



DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTCHRIFT 136 502

Wirtschaftspatent

Patent gemäß § 6 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

Patentbibliothek
DDR / GDR

Int. Cl.³

(11) 136 502 (45) 25.02.81 3(51) C 07 J 1/00
(21) WP C 07 J / 205 309 (22) 11.05.78
(44)¹ 11.07.79

(71) siehe (72)

(72) Teichmüller, Gerhard; Barnikol-Oettler, Kurt, Dr.
Dipl.-Chem., DD

(73) siehe (72)

(74) VEB Jenapharm, Patentbüro, 6900 Jena, Otto-Schott-Straße 13

(54) Verfahren zur Herstellung von Estern

12 Seiten

¹⁾ Ausgabetag der Patentschrift für das gemäß § 5 Absatz 1 AndG zum PatG erteilte Patent

Titel der Erfindung

Verfahren zur Herstellung von Estern

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellten Verbindungen sind bekannte Arzneimittel, die in der Humanmedizin insbesondere zur Herstellung von Präparaten zur Fertilitätskontrolle verwendet werden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Nach den bisher in der Literatur beschriebenen Verfahren zur Herstellung von Estern, insbesondere Estern von tertiären Steroidalkoholen werden nach allgemein bekannten Methoden der organischen Chemie Steroidalkohole z. B. durch Reaktion mit

- Säureanhydriden in Gegenwart von Säuren als Katalysator
- Säureanhydriden oder Säurechloriden in Gegenwart von Basen wie z. B. Pyridin, Collidin und auch unter Zusatz von N,N-Dimethylaminopyridin
- Säureanhydrid/Säurechloridgemischen
- Säureanhydrid/Säuregemischen
- Säureanhydrid in Gegenwart von Jod als Katalysator
- Säureanhydrid in Gegenwart von Calciumhydrid zu den entsprechenden Steroidestern umgesetzt, dabei werden allgemein Temperaturen von 0 °C bis zum Siedepunkt der Reak-

tionsgemische genannt, wobei jedoch vorwiegend bei den höheren Temperaturen gearbeitet werden muß und zum Teil die Reaktionen sogar unter Druck durchgeführt werden, um unter technischen Bedingungen ökonomisch vertretbare Ausbeuten zu erzielen. Diese Reaktionen werden zum Teil auch unter Zusatz von Lösungsmitteln wie z. B. Benzol, Essigester, Dimethylformamid u. a. durchgeführt, wobei man stets unter wasserfreien Bedingungen bzw. unter Feuchtigkeitsausschluß arbeitet oder das im Reaktionsgemisch enthaltene Wasser durch azeotrope Destillation entfernt, dabei sind bei der Darstellung tertiärer Ester zum Teil Reaktionszeiten von 4 bis 16 Stunden erforderlich.

So wird beispielsweise bei der Reaktion von 17 β -Äthyl-17 α -äthynyl-3-methoxy-gona-2,5(10)-dien-17 β -ol mit Acetanhydrid in Äthylacetat in Gegenwart von 70%iger Perchlorsäure bei Raumtemperatur das 17-Acetat (Norgestrelacetat) in einer Ausbeute von nur 40 % hergestellt (DT-OS 2545 987).

Auch durch die Anwendung basischer Zusätze wie Pyridin, Collidin im Reaktionsgemisch konnten die aufgezeigten Mängel nicht beseitigt werden, da durch die hier erforderlichen hohen Reaktionstemperaturen und langen Reaktionszeiten bis zu 16 Stunden in Bezug auf Bildung von Nebenprodukten keine wesentlich besseren Ergebnisse erzielt werden.

So wird beispielsweise bei der Reaktion von 17 β -Hydroxy-7 α ,18-dimethyl-17 α -äthynyl-4-östren-3-on mit Acetanhydrid in Gegenwart von Collidin durch 5-stündiges Erhitzen unter Rückfluß nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie die 17-Acetatverbindung mit einer Ausbeute von 75 % gewonnen (DT-OS 2150 534).

