



⑪

618 979

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑯ Gesuchsnummer: 2901/76

⑬ Inhaber:
F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,
Basel

⑭ Anmeldungsdatum: 09.03.1976

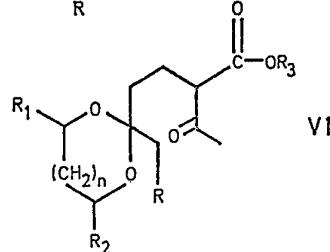
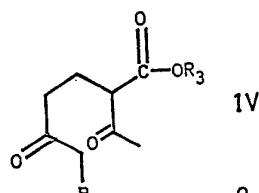
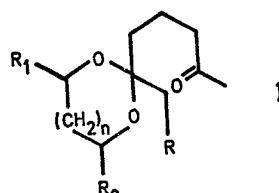
⑮ Priorität(en): 20.03.1975 US 560062

⑯ Patent erteilt: 29.08.1980

⑰ Erfinder:
Urs Oskar Hengartner, Montclair/NJ (US)
Pius Anton Wehrli, North Caldwell/NJ (US)

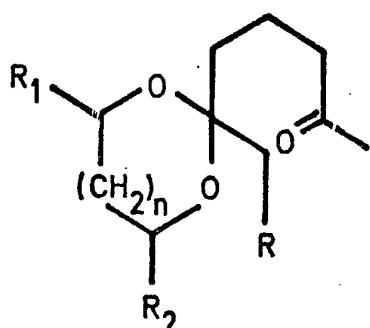
⑲ Verfahren zur Herstellung von 6,6-Alkylendioxyalkan-2-onen.

⑳ 6,6-Alkylendioxy-alkan-2-one der Formel I, worin R, R₁, R₂ und n die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, erhält man durch Addition von entsprechenden Alkylvinylketonen an Acetessigsäureniederalkylester bei 0-30°C in Niederalkanolen in Gegenwart von Alkaliniederalkoxyden zu Zwischenverbindungen der Formel IV, welche mit entsprechenden Alkylenglykolen in inerten organischen Lösungsmitteln in Gegenwart starker Säuren bei 0-30°C zu Verbindungen der Formel VI katalysiert werden. Letztere Verbindungen werden mit wässrigen Alkalihydroxydlösungen behandelt, und die erhaltenen wässrigen Lösungen der Alkalialze werden entweder erwärmt oder mit Säuren behandelt und erwärmt, wobei unter Decarboxylierung die Verbindungen der Formel I erhalten werden. Die Verfahrensprodukte sind bekannte Zwischenprodukte bei Steroidsynthesen.



PATENTANSPRÜCHE

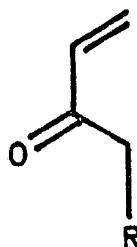
1. Verfahren zur Herstellung von 6,6-Alkylendioxyalkan-2-onen der Formel



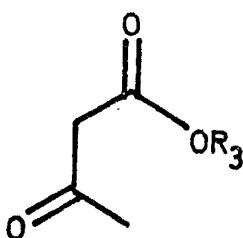
worin R, R₁ und R₂ Wasserstoff oder niedrige Alkyl und n 0, 1 oder 2 darstellen,

dadurch gekennzeichnet, dass man

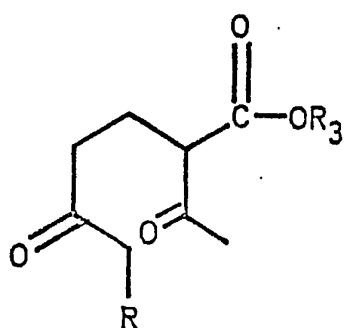
a) ein Alkylvinylketon der Formel



worin R die obige Bedeutung hat,
mit einem Acetessigsäurealkylester der Formel

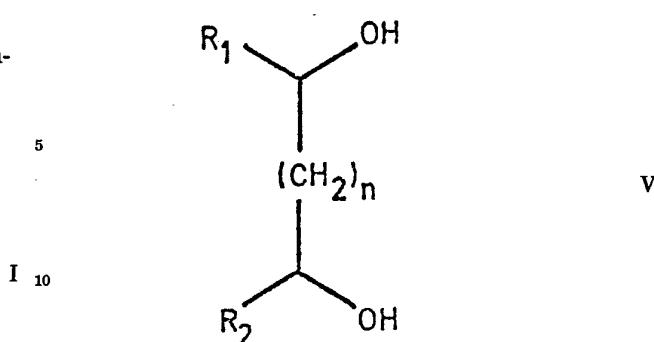


worin R₃ niedrige Alkyl ist,
bei 0 bis 30°C in einem niedrigen Alkanol in Gegenwart eines
Alkali-niedrige-alkoxyds zu einem delta-Ketoester der Formel

