



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 292 916 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

C 07 J 63/00

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 J / 338 858 1

(22) 19. 03. 90

(44) 14. 08. 91

(31) P3909770.6

(32) 21. 03. 89

(33) DE

(71) siehe (73)

(72) Winterfeldt, Ekkehard, Prof., DE; Tilstamm, Ulf, Dr., SE; Hofmeister, Helmut, Dr., DE; Laurent, Henry, Dr., DE

(73) Schering Aktiengesellschaft, Müllerstraße 170-178, W - 1000 Berlin 65, DE

(74) Schering AG, Gewerblicher Rechtsschutz, Postfach 650311, W - 1000 Berlin 65, DE

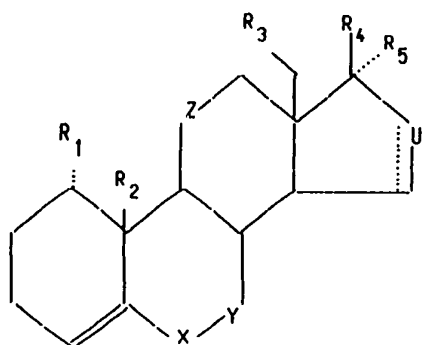
(54) Verfahren zur Herstellung von 3-Desoxy-4-en-Steroiden

(55) Verfahren zur Herstellung von

3-Desoxy-4-en-Steroiden; gering umweltbelastend,

einstufig; Reaktion

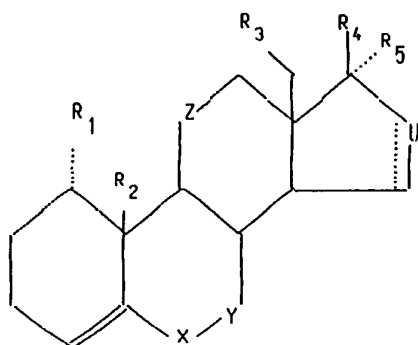
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-Desoxy-4-en-Steroiden der allgemeinen Formel (I), worin die Substituenten die in der Beschreibung angegebene Bedeutung aufweisen. Das erfindungsgemäße Verfahren ist eine einfach durchzuführende, gering umweltbelastende einstufige Reaktion, bei welcher man ebenso wie bei dem vorbekannten zweistufigen Verfahren Ausbeuten von ca. 60 bis 85 % der Theorie erzielt. Formel (I)



(I)

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von 3-Desoxy-4-en-Steroiden der allgemeinen Formel I



(I),

worin

R₁, R₂ und R₃ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten,

R₄ eine niedere Alkylgruppe, eine Phenylgruppe oder eine freie, veresterte oder veretherte Hydroxygruppe darstellt,

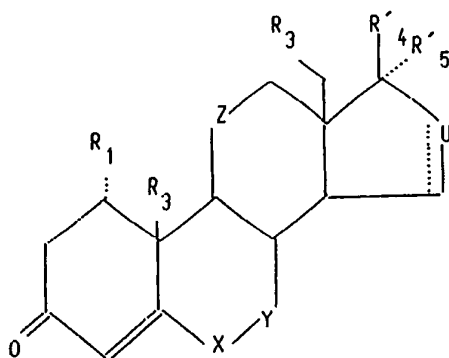
R₅ ein Wasserstoffatom, eine Vinylgruppe oder die Gruppierung $-C\equiv CR_6$ mit R₆ in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, einer Alkylgruppe mit maximal 4 Kohlenstoffatomen oder eines Halogenatoms symbolisiert,

X eine Methylengruppe, eine Fluormethylengruppe, eine Ethylidengruppe oder eine Vinylidengruppe darstellt,

Y und U eine Methylengruppe oder eine Ethylidengruppe darstellen und

Z eine Methylengruppe, eine Ethylidengruppe, eine Vinylidengruppe, eine Chlormethylengruppe oder eine Hydroxymethylengruppe symbolisiert und worin

die Bindungen $\dots\dots$ drei Einfachbindungen oder eine Doppelbindung und zwei Einfachbindungen oder eine konjugierte Doppelbindung darstellen, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 3-Oxo-4-en-Steroid der allgemeinen Formel II



(II),

worin $\dots\dots$

R₁, R₂, R₃, X, Y, Z und U die obengenannte Bedeutung besitzen und R'₄ und R'₅ das gleiche wie R₄ und R₅ bedeuten oder gemeinsam eine Oxogruppe darstellen, mit einer Reaktionsmischung aus Trifluoressigsäure oder Trichloressigsäure, gegebenenfalls einer weiteren Carbonsäure und Natriumborhydrid reduziert.