Die Darstellung von Estern der Norsteroiden, wie z. B. von Estern der 19-Nortestosteronderivate wie Noräthisteron und 18-Methylnoräthisteron nach den bekannten Veresterungsmethoden verläuft jedoch nicht so einfach und einheitlich, wie die einiger anderer bekannter Steroidverbindungen. So führt die Veresterung tertiärer Hydroxylgruppen von Norsteroiden nach den bekannten Verfahren sowohl im sauren als auch im basischen Reaktionsmedium durch die leichte Enolisierbar-

keit des 3-Keto- Δ^4 -Systems stets zu den Enoldiestern bzw. zu Reaktionsgemischen, die den gewünschten Ester neben dem Enoldiester enthalten, wobei außerdem durch die allgemein erforderlichen hohen Temperaturen und langen Reaktionszeiten größere Mengen an Nebenprodukten, insbesondere unerwünschte aromatisierte Produkte erhalten werden. Nach der Isolierung des Enoldiesters kann der gewünschte Norsteroidester erst durch Enolesterspaltung in einer zusätzlichen Reaktionsstufe durch selektive saure oder alkalische Hydrolyse erhalten werden. Damit ist ein hoher Aufwand an technischen Mitteln und Arbeitszeit erforderlich, wobei außerdem erhebliche Mengen Nebenprodukte gebildet werden, die zu Ausbeuteverlusten beitragen.

So wird beispielsweise bei der Reaktion von 13 β -Äthyl-17 α -äthynyl-17 β -hydroxy-gon-4-en-3-on durch Umsatz mit Acetanhydrid und Acetylchlorid durch 1/2-stündiges Erhitzen unter Rückfluß in Pyridin die 3-Enol-17 β -diacetatverbindung erhalten (DT-OS 1493 107).

In einer anderen Reaktion wird beispielsweise aus D-13 β -Äthyl-17 α -äthynyl-gon-4-en-17 β -ol-3-on (Norgestrel) durch Umsatz mit Acetanhydrid und Acetylchlorid durch 3-stündiges Erhitzen unter Rückfluß in Pyridin das 3,17-Diacetoxy-13 β -äthyl-17 α -äthynyl-gona-3,5(10)-dien gebildet, das nach Isolierung in einer 2. Reaktionsstufe durch partielle alkalische Verseifung zum 17 β -Acetoxy-13 β -äthyl-17 α -äthynyl-gon-4-en-3-on umgewandelt werden muß (DT-OS 2633 210).

Die Anwendung von Schutzgruppierungen für das 3-Keto Δ^4 -System der Norsterioide zur Verhinderung der Enoldiesterbildung führte zu keiner Verbesserung der Verfahren, da durch die hierfür zusätzlich erforderlichen Reaktionsstufen keine Verbesserung der Ökonomie des Gesamtverfahrens erzielt werden konnte.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein neues Verfahren zu entwickeln, nach dem Alkohole, insbesondere Steroidalkohole der 19-Norsterioide, die auch andere funktionelle Gruppen wie z. B.

das 3-Keto- Δ^4 -System enthalten, ohne Anwendung von Schutzgruppierungen in einem technisch einfach durchzuführenden Verfahren direkt zu den entsprechenden tertiären Stercoidestern umgesetzt werden können.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, nach Reaktionsbedingungen zu suchen, die den gemäß Angaben des Standes der Technik erforderlichen hohen technischen Aufwand vermindert und eine Steigerung der Ausbeute ergibt.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß Gemische von Alkoholen, insbesondere tertiären Steroidalkoholen und Carbonsäurederivaten wie Carbonsäureanhydriden, Carbonsäureanhydridchlorid-Gemischen unter gesteuertem Zusatz von 0,05 bis 0,5 Mol Wasser/Mol Carbonsäurederivat in Gegenwart von Katalysatorsäuren wie anorganischen Katalysatorsäuren, vorzugsweise Halogenwasserstoffsäuren und Schwefelsäure oder organischen Katalysatorsäuren wie Sulfonsäuren, insbesondere p-Toluolsulfonsäure bei Temperaturen von 50 °C bis 160 °C, vorzugsweise bei 80 °C bis 135 °C in einem Zeitbereich von 1 Minute bis 2 Stunden umgesetzt werden, wobei Steroidalkohole, die das 3-Keto- Δ^4 -System enthalten, zu den entsprechenden Enoldiestern oder Gemischen von Estern und Enoldiestern umgewandelt und diese ohne Zwischenisolierung im gleichen Reaktionsgemisch nach weiterer Wasserzugabe von 0,5 bis 1,5 Mol Wasser/Mol Carbonsäurederivat bei 50 °C bis 100 °C in die gewünschten einheitlichen Veresterungsprodukte überführt werden.