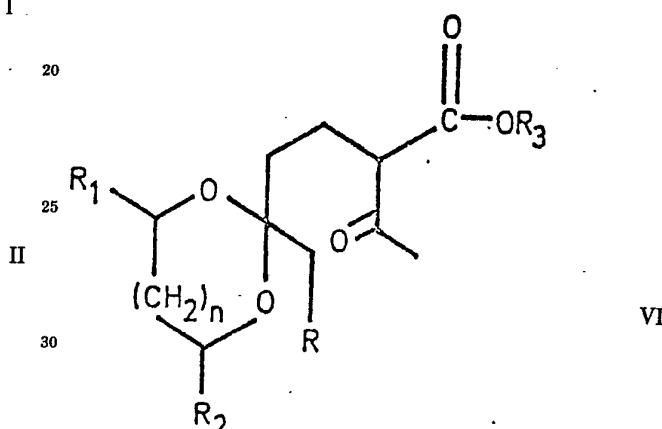


worin R und R₃ die obige Bedeutung haben,
umsetzt,

b) den delta-Ketoester mit einem Alkylenglykol der Formel



worin n, R₁ und R₂ obige Bedeutung haben,
in einem inerten organischen Lösungsmittel in Gegenwart
einer starken Säure bei 0 bis 30°C zu einem 3-Alkoxykarbo-
nyl-6,6-alkylendioxyalkan-2-on der Formel



worin R, R₁, R₂, R₃ und n die obige Bedeutung haben,
umsetzt,

c) das 3-Alkoxykarbonyl-6,6-alkylendioxyalkan-2-on mit
einer wässrigen Alkalihydroxydlösung behandelt, wobei eine
wässrige Lösung des Alkalialzes der entsprechenden β-Keto-
säure erhalten wird, und

d) die in Stufe c) erhaltene wässrige Lösung erwärmt oder
mit Säure behandelt und erwärmt, wobei unter Decarboxylierung
die Verbindung der Formel I erhalten wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass R, R₁ und R₂ Wasserstoff sind, und n 0 ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass das Alkali-niedrige-alkoxyd Natriumäthoxyd und das niedrige
Alkanol Äthanol ist.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass die starke Säure Schwefelsäure ist.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass das inerte organische Lösungsmittel Benzol ist.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass das Alkalihydroxyd Natriumhydroxyd ist.

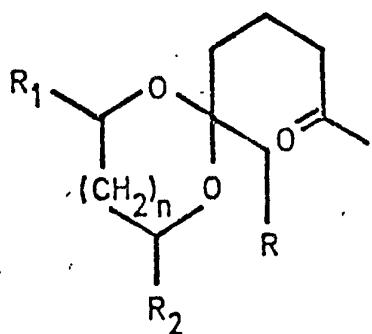
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass die in Stufe d) verwendete Säure Trockeneis ist.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass das Verfahren ohne Isolierung der Zwischenprodukte als
Eintopfverfahren durchgeführt wird.

60

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur
Herstellung von 6,6-Alkylendioxyalkan-2-onen der Formel

65

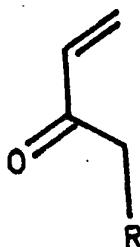


worin R, R₁ und R₂ Wasserstoff oder niedrer-Alkyl und n 0, 1 oder 2 bedeuten.

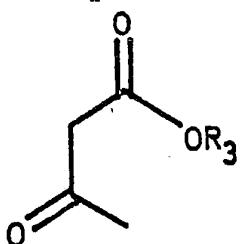
6,6-Alkyldioxyalkan-2-one konnten bisher nach dem in der US-Patentschrift 3 767 677 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Das erfindungsgemäss Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man

