.

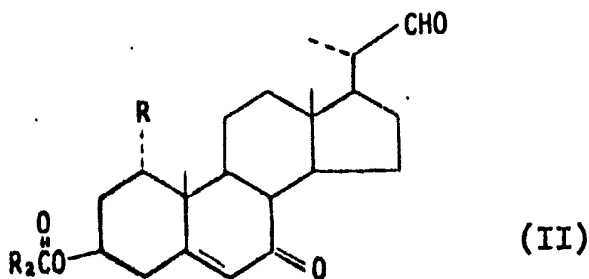
9. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Ylid der angegebenen Formel verwendet, worin R₃ für O[⊖] steht.

10. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Ylid der angegebenen Formel verwendet, worin R₃ für O[⊖] steht.

Erfindungsgemäss wurde ein neues Verfahren zur Synthese von Cholesta-5,7-dien-3β,25-diol und Cholesta-5,7-dien-1α,3β,25-triol entwickelt. Die genannten Steroide stellen Zwischenprodukte bei der Herstellung von 25-Hydroxy-Vitamin D-metaboliten und deren Analogen dar. Letztere Verbindungen eignen sich zur Behandlung der verschiedensten Calciumstoffwechselstörungen.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von cholesta-5,7-dien-3β,25-diol bzw. Cholesta-5,7-dien-1α,3β,25-triol, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man

a) einen Aldehyd der Formel:



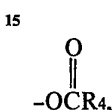
worin R für ein Wasserstoffatom, einen Hydroxylrest oder einen Rest der Formel



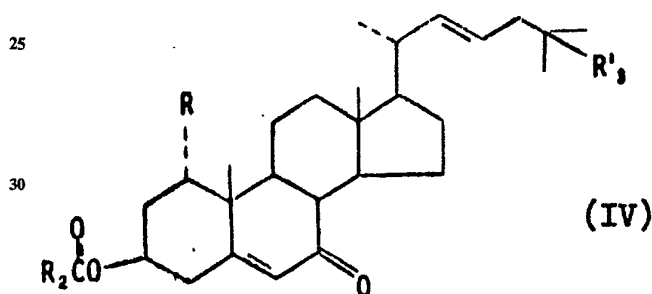
steht und R₁ und R₂ gleich oder verschieden sein und Alkylreste mit 1 bis einschliesslich 6 Kohlenstoffatomen oder Phenylreste darstellen können, mit einem Ylid der Formel:



worin A für den Teil eines Wittig-Reagens des Typs AP=CH₂ steht und gegenüber dem Reaktionsmedium inert ist und R₃O[⊖] oder einen Rest der Formel

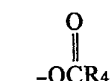


in welcher R₄ einen Alkylrest mit 1 bis einschliesslich 6 Kohlenstoffatomen oder einen Phenylrest bedeutet, darstellt, zur Bildung eines Steroids der Formel:



worin R und R₂ die angegebene Bedeutung besitzen und R'₃ dem Rest R₃ oder, nach dem Protonieren des Oxyanions, OH entspricht, in Berührung bringt,

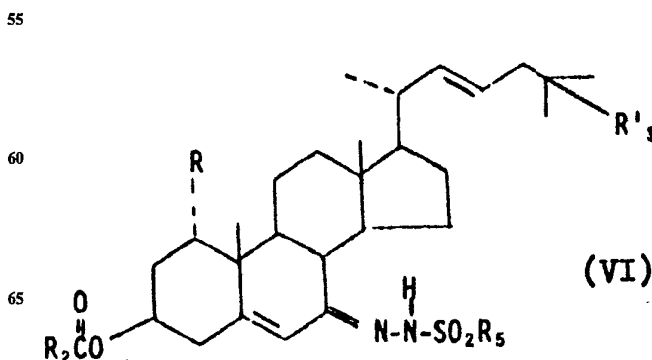
b) dass in Stufe a) gebildetes Δ²²-Steroid, worin R'₃ für -OH oder



steht, in einem organischen Lösungsmittel mit einem Arylsulfonylhydrazid der Formel:



worin R₅ für einen Phenylrest oder einen durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Alkylrest(e) mit jeweils 1 bis einschliesslich 3 Kohlenstoffatomen substituierten Phenylrest steht, zu einem Sulfonylhydrazon der Formel:

