

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PATENTSCHRIFT



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 287 945 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 53/00
C 07 J 75/00

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 J / 332 761 7	(22)	18.09.89	(44)	14.03.91
(71)	Akademie der Wissenschaften der DDR, Patentabteilung, Otto-Nuschke-Straße 22/23, O - 1080 Berlin, DE				
(72)	Wunderwald, Manfred, Dr. rer. nat.; Ponsold, Kurt, Prof. Dr. rer. nat. habil., DE				
(73)	Akademie der Wissenschaften der DDR, ZIMET, Beutenbergstraße 11, O - 6900 Jena, DE				
(74)	siehe (73)				
(54)	Verfahren zur Herstellung von ungesättigten Estran-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-onen				

(55) ungesättigte Estran-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-one; Birch-Reduktion; saure Hydrolyse; Umlagerung; Jones-Oxidation

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von ungesättigten Estran-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-onen. Diese neuen Verbindungen sind als gestagen wirksame Verbindungen für die pharmazeutische Forschung und Industrie von Interesse. Ihre Herstellung erfolgt durch Birch-Reduktion des aromatischen A-Ring, saure Hydrolyse der Methoxygruppe und entweder Umlagerung der C-C Doppelbindung sowie Jones-Oxidation oder Behandlung mit Pyridiniumperbromid in Pyridin und anschließender Jones-Oxidation zu den Titelverbindungen.

ISSN 0433-6461

4 Seiten

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von ungesättigten Estran-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-onen auf chemisch-synthetischem Wege, **gekennzeichnet dadurch**, daß man
 - a) 3-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-on zu 3-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol reduziert,
 - b) das 3-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol durch Birch-Reduktion in das 3-Methoxy-estra-2,5(10)-dien-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol überführt,
 - c) 3-Methoxy-estra-2,5(10)-dien-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol durch milde saure Hydrolyse in das Estr-5(10)-en-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol umwandelt und entweder
 - d) Estr-5(10)-en-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol durch Einwirkung einer Base oder Säure in das Estr-4-en-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol überführt sowie
 - e) Estr-4-en-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol durch Jones-Oxidation in das Estr-4-en-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-on überführt oder
 - f) Estr-5(10)-en-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol durch Behandlung mit Pyridiniumperbromid in Pyridin in das Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol überführt und anschließend
 - g) Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol durch Jones-Oxidation zum Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-on umwandelt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man
 - im Verfahrensschritt a) die Reduktion des 3-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ons mit einem komplexen Metallhydrid in einem protischen oder aprotischen Lösungsmittel, wie Natriumborhydrid in Methanol oder mit Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether, vornimmt,
 - im Verfahrensschritt b) die Birch-Reduktion des 3-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ols durch gleichzeitiges Zufügen von Natrium und Zutropfen einer Lösung bestehend aus Steroid, Tetrahydrofuran und tert.-Butanol zu flüssigem Ammoniak bei Temperaturen zwischen -45°C und -75°C durchführt,
 - im Verfahrensschritt c) die Hydrolyse des 3-Methoxy-estra-2,5(10)-dien-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ols in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch und einer wäßrigen Säure, wie z. B. in einer homogenen Mischung aus tert.-Butanol, Wasser und Methylenchlorid (z. B. 35:10:10) mit 0,1% bis 1% (v/v) 70%iger Perchlorsäure, vornimmt,
 - im Verfahrensschritt d) das Estr-5(10)-en-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol mit einer 0,001 n bis 0,1 n alkoholischen Alkalihydroxid-Lösung isomerisiert,
 - im Verfahrensschritt e) die Umwandlung von Estr-4-en-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol durch Jones-Oxidation mit überschüssigem Jones-Reagens bei 0°C bis 20°C in 60 s bis 300 s vornimmt,
 - im Verfahrensschritt f) das Estr-5(10)-en-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol in Pyridin bei Temperaturen zwischen -5°C und +5°C mit Pyridiniumperbromid umsetzt, den Überschuß des Reagens durch Zusatz eines Olefins beseitigt und mehrere Stunden bei Temperaturen zwischen 10°C und 40°C nachrührt sowie
 - im Verfahrensschritt g) das Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol mit überschüssigem Jones-Reagens bei 0°C bis 20°C in 60 s bis 300 s oxidiert.
3. Verfahren nach Anspruch 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man als alkoholische Alkalihydroxid-Lösung im Verfahrensschritt d) eine methanolische 0,01 n Natriumhydroxid-Lösung einsetzt.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von ungesättigten Estran-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-onen auf chemisch-synthetischem Wege. Diese Verbindungen sind als Gestagene von Interesse. Das Anwendungsgebiet der Erfindung liegt somit in der pharmazeutischen Forschung und Industrie.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Ungesättigten Estran-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-onen und die Verfahren zu ihrer Herstellung sind neu und wurden in der chemischen Literatur und in Patenten bisher nicht beschrieben.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Herstellung von ungesättigten Estran-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-onen, um sie als Gestagene zu nutzen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein chemisch-synthetisches Verfahren zur Herstellung von ungesättigten Estran-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-onen anzugeben.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe in ihrem Grundzug dadurch gelöst, daß man

