



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 272 093 A1

4(51) C 07 J 1/00
C 07 J 13/00

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 J / 259 002 0

(22) 30.12.83

(44) 27.09.89

(71) VEB JENAPHARM, Otto-Schott-Straße 13, Jena, 6900, DD

(72) Teichmüller, Gerhard; Krahmer, Sigrid; Barnikol-Oettler, Kurt, Dr. Dipl.-Chem.; Henkel, Harry, Dipl.-Chem.; Zepter, Rudolf, Dr. Dipl.-Chem.; Specht, Horst, Dipl.-Chem.; Stehfest, Reiner; Streibhardt, Gunda, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 13 β -Alkyl-4-gonen-17 β -ol-3-on-derivaten(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 13 β -Alkyl-4-gonen-17 β -ol-3-on-derivaten der allgemeinen Formel 1, in der $R_1 = \text{CH}_3 \text{ oder } \text{C}_2\text{H}_5$ $R_2 = \alpha \text{ H oder } \beta\text{-OH}$ $R_3 = \text{OH}$ $R_4 = \text{H oder Ethinyl}$

oder R_3 und R_4 zusammen = 0 darstellen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß Verbindungen der allgemeinen Formel 2, in der R_1 bis R_4 die obengenannte Bedeutung besitzen kann, der Ring A des Steroidgerüsts die Teilstrukturen a, b, c oder d haben kann, wobei R für CH_3 steht, in hohen Konzentrationen in organischen Lösungsmitteln suspendiert und unter Zusatz von Schwefelsäure bei Reaktionstemperaturen von 50 bis 58°C in einer Kurzzeitreaktion zu den Verbindungen der allgemeinen Formel 1 umgesetzt werden.

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von 13 β -Alkyl-4-gonen-17 β -ol-3-on-derivaten der allgemeinen Formel 1, in der
$$\begin{aligned} R_1 &= \text{CH}_3 \text{ oder } \text{C}_2\text{H}_5 \\ R_2 &= \alpha\text{-H oder } \beta\text{-OH} \\ R_3 &= \text{OH} \\ R_4 &= \text{H oder Ethinyl} \end{aligned}$$
oder R_3 und R_4 zusammen = O darstellen, zwischen den C-Atomen 8 und 14 eine Doppelbindung vorhanden sein kann und in diesem Fall das Radikal R_2 entfällt, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der allgemeinen Formel 2, in der R_1 bis R_4 die obengenannte Bedeutung besitzen, zwischen den C-Atomen 8 und 14 eine Doppelbindung vorhanden sein kann und in diesem Fall das Radikal R_2 entfällt, der Ring A des Steroidgerüsts die Teilstrukturen a, b, c, oder d haben kann, wobei R für CH_3 steht, in hohen Konzentrationen in organischen Lösungsmitteln suspendiert und unter Zusatz von Schwefelsäure bei Reaktionstemperaturen von 50 °C bis 58 °C in einer Kurzzeitreaktion zu den Verbindungen der allgemeinen Formel 1 umgesetzt werden.
2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß als organische Lösungsmittel Ketone, wie Aceton oder Ether sowie Lösungsmittelgemische wie Ketone oder Ether mit Zusätzen von halogenierten Kohlenwasserstoff-

fen wie Methylenchlorid oder Chloroform eingesetzt werden.

3. Verfahren nach den Punkten 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß für den exothermen Ablauf der Kurzzeitreaktion die Zugabe von 0,8 ml bis 5 ml Schwefelsäure pro Mol Steroid innerhalb eines Zeitraumes von 2 bis 15 Minuten zum Reaktionsgemisch erforderlich ist.