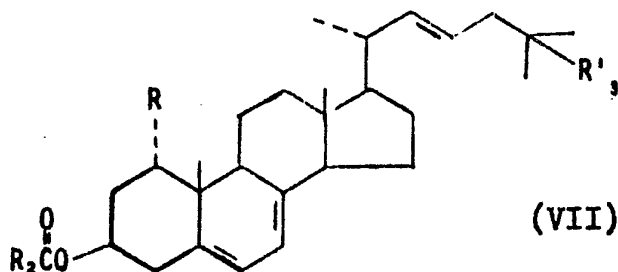


worin R, R₂ und R₅ die angegebene Bedeutung besitzen und R₃ für OH oder



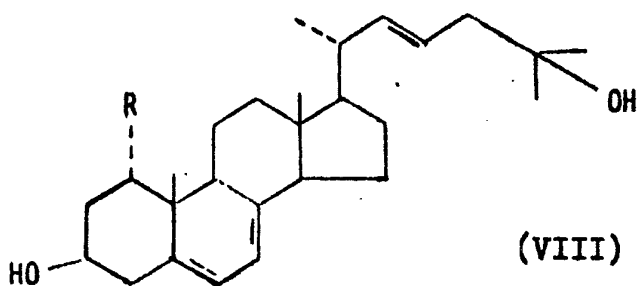
steht, umgesetzt,

c) das in Stufe b) hergestellte Sulfonylhydrazon in einem organischen Lösungsmittel mit einer Base zur Bildung eines Triens der Formel:



worin R, R₂ und R₃ die angegebene Bedeutung besitzen, in Berührung bringt,

d) das in Stufe c) hergestellte Trien zu einem Trien der Formel:



worin R für ein Wasserstoffatom oder einen Hydroxylrest steht, hydrolysiert.

e) selektiv die Δ^{22} -Bindung des in Stufe d) hergestellten Triens hydriert, indem man es entweder mit

1) Biscyclopentadienylzirkonumdihydrid in einem organischen Lösungsmittel oder mit

2) Chloridhydridbiscyclopentadienylzirkonium in einem organischen Lösungsmittel und anschliessend mit einem Hydrid-Reduzierungsmittel umsetzt, und

f) das nach 1) oder 2) gebildete Zwischenprodukt mit einer Säure in Berührung bringt.

Bevorzugt ist die Herstellung solcher Steroide, in denen R für einen von Wasserstoff verschiedenen Rest steht.

Unter dem Ausdruck «Alkylreste mit 1 bis einschliesslich 6 Kohlenstoffatomen» sind Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl oder deren Isomere zu verstehen. Beispiele für Isomere sind Isopropyl-, tert.-Butyl-, Neopentyl-, und 2,3-Dimethylbutylreste. Bei Angabe einer geringeren Kohlenstoffzahl sind dann die dieser geringeren Kohlenstoffzahl entsprechenden Reste zu verstehen.

Die Aldehyde der Formel II, in denen R für ein Wasserstoffatom steht, können ohne weiteres in üblicher bekannter Weise hergestellt werden. Wenn in der angegebenen Formel R für einen anderen Rest als ein Wasserstoffatom steht, kann man sich des folgenden Synthesewegs bedienen. Hierbei wird z.B. ein Steroid der Formel:

4

5

10

15

20

25

30

35

40

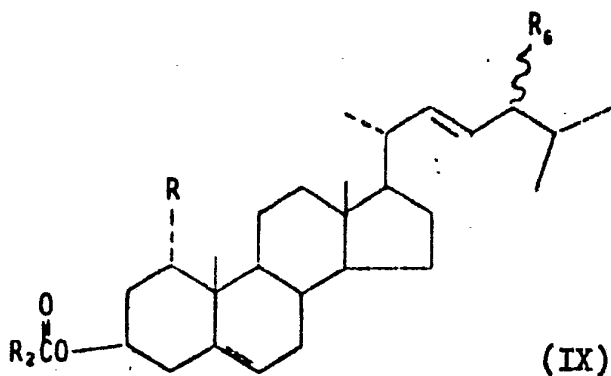
45

50

55

60

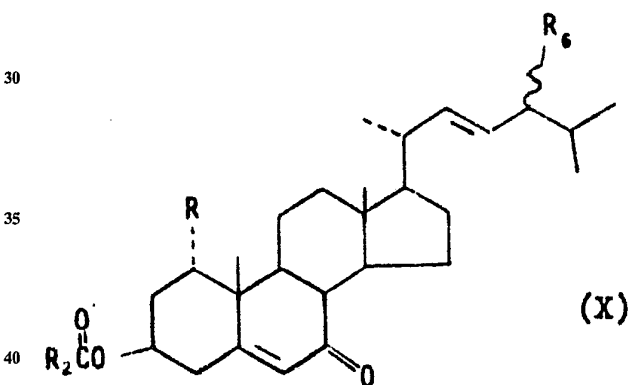
65



worin R für einen Hydroxylrest oder einen Rest der Formel



steht, R₁ und R₂ jeweils einen Alkylrest mit 1 bis einschliesslich 6 Kohlenstoffatomen oder einen Phenylrest darstellen und R₆ einem α -Methylrest oder β -Äthylrest entspricht, wird mit einem Allyloxidationsmittel zu einem 7-Ketosteroid der Formel:



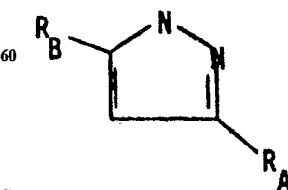
oxidiert.

Die zur Umwandlung eines Δ^5 -Steroids in ein 7-Keto- Δ^5 -Steroid verwendbaren Oxidationsmittel sind beispielsweise aus Dauben und Mitarbeiter «J. Org. Chem.», 34, 3589 (1969), 36, 3277 (1971) und der US-PS 3 654 320 bekannt. Ein bevorzugtes Oxidationsmittel zur Oxidation des im vorliegenden Falle verwendeten Δ^5 -Steroids mit R gleich einem

Rest der Formel



ist ein Chromtrioxid/Pyrazol-Komplex eines Pyrazols der Formel:



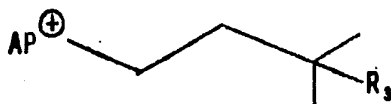
worin R_A und R_B gleich oder verschieden sein und für Wasserstoffatome, Methylreste oder Phenylreste, vorzugsweise jeweils Methylreste, stehen können.

Der Aldehyd der Formel II, in der R für ein Wasserstoffatom, einen Hydroxylrest oder einen Rest der Formel



steht, wird dann erfindungsgemäss mit einem Ylid der Formel III umgesetzt.

Das Ylid der Formel III kann man durch Umsetzen von Betainen der Formel:



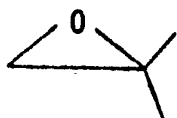
worin R₃ für O[⊖] oder einen Rest der Formel



steht, mit üblichen Reagentien unter üblichen Bedingungen erhalten, beispielsweise durch Inberührungbringen mit einer starken Base. Beispiele für zur Umwandlung der Betaine zu Yliden verwendbare Reagentien sind organische Lithiumverbindungen, z.B. die Alkylolithiumreagentien mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Natriumamid, Natriumhydrid, Lithiumamide und dergleichen. Bei der Umsetzung können übliche, dem Fachmann bekannte Bedingungen eingehalten werden. Das bevorzugte Reagens ist n-Butyllithium.

Das jeweilige Ylid der Formel III wird schliesslich zur Bildung einer Verbindung der Formel IV mit einem Aldehyd der Formel II in Berührung gebracht. Die Temperatur, bei der diese Umsetzung erfolgt, ist nicht besonders kritisch, zweckmässigerweise arbeitet man bei einer Temperatur von etwa 0° bis etwa 40°C, vorzugsweise von etwa 15° bis etwa 25°C. Es sei darauf hingewiesen, dass es das Kation aus dem Metallteil der verwendeten Base ist, welches das Betain in das Ylid überführt.