Anwendungsgebiet der Erfindung

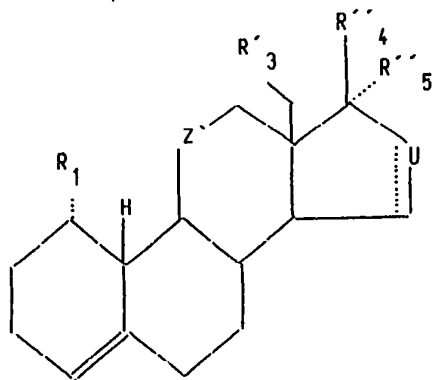
Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-Desoxy-4-en-Steroiden.

Charakteristik des bekanntesten Stand der Technik

3-Desoxy-4-en-Steroide der allgemeinen Formel I sind bekanntlich pharmakologisch wirksame Substanzen oder wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung pharmakologisch wirksamer Verbindungen (DE-A 2361 120; EP-B 17094 und EP-B 34114).

Nach dem bekannten Stand der Technik werden die 3-Desoxy-4-en-Steroide der allgemeinen Formel I aus den 3-Oxy-4-en-Steroiden der allgemeinen Formel II in der Weise hergestellt, daß man letztere beispielsweise mittels Ethandithiol in 3-Thioketale überführt und in letzteren mittels Natrium oder Lithium in flüssigem Ammoniak die Thioketalgruppe abspaltet. Dieses Verfahren ist wegen der aufzuwendenden hohen Energiekosten recht aufwendig und hat darüber hinaus den Nachteil, daß es wegen der starken Geruchsbelästigung sehr umweltbelastend ist.

So zeichnen sich beispielsweise 3-Desoxy-4-en-Steroide der allgemeinen Formel Ia



(Ia),

worin

R'_3 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe

R''_4 eine Hydroxygruppe oder Alkanoyloxygruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen,

R''_5 ein Wasserstoffatom, eine Vinylgruppe, eine Ethinylgruppe, eine Chlorethinylgruppe oder eine 1-Propinylgruppe darstellen,

X eine Methylengruppe oder Vinylidengruppe symbolisiert und

... eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung bedeutet, durch eine starke gestagene Wirksamkeit aus. Beispiele derartig gestagener wirksamer Steroide sind das Lynestrenol (17 α -Ethinyl-4-estren-17 β -ol) und das Desogestrel (17 α -Ethinyl-18-methyl-11-methylen-4-estren-17 β -ol).

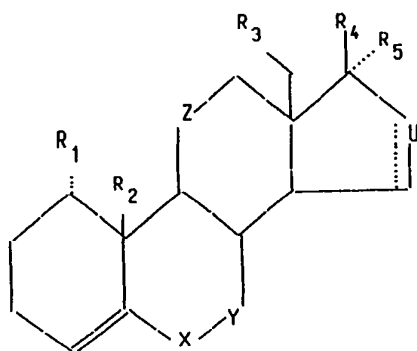
Ziel der Erfindung

Demgegenüber ist das erfindungsgemäße Verfahren eine einfach durchzuführende, gering umweltbelastende einstufige Reaktion, bei welcher man ebenso wie bei dem vorbekannten zweistufigen Verfahren Ausbeuten von ca. 60 bis 85% der Theorie erzielt.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von Verfahren zur Herstellung von 3-Desoxy-4-en-Steroiden zur Verfügung zu stellen.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-Desoxy-4-en-Steroiden der allgemeinen Formel I



(II),

worin

R_1 , R_2 und R_3 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten,

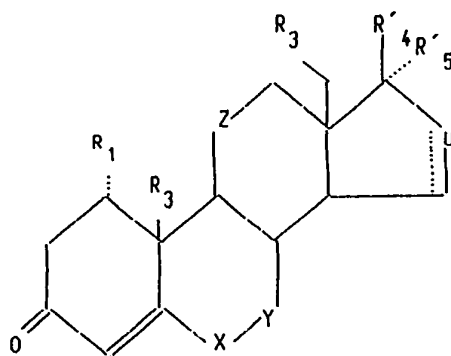
R_4 eine niedere Alkylgruppe, eine Phenylgruppe oder eine freie, veresterte oder veretherte Hydroxygruppe darstellt,