Hierzu 1 Seite Formeln

Titel der Erfindung

Verfahren zur Herstellung von 13 β -Alkyl-4-gonen-17 β -ol-3-on-derivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 13 β -Alkyl-4-gonen-17 β -ol-3-on-derivaten aus den

- 13 β -Alkyl-3-alkoxy-2,5(10)-gonadien-17 β -ol-derivaten,
- 13 β -Alkyl-3,3-dialkoxy-5(10)-gonen-17 β -ol-derivaten und
- 13 β -Alkyl-5(10)-gonen-17 β -ol-derivaten sowie

von 13 β -Alkyl-4,8(14)-gonadien-17 β -ol-3-on-derivaten und den 13 β -Alkyl-3-alkoxy-2,5(10)-gonadien-14 β ,17 β -diol-derivaten. 13-Alkyl-4-gonen-17 β -ol-3-on-derivate sind wichtige Zwischenprodukte zur Synthese hochwirksamer Steroidwirkstoffe bzw. sind selbst bereits derartig hochwirksame Steroide (z. B. Norethisteron u. Norgestrel). 13 β -Alkyl-4,8(14)-gonadien-17 β -ol-3-on-derivate und 13 β -Alkyl-4-gonen-14 β -,17 β -diol-derivate stellen wichtige Zwischenprodukte zur Synthese herzaktiver Steroidverbindungen auf der Basis der Steroidtotalsynthese dar.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die große Bedeutung der 19-Norsteroiden als anabole und gestagene Wirkstoffe führte zur Entwicklung verschiedener Syntheseverfahren für die Überführung von 13 β -Alkyl-3-alkoxy-2,5(10)-gonadien-17 β -ol-derivaten sowie der ent-

sprechenden 13 β -alkyl-3,3-dialkoxy-5(10)-gonen-derivate und der 13 β -Alkyl-5(10)-gonen-17 β -ol-3-on-derivate in die entsprechenden 13 β -Alkyl-4-gonen-17 β -ol-3-on-derivate.

Hierbei wurden 2 Hauptvarianten herausgebildet:

- A. Überführung der 13 β -Alkyl-3-alkoxy-2,5(10)-gonadien-17 β -ol-derivate in die entsprechenden 17-Ketoderivate mittels Oppenauerreaktion, Ethinierung des 17-Ketons und nachfolgende Enoletherspaltung und Umlagerung zu den 3-Keto- Δ^4 -Derivaten unter bevorzugter Verwendung von Methanol/Salzsäure.
- B. Enoletherspaltung und Umlagerung der 13 β -Alkyl-3-alkoxy-2,5(10)-gonadien-17 β -ol-derivate unter bevorzugter Verwendung von Methanol/Salzsäure zu den 3-Keto- Δ^4 -Derivaten, die dann nachfolgenden Reaktionen zur Überführung in Nortesteronester oder in 17-Ketosteroide unterworfen werden.

Die unter A aufgezeigte Methode wurde insbesondere mit der Entwicklung der Totalsynthese von 19-Norsteroiden angewendet. So beschrieben C. Rufer u. a. (Liebigs Ann. Chem. 702, 141 bis 148 (1967)) die Überführung von 13 β -Ethyl-3-methoxy-2,5(10)-gonadien-17 β -ol mittels Oppenaueroxydation mit einer Ausbeute von 94 % in das 17-Ketoderivat. Die nachfolgende Ethinierung erfolgt mit einer Ausbeute von 85 %. Enoletherspaltung und Umlagerung im System Methylenchlorid/Methanol/Salzsäure ergibt Norgestrel mit einer Ausbeute von 52 %. Aus diesen Ausbeuteangaben ist für die Stufe Enoletherspaltung/Umlagerung eine Ausbeute von 65 % zu errechnen.

Die Nachteile dieser Synthesevariante zur Herstellung von 3-Keto- Δ^4 -Steroiden sind durch die nur mäßigen Ausbeuten in der Stufe Enoletherspaltung/Umlagerung gegeben.

Die unter B aufgezeigte Methode ist in den unterschiedlichsten Ausführungsformen vielfach angewendet worden. So beschreiben:

- A.L. Wilds u. a. [J. Chem. Soc. 15, 5366 (1953)] die Syn-

these von 19-Nortestosteron aus 13 β -Methyl-3-methoxy-2,5(10)gonadien-17 β -ol über die Stufen Enoletherspaltung (85 %) unter Verwendung von Oxalsäure und Umlagerung unter Verwendung von Methanol/Salzsäure (Gesamtausbeute 66 %).

