



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11) **205 170**

Int.Cl.³ 3(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/ 2401 950

(22) 26.05.82

(44) 21.12.83

(71) ADW DER DDR; BERLIN, DD
(72) MENZENBACH, BERND, DR.RER.NAT. DIPL.-CHEM.; HUEBNER, MICHAEL, DR.RER.NAT. DIPL.-CHEM., DD
(73) siehe (72)
(74) HULTSCH, ERICH PATENTBUERO D. INST. U. EINRICHTUNGEN D. ADW DER DDR, 6900 JENA,
BEUTENBERGSTR. 11

(54) **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON STEROIDEN MIT EINEM 4,9-DIENSYSTEM**

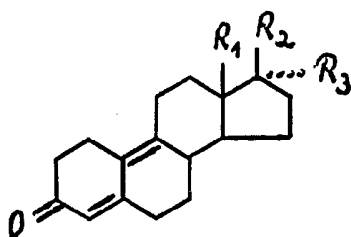
(57) Es wird die Herstellung von Steroiden mit einem 3-Keto-4,9-dien-system beschrieben. Derartige Verbindungen haben auf Grund ihrer hormonellen und antihormonellen Wirkungen pharmazeutisches Interesse und können z. B. zur Fertilitätskontrolle eingesetzt werden. Bei dem neuen Verfahren wird das 4,9-Dien-system ausgehend von entsprechenden 3-Keto-5(10)-en-steroiden durch Bromierung mit Polyvinylpyridiniumbromid-perbromid und anschließende Dehydrobromierung mittels Polyvinylpyridin erzeugt. Durch die Verwendung von polymeren Reagenzien ergeben sich Vorteile gegenüber dem bisherigen Stand der Technik.

Titel der Erfindung

Verfahren zur Herstellung von Steroiden mit einem 4,9-Dien-system

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Steroiden mit einem 4,9-Dien-system der allgemeinen Formel I



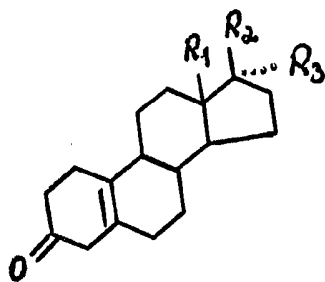
I

bei der R_1 einen Methyl- oder Ethylrest, R_2 eine Hydroxylgruppe und R_3 entweder ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder eine mit einem Heterorest substituierte Methylgruppe darstellen oder bei denen R_2 und R_3 gemeinsam eine Carbonylfunktion bedeuten. Derartige Verbindungen besitzen auf Grund ihrer guten hormonellen und antihormonellen Wirkungen, insbesondere wegen ihrer z. T. starken progestagenen Aktivitäten besonderes Interesse und können in geeigneten pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung von Endokrinopathien und zur Reproduktionslenkung beim Menschen und bei landwirtschaftlichen Nutztieren verwendet werden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die nach dem vorliegenden Verfahren herstellbaren Verbindungen sind bekannt. Zu ihrer Darstellung geht man von 3-Keto-5(10)-en-steroiden der allgemeinen Formel II aus

26.MAI1982*012441



II

bei denen R_1 , R_2 und R_3 die oben genannten Bedeutungen haben. Diese werden durch Behandeln mit einem Bromierungsmittel, meistens mit elementarem Brom oder Pyridiniumbromid-perbromid in die 5,10-Dibromide überführt und daraus mittels Pyridin 2 Mol Bromwasserstoffsäure zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I abgespalten. Im allgemeinen wird in der Praxis so verfahren, daß man das Steroid der allgemeinen Formel II in Pyridin oder einem Gemisch aus einem chlorierten Kohlenwasserstoff und Pyridin löst und bei einer Temperatur zwischen 0 °C und -20 °C das elementare Brom rein oder in einem halogenierten Kohlenwasserstoff gelöst zugibt, bzw. das Pyridiniumbromid-perbromid vorzugsweise portionsweise zugibt. Nach erfolgter Zugabe wird zur Abspaltung der Bromwasserstoffsäure auf Temperaturen zwischen 20 und 60 °C erwärmt und anschließend das Produkt der allgemeinen Formel I durch Eingießen des Reaktionsansatzes in verdünnte Salzsäure und wiederholte Extraktion mit einem halogenierten Kohlenwasserstoff isoliert (Lit.: DD-PS 132 497; Perelman et al., J. Amer. chem. Soc. 82 (1960) 2402).

