



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8703151**

Nederland

⑲ NL

- ⑤④ **Werkwijze voor de bereiding van 16-dehydro-20-oxopregnanderivaten.**
- ⑤① Int.Cl⁴.: C07J 5/00, C07J 75/00.
- ⑦① Aanvrager: Richter Gedeon Vegyészeti Gyár R.T. te Boedapest, Hongarije.
- ⑦④ Gem.: Drs. A. Kupecz c.s.
Octrooibureau Los en Stigter B.V.
Postbus 20052
1000 HB Amsterdam.

-
- ②① Aanvraag Nr. 8703151.
- ②② Ingediend 29 december 1987.
- ③② Voorrang vanaf 29 december 1986.
- ③③ Land van voorrang: Hongarije (HU).
- ③① Nummer van de voorrangsaanvraag: 549986 .
- ⑥② --

-
- ④③ Ter inzage gelegd 18 juli 1988.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Werkwijze voor de bereiding van 16-dehydro-20-oxopregnan-derivaten.

De uitvinding heeft betrekking op een nieuwe werkwijze voor de bereiding van 16-dehydro-20-oxopregnanderivaten.

Sind 1950 zijn 16-dehydro-20-oxopregnanderivaten gebruikt als tussenprodukten bij de synthese van corticosteroiden [P.L. Julian et al.: J. Am. Chem. Soc. 72, 5145 (1950)]. Ze kunnen met voordeel worden bereid door de oxidatieve chemische degradatie van diverse sapogeninen, bijv. diosgenine, tigogenine of hecogenine [R.E. Marker et al.: J. Am. Chem. Soc. 61, 3592 (1939); *ibid.* 62, 518 (1940); *ibid.* 69, 2167 (1947)] alsmede uit de aglyconen van sommige steroidale alkaloiden, bijv. solasodine of tomatidine [Y. Sato et al.: J. Org. Chem. 22, 1496 (1958)].

Vanaf het midden van de zestiger jaren zijn naast sapogeninen en steroidale alkaloiden, sterolen van plantaardig origine, in het bijzonder sitosterol, gebruikt als uitgangsmaterialen in de synthese van geneesmiddelen, vanwege hun lagere prijs en gemakkelijkere beschikbaarheid.

Bekend is, dat 3-oxo-23,24-dinor-4,17(20)-choladien-22-zuur (Amerikaans octrooischrift nr. 3.994.933) en 9 α -hydroxy-3-oxo-23,24-dinor-4,17(20)-choladien-22-zuur (Brits octrooischrift nr. 2.098.218) bereid worden door de partiële microbische zijketendegradatie van sterolen van dierlijk of plantaardig origine.

Tussenprodukten van een pregnanskelet heeft men getracht te bereiden uit steroldegradatieprodukten met 23,24-dinor-cholanskelet voor de synthese van corticosteroiden.

Gebleken is volgens de uitvinding, dat 3-oxo-23,24-dinor-4,17(20)-choladien-22-zuur ^{omgezet} kan worden door waterstofperoxide in 4,16-pregnadien-3,20-dion en 9 α -hydroxy-3-oxo-23,24-dinor-4,17(20)-choladien-22-zuur in de nieuwe verbinding 9 α -hydroxy-4,16-pregnadien-3,20-dion in een hoge opbrengst in een neutraal of alkalisch waterig medium in aanwezigheid van zouten van oxozuren van overgangsmetalen (wolfraam, molybdeen, vanadium, titaan).

Dit type transformatie is in de literatuur niet gevonden. Het maakt de bereiding van 16-dehydro-20-oxo-pregnan-

derivaten mogelijk, die met voordeel als tussenprodukten kunnen worden gebruikt bij de synthese van corticosteroiden uit natuurlijke sterolen in een hoge opbrengst.

Eerst werd het niet in de literatuur beschreven
5 3-oxo-23,24-dinor-4,9(11),17(20)-cholatrieen-22-zuur bereid uit het bekende 9 α -hydroxy-3-oxo-23,24-dinor-4,17(20)-choladien-22-zuur door elimineren van de 9 α -hydroxygroep. De aanwezigheid van de 9(11)-dubbele binding in dit molecuul opent de weg voor de vorming van 11 β -hydroxy of 11-oxogroep, karakteristieke aspecten van de corticosteroïde-geneesmiddelen,
10 of voor de introductie van een halogeensubstituent in de positie C-9, bekend voor het doen toenemen van de anti-inflammatoire werking van corticosteroiden.