- A.J. Birch u. a. [Australian J. Chem. 8, 5/9 (1955)] die Synthese von D-Homo-19-Nortestosteron aus dem entsprechenden D-Homo-3-methoxy-2,5(10)-estradien-17 α -ol unter Verwendung von Methanol/Salzsäure mit einer Ausbeute von 74 %.
- L. Miramontes u. a. [J. Am. Chem. Soc. 73, 3540 (1951)/75, 4440 (1953)] die Enoletherspaltung und Umlagerung des 3-Methoxy-19-nor-2,5(10)-pregnadien-20-ol mit Methanol/Salzsäure zum entsprechenden 3 Keto- Δ^4 -Derivat, das durch nachfolgende Oxydation mit einer Gesamtausbeute von 55 % in das Norprogesteron überführt wird. 18,19-Bisnorprogesteron wurde von N.A. Nelson u. a. [J. Am. Chem. Soc. 79, 6313 (1957)] nach der von L. Miramontes beschriebenen Reaktionsfolge in einer Gesamtausbeute von 22 % erhalten.
- In der Stufe Enoletherspaltung/Umlagerung wurden von J.J. Brown u. a. [J. Org. Chem. 26, 5033 (1961)] aus 3-Methoxy-20-ethylendioxy-19-nor-2,5(10)-pregnadien-11 β ,16 α ,17 α ,21 tetrol unter Verwendung von Methanol/Schwefelsäure 40 % 19-Nor-16 α -hydroxy-Cortisol erhalten.

Die aus der Literatur zugänglichen Ausbeuteangaben für die Enoletherspaltung und Umlagerungsreaktion betragen durchschnittlich 60 bis max. 80 % und zeigen auf, daß das bevorzugt angewendete System Methanol/Salzsäure sowie auch Methanol/Schwefelsäure nicht besonders gut für diese Reaktionen geeignet ist.

Ziel der Erfindung

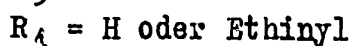
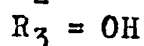
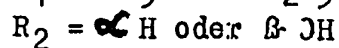
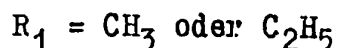
Ziel der Erfindung ist ein verbessertes, allgemein anwendbares Verfahren für die Enoletherspaltung/Umlagerung bzw. Ketalspaltung/Umlagerung von 13 β -Alkyl-3-alkoxy-2,5(10)-gonadien-17 β -olderivaten sowie 13 β -Alkyl-3,3-dialkoxy-5(10)-

gonen-17 β -ol-derivaten zu den 13 β -Alkyl-4-gonen-17 β -ol-3-on-derivaten, das technologisch einfach und ökonomisch günstig durchführbar ist.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Enolether- bzw. Ketalsspaltung/Umlagerung von beispielsweise 13 β -Alkyl-3-alkoxy-2,5(10)-gonadien-17 β -olderivaten bzw. 13 β -Alkyl-3,3-dialkoxy-5(10)-gonen-17 β -ol-derivaten zu den 13 β -Alkyl-4-gonen-17 β -ol-3-on-derivaten darzulegen.

Erfindungsgemäß werden 13 β -Alkyl-4-gonen-17 β -ol-3-on-derivate der allgemeinen Formel 1, in der



oder R_3 und R_4 zusammen = O darstellen, zwischen den C-Atomen 8 und 14 eine Doppelbindung vorhanden sein kann und in diesem Fall das Radikal R_2 entfällt, dadurch hergestellt, daß Verbindungen der allgemeinen Formel 2, in der R_1 bis R_4 die obengenannte Bedeutung besitzen kann, zwischen den C-Atomen 8 und 14 eine Doppelbindung vorhanden sein kann und in diesem Fall das Radikal R_2 entfällt, der Ring A des Steroidgerüsts die Teilstrukturen a, b, c oder d haben kann, wobei R für CH_3 steht, in hohen Konzentrationen in organischen Lösungsmitteln suspendiert und unter Zusatz von Schwefelsäure bei Reaktionstemperaturen von 50 °C bis 58 °C in einer Kurzzeitreaktion zu den Verbindungen der allgemeinen Formel 1 umgesetzt werden.