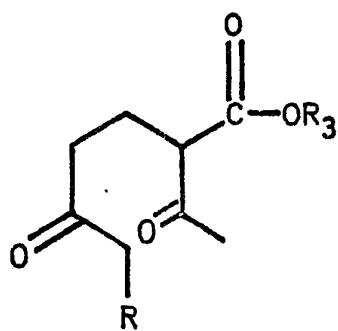
a) ein Alkylvinylketon der Formel



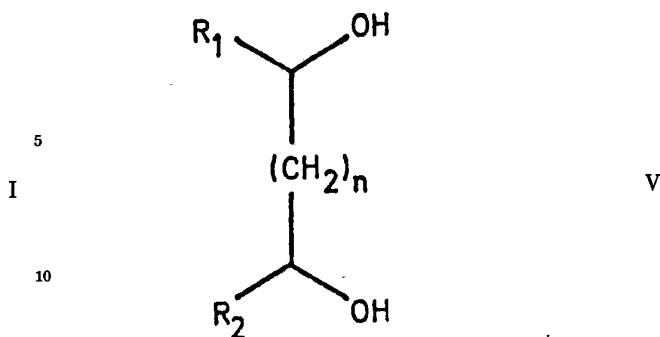
worin R die obige Bedeutung hat,
mit einem Acetessigsäurealkylester der Formel



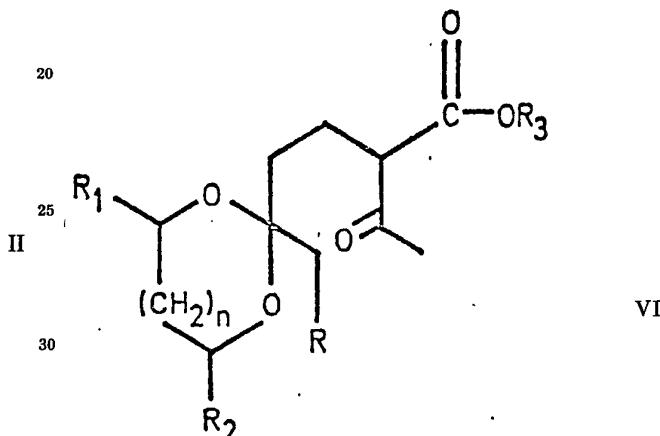
worin R₃ niedrer-Alkyl ist,
bei 0 bis 30°C in einem niederen Alkanol in Gegenwart eines
Alkali-nieder-alkoxyds zu einem delta-Ketoester der Formel



worin R und R₃ die obige Bedeutung haben,
umsetzt,
b) den delta-Ketoester mit einem Alkylenglykol der Formel



worin n, R₁ und R₂ obige Bedeutung haben,
in einem inerten organischen Lösungsmittel in Gegenwart
einer starken Säure bei 0 bis 30°C zu einem 3-Alkoxykarbo-
nyl-6,6-alkyldioxyalkan-2-on der Formel



worin R, R₁, R₂, R₃ und n die obige Bedeutung haben,
umsetzt,

c) das 3-Alkoxykarbonyl-6,6-alkyldioxyalkan-2-on mit
einer wässrigen Alkalihydroxydlösung behandelt, wobei eine
III 40 wässrige Lösung des Alkalialzes der entsprechenden β-Keto-
säure erhalten wird, und

d) die in Stufe c) erhaltene wässrige Lösung erwärmt oder
mit Säure behandelt und erwärmt, wobei unter Decarboxylie-
rung die Verbindung der Formel I erhalten wird.

45 Der hier verwendete Ausdruck «Alkyl» bezeichnet eine ge-
radkettige oder verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffgruppe
wie Methyl, Äthyl, Isopropyl, tert.-Butyl, Hexyl oder Isooc-
tyl. Der Ausdruck «nieder» bezieht sich auf eine Kohlenstoff-
anzahl von 1 bis 8.

50 Die im erfindungsgemässen Verfahren auftretenden Ver-
bindungen, welche kein Symmetrieelement besitzen existieren
als optische Antipoden und als Razemate. Das erfindungsge-
mäss Verfahren umfasst die Herstellung der optisch aktiven
Isomeren und Razemate und die hier angegebenen Formeln
55 sind in diesem Sinne zu verstehen.

Im ersten Schritt des erfindungsgemässen Verfahrens wird
ein Alkylvinylketon der Formel II mit einem Acetessigsäure-
alkylester der Formel III zu einem delta-Ketoester der Formel
60 IV umgesetzt. Die Kondensation wird in einem niederen Al-
kanol wie Methanol, Äthanol oder tert.-Butanol, das eine kata-
lytische Menge des entsprechenden Alkali-nieder-alkoxyds,
wie Natrium- oder Kaliummethoxyd, -äthoxyd oder -tert.-
butoxyd enthält, bei 0 bis 30°C durchgeführt. Vorzugsweise
verwendet man eine Lösung von 2% Natriumäthoxyd in abso-
65 lutem Äthanol und arbeitet bei 20 bis 25°C. Die relativen mo-
laren Mengen des Alkylvinylketons II und des Acetessigsäure-
alkylesters II sind nicht kritisch. Man verwendet jedoch vor-
zugsweise äquimolare Mengen der Reaktionspartner, um mög-

liche Reinigungsprobleme in den nachfolgenden Schritten zu vermeiden.