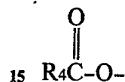
Die Betaine, aus denen sich die Ylide synthetisieren lassen, erhält man gewöhnlich durch Umsetzung von Methylene phosphoranen der Formel AP = CH₂ mit Epoxiden der Formel:



Der Rest A der Phosphorane besteht aus einer üblicherweise in einem Wittig-Reagens enthaltenen Gruppe (vgl. beispielsweise Tripett «Quart. Rev.», XVII, Nr. 4, Seite 406 (1963) und House «Modern Synthetic Reactions», 2. Ausgabe, Seiten 682 bis 709). Darüber hinaus muss die Gruppe gegenüber dem Reaktionsmedium im wesentlichen inert sein. Beispiele für solche Gruppen sind Triphenylgruppen, mit einem bis drei Alkylrest(en), die gleich oder verschieden sein und jeweils 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatome enthalten können, pro Phenylgruppe substituierte Triphenylgruppen und dergleichen. Darüber hinaus kann der Rest A auch aus einem monosubstituierten Phenylrest und zwei unsubstituierten Phenylresten, z.B. einer (Phenyl)₂-p-Carboxyphenylgruppe bestehen. Ein anderes verwendbares Phosphoran ist beispielsweise Trisdimethylaminomethylenphosphoran der Formel (Me₂N)₃P=CH₂.

Das Phosphoran und das Epoxid werden in der Regel, obwohl gegebenenfalls auch bei höheren oder niedrigeren Temperaturen gearbeitet werden kann, bei Raumtemperatur oder einer beliebigen Temperatur zwischen etwa 0° und etwa 40°C miteinander umgesetzt. Hierbei kann ein inertes organisches Lösungsmittel mitverwendet werden. Bezüglich geeigneter Lösungsmittel vgl. die genannten Literaturstellen von Tripett und House. Beispiele für solche Lösungsmittel sind Tetrahydrofuran, Diäthyläther, Hexan, Pentan, Benzol, Heptan, Octan, Toluol und Dioxan.

Das Oxyanionbetain lässt sich in das Salz mit R₃ gleich einem Rest der Formel



durch Acylieren mit dem den gewünschten Rest R₄ enthaltenden Acylierungsmittel überführen. Beispielsweise kann man zu diesem Zweck unter üblichen Reaktionsbedingungen ohne weiteres ein R₄-Säureanhydrid oder ein R₄-Säurehalogenid, vorzugsweise -chlorid, zum Einsatz bringen.

Danach wird das bei der Umsetzung des Ylids mit dem Aldehyd gebildete Δ^{22} -Steroid der Formel IV zur Herstellung des 7-Arylsulfonylhydrazon- Δ^{22} -Steroids der Formel VI mit einem Arylsulfonylhydrazid der Formel V umgesetzt. Es sei darauf hingewiesen, dass während des Aufarbeitens, d.h. während des Protonierens des bei Verwendung des oxyanionischen Ylids gebildeten Δ^{22} -Steroids der Formel IV das Anion in einen Hydroxylrest übergeht.

Die Aryleinheit des Sulfonylhydrazids kann durch einen oder zwei Alkylrest(e) gleicher oder verschiedener Art mit jeweils 1 bis einschliesslich 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein. Als Arylsulfonylhydrazide werden bevorzugt unsubstituierte Phenyl- und p-methylsubstituierte Verbindungen.

Die Umsetzung erfolgt in einem organischen Lösungsmittel. Geeignete Lösungsmittel, in denen die Umsetzung glatt abläuft, sind kurzkettige Alkohole, aromatische Verbindungen und cyclische Äther. Beispiele für geeignete Alkohole sind Methanol, Äthanol und Isopropanol. Aryllösungsmittel sind beispielsweise Benzol, Toluol und Xylole. Geeignete cyclische Äther sind 1,4-Dioxan und Tetrahydrofuran.

Die Umsetzung erfolgt üblicherweise bei einer Temperatur von etwa 40° bis etwa 150°C oder bei Rückflusstemperatur des Lösungsmittelsystems, wenn diese höher liegt. Vorzugsweise erfolgt die Umsetzung bei Rückflusstemperatur (vgl. auch Dauben und Mitarbeiter in «J. Am. Chem. Soc.» 90, 4762 (1968) und «J. Org. Chem.», 36, 3277 (1971)).