R_5 ein Wasserstoffatom, eine Vinylgruppe oder die Gruppierung $-C\equiv CR_6$ mit R_6 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, einer Alkylgruppe mit maximal 4 Kohlenstoffatomen oder eines Halogenatoms symbolisiert,

X eine Methylengruppe, eine Fluormethylengruppe, eine Ethylidengruppe oder eine Vinylidengruppe darstellt,

Y und U eine Methylengruppe oder eine Ethylidengruppe darstellen und

Z eine Methylengruppe, eine Ethylidengruppe, eine Vinylidengruppe, eine C-Methylengruppe oder eine Hydroxymethylengruppe symbolisiert und worin die Bindungen ... drei Einfachbindungen oder eine Doppelbindung und zwei Einfachbindungen oder eine konjugierte Doppelbindung darstellen, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein 3-Oxo-4-en-Steroid der allgemeinen Formel II



(II),

worin

R_1 , R_2 , R_3 , X , Y , Z und U die obengenannte Bedeutung besitzen und R'_4 und R'_5 das gleiche wie R_4 und R_5 bedeuten oder gemeinsam eine Oxogruppe darstellen, mit einer Reaktionsmischung aus Trifluoressigsäure oder Trichloressigsäure, gegebenenfalls einer weiteren Carbonsäure und Natriumborhydrid reduziert.

3-Desoxy-4-en-Steroide der allgemeinen Formel I sind bekanntlich pharmakologisch wirksame Substanzen oder wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung pharmakologisch wirksamer Verbindungen (DE-A 2361 120; EP-B 17094 und EP 34 114). Das erfindungsgemäße Verfahren wird zweckmäßigerweise so durchgeführt, daß man primär das Natriumborhydrid bei einer Temperatur von -10°C bis $+20^\circ\text{C}$ in der Trifluoressigsäure oder Trichloressigsäure und gegebenenfalls einer weiteren Carbonsäure umsetzt. Da es hierbei infolge Wasserstoffentwicklung zu einer starken Schaumbildung kommt, setzt man den Trihalogenessigsäuren vor Beginn der Reaktion zweckmäßigerweise noch Acetonitril zu, wodurch die Schaumbildung weitgehend unterdrückt wird. Bei Verwendung von Trifluoressigsäure ist es erforderlich, bei Verwendung von Trichloressigsäure ist es nicht immer notwendig den der Trihalogenessigsäuren weitere Carbonsäuren zuzusetzen. Solche Carbonsäuren können Monocarbonsäuren, Dicarbonsäuren oder Tricarbonsäuren sein, wie zum Beispiel die Propionsäure, die Buttersäure, die Pivalinsäure, die Bernsteinsäure, die Zitronensäure oder insbesondere die sehr preisgünstige Essigsäure. In den nachfolgenden Ausführungsbeispielen werden zur Umsetzung des Natriumborhydrids mit den Trihalogenessigsäuren stets ein Überschuß an Reaktionsmittel/Lösungsmittel-Gemisch verwendet, so daß sich klare Lösungen bilden. Die für eine technische Durchführung jeweils erforderliche minimale Menge an Reaktionsmittel/Lösungsmittel-Gemisch und dessen optimale Zusammensetzung muß im Einzelfall durch Vorversuche, wie sie dem Fachmann geläufig sind, ermittelt werden.

In die so dargestellte Natriumborhydrid/Trihalogenessigsäure-Reaktionsmischung, welche gegebenenfalls eine weitere Carbonsäure enthält, kann man das umzusetzende Steroid – in einem inerten Lösungsmittel gelöst – eintragen. Reinerere Verfahrensprodukte erhält man aber oft, wenn man diese Reaktionsmischung in eine Lösung des Steroids einträgt. Pro mol umzusetzendes Steroid verwendet man normalerweise aus 2,5 mol bis 20 mol Natriumborhydrid hergestellte Reaktionsmischung. Die Reaktionstemperatur beträgt etwa -30°C bis $+30^\circ\text{C}$. Die optimale Zugabegeschwindigkeit der einen Komponente zur anderen muß mittels der dem Fachmann geläufigen Vorversuche ermittelt werden; eine zu langsame Zugabegeschwindigkeit ist für den Reaktionsverlauf selbst meist nicht von Nachteil. Die Reaktionszeit beträgt in der Regel 5 Minuten bis 120 Minuten.

Es ist relativ unkritisch, in welchem inerten Lösungsmittel das umzusetzende Steroid gelöst wird. Geeignete inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether, wie Diethylether, Diisopropylether, Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff oder flüssige aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol oder Xylol.