Das Verfahren hat einige wesentliche technologische und ökonomische Nachteile. Hierzu gehört die Notwendigkeit, die Zugabe des Bromierungsmittels sorgfältig zu steuern, damit die Konzentration an unverbrauchtem Bromierungsmittel in der Reaktionslösung ständig möglichst gering gehalten wird. Durch eine erhöhte zeitliche oder örtliche Konzentration an Brom erfolgen neben der Addition in erheblichem Umfang auch Substitutionsreaktionen und die so entstehenden bromierten Nebenprodukte lassen sich später nur schwierig vom Endprodukt abtrennen. Ein weiterer Nachteil betrifft die Aufarbeitung der Reaktionsansätze, bei der in einem wäufig organischen 2-

Phasensystem gearbeitet wird und zur Entfernung des Pyridins aus der organischen Phase sehr intensiv und wiederholt mit verdünnter Salzsäure behandelt werden muß. Aus ökonomischer Sicht ist vor allem die Tatsache als Nachteil anzusehen, daß das in großem Umfang eingesetzte kostenintensive Pyridin am Ende des Verfahrens in einer verdünnten salzsauren Lösung vorliegt, aus der es einerseits praktisch nicht wieder zurückgewonnen werden kann, andererseits aber in dieser Form eine Abwasserbelastung darstellt und beseitigt werden muß.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Herstellung von Steroidderivaten mit einem 4,9-Diensystem.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Bromierung und Dehydrobromierung von 3-Keto-5(10)-en-steroiden anzugeben, das es ermöglicht, 4,9-Dien-Steroide herzustellen, wobei wesentliche Nachteile der bekannten Verfahren vermieden werden.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß man 3-Keto-5(10)-en-steroiden der allgemeinen Formel II bei denen R_1 , R_2 und R_3 die oben genannte Bedeutung besitzen in einem organischen Lösungsmittel, insbesondere einem Halogenkohlenwasserstoff wie z. B. Chloroform oder Methylenchlorid, in Gegenwart von suspendiertem Polyvinylpyridin mit Polyvinylpyridiniumbromid-perbromid versetzt. Nach erfolgter Bromierung und Dehydrobromierung werden die polymere Base und das verbrauchte polymere Bromierungsmittel abfiltriert und diese Verbindungen der allgemeinen Formel I durch Abdampfen des Lösungsmittels rein erhalten.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird vorteilhaft wie folgt ausgeführt. Die 3-Keto-5(10)-en-steroiden der allgemeinen Formel II werden in Methylenchlorid oder Chloroform gelöst und in der Lösung Polyvinylpyridin im Verhältnis 2 bis 6 Gewichtsteile polymere Base auf 1 Gewichtsteil Steroid suspendiert.

Danach wird das Polyvinylpyridiniumbromid-perbromid in geringem Überschuß (Molverhältnis 1,5 zu 1) auf einmal unter Rühren zugegeben.

Das polymere Bromierungsmittel wird wie folgt hergestellt:
5 g Polyvinylpyridin werden in 70 ml Wasser suspendiert und mit 10 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure versetzt. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur, saugt ab, wäscht mit Wasser und Ether nach. Das so erhaltene Produkt (9,0 g) wird in 50 ml Eisessig suspendiert und bei ca. 60 bis 70 °C unter Rühren 5,0 ml Brom zutropft. Man rührt eine Stunde bei dieser Temperatur und läßt über Nacht abkühlen.

Das Polyvinylpyridiniumbromid-perbromid wird abgesaugt, mit Wasser und anschließend mit Benzen gewaschen. Man erhält nach Trocknen über KOH 13,0 g polymeres Perbromid. Der Verlauf der Bromierung-Dehydrobromierungsreaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach Beendigung der Reaktion werden die polymeren Reagenzien abfiltriert und können regeneriert werden. Durch Eindampfen des Filtrats im Vakuum wird das 4,9-Dien-derivat entsprechend der allgemeinen Formel I erhalten und kann durch an sich bekannte Methoden gegebenenfalls weiter gereinigt werden. Der Erfindung liegt die überraschende Feststellung zugrunde, daß Polyvinylpyridiniumbromid-perbromid im Gegensatz zu den bekannten polymeren Bromierungsmitteln (Lit.: Synthesis 1979, 64) kaum Substitutionsreaktionen gibt, sondern daß mit seiner Hilfe das Brom praktisch ausschließlich an die Doppelbindung addiert werden kann.

Durch die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens ergeben sich vor allem folgende Vorteile. Da mit Polyvinylpyridiniumbromid-perbromid praktisch keine Bromsubstitutionsprodukte gebildet werden, braucht das Bromierungsmittel nicht besonders dosiert zu werden. Es wird im Überschuß auf einmal zum Ansatz gegeben. Desweiteren wird die Verwendung von Pyridin vollständig vermieden, so daß keine Abwasserprobleme entstehen bzw. die Notwendigkeit einer Vernichtung der Ablaugen entfällt. Die eingesetzten polymeren Reagenzien werden durch einfache Filtration entfernt und können wiederholt regeneriert

werden.