Dieses Ergebnis war überraschend und nicht vorauszusehen, da die bisher in der allgemeinen Literatur beschriebenen Verfahren unter Ausschluß von Wasser bzw. von Feuchtigkeit durchgeführt werden.

So wird außerdem im Organikum (VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1962) S. 383 ausgeführt, daß die Hydrolyse von Säureanhydriden und Säurechloriden außer bei der Darstellung von Persäuren wenig praktische Bedeutung erlangt hat.

In einer besonderen Ausführungsform werden kleine Mengen acylierbarer Verbindungen nach dem erfindungsgemäßen Verfahren in einer Kurzzeitreaktion von maximal 0,5 bis 2 Minuten vollständig zu den gewünschten Estern umgesetzt, wenn man das Reaktionsgemisch auf Temperaturen $> 55^{\circ}\text{C}$ erhitzt und den Zusatz von 0,3 Mol Wasser/Mol Essigsäureanhydrid auf einmal vornimmt. Unter solchen Bedingungen beobachtet man einen nahezu explosionsartigen Reaktionsverlauf, der von einem starken Temperaturanstieg begleitet ist. Dieser außerordentlich schnelle Reaktionsablauf und Temperaturanstieg wird durch die gezielte Zersetzung des Carbonsäureanhydrids ausgelöst, die hierbei auftretenden Spaltprodukte bewirken die Acylierung.

Für die technische Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es aus sicherheitstechnischen Gründen jedoch erforderlich, bei der Umsetzung größerer Mengen acylierbarer Verbindungen pro Ansatz die Reaktion so zu steuern, daß die Umsetzungen in einem Zeitraum von 10 Minuten bis maximal 1 Stunde erfolgen, wobei Voraussetzungen gegeben sein müssen, die gegebenenfalls stark exotherm ablaufende Reaktion durch die gesteuerte Wasserzugabe zum Reaktionsgemisch oder ausreichende Außenkühlung im erforderlichen Temperaturbereich zu halten.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren können Alkohole, insbesondere schwer acylierbare Alkohole zu den entsprechenden Estern umgesetzt werden.

Steroidalkohole, insbesondere tertiäre Steroidalkohole, die keine anderen acylierbaren funktionellen Gruppen enthalten, werden in einem Reaktionsschritt zu den entsprechenden Estern umgesetzt.

Bei der besonderen Ausführungsform, die die Veresterung von Steroidalkoholen, mit einem 3-Keto- Δ^4 -System beinhaltet, ist zu beachten, daß das primär gebildete Gemisch von Ester und Enoldiester bei Temperaturen von $> 50^{\circ}\text{C}$ bis 100°C zur vollständigen Zersetzung des Carbonsäurederivates zusätzlich mit soviel Wasser versetzt wird, bis eine etwa 50 bis 98%ige Carbonsäurelösung vorliegt. Anschließend wird das Reaktionsge-

misch kurze Zeit im angegebenen Temperaturbereich gehalten. Unter diesen Bedingungen wird der im Gemisch vorliegende Enol-diester vollständig zum einheitlichen Veresterungsprodukt umgesetzt. Die Isolierung des gewünschten Esters erfolgt dann durch Fällung oder Extraktion mit Lösungsmitteln.

In einer weiteren Ausführungsform werden die Reaktionsschritte Veresterung bzw. Veresterung und Enolesterspaltung unter den genannten Bedingungen in getrennten Reaktionszonen auch in kontinuierlicher Verfahrensweise durchgeführt.