Vorzugsweise wird die Umsetzung bei Rückflusstemperatur in Gegenwart katalytischer Mengen einer Säure, z.B. von p-Toluolsulfonsäure, ablaufen gelassen.

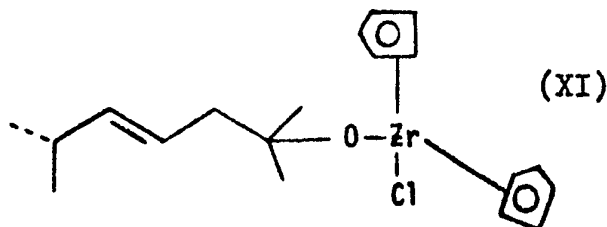
Da das 7-Arylsulfonylhydrazon der Formel VI, vorzugsweise das Phenyl- oder p-Methylphenylsulfonylhydrazon, eine hochkristalline Verbindung darstellt und von den Reaktionsnebenprodukten ohne weiteres isoliert werden kann, braucht das 7-Keto- Δ^{22} -Steroid der Formel IV von seinen Nebenprodukten nicht speziell abgetrennt zu werden, es kann vielmehr in situ mit dem Arylsulfonylhydrazid der Formel V umgesetzt werden. Die 7-Arylsulfonylhydrazongruppe der Verbindung der Formel VI wird dann mittels einer Base, z.B. eines Hydrids oder Hydroxids, in einem organischen Lösungsmittel entfernt, wobei ein Trien der Formel VII gebildet wird. Beispiele für geeignete Hydride oder Hydroxide, die die 7-Arylsulfonylhydrazongruppe zu entfernen und gleichzeitig eine Δ^7 -Bindung einzuführen vermögen, sind Alkalimetallhydride, wie Lithiumhydrid, Natriumhydrid und Kaliumhydrid, sowie Hydroxide, wie Kaliumhydroxid. Die Hydride werden bevorzugt. Mitverwendbare organische Lösungsmittel sind beispielsweise cyclische

Äther, wie 1,4-Dioxan und Tetrahydrofuran, substituierte Äther, wie 1,2-Dimethoxyäthan, Arylkohlenwasserstoffe, wie Toluol, Xylole, Äthylbenzol und dergleichen. Die Reaktionstemperatur reicht vorzugsweise von etwa 90° bis etwa 150°C oder bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels, sofern diese höher liegt.

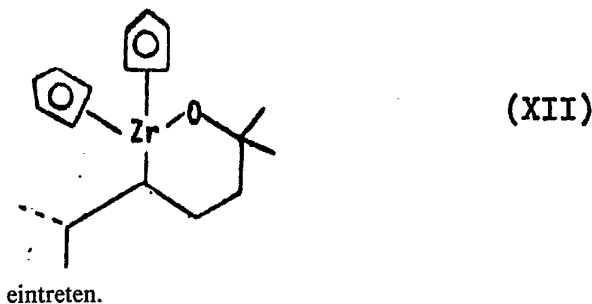
Danach wird das Trien der Formel VII bevorzugt isoliert und in einem wässrigen organischen Lösungsmittelgemisch mit einer geeigneten Verbindung, z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid, hydrolysiert.

Geeignete wässrige organische Lösungsmittelsysteme sind wässriges Methanol, wässriges Äthanol, wässriges Dioxan, wässriges Tetrahydrofuran und dergleichen. Das Hydrolyseprodukt besteht aus dem Triendi- oder -triol der Verbindung VIII. Andererseits kann das Dien der Formel VII mit wässrigem Natrium- oder Kaliumhydroxid in situ hydrolysiert werden, wenn als organisches Lösungsmittel bei der Herstellung des Triens der Formel VII 1,4-Dioxan oder Diglyme verwendet wird.

