(19) **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

PATENTSCHRIFT

(12) **Ausschließungspatent**

(11) **DD 293 591 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 / 322 547 6	(22)	02.12.88	(44)	05.09.91

(71) siehe (73)
(72) Siemann, Hans-Joachim, Dr. Dipl.-Chem.; Langbein, Gerhard, Dr. Dipl.-Chem.; Richter, Margit; Thieme, Ina, DE
(73) JENAPHARM, Otto-Schott-Straße 15, O - 6900 Jena, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von 17α-Ethinyl-17β-hydroxy-androst-4-en-3-on

(55) 17α-Ethinyl-17β-hydroxy-androst-4-en-3-on; 17α-Ethinyl-17β-hydroxy-androsta-1,4-dien-3-on; Androsta-1,4-dien-3,17-dion; Ethin; Kaliumisobutanolat; Kaliumisopropanolat; Kalium-tert.-butanolat; 1,4-Dioxan; Tetrahydrofuran

(57) Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 17α-Ethinyl-17β-hydroxy-androst-4-en-3-on. Die erfindungsgemäß hergestellte Verbindung ist ein Wirkstoff mit oraler progestagener Wirkung und dient zugleich als wertvolles Zwischenprodukt zur Synthese von weiteren Steroidwirkstoffen. Als Ausgangsmaterial wird Androsta-1,4-dien-3,17-dion eingesetzt, das mit Ethin in Gegenwart von Kaliumisobutanolat, Kaliumisopropanolat oder Kalium-tert.-butanolat und unter Verwendung von 1,4-Dioxan oder Tetrahydrofuran bzw. Gemischen davon umgesetzt wird. Bei Verwendung von 17α-Ethinyl-17β-hydroxy-androsta-1,4-dien-3-on als Ausgangsmaterial kann bei der Umsetzung auf die Verwendung von Ethin verzichtet werden. Durch Ansäuern der Reaktionslösung und Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel erhält man 17α-Ethinyl-17β-hydroxy-androst-4-en-3-on.

ISSN 0433-6461

3 Seiten

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 17α-Ethinyl-17β-hydroxy-androst-4-en-3-on, **dadurch gekennzeichnet,** daß man eine Lösung von Androsta-1,4-dien-3,17-dion in einem organischen Lösungsmittel innerhalb von 15 bis 20 Minuten bei einer Temperatur von 5°C bis 8°C zu einer mit Ethin gesättigten Suspension von Kaliumalkoholat in einem organischen Lösungsmittel gibt, das Einleiten von Ethin nach Zugabe der Androsta-1,4-dien-3,17-dion-Lösung für weitere zwei Stunden fortgesetzt, nach beendeter Zugabe den Reaktionsansatz bei 15°C bis 25°C für 80 bis 100 Stunden stehen läßt, danach mit konzentrierter Salzsäure ansäuert und anschließend das gebildete 17α-Ethinyl-17β-hydroxy-androst-4-en-3-on nach bekannten Verfahren isoliert.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet,** daß als Kaliumalkoholato vorzugsweise Kaliumisobutanolat, Kaliumisopropanolat oder Kalium-tert.-butanolat in einem Molverhältnis Steroid:Alkoholat wie 1:8 bis 1:15 verwendet werden.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet,** daß als organische Lösungsmittel vorzugsweise 1,4-Dioxan oder Tetrahydrofuran bzw. Gemische davon eingesetzt werden.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet,** daß man eine Lösung von 17α-Ethinyl-17β-hydroxy-androsta-1,4-dien-3-on in einem organischen Lösungsmittel innerhalb von 15 bis 20 Minuten bei einer Temperatur von 5°C bis 8°C zu einer Mischung von Kaliumalkoholat in einem organischen Lösungsmittel gibt und nach beendeter Zugabe weiter nach voranstehenden Ansprüchen verfährt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 17α-Ethinyl-17β-hydroxy-androst-4-en-3-on. Die erfindungsgemäß hergestellte Verbindung ist ein Wirkstoff mit oral progestagener Wirkung und dient zugleich als wertvolles Zwischenprodukt zur Synthese von weiteren Steroidwirkstoffen, wobei die 17α-ständige Ethinylgruppe den Ausgangspunkt für den Aufbau einer Acetyl- oder Dihydroxyacetonseitenkette am C-Atom 17 des Steroidgrundgerüstes bilden kann.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Es ist bekannt, daß man 17α-Ethinyl-17β-hydroxy-androst-4-en-3-on aus Androst-4-en-3,17-dion durch Umsetzung in flüssigem Ammoniak mit Kalium und Ethin, mit verschiedenen Kalium-tert.-alkoholaten und Ethin oder mit Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex erhält. Als Lösungsmittel werden hauptsächlich Benzen, Toluen, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid oder Dioxan verwendet (D. Onken und D. Heublein „Ethinierte Steroide" Pharmazie 25 [1], 3, 1970).
Weiterhin ist ein Verfahren zur Herstellung von 3-Keto-4-en-Steroiden aus 3-Keto-1,4-dien-Steroiden bekannt, das in der katalytischen Hydrierung unter Verwendung eines homogenen Katalysators (Tris(triphenylphosphin)-rhodium(I)-chlorid) besteht. Bei Anwesenheit einer Ethinylgruppe im Molekül wird diese zur Ethylgruppe hydriert (Organic Reactions Vol. 24, S. 15, John Wiley & Sons, Inc. 1976).
Des weiteren ist eine Methode bekannt, bei der durch katalysierten Wasserstofftransfer aus 3-Keto-1,4-dien-Steroiden die entsprechenden 3-Keto-4-en-Steroide erhalten werden. Dabei kommt als Katalysator 10%iges Palladium auf Kohle und als Wasserstoffdonor Benzylalkohol zur Anwendung. Auch in diesem Fall bleibt eine im Molekül befindliche Ethinylgruppe nicht intakt und wird zur Vinylgruppe reduziert (R. A. W. Johnstone und A. H. Wilby Chem. Rev. 1985, 85, 129 bis 170; R. Vitali, G. Caccia und R. Gardi J. Org. Chem. 1972, 37, 3745).

