DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT

(12) **Wirtschaftspatent**

(19) **DD** (11) **258 820 A1**

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

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

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 J / 291 276 2	(22)	13.06.86	(44)	03.08.88

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Patentabteilung, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD
(72) Wagner, Horst, Dr. rer. nat.; Ponsold, Kurt, Prof. Dr. rer. nat., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 6β-Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion

(57) Es wird ein Verfahren zur Herstellung von 6β-Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion beschrieben, welches eine bisher nicht bekannte Verbindung darstellt, die auf Grund verschiedener reaktiver Zentren im Molekül als Zwischenprodukt zur Herstellung von Steroidpharmaka genutzt werden kann.

ISSN 0433-6461

3 Seiten

Erfindungsanspruch:

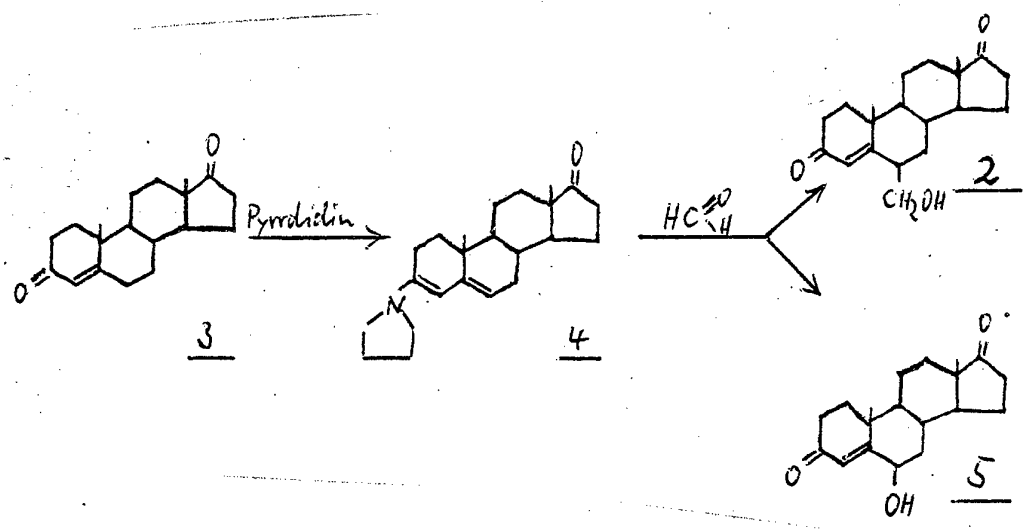
1. Verfahren zur Herstellung von 6β-Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (**1**) durch Umsetzung von Androsta-1,4-dien-3,17-dion (**6**) in an sich bekannter Weise zu 1,3-Dipyrrolidino-androsta-3,5-dien-17-on (**7**), **gekennzeichnet dadurch,** daß das 1,3-Dipyrrolidino-androsta-3,5-dien-17-on (**7**) mit Formaldehyd in einem Lösungsmittelgemisch in 6β-Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (**1**) überführt wird.
2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch,** daß die Umsetzung des 1,3-Dipyrrolidino-androsta-3,5-dien-17-on mit wässriger Formaldehydlösung, vorzugsweise 30%iger Formaldehydlösung erfolgt.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch,** daß als Bestandteile des Lösungsmittelgemisches Benzin und Ethanol eingesetzt werden und das Mischungsverhältnis vorzugsweise 1:2 beträgt.
4. Verfahren nach Punkt 1, 2 und 3, **gekennzeichnet dadurch,** daß vorzugsweise bei Raumtemperatur gearbeitet wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 6β-Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (**1**). Diese Verbindung ist ein neues, bisher nicht beschriebenes Steroidderivat und kann auf Grund verschiedener reaktiver Zentren im Molekül als Zwischenprodukt zur Herstellung von Steroidpharmaka eingesetzt werden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Ein Verfahren zur Herstellung von 6β-Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (**1**) ist in der Literatur bisher nicht beschrieben. Die Verbindung ist in Chemical Abstracts nicht referiert. Es ist ein Verfahren bekannt, welches zur Darstellung einer analogen Verbindung ohne 1-Doppelbindung, dem 6β-Hydroxymethyl-androst-4-en-3,17-dion (**2**), eingesetzt wurde (Schneider, E. et al. Helv. Chim. Acta **56** [1973] 2396). Dabei wird Androst-4-en-3,17-dion (**3**) zunächst mit Pyrrolidin in das Enamin (**4**) überführt und dieses durch Umsetzung mit Formaldehyd bei Raumtemperatur in ein Gemisch von 6β-Hydroxymethyl-androst-4-en-3,17-dion (**2**) und 6β-Hydroxy-androst-4-en-3,17-dion (**5**) verwandelt.



