

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 29 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) **DD** (11) **235 394 A3**

4(51) C 07 J 1/00

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 J / 134 454 8	(22)	30.08.68	(45)	07.05.86
(61)	232 165				

(71)	siehe (72)
(72)	Barnikol-Oettler, Kurt, Dr. Dipl.-Chem.; Teichmüller, Gerhard, DD
(73)	siehe (72)
(74)	VEB Jenapharm, 6900 Jena, Otto-Schott-Straße 13, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Östradiol-3-methyläther

ISSN 0433-6461

3 Seiten

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von Östradiol-3-methyläther nach Patent 232 165, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die optisch aktiven Dehydroöstradiol-3-methyläther in heterogener Phase und einem Verhältnis von Ammoniak zu organischen Lösungsmitteln wie 0,7:1 bis 1:1 mit der stöchiometrischen Natriummenge vollständig reduziert und den Östradiol-3-methyläther bzw. ent-Östradiol-3-methyläther nach dem Einengen der Reaktionslösung und Zugabe von Dimethylformamid, Salzsäure und Wasser in kristalliner Form isoliert.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Östradiol-3-methyläther nach Patent 232 165.

Wie bereits im Patent 232 165 vorgeschlagen wurde, gelingt die Herstellung von rac. Östradiol-3-methyläther aus rac. 8-Dehydroöstradiol-3-methyläther bzw. rac. 9-Dehydroöstradiol-3-methyläther durch Reduktion der in Konjugation zum aromatischen A-Ring stehenden Doppelbindung in flüssigem Ammoniak/Tetrahydrofuran in heterogener Phase mit der stöchiometrischen Natriummenge in Gegenwart von Anilin. Der rac. Östradiol-3-methyläther wird nach Zugabe von Ammoniumchlorid, Abdampfen des Ammoniaks und Tetrahydrofurans aus einem Dimethylformamid-Wasser-Salzsäure-Gemisch in kristalliner Form isoliert.

Da die rac. Dehydroöstradiol-3-methyläther racemische Verbindungen darstellen, die sich u. a. in den Schmelzpunkten und der Löslichkeit von den optisch aktiven Dehydroöstradiol-3-methyläthern signifikant unterscheiden und bei heterogenen Reaktionen das Lösungsverhalten der Einsatz- und Endprodukte sowie die Kristallisationseigenschaften des Endproduktes für Reaktionsgeschwindigkeit und Vollständigkeit der Umsetzung von ausschlaggebender Bedeutung sind, ist der Erfolg bei der direkten Übertragung der sehr spezifischen Reaktionsbedingungen der racemischen Verbindungen auf die optischen Antipoden sehr fraglich.

Das vorliegende Verfahren bezweckt die Herstellung von Östradiol-3-methyläther aus 8-Dehydro- bzw. 9-Dehydroöstradiol-3-methyläther auf besonders günstiger ökonomischer und technisch vorteilhafter Weise und dient der Gewinnung wichtiger optisch aktiver Zwischenprodukte für die Synthese von hochaktiven Steroidhormonen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die im Patent 232 165 für die Reduktion von rac. Dehydroöstradiol-3-methyläther gefundenen Reduktionsbedingungen so zu gestalten, daß unter den veränderten Lösungsverhalten der optisch aktiven Dehydroöstradiol-3-methyläther eine vollständige Hydrierung der Δ^8 - bzw. Δ^9 -Doppelbindung und eine ähnliche technisch vorteilhafte Durchführung der Reduktion wie bei den Racematen erreicht wird.