Nach der erfindungsgemäßen Verfahrensweise werden die Verbindungen der allgemeinen Formel 2 in so hohen Konzentrationen eingesetzt (1 kg Steroid/3 l Lösungsmittel), daß selbst bei Temperaturen von 50 °C bis 58 °C Suspensionen vorliegen. Unter diesen Bedingungen werden die Suspensionen innerhalb von 2 bis 15 Minuten mit einem Schwefelsäuregemisch versetzt, wobei die Enolether- bzw. Ketalsspaltung

und die Umlagerung der Doppelbindung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel 1 in einer exotherm verlaufenden Kurzzeitreaktion erfolgt. Diese Verfahrensweise gewährleistet einen minimalen Verbrauch an Schwefelsäure (0,8 ml bis max 5 ml Schwefelsäure pro Mol Steroid), wobei durch die exotherm verlaufende Kurzzeitreaktion die Bildung von Nebenprodukten weitgehend ausgeschlossen wird. Das für diese Verfahrensweise der Enoletherspaltung und Umlagerung bevorzugt verwendete Lösungsmittel ist Aceton, das schließt aber keinesfalls die Anwendung weiterer Lösungsmittel wie andere Ketone sowie Ether und die Verwendung von Lösungsmittelgemischen wie Ketone oder Ether mit Zusätzen von halogenierten Kohlenwasserstoffen wie Methylenchlorid und Chloroform aus.

Die für diese Reaktion erforderliche Schwefelsäure wird vorteilhaft als ein 1 : 1 Gemisch mit Aceton verwendet, wobei für die Herstellung dieses Gemisches eine 1 : 3 mit Wasser verdünnte Schwefelsäure eingesetzt wird.

Die Anwendung dieser Verfahrensweise zeigt nicht nur bei der Herstellung der 13 β -Alkyl-4-gonen-17 β -ol-3-on-derivate Vorteile, sie hat sich ganz besonders vorteilhaft erwiesen bei der Herstellung von 13 β -Alkyl-4,8(14)-gonadien-17 β -ol-3-on-derivaten sowie bei der Herstellung von 13 β -Alkyl-4-gonen-1 β ,17 β -diol-3-on-derivaten.

Die nachfolgend angeführten Beispiele sollen das erfindungsgemäße Verfahren näher erläutern, ohne es in irgendeiner Weise einzuschränken.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

13 β -Methyl-4-gonen-17 β -ol-3-on

280 g 3-Methoxy-13 β -methylgona-2,5(10)-dien-17 β -ol werden in 560 ml Aceton suspendiert. Das Gemisch wird auf eine Temperatur von 50 bis 52 °C eingestellt und unter Führen innerhalb von 2 bis 5 Minuten mit 22 ml Säuregemisch versetzt

(3 ml konz. Schwefelsäure werden mit 9 ml Wasser verdünnt und dann mit 12 ml Aceton vermischt), dabei steigt die Temperatur des Reaktionsgemisches auf 56 bis 58 °C an und das Steroidausgangsmaterial geht vollständig in Lösung (Klarpunkt). Nach der Zugabe des Säuregemisches wird die klare Reaktionslösung noch bis zu 30 Minuten am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung durch Zusatz von Alkali auf pH 6,5 eingestellt und dann weitgehend eingeeengt. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen, die CHCl₃-Lösung 2x mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und dann zur Trockne eingeeengt. Der anfallende Rückstand wird aus Ethylacetat oder Aceton zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 165,4 g = 86 % d. Th.

Fp. 121°/123 bis 125 °C

~~α~~_D^{20°} : +52 bis +56 °C (Ethanol)

Beispiel 2

13β-Ethyl-4-gonen-17β-ol-3-on

80 g 13β-Ethyl-3-methoxy-gona-2,5(10)-dien-17β-ol werden mit 480 ml Aceton vermischt und auf eine Temperatur von 52 bis 55 °C eingestellt. Zum Gemisch werden unter Rühren innerhalb von 5 Minuten 12 ml Säuregemisch zugegeben, wobei die Reaktionstemperatur auf 56 °C ansteigt und das Steroidausgangsmaterial vollständig gelöst wird. Nach der Säurezugabe wird das Reaktionsgemisch noch bis zu 30 Minuten am Rückfluß erhitzt, dann durch Zusatz von Alkali auf pH 6,5 eingestellt und unter Vakuum auf ca. 40 % des Ausgangsvolumens eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird bei +0 °C zur Kristallisation gestellt, dann abgesaugt, gründlich mit kaltem wäßrigem Aceton gewaschen und trocken gesaugt. Ausbeute: 68,2 g = 89 % d. Th.