Durch säulenchromatographische Trennung dieses Gemisches an Kieselgel erhält man 22% 6β-Hydroxymethyl-androst-4-en-3,17-dion (**2**) und 28% 6β-Hydroxy-androst-4-en-3,17-dion (**5**).

Ziel der Erfindung

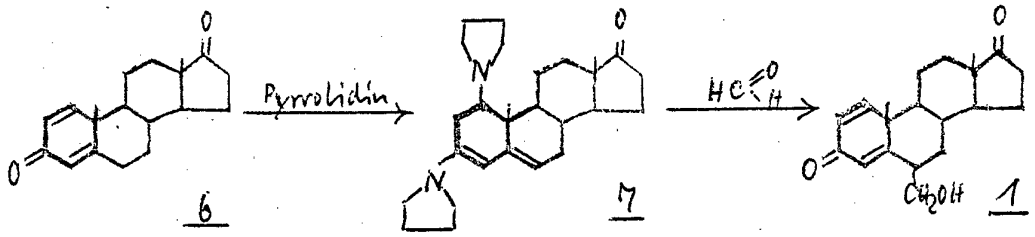
Ziel der Erfindung ist ein Verfahren, das die Synthese von 6β-Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (**1**) in guter Ausbeute und mit geringem chemischen Aufwand gestattet.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren anzugeben, um 6β-Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (**1**) aus einem leicht zugänglichen Ausgangsprodukt auf einfache Weise in guter Ausbeute zu gewinnen.
Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß das leicht zugängliche Androsta-1,4-dien-3,17-dion (**6**) nach einem

Verfahren von Bucourt und Dube (Bull. soc. Chim. Fr. **1978** Pt. 2 33) in das bekannte 1,3-Dipyrolichino-androsta-3,5-dien-17-on (**7**) überführt wird. Dieses wird mit Formaldehyd in einem Lösungsmittelgemisch in 6β-Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (**1**) umgesetzt.

Eine vorteilhafte Verfahrensvariante ist die Verwendung von wäßriger Formaldehydlösung, vorzugsweise 30%iger Formaldehydlösung, in einem Lösungsmittelgemisch aus Benzen und Ethanol, vorzugsweise bei einem Mischungsverhältnis von 1:2 und Umsetzung bei Raumtemperatur. Dabei entsteht überraschenderweise das gewünschte 6β-Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (**1**) unter gleichzeitiger Abspaltung beider Pyrrolidino-Gruppen in hoher Ausbeute (≧ 95%):



Die auch bei diesem Verfahren gebildete 6β-Hydroxy-Verbindung spielt prozentual eine sehr untergeordnete Rolle und kann durch einmalige Kristallisation entfernt werden.

Ausführungsbeispiel

3,5 g Enamin (**7**) (8,2 mMol) werden in einem Gemisch aus 80 ml Benzen und 160 ml abs. Ethanol gelöst und nach Zusatz von 2,3 ml 30% wässriger Formaldehydlösung (24,4 mMol) unter Argon bis zur völligen Umsetzung (DC-Kontrolle) gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockne gebracht, der Rückstand mit Benzen aufgenommen und die entstandene Lösung mit verd. H_2SO_4 ausgeschüttelt (restlose Entfernung des aus dem Enamin abgespaltenen Pyrrolidins). Nach Trocknen mit wasserfreiem Na_2CO_3 und Einengen kristallisiert das 6β-Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (**1**) aus.

Ausbeute: 2,4 g = 94,5% Fp.: 193°C bis 196°C (α_D) +93°

Analyse

C ber.	76,4	gef.	76,73	für $C_{20}H_{26}O_3$			
H ber.	8,33	gef.	8,37				
H-NMR	18-CH_3	0,95	1-H	7,08 2-H	6,27	6-CH_2-0	3,89
	19-CH_3	1,26		6,98 u. 4-H	6,25		3,81
					6,19		
					6,17		
					6,15		
					6,07		