Door microbische dehydrogenering met *Arthrobacter*
15 *simplex* werd eveneens een dubbele binding geïntroduceerd in het 3-oxo-23,24-dinor-4,9(11),17(20)-cholatrien-22-zuur op plaats 1, hetgeen vaak voorkwam bij corticosteroiden.

De nieuwe methode, geschikt voor de omzetting van 23,24-dinorcholanzuren, die onverzadigd zijn op de plaats 17
20 (20) in verbindingen met een pregnanskelet, werd toegepast voor de bereiding van het bekende 4,9(11),16-pregnatrieen-3,20-dion [S.Bernstein: *J. Am. Chem. Soc.* 81, 4956 (1959)] uit 3-oxo-23,24-dinor-4,9(11),17(20)-cholatrieen-22-zuur en het nieuwe tussenprodukt van corticosteroïdsynthese, 1,4,9(11),16-
25 pregnatetraeen-3,20-dion uit 3-oxo-23,24-dinor-1,4,9(11),17(20)-cholatetraeen-22-zuur.

Het kan voordelig zijn de 3-oxogroep tijdens de transformatie van 16-dehydro-20-oxo-pregnanderivaten, bereid uit 3-oxo-23,24-dinor-4,17(20)-choladien-22-zuur of uit zijn
30 derivaten, die aan het steraan-skelet gesubstitueerd zijn in de corticosteroiden, te beschermen. In dit geval kan namelijk een epoxide selectief worden gevormd op de 16 dubbele binding, terwijl het 16 α ,17 α -oxidoderivaat gemakkelijk wordt getransformeerd in de 17 α -hydroxyverbinding met de karakteristieke
35 17 α -hydroxyaspect van corticosteroiden [P.L. Julian et al.: *J. Am. Chem. Soc.* 72, 5145 (1950)]. Dus de 3-oxogroep van de steroiden met een 3-oxo-23,24-dinor-4,17(20)-choladien-22-zuur-structuur wordt beschermd door blokkeringsgroepen (oximen, ketalen, enolethers), terwijl de verkregen derivaten worden

omgezet in de overeenkomstige 16-dehydro-20-oxopregnanderivaten.

Gebaseerd op het boven uiteengezette heeft de uitvinding betrekking op een werkwijze voor de bereiding van
5 16-dehydro-20-oxopregnanderivaten, waarbij een steroid met 17(20)-dehydro-23,24-dinorcholan-22-zuur-structuur of een zout ervan wordt omgezet met waterstofperoxide in een neutraal of alkalisch milieu in aanwezigheid van zouten van oxozuren van overgangsmetalen als katalysatoren.

10 Bij de werkwijze volgens de uitvinding kan elk steroid met de 23,24-dinorcholan-22-zuur-structuur met een dubbele binding op de 17(20)-plaats dienen als uitgangsmateriaal.

Voor de bereiding van de tussenprodukten van 16-dehydro-20-oxopregnanstructuur, die het meest geschikt zijn
15 voor de synthese van natuurlijke corticosteroidhormonen en geneesmiddelen verdient het de voorkeur het 17(20)-dehydro-23,24-dinorcholanskelet te modificeren voorafgaande aan de toepassing ervan in de werkwijze volgens de uitvinding, en wel zodanig, dat de introductie van de 17 α - en 21-hydroxy-
20 groepen, karakteristiek voor de corticosteroiden, wordt bevorderd. In economisch opzicht is het voordelig een synthese-strategie te ontwikkelen, waarbij de karakteristieke structurele elementen van het ontworpen corticosteroid gemakkelijk worden geïntroduceerd in het skelet van dinorcholanzuren,
25 die op een dure wijze kunnen worden bereid via een microbische methode.

Volgens een voorkeursuitvoeringsvorm van de onderhavige uitvinding wordt eerst een hoeveelheid van 20-50 mol % ammonium-of alkalimetaalzout van de overgangsmetaaloxozuren,
30 die als katalysatoren worden gebruikt, toegevoegd aan een waterige oplossing van het gevormde zout, desgewenst in situ met een anorganische of organische base, bij voorkeur met natriumhydroxide, van 17(20)-dehydro-23,24-dinorcholanzuur, dat als uitgangsmateriaal wordt gebruikt, waarna een 30%
35 waterige waterstofperoxide-oplossing in een 5 tot 50-voudige molaire overmaat aan het reactiemengsel wordt toegevoegd.