Das Triendi- oder -triol der Formel VIII wird schliesslich selektiv zu dem Cholesta-5,7-dien-3 β ,25-diol bzw. Cholesta-5,7-dien-1 α ,3 β ,25-triol reduziert. Ein Mittel, das eine Reduktion der Δ^{22} -Bindung des Triens ermöglicht, jedoch die Δ^5 - und Δ^7 -Doppelbindungen intakt lässt, stellt Biscyclopentadienylzirkoniumdihydrid oder Chloridhydridbiscyclopentadienylzirkonium dar. Das Dihydrid oder die Chloridhydridverbindung kann man ohne weiteres aus Biscyclopentadienylzirkoniumdichlorid durch Reduktion mit einem Hydrid-Reduktionsmittel, z.B. Lithiumaluminiumhydrid oder einer Verbindung der Formel $\text{Na}^{\oplus}\text{AlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2^{\ominus}$ unter Standardbedingungen (vgl. «Organometallic Chemistry of Titanium, Zirconium and Hafnium by Waiiles, Coutts and Weigold», Academic Press, New York, 1974, Seiten 146 bis 150) erhalten. Eine Lösung des Triendi- oder triols der Formel VIII wird gewöhnlich zur Reduktion mit einer Lösung des Dihydrids oder der Chloridhydridverbindung reagieren gelassen. Bei Verwendung letzterer Verbindung erhält man ein Zwischenprodukt der Teilstruktur der Formel:



Dieses Zwischenprodukt wird dann weiter mit einem Hydrid-Reduzierungsmittel umgesetzt, vorzugsweise mit einer Verbindung der Formel $\text{Na}^{\oplus}\text{AlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2^{\ominus}$ oder Lithiumaluminiumhydrid, woher ein weiteres Zwischenprodukt der Formel XII entsteht, in dem das Chlorid durch Hydrid ersetzt ist. Danach kann die Δ^{22} -Doppelbindung in die Zirkonium/Wasserstoff-Bindung unter Bildung des möglichen cyclischen Oxyzirkoniumalkyls der Teilstruktur der Formel:



Wenn als Reduktionsmittel das Dihydrid verwendet wird, erhält man das mögliche Zwischenprodukt der Formel XII auf direktem Wege.

Ungeachtet des genauen Reaktionsmechanismus dieser selektiven Reduktion und ohne genaue Kenntnis des Aufbaus des (der) zirkoniumhaltigen Zwischenprodukts (Zwischenprodukte), wird (werden) das (die) zuletzt gebildete(n) Zwischenprodukt(e) ohne weiteres durch Inberührungbringen mit einer Säure, z.B. verdünnter Salzsäure oder Schwefelsäure, äthanolischer Salzsäure und dergleichen, zu der gewünschten Verbindung gespalten.

Die Bedingungen für die selektive Reduktion der Δ^{22} -Bindung des Triens sind relativ einfach. Die Umsetzung sollte in einem organischen Lösungsmittel in einem schwach erhöhten Temperaturbereich während einer ausreichenden Zeit ablaufen gelassen werden. Geeignete Lösungsmittel sind niedrige Äther, wie Tetrahydrofuran und Diäthyläther, sowie Arylkohlenwasserstofflösungsmittel, wie Benzol, Toluol und Xylole. Tetrahydrofuran wird bevorzugt.

Die Temperatur, bei der die Umsetzung abläuft, reicht gewöhnlich von etwa 25° bis etwa 80°C, vorzugsweise von 40° bis 60°C. Je nach der Temperatur und der speziellen Reaktionsgeschwindigkeit lässt sich die Umsetzung in 4 bis 36 h beenden. Aus dem Reaktionsgefäß kann man ein kristallines Reaktionsprodukt isolieren. Zur Entfernung sämtlichen Ausgangsmaterials aus dem Reaktionsprodukt wird die selektive Reduktion bevorzugt wiederholt.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher veranschaulichen. Die R_f-Werte werden durch Dünnschichtchromatographie auf einer Silikagelplatte bestimmt.