Beispiel 313 β -Methyl-4-gonen-14 β ,17 β -diol-3-on

52 g 13 β -Methyl-3-methoxy-2,5(10)-gonadien-14 β ,17 β -diol werden in 240 ml Aceton gegeben, das Gemisch auf eine Temperatur von 54 °C eingestellt und unter Rühren innerhalb von 5 Minuten mit 116 ml Säuregemisch (Herstellung wie im Beispiel 1 beschrieben) versetzt. Durch die Säurezugabe erfolgt eine Temperaturerhöhung des Reaktionsgemisches auf 56 °C. Nach der Säurezugabe wird das Reaktionsgemisch noch 30 Minuten am Rückfluß erhitzt, dann abgekühlt, durch Zusatz von Alkali auf pH 6,5 eingestellt und weitestgehend eingeeengt. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen, 2mal mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und dann zur Trockne eingeeengt. Der hier anfallende Rückstand wird aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 48,8 g = 81 % d. Th.

Fp. 148 bis 150 °C

$\alpha_D^{20} + 18^\circ$ (Chloroform)

Beispiel 4a) 13 β -Methyl-4,8(14)-gonadien-17 β -ol-3-on

100 g 3-Methoxy-13 β -methylgona-2,5(10)8(14)-trien-17 β -ol werden mit 700 ml Aceton versetzt und auf eine Temperatur von 54 bis 55 °C eingestellt. Bei dieser Temperatur werden unter Rühren innerhalb von 5 Minuten 190 ml Säuregemisch (hergestellt nach Beispiel 1) zugesetzt und das Reaktionsgemisch dann noch bis zu 40 Minuten gerührt. Das Gemisch wird dann auf 30 °C abgekühlt, mit Ammoniaklösung auf pH 7 eingestellt und dann unter Vakuum weitgehend eingeeengt, wobei das Reaktionsprodukt in krist. Form anfällt. Das Kristallisatgemisch wird abgekühlt, abgesaugt, mit eiskaltem Aceton gewaschen und trocken gesaugt.

Ausbeute: 82 g = 86 % l. Th.

Fp. 135 bis 137 °C

α_7^{20} +125° (CHCl₃)

b) 13 β -Methyl-4,8(14)-gonadien-17 β -ol-3-cn

Nach der unter 4a beschriebenen Methode wird 13 β -Methyl-5(10),8(14)-gonadien-3-on-17 β -ol zum 13 β -Methyl-4,8(14)-gonadien-3-on-17 β -ol umgesetzt.

Ausbeute: 88 % d. Th.

Beispiel 5

13 β -Methyl-17 α -ethinyl-4-gonen-17 β -ol-3-on

140 g 13 β -Methyl-17 α -ethinyl-3,3-dimethoxy-5(10)-gonen-17 β -ol werden in Aceton suspendiert und das Gemisch auf eine Temperatur von 55 °C eingestellt. 15 ml Säuregemisch werden innerhalb 5 Minuten unter Rühren zum Reaktionsgemisch gegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch noch bis zu 40 Minuten am Rückfluß erhitzt und danach auf 40 °C abgekühlt, durch Zusatz von Alkali auf pH 6,5 eingestellt und dann unter Vakuum zum Kristallbrei eingeengt. Der Kristallbrei wird abgesaugt, mit kaltem Aceton gewaschen und dann trocken gesaugt.

Ausbeute: 108 g = 89 % d. Th.

Fp. 202 bis 206 °C

α_7^{20} -33° (Dioxan)

Beispiel 6

13 β -Ethyl-17 α -ethinyl-4-gonen-17 β -ol-3-on

150 g 13 β -Ethyl-17 α -ethinyl-3-methoxy-2,5(10)-gonadien-17 β -ol werden mit Aceton versetzt und das Gemisch auf eine Temperatur von 55 °C eingestellt. Zum Reaktionsgemisch werden 18 ml Säuregemisch innerhalb von 5 Minuten zugegeben und das Gemisch dann noch bis zu 40 Minuten am Rückfluß erhitzt. Die weitere Aufarbeitung und Isolierung erfolgt wie

im Beispiel 5 beschrieben.

Ausbeute: 131 g = 91,5 % d. Th.