Het verdient de voorkeur als katalysator ammoniumparamolybdenaat of natriumwolframaat te gebruiken.

Anders dan de dinorcholanzuurzouten, gebruikt als

uitgangsmateriaal, zijn de produkten met een 16-dehydro-20-oxopregnanskelet praktisch onoplosbaar in water en slaan uit het reactiemengsel neer.

De produkten kunnen met voordeel worden gezuiverd door omkristallisatie. De bestanddelen van de moedervloeistof kunnen gezuiverd worden via kolomchromatografie of door preparatieve dunnelaagchromatografie.

De structuur van de volgens de onderhavige werkwijze bereide produkten werd bevestigd langs ultraviolet, infrarood, $^1\text{H-NMR}$ en massa-spectroscopische methoden.

De werkwijze volgens de uitvinding wordt nader toegelicht met de volgende niet-beperkende Voorbeelden.

VOORBEELD I

Bereiding van 9α -hydroxy-4,16-pregnadien-3,20-dion uit 9α -hydroxy-3-oxo-23,24-dinor-4,17(20)-choladien-22-zuur

1076 mg (3mmol) 9α -hydroxy-3-oxo-23,24-dinor-4,17(20)-choladien-22-zuur werd opgelost in een mengsel van 30 ml water en 3 ml 1 N natriumhydroxide. Dan werd 531 mg ammoniumparamolybdenaattetrahydraat opgelost in 6 ml water, waarna de pH werd ingesteld op een waarde van 8,0 door toevoeging van geconcentreerd ammoniumhydroxide, waarna de twee oplossingen werden verenigd. Aan dit reactiemengsel, dat een pH heeft van 8,5, werd druppelsgewijs 20 ml 25% waterstofperoxide bij kamertemperatuur toegevoegd in verloop van 2,5 uur. Het schuimen van het reactiemengsel werd tegengegaan door de toevoeging van enkele druppels dichloormethaan. Na voltooiing van de reactie liet men het mengsel gedurende 30 min op 45°C staan ter verwijdering van het dichloormethaan, waarna het mengsel tot kamertemperatuur werd afgekoeld. Het neergeslagen produkt werd afgefiltreerd en gedroogd. Opbrengst: 650 mg, 9α -hydroxy-4,16-pregnadien-3,20-dion werd eerst omgekristalliseerd uit aceton en vervolgens uit benzeen.

Smp: 186 tot 192°C

ultraviolet spectrum (ethanol): λ_{max} 242 nm ($\epsilon = 25.400$)
infrarood spectrale gegevens (KBr): ν_{OH} 3530,
 $\nu_{\text{C=O}}$ 1665, 1650, $\nu_{\text{C=C}}$ 1610, 1585 cm^{-1}
 $^1\text{H-NMR}$ spectrale gegevens ($\text{CDCl}_3, \delta, \text{TMS}$): 6,75 m (H-16), 5,90 s (H-4), 2,25 s (3H-21), 1,30 s (3H-19), 0,95 s (3H-18) dpm.

. 8703151

Analyse:	Berekend	Gevonden
C	76,79%	76,67%
H	8,59%	8,54%

VOORBEELD II

5 Bereiding van 4,9(11),16-pregnatrieen-3,20-dion uit 3-oxo-23,24-dinor-4,9(11),17(20)-cholatrieen-22-zuur

1703 mg (5 mmol) 3-oxo-23,24-dinor-4,9(11),17(20)-cholatrieen-22-zuur werd opgelost in een mengsel van 50 ml water en 5 ml 1 N natriumhydroxide. Dan werd 885 mg ammoniumparamolybdenaattetrahydraat opgelost in 15 ml water, waarna de pH van het mengsel werd ingesteld op een waarde van 7,5 door toevoeging van geconcentreerd ammoniumhydroxide, waarna de twee oplossingen werden verenigd. Aan dit reactiemengsel dat een pH had van 8,0, werd 15 ml van een 25% waterige waterstofperoxide-oplossing (110 mmol) toegevoegd en wel druppelsgewijs bij kamertemperatuur binnen een tijdsperiode van 2 uur. Het produkt begint neer te slaan tijdens deze tijdsperiode, waarna het neergeslagen produkt wordt afgefilterd en vervolgens gedroogd. Opbrengst: 975 mg ruw 4,9(11), 16-pregnatrieen-3,20-dion, dat eerst uit aceton en vervolgens uit methanol werd omgekristalliseerd.