Beispiel 1

(3 β ,25-Dihydroxycholesta-5,22-dien-7-on, 3-Benzoat)
Eine gerührte Suspension von 9,33 g Methyltriphenylphosphoniumbromid in 110 ml trockenem Tetrahydrofuran wird bei einer Temperatur von 0°C mit 16,8 ml einer 15%igen Lösung von n-Butyllithium in Hexan versetzt, worauf das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 40 min lang gerührt und dann mit 8,5 ml Isobutylenoxid versetzt wird. Nach 90-minütigem Weiterrühren werden 50 ml trockenen Tetrahydrofurans zugesetzt. Nun wird das Reaktionsgemisch erhitzt, worauf 35 ml Flüssigkeit abdestilliert werden. Nach dem Abkühlen auf eine Temperatur von 0°C werden weitere 16,8 ml n-Butyllithiumlösung zugesetzt. Hierauf wird das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 40 min lang gerührt und dann mit 7,99 g 2OS-20-Formyl-3 β -hydroxypregna-5-en-7-on-3-benzoat versetzt. Nach 5-minütigem Rühren wird das Reaktionsgemisch mit 60 ml 1n-Salzsäure abgeschreckt. Nach üblichem Aufarbeiten und Umkristallisieren aus Methanol erhält man das gewünschte Produkt 3 β ,25-Dihydroxycholesta-5,22-dien-7-on, 3-Benzoat. Nun wird das Reaktionsprodukt aus Cyclohexan durch Verdrängung von Methylchlorid kristallisiert. Es besitzt einen Fp von 187° bis 189°C. R_f-Wert (30% Essigsäureäthylester/Hexan) 0,4
Kernresonanzspektrum (CDCl₃): δ 0,71s (3H); 1,05 d (J=6)(3H); 1,17s (6H); 1,25s(3H); 4,97m(1H); 5,42m(2H); 5,75s(1H); 7,5m(3H); 8,08m(2H).

Beispiel 2

(3 β ,25-Dihydroxycholesta-5,22-dien-7-benzolsulfonylhydrazon, 3-Benzoatmethanolsolvat)
5,19 g des gemäss Beispiel 1 hergestellten Ketons, 5,19 g Benzolsulfonylhydrazid, 25 mg p-Toluolsulfonsäure und 100 ml Methanol werden miteinander gemischt und 4,5 h lang auf Rückflusstemperatur erhitzt. Hierbei kristallisiert aus der siedenden Lösung ein Reaktionsprodukt aus. Nach dem Abkühlen auf eine Temperatur von 0°C wird das Reak-

tionsprodukt abfiltriert. Es besitzt einen Fp von 155° bis 160°C (unter Zersetzung).

Rf-Wert (40% Essigsäureäthylester/Hexan): 0,29
Kernresonanzspektrum (CDCl₃): 0,68s(3H); 1,05d(J=6)(3H); 1,15s(3H); 1,23s(6H); 3,48s(3H); 4,92m(1H); 5,47m(2H); 6,12s(1H); 7,58m(6H); 8,0m(4H).

Beispiel 3

(3β,25-Dihydroxycholesta-5,22-dien-7-benzolsulfonylhydrazon, 3-Benzoatmethanolsolvat)

Entsprechend Beispiel 1 wird das 7-Keton hergestellt, das Rohprodukt wird jedoch in siedendem Methanol mit Benzolsulfonylhydrazid reagieren gelassen. Auf diese Weise erhält man das kristalline Hydrazon aus dem Triphenylphosphin-oxid ohne Isolierung des Zwischenproduktes 25-Hydroxyketon.

Beispiel 4

(3β,25-Dihydroxycholesta-5,7,22-trien, 3-Benzoat)

Eine Lösung von 1,41 g 3β,25-Dihydroxycholesta-5,22-dien-7-benzolsulfonylhydrazon, 3-Benzoatmethanolsolvat in 10 ml Dioxan wird tropfenweise innerhalb von 4 h in eine siedende Suspension von 100 mg Lithiumhydrid in 50 ml Dioxan eingetragen. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch 15 min lang auf Rückflusstemperatur erhitzt und dann abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wird eingedampft, wobei man einen kristallinen Verdampfungsrückstand erhält. Dieser wird aus Methanol durch Verdrängung von Methylenchlorid umkristallisiert, wobei man ein Reaktionsprodukt mit einem Fp von 139° bis 142°C erhält.

Rf-Wert (40% Essigsäureäthylester/Hexan): 0,52
Kernresonanzspektrum (CDCl₃): δ 0,67s(3H); 1,02s(3H); 1,07d(J=6)(3H); 1,20s(6H); 5,43m(4H); 7,50m(3H); 8,08m(2H).