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ausgehend von dem leicht zugänglichen Androsta-1,4-dien-3,17-dion oder dem daraus hergestellten 17α-Ethinyl-17β-hydroxy-androsta-1,4-dien-3-on, auf chemische und ökonomische Weise in einem Syntheseschritt das bereits bekannte 17α-Ethinyl-17β-hydroxy-androst-4-en-3-on herzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen einfachen Weg zu erschließen, um in einem Schrit von dem relativ leicht zugänglichen Androsta-1,4-dien-3,17-dion oder dem daraus hergestellten 17α-Ethinyl-17β-hydroxy-androsta-1,4-dien-3-on zu 17α-Ethinyl-17β-hydroxy-androst-4-en-3-on zu gelangen.
Erfindungsgemäß wird 17α-Ethinyl-17β-hydroxy-androst-4-en-3-on dadurch hergestellt, daß man eine Lösung von Androsta-1,4-dien-3,17-dion in einem organischen Lösungsmittel innerhalb von 15 bis 20 Minuten bei einer Temperatur von 5°C bis 8°C zu einer mit Ethin gesättigten Suspension von Kaliumalkoholat in einem organischen Lösungsmittel gibt, das Einleiten von Ethin nach Zugabe der Androsta-1,4-dien-3,17-dion-Lösung für weitere zwei Stunden fortgesetzt und nach beendeter Zugabe den