Im nächsten Schritt wird der delta-Ketoester der Formel IV durch Behandlung mit einem Alkylenglykol der Formel V in einem geeigneten inerten organischen Lösungsmittel, das eine starke Säure enthält, bei 0 bis 30°C selektiv katalysiert, wobei ein 3-Alkoxy carbonyl-6,6-alkyldioxyalkan-2-on der Formel VI erhalten wird. Geeignete inerte organische Lösungsmittel sind beispielsweise aromatische Lösungsmittel wie Benzol, Toluol oder Xylol. Benzol ist das bevorzugte Lösungsmittel.

Starke Säuren, die bei der Katalyse verwendet werden können sind Schwefelsäure und aromatische Sulfonsäurederivate wie Methansulfosäure, Benzolsulfosäure oder p-Toluolsulfosäure. Schwefelsäure ist bevorzugt.

Die Reaktionstemperatur ist im Bereich von 0 bis 30°C nicht kritisch, jedoch sollten Temperaturen über 30°C bei der Katalyse vermieden werden, um eine unerwünschte Bildung von Diketal zu vermeiden. Vorzugsweise arbeitet man bei 0°C.

Die letzten Stufen des erfindungsgemäßen Verfahrens bestehen in der alkalischen Hydrolyse der Alkoxy carbonylgruppe der Verbindung der Formel VI (Stufe c) gefolgt von Decarboxylierung der erhaltenen instabilen β-Ketosäure bzw. ihres Alkalialzes (Stufe d). In Stufe c) wird die Verbindung der Formel VI mit einer wässrigen Alkalihydroxydlösung wie Natrium- oder Kaliumhydroxyd behandelt, wobei das Alkalimetallsalz der entsprechenden β-Ketosäure erhalten wird. Dieses wird gemäß einer Ausführungsform in Stufe d) mit einer geeigneten Säure in einem inertnen Lösungsmittel behandelt und erwärmt, z.B. 30 Minuten bis 1 Stunde auf 50 bis 100°C, um die Decarboxylierung zu vervollständigen.

Geeignete inerte Lösungsmittel für das Ansäuern der Alkalimetallsalze in Stufe d) sind Wasser, niedere Alkanole und Gemische davon. Wasser ist das bevorzugte Lösungsmittel.

Geeignete Säuren für das Ansäuern des Alkalialzes in Stufe d) sind schwache organische aliphatische und aromatische Säuren, wie Kohlensäure, Essigsäure, Propionsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Benzoësäure oder Phthalsäure und schwache anorganische Säuren wie phosphorige Säure, schweflige Säure und Borsäure. Kohlensäure ist bevorzugt. Die zur Vervollständigung der Decarboxylierung erforderliche Temperatur ist nicht kritisch, sie beträgt zweckmäßig 50 bis 100°C und wird am bequemsten mit einem Wasserbad erreicht. Andererseits ist die Decarboxylierungszeit kritisch. Sie beträgt vorzugsweise etwa 1 Stunde. Die Ausbeute an 6,6-Alkyldioxyalkan-2-one der Formel I nimmt mit langerer Reaktionszeit rasch ab.

Obgleich das Ansäuern des in Stufe c) erhaltenen Alkalialzes die Carboxylierung fördert, ist es nicht unbedingt erforderlich. Das Erwärmen der wässrigen Lösung des Salzes im oben erwähnten Temperaturbereich führt auch zu einer Decarboxylierung unter Bildung des Monoketals der Formel I. Wie im Falle des Ansäuers ist auch bei der Decarboxylierung die Zeit von kritischer Bedeutung. Decarboxylierungszeiten von mehr als 1 Stunde führen zu verminderten Ausbeuten und sind zu vermeiden.

Obgleich das erfindungsgemäße Verfahren, wie oben ausgeführt und nachstehend beschrieben, stufenweise ausgeführt werden kann, wird es bei der Durchführung im kommerziellen Massstab vorteilhaft ohne Isolierung der als Zwischenprodukte auftretenden delta-Ketoester und 3-Alkoxy carbonyl-6,6-alkyldioxyalkan-2-one der Formel IV und V, d.h. als Eintopfverfahren ausgeführt.