Allgemein kann die Veresterungsreaktion auch unter Zusatz von Lösungsmitteln ohne besondere zusätzliche Maßnahmen durchgeführt werden.

Die Erfindung soll durch die nachstehend angeführten Ausführungsbeispiele näher erläutert werden:

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Noräthisteronacetat

17 α -Äthinyl-17 β -acetoxy-19-norandrost-4-en-3-on

25 g Noräthisteron werden in 100 ml Acetanhydrid gegeben und auf $105 \pm 2^\circ\text{C}$ erwärmt. Zu diesem Gemisch gibt man unter Rühren 1,25 ml HCl konz. und dann 3 ml Wasser zu und wartet das Anspringen der Reaktion ab. Nach einem Temperaturanstieg von 2 bis 3°C gibt man weitere 35 ml Wasser innerhalb 15 Minuten so zu, daß die Reaktionstemperatur bei 106 bis 112°C gehalten wird.

Anschließend kühlt man auf 60°C ab und gibt 63 ml Wasser zu und hält dabei die Temperatur des Reaktionsgemisches bei 60 bis 70°C . Dann wird weiter abgekühlt, mit 250 ml Wasser versetzt und dieses Gemisch zur Fällung in 3 l Wasser gegeben. Man saugt ab, wäscht säurefrei und trocknet.

Ausbeute: 27,7 g = 96,5 % d. Th.

Durch Umkristallisation aus Methanol erhält man ein Produkt mit Fp.: 162 bis 165°C , $[\alpha]_D^{25} -35^\circ$ (c = 1, Dioxan)

Beispiel 2

17 α -Äthinyl-18-methyl-17 β -acetoxy-19-norandrost-4-en-3-on
20 g Norgestrel werden in 500 ml Acetanhydrid gegeben und
das Gemisch auf eine Temperatur von 110 °C eingestellt.
Nach Zugabe von 1,5 ml HCl werden 5 ml Wasser zugesetzt und
das Anspringen der Reaktion abgewartet. Danach gibt man
15 ml Wasser zu, läßt 30 Minuten bei 110 bis 115 °C rühren,
setzt nochmals 15 ml Wasser zu und läßt weitere 20 Minuten
rühren und kühlt dann auf 65 °C ab.

Weitere Aufarbeitung wie in Beispiel 1 beschrieben.

Ausbeute: 85 % d. Th., Fp.: 160 bis 163 °C.

Beispiel 3

17 α -Äthinyl-17 β -acetoxy-19-norandrost-4-en-3-on
30 g Noräthisteron werden in 120 ml Acetanhydrid gegeben
und auf 105 °C erwärmt. Man setzt nacheinander 0,5 ml Salz-
säure und 0,9 ml Wasser zu und wartet den Temperaturanstieg
ab. Anschließend gibt man 2 ml Wasser zu und hält das Ge-
misch bis zu 45 Minuten bei 106 bis 112 °C, kühlt dann ab,
zersetzt das restliche Acetanhydrid bei 65 bis 75 °C, ver-
dünnt weiter mit Wasser und extrahiert mit Chloroform.

Die Chloroformlösungen werden vereinigt, mit Wasser säure-
frei gewaschen und zur Trockne eingeengt. Der Rückstand
wird aus Methanol zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 1. Fraktion 84 bis 87 %

2. Fraktion 8 bis 12 %

Nach den in Beispiel 1 bis 3 beschriebenen Reaktionsbedin-
gungen erhält man analog 17 α -Äthinyl-17 β -acetoxy-androst-
4-en-3-on

Fp.: 157 bis 160 °C.