Beispiel 5

(Cholesta-5,7,22-trien-3β,25-diol)

2,0 g 3β,25-Dihydroxycholesta-5,22-dien-7-benzolsulfonylhydrazon, 3-Benzoatmethanolsolvat werden zur Entfernung von Methanol 20 min lang unter Stickstoff in 50 ml Dioxan auf 70°C erhitzt. Danach werden 120 mg Lithiumhydrid zugegeben, worauf das Gemisch 1 h lang auf Rückflusstemperatur erhitzt wird. Nun wird die Lösung schwach abgekühlt und mit einer Lösung von 0,5 g Natriumhydroxid in 12,5 ml Wasser versetzt. Hierauf wird das Reaktionsgemisch erneut 1 h lang auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen trennt sich das Reaktionsgemisch in zwei Phasen. Die untere wässrige Phase wird verworfen. Die obere organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, worauf erneut die untere wässrige Phase ver-

worfen wird. Nun wird die Dioxanlösung mit etwa 20 ml Wasser versetzt. Hierbei kristallisiert das gebildete Triendiol aus, worauf der Niederschlag abfiltriert wird. Das Reaktionsprodukt besitzt einen Fp von 198,5° bis 200°C.

Beispiel 6

(Cholesta-5,7-dien-3β,25-diol)

Unter einer Stickstoffdecke und bei Raumtemperatur wird 0,8 ml einer 60%igen Lösung einer Verbindung der Formel $\text{Na}^+\text{AlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2^-$ in Benzol in eine Lösung von 650 mg Biscyclopentadienylzirkoniumdichlorid und 400 mg Triendiol aus Beispiel 5 in 20 ml trockenen Tetrahydrofurans eingetragen. Danach wird das Reaktionsgemisch 24 h lang auf eine Temperatur von 50°C erwärmt. Nach beendeter Erwärmung wird 0,2 ml trockenen Acetons zugesetzt, worauf das Gemisch 15 min lang gerührt wird. Nach Zugabe von 1,0 6m-äthanolischer Salzsäure wird das Reaktionsgemisch 1 h lang gerührt und dann in kalte verdünnte Salzsäure gegossen. Danach wird das Gemisch mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird zweimal mit Natriumbicarbonat gewaschen, getrocknet und dann eingedampft, wobei ein kristalliner Rückstand erhalten wird. Dieser besteht aus einem Gemisch des gewünschten Produkts und Ausgangstriendiol im ungefähren Verhältnis von 85:15. Das kristalline Produkt wird erneut der geschilderten Reaktionsfolge unterworfen, wobei man reines Cholesta-5,7-dien-3β,25-diol erhält.

Beispiel 7

Ausgehend von dem 3-Alkanoat des Aldehyds von Beispiel 1, wobei jedoch das Alkanoat aus Methanoat, Äthanoat, Propanoat, Butanoat, Pentanoat, Hexanoat oder einem isomeren Alkanoat besteht, wird das jeweilige Diendiol des Beispiels 6 entsprechend den Verfahrensschritten der Beispiele 1 bis 5 hergestellt.

Beispiel 8

Ausgehend von dem 1α-Hydroxy- oder Acyloxy- (der Acylrest besteht aus einem Alkanoylrest mit 1 bis einschliesslich 6 Kohlenstoffatomen) oder dem phenylsubstituierten Aldehyd der Beispiele 1 oder 7 wird entsprechend den Verfahrensschritten der Beispiele 1 bis 5 das jeweilige Diendiol hergestellt, wobei jedoch gilt, dass bei der Zirkoniumreduktion analog Beispiel 6 wegen der Anwesenheit zusätzlicher Hydroxylreste weiteres Zirkoniumreagens und Verbindungen der Formel $\text{Na}^+\text{AlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2^-$ erforderlich sind. So gelangen, auf derselben molaren Basis wie im Beispiel 6, 416 mg Triendiol, 1,2 ml Lösung der Verbindung der Formel $\text{Na}^+\text{AlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2^-$ und 1,0 g Biscyclopentadienylzirkoniumdichlorid zum Einsatz.