Smp: 202 tot 205°C

$[\alpha]_D^{25} = +237^{\circ}$ (c=1, chloroform)

25 Bereiding van het uitgangsmateriaal 3-oxo-23,24-dinor-4,9(11),17(20)-cholatrieen-22-zuur

vond plaats door 1792 mg (5 mmol) 9 α -hydroxy-3-oxo-23,24-dinor-4,17(20)-choladien-22-zuur op te lossen in 18 ml dichloormethaan, waarna aan de verkregen oplossing bij -5°C onder roeren druppelsgewijs 1,08 ml chloorsulfonzuur werd toegevoegd, terwijl het roeren bij die temperatuur gedurende 30 min werd voortgezet. Dan werd onder roeren aan het reactiemengsel 22 ml water toegevoegd, gevolgd door scheiden van de gevormde lagen. De waterlaag werd twee keer geëxtraheerd met 10 ml dichloormethaan. De dichloormethaanextracten werden verenigd en onder verminderde druk ingedampt. Het residu, 184 g, werd gezuiverd via preparatieve dunnelaagchromatografie (ontwikkeloplosmiddel: benzeen-aceton 8:2). Het verkregen chromatografisch zuivere produkt werd opgelost in 30 ml methanol, waarna

2 ml 10% methanolisch zoutzuur werd toegevoegd. Deze zure methanolische oplossing werd verdund met 120 ml ethylacetaat, waarna het mengsel twee keer werd gewassen met 25 ml water, gevolgd door indampen bij verminderde druk. Opbrengst: 1,44 g 3-oxo-23,24-dinor-4,9(11),17(20)-cholatrieen-22-zuur, dat uit methanol werd omgekristalliseerd.

Smp: 238 tot 239°C

Ultraviolet spectrum (ethanol): λ_{max} 236 nm

Infrarood spectrale gegevens (KBr): ν_{OH} 3400-2400, $\nu_{C=O}$ 1675 (COOH en 3-keto), $\nu_{C=C}$ 1610 cm^{-1}

¹H-NMR spectrale gegevens (CDCl₃, δ , TMS): 5,70 s (H-4), 5,50 m (H-11), 2,00 s (3 H-21), 1,30 s (3 H-19), 0,90 s (3 H-18) dpm

Massa spectrale gegevens: M⁺ 340,

m/z: 340, 325, 307, 295, 227, 213, 105, 91.

VOORBEELD III

Bereiding van 4,16-pregnadien-3,20-dion uit 3-oxo-23,24-dinor-4,17(20)-choladien-22-zuur

1028 mg (3 mmol) 3-oxo-23,24-dinor-4,17(20)-choladien-22-zuur werd opgelost in een mengsel van 30 ml water en 3 ml 1 N natriumhydroxide. Aan deze oplossing werd 160 mg (0,5 mmol) natriumwolframaatdihydraat in 1 ml water toegevoegd. Dan werd aan het reactiemengsel bij 60°C onder roeren in verloop van 1 uur 4,0 ml van een 30% waterige waterstofperoxide-oplossing druppelsgewijs toegevoegd. Zware schuimvorming werd opgeheven door toevoeging van enkele druppels methylethylketon. Daarna werd het mengsel gedurende de nacht bij 5°C bewaard. Het precipitaat werd afgefiltreerd en gedroogd. Opbrengst: 623 mg 4,16-pregnadien-3,20-dion, dat voor analytische doeleinden uit aceton werd omgekristalliseerd.

Smp: 186 tot 189°C

$[\alpha]_D^{25} = +175^{\circ}$ (c=0,9, chloroform)

Ultraviolet spectrum (ethanol): λ_{max} 241 nm ($\epsilon=28.100$)

Infraroodspectrum (KBr): $\nu_{C=C}$ 1650, 1680, $\nu_{C=C}$ 1585, 1615 cm^{-1} .