Es wurde gefunden, daß die Reduktion von optisch aktiven Dehydroöstradiol-3-methyläther in heterogener Phase mit der stöchiometrischen Menge an Natrium vollständig abläuft, wenn das Verhältnis von Ammoniak zu organischen Lösungsmitteln vorzugsweise zwischen 0,7:1 und 0,8:1 liegt. Überraschend ist die Tatsache, daß bei einem derartigen Verhältnis von 0,7:1 durch die stöchiometrische Menge an Natrium innerhalb einer Stunde eine vollständige Reduktion stattfindet. Bei Einsatz von 9-Dehydroöstradiol-3-methyläther kann das Verhältnis auch auf 1:1 erhöht werden, ohne daß ein abweichender bzw. unvollständiger Reaktionsverlauf beobachtet wurde. Nach Abdampfen des Ammoniaks und Tetrahydrofurans wird der optisch aktive Östradiol-3-methyläther aus einer Dimethylformamidlösung durch Zugabe von verdünnter Salzsäure und Wasser in kristalliner Form isoliert.

Die Erfindung soll durch folgende Beispiele näher erläutert werden:

Beispiel 1

600 g 8-Dehydroöstradiol-3-methyläther werden in 2,28 l absolutem Tetrahydrofuran und 150 ml Anilin gelöst. Diese Lösung wird zu 1,8 l flüssigem Ammoniak zugesetzt, wobei das Steroid als kristalliner Niederschlag ausfällt. Zu diesem heterogenen Reaktionsgemisch werden 96 g Natrium portionsweise zugegeben und noch 1 Stunde nach Blaufärbung des Gemisches gerührt. Durch Zugabe von 500 g Ammoniumchlorid wird das Reaktionsgemisch entfärbt. Der Ammoniak wird abdestilliert, das Tetrahydrofuran weitestgehend entfernt und 600 ml Dimethylformamid zugesetzt. Durch Zugabe von 1,8 l verdünnter Salzsäure und Wasser wird der Östradiol-3-methyläther zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 590 g Rohprodukt. Die Umkristallisation des Rohproduktes aus Aceton ergibt Östradiol-3-methyläther vom Fp. 116–121°C und $[\alpha]_D = +78^\circ$ in CHCl_3 in 85%iger Ausbeute.

Beispiel 2

3 g ent-8-Dehydroöstradiol-3-methyläther werden in 11 ml Tetrahydrofuran und 0,75 ml Anilin gelöst. Die Lösung wird zu 9 ml flüssigem Ammoniak zugesetzt und wie im Beispiel 1 unter heterogenen Reaktionsbedingungen mit 0,48 g Natrium reduziert. Die Aufarbeitung geschieht wie im Beispiel 1 angegeben.

Ausbeute 2,9 g ent-Östradiol-3-methyläther vom Fp. 115–120°C und $[\alpha]_D = -79^\circ$ in CHCl_3 .

Beispiel 3

3 g 9-Dehydroöstradiol-3-methyläther werden in 8,25 ml absolutem Tetrahydrofuran und 0,75 ml Anilin gelöst und zu 9 ml flüssigem Ammoniak hinzugefügt. Zur entstandenen Suspension werden unter Rühren 0,48 g Natrium zugesetzt. Die tiefblaue Reaktionslösung wird 1 Stunde gerührt und anschließend durch Zugabe von 250 mg Ammoniumchlorid entfärbt. Nach Abdampfen des Ammoniaks wird das Tetrahydrofuran weitestgehend abdestilliert, 3 ml Dimethylformamid zugesetzt und 7 ml in Salzsäure hinzugefügt. Der abgeschiedene Östradiol-3-methyläther wird abgesaugt, mit in Salzsäure und Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 2,5 g Östradiol-3-methyläther vom Fp. 117–120°C.

Beispiel 4

3g ent-9-Dehydroöstradiol-3-methyläther wird in 10ml absolutem Tetrahydrofuran und 0,75ml Anilin gelöst und zu 9ml flüssigem Ammoniak gegeben. Die entstandene Suspension wird mit 0,48g Natrium versetzt und wie unter Beispiel 3 behandelt. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter Beispiel 3 beschrieben und ergibt 2,6g ent-Östradiol-3-methyläther vom Fp. 117–121°C.