Reaktionsansatz bei 15°C bis 25°C für 80 bis 100 Stunden stehen läßt, danach mit konz. Salzsäure ansäuert und anschließend das gebildete 17α-Ethinyl-17β-hydroxy-androst-4-en-3-on mit einem organischen Lösungsmittel nach bekannten Verfahren extrahiert.
Erfindungsgemäß wird 17α-Ethinyl-17β-hydroxy-androst-4-en-3-on auch dadurch hergestellt, daß man anstelle von Androsta-1,4-dien-3,17-dion unter analogen Reaktionsbedingungen, wobei man auf die Verwendung von Ethin verzichten kann, 17α-Ethinyl-17β-hydroxy-androsta-1,4-dien-3-on einsetzt.
Als Kaliumalkoholate werden vorzugsweise Kaliumisobutanolat, Kaliumisopropanolat oder Kalium-tert.-butanolat in einem Molverhältnis Steroid:Alkoholat wie 1:8 bis 1:15 verwendet. Als organische Lösungsmittel kommen vorzugsweise 1,4-Dioxan und Tetrahydrofuran oder Gemische davon zur Anwendung. Die Reaktion wird unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit durchgeführt.
Entgegen der Tatsache, daß Hydrogen-Transfer Reaktionen an Olefinen mit unterschiedlichen Hydrogen-Donatoren (primäre und sekundäre Alkohole, cyclische Ether, Hydroaromaten, Hydrazin) nach den Angaben in der Literatur immer unter der Verwendung von homogenen oder heterogenen Katalysatoren, wie z.B. Salzen oder Komplexen des Palladiums, Platins, Rutheniums, Rhodiums, Iridiums, Eisens, Nickels und Kobalts oder in feinverteilter metallischer Form, ggf. an verschiedenen Trägern fixiert, insbesondere Kohle, Kalziumkarbonat oder Bariumsulfat, ablaufen (R.A.W. Johnstone und A.H. Wilby Chem. Rev. 1985, 85, 123 bis 170), wurde überraschend gefunden, daß unter der katalytischen Wirkung von Kaliumisobutanolat, Kaliumisopropanolat und Kalium-tert.-butanolat eine Wasserstoffübertragung (Transfer Hydrogenation) vom Lösungsmittel 1,4-Dioxan und Tetrahydrofuran erfolgt und die 3-Keto-1,4-dien-Struktur des 17α-Ethinyl-17β-hydroxy-androsta-1,4-dien-3-ons und des Androsta-1,4-dien-3,17-dions (unter zusätzlicher Verwendung von Ethin) zur 3-Keto-4-en-Struktur umgewandelt wird.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1
17α-Ethinyl-17β-hydroxy-androst-4-en-3-on aus ADD
In einem Sulfierkolben, versehen mit Rührer, Thermometer, Gaseinleitungsrohr und Destillationsaufsatz mit Vorlage werden unter Argon und Feuchtigkeitsausschluß
123,27g Kaliumhydroxid (Gehalt 83,27%) und 1,275l Isobutanol (Wassergehalt < 0,05 Vol.-%) vorgelegt. Durch Erwärmen in einem Ölbad wird zunächst das Kaliumhydroxid unter Rühren gelöst. Durch Aufheizen des Ölbades auf 185°C bis 190°C wird kontinuierlich aus dem Sulfierkolben abdestilliert, wobei ein Isobutanol/Wasser-Gemisch übergeht. Mit zunehmender Destillation steigt die Innentemperatur und die Siedetemperatur des übergehenden Destillats. Insgesamt werden 0,8l Isobutanol/Wasser-Gemisch in einer Zeit von 100 Minuten abdestilliert. Danach wird im Vakuum bei einer Badtemperatur von 80°C weiter destilliert, bis kein Destillat mehr übergeht. Man läßt das so hergestellte Kaliumisobutanolat auf Raumtemperatur abkühlen, belüftet die Apparatur mit Argon und gibt anschließend 430ml 1,4-Dioxan (p.a., Wassergehalt < 0,2 Vol.-%) zu. Beginnend bei Raumtemperatur sättigt man die Kaliumisobutanolat/Dioxan-Mischung mit gereinigtem Ethin, wobei der Reaktionsansatz auf 5°C bis 8°C abgekühlt wird. Nach erfolgter Sättigung tropft man unter Rühren und weiterem Einleiten von Ethin bei einer Temperatur von 5°C bis 8°C eine Lösung bestehend aus 50g Androsta-1,4-dien-3,17-dion in 143ml 1,4-Dioxan (p.a., Wassergehalt < 0,2 Vol.-%) innerhalb von 20 Minuten zu. Das Einleiten von Ethin bei der oben angegebenen Temperatur wird bis zur vollständigen Umsetzung des Androsta-1,4-dien-3,17-dions fortgesetzt. Die Kontrolle erfolgt mittels Dünnschichtchromatografie. Danach bleibt der Reaktionsansatz weitere 94 Stunden bei Raumtemperatur unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit stehen. Nach Ablauf der Reaktionszeit werden zum Ansatz 178,5ml konz. Salzsäure unter Kühlen so zugetropft, daß eine Temperatur von 30°C nicht überschritten und ein *p*H-Wert von 1 bis 2 eingestellt wird. Nach weiterem Verdünnen mit Wasser wird mit Chloroform extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Wasser neutral gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat im Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird aus Toluen und anschließend aus Chloroform/Methanol umkristallisiert, wobei 17α-Ethinyl-17β-hydroxy-androst-4-en-3-on erhalten wird.
Schmelzbereich: 268 bis 276°C; $[\alpha]_D^{20}$: +30° (c = 1; Dioxan).
UV: λ_{max} 242nm (ε = 13207; Methanol); IR (cm^{-1}; KBr): 1625, 1670, 3280, 3440; NMR (δ, ppm, Pyridin-D_5): 0,99 (3H, s, 18-CH_3), 1,03 (3H, s, 19-CH_3), 3,39 (1H, s, -C≡CH), 5,82 (1H, m, 4-H), 7,28 (1H, m, 17β-OH).

Beispiel 2
17α-Ethinyl-17β-hydroxy-androst-4-en-3-on aus 17α-Ethinyl-17β-hydroxy-androsta-1,4-dien-3-on
Aus 23,5g Kaliumhydroxid mit einem Gehalt von 87,34% (= 20,52g 100%iges Kaliumhydroxid) und 180ml Isobutanol (Wassergehalt < 0,05 Vol.-%) wird wie im Beispiel 1 beschrieben, Kaliumisobutanolat hergestellt. Zu dem Alkoholat gibt man 86ml 1,4-Dioxan (p.a., Wassergehalt < 0,2 Vol.-%) und unter Rühren und Ausschluß von Luftfeuchtigkeit wird dazu innerhalb von 15 Minuten eine Lösung von 10g 17α-Ethinyl-17β-hydroxy-androsta-1,4-dien-3-on in 120ml 1,4-Dioxan (p.a., Wassergehalt < 0,02 Vol.-%) zugetropft.
Danach rührt man den Ansatz weitere 96 Stunden bei Raumtemperatur. Nach Ablauf der Reaktionszeit säuert man mit 36ml konz. Salzsäure an, wobei die Temperatur 30°C nicht überschreiten soll. Danach wird mit 120ml Wasser verdünnt und weiter, wie im Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet. Der nach der Aufarbeitung erhaltene Rückstand wird zunächst aus Toluen und danach aus Chloroform/Methanol umkristallisiert, wobei man 17α-Ethinyl-17β-hydroxy-androst-4-en-3-on erhält.
Schmelzbereich: 268 bis 271°C;
$[\alpha]_D^{20}$: +29° (c = 1; Dioxan)