Analyse:	Berekend	Gevonden
C	80,72%	80,90%
H	9,03%	9,12%

VOORBEELD IV

Bereiding van 1,4,9(11),16-pregnatetraeen-3,20-dion-
uit 3-oxo-23,24-dinor-1,4,9(11),17(20)-cholatetraeen
-22-zuur

5 1015 mg (3 mmol) 3-oxo-23,24-dinor-1,4,9(11),17(20)-
-cholatetraeen-22-zuur werd opgelost in een mengsel van 30 ml
water en 3 ml 1 N natriumhydroxide. Aan deze oplossing werd
160 mg (0,5 mmol) natriumwolframaatdihydraat in 1 ml water
toegevoegd. Dan werd aan het reactiemengsel in verloop van
10 1½ uur bij 60°C onder constant roeren 3,2 ml van 25 % wate-
rige waterstofperoxide-oplossing toegevoegd. Daarna werd het
reactiemengsel afgekoeld tot kamertemperatuur, waarbij het
gevormde precipitaat werd afgefiltreerd en vervolgens gedroogd.
Hierbij werd 534 g ruw 1,4,9(11),16-prenatetraeen-3,20-dion
15 verkregen, dat vervolgens gezuiverd werd eerst door prepa-
ratieve dunnelaagchromatografie (adsorbent: 2:1 mengsel van
Kieselgel G en Kieselgel 60 HF₂₅₄₊₃₆₆, REANAL, Boedapest;
ontwikkeloplosmiddel: 4:1 mengsel van benzeen en aceton),
gevolgd door nog eens twee keer omkristalliseren uit benzeen.

20 Smp: 204 tot 208°C
Ultravioletspectrum (ethanol): λ_{max} 240nm ($\epsilon=24.300$)
Infrarood spectrale gegevens (KBr): $\nu_{C=O}$ 1670, 1660,
 $\nu_{C=C}$ 1630, 1610, 1590 cm^{-1}

25 ¹H-NMR spectrale gegevens (CDCl₃, δ , TMS): 7,20
(1H-1), 6,30 (1H-2), 6,05 (1H-4), AMXm ($J_{1,2} =$
12 Hz, $J_{2,4} = 2$ Hz, $J_{1,4} = 0$ Hz), 6,70 t (1H-16),
5,60 m (1H-11), 2,30 s (3H-21), 1,45 s (3H-19),
0,95 s (3H-18) dpm

30 Massa spectrale gegeven: M⁺ 308
m/z: 308, 293, 265, 172, 157, 121, 91, 43.

Analyse:	Berekend	Gevonden
C	81,78 %	81,70 %
H	7,84 %	7,74 %

35 Bereiding van het uitgangsmateriaal 3-oxo-23,24-
-dinor-1,4,9(11),17(20)-cholatetraeen-22-zuur.

10 ml porties van een Arthrobacter simplex cultuur,
geïnduceerd door 4-androsteen-3,17-dion voor de vorming van

3-oxo-steroïde- Δ^1 -dehydrogenaseenzym werden ingewogen onder steriele omstandigheden in tien 500 ml Erlenmeyerkolven. Dan werd elke kweek verdund met 90 ml 1 % (gew./gew.) waterige β -cyclodextrine oplossing. Dan werd aan elke kweek
5 100 ml 3-oxo-23,24-dinor-4,9(11),17(20)-cholatrieen-22-zuur opgelost in 2 ml ethanol, toegevoegd, welke kweek vervolgens gedurende 2 dagen werd geschud op een rotatieschudinrichting bij 37°C. Dan werden de cultures met elkaar verenigd, hun pH met behulp van 2N zwavelzuur ten waarde van 2 ingesteld,
10 waarna de fermentatievloeistof drie keer werd geëxtraheerd met 200 ml ethylacetaat. De ethylacetaatextracten werden gecombineerd en onder verminderde druk ingedampt. Het aldus verkregen 960 mg ruwe produkt werd via preparatieve dunne-laagchromatografie gezuiverd in een ontwikkelingsoplosmiddel
15 van benzeenaceton (8:2). Het 710 mg chromatografisch zuivere produkt werd opgelost in 20 ml methanol, waarna 1 ml 10 % zoutzuur in methanol bij 0°C werd toegevoegd. Daarna werd de zuuroplossing verdund met 100 ml ethylacetaat, gevolgd door twee keer wassen met 25 ml water en indampen bij ver-
20 minderde druk. Het verkregen produkt, 3-oxo-23,24-dinor-1,4,-9(11),17(20)-cholatreæen-22-zuur, werd uit methanol omgekristalliseerd.