- 3-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-on zu 3-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol reduziert,
- das 3-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol durch Birch-Reduktion in das 3-Methoxy-estra-2,5(10)-dien-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol überführt,
- 3-Methoxy-estra-2,5(10)-dien-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol durch milde saure Hydrolyse in das Estr-5(10)-en-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol umwandelt und entweder
- Estr-5(10)-en-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol durch Einwirkung einer Base oder Säure in das Estr-4-en-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol überführt sowie
- Estr-4-en-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol durch Jones-Oxidation in das Estr-4-en-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-on überführt oder
- Estr-5(10)-en-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol durch Behandlung mit Pyridiniumperbromid in Pyridin in das Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol überführt und anschließend
- Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol durch Jones-Oxidation zum Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-on umwandelt.

Im weiteren Ausbau des Verfahrens wird

- im Verfahrensschritt a) die Reduktion des 3-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ons mit einem komplexen Metallhydrid in einem protischen oder aprotischen Lösungsmittel, wie Natriumborhydrid in Methanol oder mit Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether, vorgenommen,
- im Verfahrensschritt b) die Birch-Reduktion des 3-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ols durch gleichzeitiges Zufügen von Natrium und Zutropfen einer Lösung bestehend aus Steroid, Tetrahydrofuran und tert.-Butanol zu flüssigem Ammoniak bei Temperaturen zwischen -45°C und -75°C durchgeführt,
- im Verfahrensschritt c) die Hydrolyse des 3-Methoxy-estra-2,5(10)-dien-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ols in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch und einer wäßrigen Säure, wie z. B. in einer homogenen Mischung aus tert.-Butanol, Wasser und Methylenchlorid (z. B. 35:10:10) mit 0,1% bis 1% (v/v) 70%iger Perchlorsäure, vorgenommen,
- im Verfahrensschritt d) das Estr-5(10)-en-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol mit einer 0,001 n bis 0,1 n alkoholischen Alkalihydroxid-Lösung isomerisiert,
- im Verfahrensschritt e) die Umwandlung von Estr-4-en-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol durch Jones-Oxidation mit überschüssigem Jones-Reagens bei 0°C bis 20°C in 60 s bis 300 s vorgenommen,
- im Verfahrensschritt f) das Estr-5(10)-en-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol in Pyridin bei Temperaturen zwischen -5°C und +5°C mit Pyridiniumperbromid umgesetzt, den Überschuß des Reagens durch Zusatz eines Olefins beseitigt und mehrere Stunden bei Temperaturen zwischen 10°C und 40°C nachgerührt und
- im Verfahrensschritt g) das Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol mit überschüssigem Jones-Reagens bei 0°C bis 20°C in 60 s bis 300 s oxidiert.

In der bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens wird die alkoholische Alkalihydroxid-Lösung im Verfahrensschritt d) eine methanolische 0,01 n Natriumhydroxyd-Lösung eingesetzt.

Das Verfahren wird durch das beigefügte Formelschema veranschaulicht.

Die Vorteile der Erfindung werden gesehen in der Erschließung neuer Steroidstrukturen, die mit hohen Bindungsaffinitäten zum Progesteronrezeptor sowie guten gestagenen Eigenschaften verbunden sind.