Die nachfolgenden Beispiele sollen das erfindungsgemäße Verfahren erläutern.

Ausführungsbeispiele

1. 17 α -Cyanomethyl-17 β -hydroxy-östra-4,9-dien-3-on

0,313 g (1 mmol) 17 α -Cyanomethyl-17 β -hydroxy-östr-5(10)-en-3-on werden bei Raumtemperatur in 50 ml Methylenchlorid gelöst und darin 2,0 g Polyvinylpyridin (PVP J. M. J. Fréchet J. org. Chem 43 (1978) 2618) suspendiert. Unter kräftigem Rühren werden nun 0,45 g Polyvinylpyridiniumbromid-perbromid (PVP $\cdot$ HBr.Br₂) auf einmal zugegeben. Man rührt 20 Stunden bei Raumtemperatur, saugt die polymeren Reagenzien ab und wäscht sie mehrmals mit Methylenchlorid. Die vereinigten Filtrate geben beim Einengen i. V. 0,26 g (83 % d. Th.) 17 α -Cyanomethyl-17 β -hydroxy-östra-4,9-dien-3-on, Fp. 210 bis 212 °C nach Umkristallisation aus Methanol oder Essigester.

2. 17 β -Hydroxy-östra-4,9-dien-3-on

0,27 g (1 mmol) 17 β -Hydroxy-östr-5(10)-en-3-on werden bei Raumtemperatur in 50 ml Chloroform gelöst und die Lösung mit 2 g Polyvinylpyridin (PVP) versetzt. Zu dieser Suspension gibt man 0,45 g Polyvinylpyridiniumbromid-perbromid (PVP $\cdot$ HBr $\cdot$ Br₂) auf einmal zu. Man rührt 20 Stunden bei Raumtemperatur, saugt dann die polymeren Reagenzien ab und wäscht sie mehrmals mit Chloroform. Die vereinigten Filtrate werden i. V. eingeeengt und ergeben 0,23 g (84 % d. Th.) 17 β -Hydroxy-östra-4,9-dien-3-on, Fp. 180 bis 182 °C nach Umkristallisation aus Methanol.

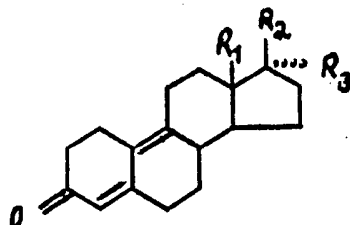
3. 17 α -Azidomethyl-17 β -hydroxy-östra-4,9-dien-3-on

0,33 g (1 mmol) 17 α -Azidomethyl-17 β -hydroxy-östr-5(10)-en-3-on werden bei Raumtemperatur in 50 ml Methylenchlorid gelöst und zur Lösung 2 g Polyvinylpyridin (PVP) zugegeben. Nun gibt man unter Rühren 0,45 g Polyvinylpyridiniumbromid-perbromid (PVP $\cdot$ HBr $\cdot$ Br₂) auf einmal zu und rührt die

Suspension weitere 20 Stunden bei Raumtemperatur. Danach wird das polymere Reagenz abfiltriert, gründlich mit Methylenchlorid gewaschen und die vereinigten Filtrate i. V. eingedampft. Man erhält 0,28 g (86 % d. Th.) 17 α -Azidomethyl-17 β -hydroxy-östra-4,9-dien-3-on, Fp. 202 bis 205 °C nach Umkristallisation aus Methanol.

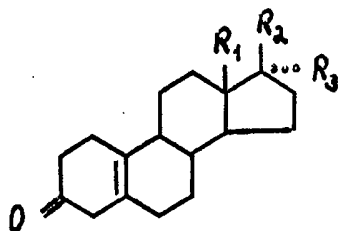
Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von Steroiden mit einem 4,9-Dien-
system der allgemeinen Formel I



I

bei der R_1 einen Methyl- oder Ethylrest, R_2 eine Hydroxyl-
gruppe und R_3 entweder ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe
oder eine mit einem Heterorest substituierte Methylgruppe dar-
stellen oder bei denen R_2 und R_3 gemeinsam eine Carbonylfunk-
tion bedeuten, gekennzeichnet dadurch, daß man 3-Keto-5(10)-
en-steroiden der allgemeinen Formel II



II

bei denen R_1 , R_2 und R_3 die oben genannte Bedeutung besitzen
in einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise einem Halogen-
kohlenwasserstoff in Gegenwart von Polyvinylpyridin mit Poly-
vinylpyridiniumbromid-perbromid versetzt, nach erfolgter Um-
setzung die polymeren Reagenzien abfiltriert und die Ver-
bindungen durch Eindampfen des Filtrats rein erhält.