Smp: 240 tot 244°C

Ultraviolet spectrum (ethanol): λ_{\max} 235 nm

25 Infrarood spectrale gegevens (KBr): ν_{OH} 3600-2500, $\nu_{\text{C=O}}$ 1690 (COOH), 1665 (3-keto), $\nu_{\text{C=C}}$ 1630, 1610 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ spectrale gegevens (CDCl_3 , δ , TMS): 7,20 (H-1), 6,30 (H-2), 6,10 (H-4), AMXm ($J_{1,2} = 10 \text{ Hz}$,
30 $J_{2,4} = 2 \text{ Hz}$, $J_{1,4} \sim 0 \text{ Hz}$), 5,50 m (H-11), 1,95 s (3H-21), 1,40 s (3H-19), 0,95 s (3H-18) dpm

Massa spectrale gegevens: M^+ 338

m/z : 338, 323, 310, 211, 165, 145, 121, 91.

VOORBEELD V

35 Bereiding van 3-methoxyimino-4,9(11),16-pregnatrieen-20-on uit 3-methoxyimino-23,24-dinor-4,9(11),17(20)-cholatrieen-22-zuur

1109 mg (3 mmol) 3-methoxyimino-23,24-dinor-4,9(11),-

17, (20)-cholatrieen-22-zuur werd opgelost in een mengsel van 25 ml water, 3 ml 1 N natriumhydroxide en 3 ml dichloormethaan. Aan deze oplossing werd eerst 500 mg (1,5 mmol) natriumwolframaatdihydraat in 3 ml water toegevoegd. Dan werd 5 druppelsgewijs aan het reactiemengsel in verloop van twee uur en bij 55°C onder constant roeren 5,5 ml van 25 % waterige waterstofperoxideoplossing toegevoegd. Tijdens de toevoeging sloeg het produkt neer, onder een zware schuimvorming. Het gevormde neerslag werd gefiltreerd en gedroogd.

10 Opbrengst: 967 mg 3-methoxyimino-4,9(11),16-pregnatrieen-20-on, een mengsel van E- en Z-isomeren.

Infrarood spectrale gegevens (KBr): $\nu_{C=O}$ 1659,
 $\nu_{C=C}$ 1620 cm^{-1}

Analyse:		Berekend	Gevonden
15	C	77,84 %	77,61 %
	H	8,61 %	8,59 %
	N	4,13 %	4,53 %

Bereiding van het uitgangsmateriaal 3-methoxyimino-23,24-dinor-4,9(11),17(20)-cholatrieen-22-zuur

20 2,04 g (6 mmol) 3-oxo-23,24-dinor-4,9(11),17(20)-cholatrieen-22-zuur en 0,55 g (6,3 mmol) methoxyaminehydrochloride werden in 15 ml pyridine bij kamertemperatuur gedurende 20 uur geroerd. Dan werd het reactiemengsel uitgoten in 60 ml water en vervolgens drie keer geëxtraheerd met 20 ml dichloormethaan. De verenigde extracten werden 25 bij verminderde druk ingedampt, waarna sporen achtergebleven pyridine werden verwijderd via azeotropische destillatie, eerst met behulp van toluen en vervolgens met methanol.

Opbrengst : 2,13 g 3-methoxyimino-23,24-dinor-4,9(11),17(20)-cholatrieen-22-zuur.

30

VOORBEELD VI

5,9(11),16-pregnatrieen-3,20-dion-3-ethyleenketaal

1920 mg (5 mmol) 3-oxo-23,24-dinor-chola-5,9(11),17(20),-trien-22-zuur 3-ethyleenketaal werd opgelost in een 35 mengsel van 8,6 ml methanol, 4,3 ml methylethylketon, 5,2 ml 10 M natriumhydroxide en 86 ml water. Aan deze oplossing werd 0,21 g natriumwolframaatdihydraat in 4,3 ml water toegevoegd.

Dan werd druppelsgewijs in de loop van een uur bij 60°C onder constant roeren 12,9 ml van een 30 % waterige waterstofperoxideoplossing toegevoegd. Daarna werd het reactiemengsel verhit tot 85°C ter verwijdering van organische oplosmiddelen, waarna het reactiemengsel langzaam werd afgekoeld en gedurende de nacht bij 5°C bewaard. Opbrengst: 1,01 g (60 %) 5,9(11), 16-pregnatrieen-3,20-dion-3-ethyleenketaal voor analytische doeleinden het methanol werd omgekristalliseerd.