17 α -Äthinyl-17 β -acetoxy-19-nor-4,9-östradien-3-on, 17 α -
Äthinyl -

17 β -acetoxy-19-nor-4,9,11-östra-trien-3-on

17 α -Methyl-17 β -acetoxy-androst-4-en-3-on, Fp.: 172 bis
176 °C

17 β -Acetoxy-androst-4-en-3-on, Fp.: 140 bis 142 °C

17 β -Acetoxy-19-nor-androst-4-en-3-on, Fp.: 90 bis 92 °C

Beispiel 4

17 α -Äthiny1-17 β -propionyloxy-19-nor-androst-4-en-3-on

5 g Noräthisteron werden in 160 ml Propionsäureanhydrid auf 115 °C erhitzt und nacheinander mit 0,5 ml HCl und 1 ml Wasser versetzt. Nach dem Temperaturanstieg gibt man weitere 10 ml Wasser zu und hält bis zu 1 Stunde bei 110 bis 115 °C. Anschließend kühlt man auf 75 °C ab und gibt unter Kühlung weiter Wasser zu bis zur 90%igen Propionsäurelösung. Man rührt dann noch 30 Minuten, gibt in Wasser und extrahiert mit Chloroform. Die Chloroformlösungen werden nacheinander mit Wasser, Bicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und dann eingeeengt. Der Rückstand wird aus Aceton/Hexan zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 87 %, Fp.: 134 bis 136 °C

Analog Beispiel 4 werden

17 β -Propionyloxy-androst-4-en-3-on, Fp.: 119 bis 121 °C

17 β -Propionyloxy-19-nor-androst-4-en-3-on

hergestellt.

Beispiel 5

17 α -Äthiny1-17 β -acetoxy-19-nor-androst-4-en-3-on

1 g Noräthisteron wird mit 35 ml Ac₂O versetzt und auf eine Temperatur von 80 °C eingestellt. Man gibt 0,05 ml Salzsäure und dann 5 ml Wasser zu, ohne das Reaktionsgemisch zu kühlen. Es erfolgt ein sehr starker Temperaturanstieg. Nach 2 Minuten kühlt man ab, zersetzt das restliche Acetanhydrid und isoliert das Noräthisteronacetat wie im Beispiel 3 beschrieben.

Beispiel 6

50 ml Butanol werden mit Acetanhydrid vermischt und auf 100 °C eingestellt. Man gibt 1 ml Salzsäure und dann 5 ml Wasser zu und läßt bis zu 45 Minuten bei 105 bis 106 °C rühren. Dann gibt man vorsichtig weitere 25 ml Wasser zu, kühlt dann auf 65 °C ab, zersetzt das Acetanhydrid vollständig, gibt in 500 ml Wasser und trennt das Butylacetat ab. Ausbeute: 45 ml, Kp.: 96 bis 98 °C.

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Estern, insbesondere Steroidestern durch Umsetzung von entsprechenden Alkoholen mit Carbonsäurederivaten in Anwesenheit von Katalysatoren und Lösungsmitteln, dadurch gekennzeichnet, daß Gemische von Alkoholen, insbesondere tertiären Steroidalkoholen und Carbonsäurederivaten wie Carbonsäureanhydriden, Carbonsäureanhydrid-chlorid-Gemischen unter gesteuertem Zusatz von 0,05 bis 0,5 Mol Wasser/Mol Carbonsäurederivat in Gegenwart von Katalysatorsäuren wie anorganischen Katalysatorsäuren, vorzugsweise Halogenwasserstoffsäuren und Schwefelsäure oder organischen Katalysatorsäuren wie Sulfonsäuren, insbesondere p-Toluolsulfonsäure bei Temperaturen von 50 °C bis 160 °C, vorzugsweise bei 80 °C bis 135 °C in einem Zeitbereich von 1 Minute bis zu 2 Stunden umgesetzt werden, wobei Steroidalkohole, die das 3-Keto- Δ^4 -System enthalten, zu den entsprechenden Enoldiestern oder Gemischen von Estern und Enoldiestern umgewandelt und diese ohne Zwischenisolierung im gleichen Reaktionsgemisch nach weiterer gezielter Wasserzugabe von 0,5 bis 1,5 Mol Wasser/Mol Carbonsäurederivat bei 50 °C bis 100 °C in die gewünschten einheitlichen Veresterungsprodukte überführt werden.
2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß in einer kontinuierlichen Verfahrensweise die Reaktions-

schrittweise Veresterung bzw. Veresterung und Enolesterspaltung unter den genannten Bedingungen in getrennten Reaktionszonen durchgeführt werden.