Das umzusetzende 3-Oxo-4-en-Steroid der allgemeinen Formel II kann – wie bereits dargelegt wurde, isolierte oder konjugierte Doppelbindungen – in der 15-Position, in der 14- und/oder 16-Position, in der Vinylgruppe des Substituenten R_5 oder dem Vinylidenrest X und/oder Z haben und/oder im Substituenten R_5 eine Dreifachbindung besitzen ohne daß diese Gruppierungen bei der Reaktion angegriffen werden. 3-Oxo-4-en-Steroide mit einer veretherten Hydroxygruppe R_4 (vorzugsweise Alkylether mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen wie der Methyl ether, der Ethylether oder der tert.-Butylether) werden nicht gespalten jedoch können bei 3-Oxo-4-en-Steroiden mit einer veresterten Hydroxygruppe R_4 (vorzugsweise Alkanoyl ester mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen wie das Acetat, Propionat, Pivalat oder Benzoyl ester) partiell umgeestert oder reduzierend gespalten werden. Bei 3-Oxo-4-en-Steroiden, die Halogenatome (vorzugsweise Fluor- oder Chloratome) tragen erfolgt während der Reaktion keine Halogenspaltung. 3-Oxo-4-en-Steroide mit einer Oxogruppe in der 17-Position werden zu den entsprechenden 17 β -Hydroxy-Steroiden reduziert, welche aber problemlos wieder zu den entsprechenden 17-Oxo-Steroiden aufoxidiert werden kann, wie einem der nachfolgenden Ausführungsbeispiele dargelegt wird.

Ausführungsbeispiele

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung.

Beispiel 1

Zu 2 ml Trifluoressigsäure, 2 ml Eisessig und 2 ml Acetonitril gibt man unter Eis/Wasserkühlung portionsweise 220 mg wasserfreies Natriumborhydrid. Anschließend tropft man 288 mg 17 β -Hydroxy-4-androsten-3-on in 5 ml trockenem Methylenchlorid zu, rührt bei Raumtemperatur und versetzt nach 30 Minuten vorsichtig mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Man extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht mit Wasser neutral und trocknet über Magnesiumsulfat. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mittels Methylenchlorid/Methanol (99 + 1) chromatographiert und man erhält 240 mg 4-Androsten-17 β -ol vom Schmelzpunkt $146-149^\circ\text{C}$.

Beispiel 2

Zu 5 ml Trichloressigsäure und 5 ml Acetonitril werden unter Eis/Wasserkühlung portionsweise 370 mg wasserfreies Natriumborhydrid gegeben. Anschließend werden 500 mg 17 β -Hydroxy-4-androsten-3-on in 9 ml Methylenchlorid zugetropft. Es wird bei Raumtemperatur gerührt und nach 30 Minuten wie in Beispiel 1 beschrieben, aufgearbeitet. Es werden 400 mg 4-Androsten-17 β -ol vom Schmelzpunkt 144–147°C erhalten.

Beispiel 3

570 mg wasserfreies Natriumborhydrid werden unter Eis/Wasserkühlung portionsweise zu 5,5 ml Trifluoressigsäure, 5,5 ml Eisessig und 10 ml Acetonitril so zugegeben, daß die Innentemperatur +10°C nicht übersteigt. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung tropft man die Lösung bei Raumtemperatur zu 274 mg 17 β -Hydroxy-4-estren-3-on in 5 ml Methylenchlorid, rührt 30 Minuten und versetzt vorsichtig mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Anschließend extrahiert man mit Methylenchlorid, wäscht mit Wasser und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach chromatographischer Reinigung des Rohproduktes an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol (99 + 1) erhält man 210 mg 4-Estren-17 β -ol vom Schmelzpunkt 96–99°C.

Beispiel 4

800 mg wasserfreies Natriumborhydrid werden unter Eis/Wasserkühlung zu 7 ml Trichloressigsäure, 7 ml Pivalinsäure und 10 ml Acetonitril so zugegeben, daß die Innentemperatur +10°C nicht übersteigt. Die Natriumborhydrid-Lösung wird bei Raumtemperatur zu 385 mg 17 β -Hydroxy-4-estren-3-on in 8 ml Methylenchlorid getropft. Nach 20 Minuten versetzt man vorsichtig mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und arbeitet wie in Beispiel 3 beschrieben auf. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol erhält man 290 mg 4-Estren-17 β -ol vom Schmelzpunkt 95–98°C.