Smp: 210 tot 214°C

10 Ultraviolet spectrum (ethanol): λ_{\max} 239 nm ($\epsilon = 9600$)
 $^1\text{H-NMR}$ spectrale gegevens (CDCl_3 , δ , TMS): 5,45 m (1H-6, 1H-11), 6,70 t (1H-16), 2,25 s (3H-21), 1,20 s (3H-19), 0,80 (3H-18)

Analyse:		Berekend	Gevonden
15	C	77,92 %	77,66 %
	H	8,59 %	8,29 %

Bereiding van het uitgangsmateriaal 3-oxo-23,24-dinor-5,9(11),17(20)-cholatrieen-22-zuur 3-ethyleenketaal

20 1022 mg (3 mmol) 3-oxo-23,24-dinor-4,9(11),17(20)-cholatrieen-22-zuur werd opgelost in 10 ml dichloormethaan, waarna 20 mg p-tolueensulfonzuur, 1 ml ethyleenglycol, en 0,5 ml trimethylorthoformiaat werden toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende 4 uur bij kamertemperatuur geroerd, en vervolgens tot 40°C verhit totdat het mengsel tot de helft van zijn volume werd geconcentreerd. Na de toevoeging van één druppel triethylamine werd de oplossing verdund met dichloormethaan, met natriumwaterstofcarbonaatoplossing gewassen en vervolgens met water, gevolgd door drogen boven natriumsulfaat en indampen bij verminderde druk. Het produkt werd nagenoeg in kwantitieve hoeveelheid verkregen en vervolgens omgekristalliseerd uit methanol voor analytische doeleinden.

Smp: 240 tot 243°C

35 Infrarood spectrale gegevens (KBr): $\nu_{\text{C=O}}$ 1701 cm^{-1}
 $^1\text{H-NMR}$ spectrale gegevens (CDCl_3 , δ , TMS): 11,05 (1H, -COOH), 5,45 m (1H-6, H-11), 3,95 s (4H-dioxolaan), 1,95 s (3H-21), 1,20 s (3H-19), 0,90 s (3H-18)
dpm

. 8703151

Analyse		Berekend	Gevonden
	C	74,97 %	75,02 %
	H	8,39 %	8,45 %

5

10

. 8703151

C O N C L U S I E S

1. Werkwijze voor de bereiding van 16-dehydro-20-oxopregnaan derivaten, met het kenmerk, dat een steroid met 17(20)-dehydro-23,24-dinorcholan-22-zuurstructuur of een zout ervan wordt omgezet met waterstofperoxide in neutraal of alkalisch milieu in aanwezigheid van zouten van oxozuren van overgangsmetalen als katalysator.
2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat 3-oxo-23,24-dinor-4,17(20)-choladien-22-zuur wordt gebruikt als uitgangsmateriaal.
- 10 3. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat 9 α -hydroxy-3-oxo-23,24-dinor-4,17(20)-choladien-22-zuur wordt gebruikt als uitgangsmateriaal.
4. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat 3-oxo-23,24-dinor-4,9(11),17(20)-cholatrien-22-zuur wordt gebruikt als uitgangsmateriaal.
- 15 5. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat 3-oxo-23,24-dinor-1,4,9(11),17(20)-cholatraeen-22-zuur wordt gebruikt als uitgangsmateriaal.
6. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat 3-methoxyimino-23,24-dinor-4,9(11),17(20)-cholatrien-22-zuur wordt gebruikt als uitgangsmateriaal.
- 20 7. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat 3-oxo-23,24-dinor-5,9(11),17(20)-cholatrien-22-zuur 3-ethyleenketaal wordt gebruikt als uitgangsmateriaal.
- 25 8. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat ammoniumparamolybdenaattetrahydraat wordt gebruikt als katalysator.
9. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat als katalysator natriumwolframaatdihydraat wordt gebruikt.
- 30 10. 9 α -hydroxy-4,16-pregnadien-3,20-dion.
11. 1,4,9(11),16-pregnatetraeen-3,20-dion.
12. 3-methoxyimino-4,9(11),16-pregnatrien-20-on.
- 35 13. 5,9(11),16-pregnatrien-3,20-dion 3-ethyleenketaal.