Die 6,6-Alkyldioxyalkan-2-one der Formel I sind bekannte Verbindungen und als Zwischenprodukte in der Synthese von pharmakologisch wertvollen Steroiden (vgl. US-Patent 3 692 803) von Wert.

Die nachstehenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

70 g frisch destilliertes und durch eine Spur Hydrochinon stabilisiertes Methylvinylketon wurden tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 130 g Acetessigsäureäthylester und einer aus 10 ml abs. Äthanol, 0,5 g Natrium hergestellten Natriumäthoxydlösung bei 20 bis 25°C im Verlauf von 30 Minuten gegeben. Nachdem 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde das Reaktionsgemisch im Eisbad gekühlt und mit 800 ml Benzol, 100 g Äthylenglykol und 15 ml konz. Schwefelsäure (96-98%) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Eisbad über Nacht gerührt. Die Phasen wurden dann getrennt und die untere Phase mit Benzol extrahiert. Der benzolische Extrakt wurde mit der Benzol-Oberphase vereinigt und mit einer Lösung von 42 g Natriumhydroxyd in 150 ml Wasser versetzt. Das Zweiphasensystem wurde 2 Stunden kräftig bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden die Phasen getrennt und eine frische Natriumhydroxydlösung (20 g) zu der Benzolschicht gegeben. Das System wurde weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Nach Trennung der Phasen wurden 80 g fein zerstoßenes Trockeneis zu der wässrigen Phase gegeben und die Lösung auf dem Dampfbad 1 Stunde unter Röhren erwärmt. Das Gemisch wurde dann auf 25 Zimmertemperatur abkühlen gelassen, mit 100 g Natriumchlorid versetzt und dreimal mit 300 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Destillation des zurückbleibenden Öls lieferten 106 g (61%) 5-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2-pantanone als farbloses Öl vom Siedepunkt 73-78°C/0,15 Torr.

Das Produkt zeigte gemäß gaschromatographischer Analyse eine Reinheit von 98%.

Beispiel 2

11,4 g Äthylvinylketon wurden tropfenweise im Verlauf von 75 Minuten zu einer Lösung von 17,6 g Acetessigsäureäthylester und 1,35 ml 20%igem Natriumäthoxyd in Äthanol bei 20°C gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 120 ml Benzol, 120 g Äthylenglykol und 2,25 ml konz. Schwefelsäure nacheinander zu dem Reaktionsgemisch gegeben, das durch äußere Kühlung auf 0°C gehalten wurde. Das Gemisch wurde über Nacht bei 0°C gerührt, danach wurden die Schichten getrennt und die Glykolschicht mit 45 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzolschichten wurden mit 310 ml 2,6%iger wässriger Natronlauge über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden die Schichten getrennt, die wässrigen Phasen mit 12 g Trockeneis versetzt und danach 1 Stunde auf 85°C erwärmt. Die Lösung wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 15 g Natriumchlorid versetzt und mit dreimal 150 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten benzolischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Destillation des Rückstandes lieferte 12,7 g (50%) 5-(2-Äthyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2-pantanone als farbloses Öl vom Siedepunkt 63-65°C/0,15 Torr.

Beispiel 3

7 g Methylvinylketon wurden tropfenweise im Verlauf von 1 Stunde zu einem Gemisch von 13 g Acetessigsäureäthylester und 1 ml 20%igem Natriumäthoxyd in Äthanol bei 20°C gegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 30 Minuten gerührt und sodann nacheinander mit 80 ml Benzol auf 99 g Propylenglykol versetzt. Das Zweiphasensystem wurde auf 0°C gekühlt und mit 1,5 ml Schwefelsäure versetzt. Danach wurde die Lösung bei 0°C 2 Stunden gerührt. Danach wurden die Phasen getrennt und die Glykolphase mit Benzol extra-

hiert. Die vereinigten benzolischen Extrakte wurden mit 200 ml 2%iger wässriger Natronlauge versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden die Schichten getrennt und weitere 100 ml 2%iger wässriger Natronlauge wurden zu der Benzolschicht gegeben. Das Zweiphasensystem wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und danach getrennt. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 9 g Trockeneis versetzt und danach 1 Stunde auf 85°C erwärmt.

Die Lösung wurde dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, mit 15 g Natriumchlorid versetzt und mit dreimal mit 100 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Durch Destillation des Rückstandes wurden 9,2 g (49%) 5-(2,4-Dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2-pentanon als farbloses Öl, Siedepunkt 57-61°C/0,15 Torr erhalten.