Beispiel 5

Analog Beispiel 3 werden 300 mg 17 β -Hydroxy-18-methyl-4-estren-3-on mit der aus Natriumborhydrid hergestellten Reaktionsmischung umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung des Rohproduktes an Kieselgel mit Hexan/Essigester werden 230 mg 18-Methyl-4-estren-17 β -ol vom Schmelzpunkt 116–117°C erhalten.

Beispiel 6

Analog Beispiel 3 werden 500 mg 17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-4-estren-3-on mit der aus wasserfreiem Natriumborhydrid hergestellten Reaktionsmischung umgesetzt. Das Rohprodukt wird nach Behandlung mit Aktivkohle in Aceton aus Aceton umkristallisiert. Ausbeute 320 mg 17 α -Ethinyl-4-estren-17 β -ol vom Schmelzpunkt 160–162°C.

Beispiel 7

Analog Beispiel 3 setzt man 350 mg 17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-18-methyl-4-estren-3-on mit der aus wasserfreiem Natriumborhydrid hergestellten Reaktionsmischung um. Nach Chromatographieren an Kieselgel mit Hexan/Essigester erhält man 240 mg 17 α -Ethinyl-18-methyl-4-estren-17 β -ol vom Schmelzpunkt 54°C.

Beispiel 8

Analog Beispiel 3 läßt man 280 mg 17 α -Ethinyl-18-methyl-17 β -hydroxy-4,15-estradien-3-on mit der aus Natriumborhydrid hergestellten Reaktionsmischung reagieren. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Hexan/Essigester chromatographiert. Ausbeute 190 mg 17 α -Ethinyl-18-methyl-4,15-estradien-17 β -ol vom Schmelzpunkt 82°C.

Beispiel 9

Analog Beispiel 3 werden 830 mg 17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-18-methyl-11-methylen-4-estren-3-on mit der aus wasserfreiem Natriumborhydrid hergestellten Reaktionsmischung umgesetzt. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit Hexan/Essigester und Umkristallisieren aus Hexan werden 560 mg 17 α -Ethinyl-18-methyl-11-methylen-4-estren-17 β -ol vom Schmelzpunkt 119°C erhalten.

Beispiel 10

Analog Beispiel 3 setzt man 680 mg 17-Phenyl-4,14,16-androstatrien-3-on mit der aus wasserfreiem Natriumborhydrid hergestellten Reaktionsmischung um. Nach Chromatographieren an Kieselgel mit Hexan/Essigester erhält man 550 mg 17-Phenyl-4,14,16-androstatrien vom Schmelzpunkt 97°C.

Beispiel 11

Analog Beispiel 3 werden 930 mg 18-Methyl-17-phenyl-4,14,16-estratrien-3-on (Schmelzpunkt 191°C, hergestellt analog 17-Phenyl-4,14,16-estratrien-3-on [Literatur: E. Winterfeldt et al., Tetrahedron Letter, 27, 5833 (1986)]) mit der aus wasserfreiem Natriumborhydrid hergestellten Reaktionsmischung umgesetzt. Es werden nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit Hexan/Essigester 730 mg 18-Methyl-17-phenyl-4,14,16-estratrien vom Schmelzpunkt 93,5°C erhalten.

Beispiel 12

Analog Beispiel 3 setzt man 360 mg 17 α -Chlorethinyl-17 β -hydroxy-18-methyl-11-methylen-4-estren-3-on mit der aus wasserfreiem Natriumborhydrid hergestellten Reaktionsmischung um. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit Hexan/Essigester erhält man 230 mg 17 α -Chlorethinyl-18-methyl-11-methylen-4-estren-17 β -ol vom Schmelzpunkt 165°C.

Beispiel 13

Analog Beispiel 3 läßt man 680 mg 18-Methyl-11-methylen-4-estren-3,17-dion mit der aus wasserfreiem Natriumborhydrid hergestellten Reaktionsmischung reagieren. Das erhaltene Rohprodukt (600 mg) wird in 10 ml Aceton mit 0,8 ml einer 8 N Chromtrioxid/Schwefelsäure-Lösung (Jones Reagentz) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch gibt man in Eis/Wasser. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Chromatographieren an Kieselgel mit Hexan/Essigester und nach Umkristallisieren aus Diethylether erhält man 340 mg 18-Methyl-11-methylen-4-estren-17-on vom Schmelzpunkt 98°C.