



(12) Ausschließungspatent

(11) **DD 251 356 B3**

Teilweise bestätigt gemäß § 18
Absatz 1 Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983

5(51) C 07 J 1/00

in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

DEUTSCHES PATENTAMT

(21) DD C 07 J / 290 057 4

(22) 08. 05. 86

(45) 01. 04. 93

(31) P3517466.8

(32) 10. 05. 85

(44) 11. 11. 87

(33) DE

(72) Hofmeister, Helmut, Dr., W - 1000 Berlin 28, DE; Laurent, Henry, Dr., W - 1000 Berlin 28, DE;

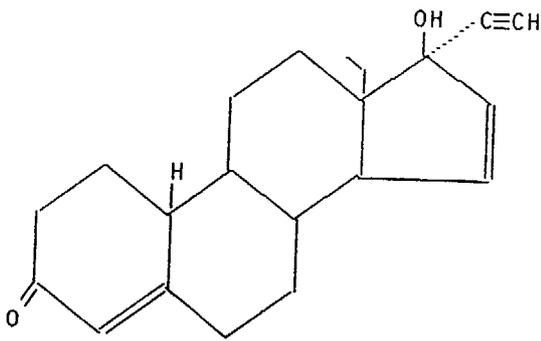
Lorenz, Hans-Peter, Dr., W - 1000 Berlin 51, DE; Wiechert, Rudolf, Prof. Dr., W - 1000 Berlin 39, DE

(73) Schering AG, Müllerstr. 170/178, W - 1000 Berlin 65, DE

(54) **Verfahren zur Herstellung von 17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-18-methyl-4,15-estradien-3-on**

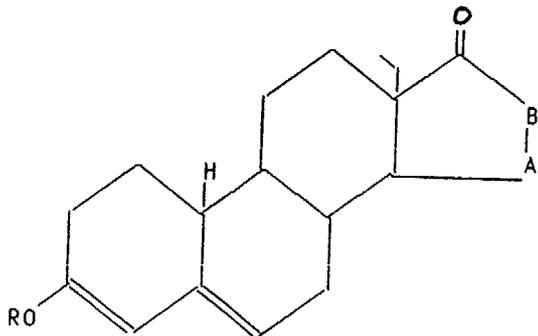
Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von 17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-18-methyl-4,15-estradien-3-on der Formel I



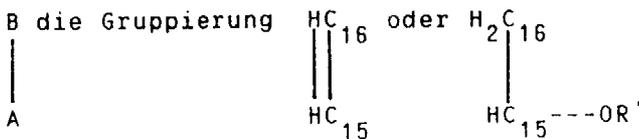
(I),

durch die Ethinylierung eines 17-Ketons der allgemeinen Formel II



(II),

worin



mit R' in der Bedeutung einer Acylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, darstellt, mit Lithiumacetylid unter gleichzeitiger Abspaltung von HOR' zur 15,16-Doppelbindung und anschließende, durch Säureeinwirkung erfolgende, Spaltung des 3-Dienolethers zum Keton, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein 17-Keton der allgemeinen Formel II eingesetzt wird, worin R für einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht.

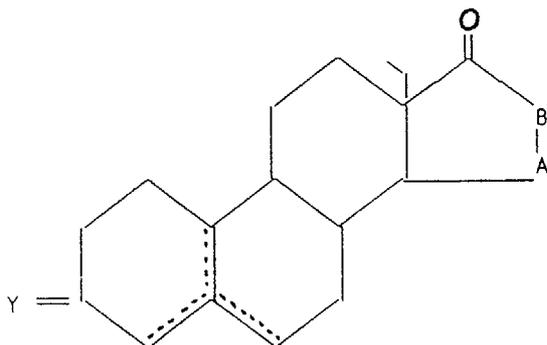
Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-18-methyl-4,15-estradien-3-on (Gestoden). Gestoden ist ein stark wirksames Gestagen, das zum Beispiel in Präparaten zur Kontrazeption verwendet werden kann.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind bereits mehrere Verfahren zur Herstellung von Gestoden bekannt. Die Herstellung erfolgt jeweils durch Ethinylierung eines 17-Ketons.

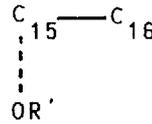
In der DE-PS 2546062 werden Ethinylierungen an 17-Ketonen folgender allgemeiner Formel III beschrieben:



(III),

worin

Y eine freie oder vorzugsweise als Ketal geschützte Ketogruppe und eine der $\text{C}_4, \text{C}_5, \text{C}_6$ Bindungen in 4,5-, 5,6- oder 5,10-Position eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung und die anderen je eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Einfachbindung und A-B eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung oder die Gruppierung



bedeuten, wobei R' ein Wasserstoffatom, eine Silyl-, Acyl-, Sulfonyl- oder Nitrogruppe darstellt.

Läßt man auf 18-Methyl-4,15-estradien-3,17-dion (Formel III: Y = O, A-B = CH=CH) Lithiumacetylid einwirken, so erhält man Gestoden in hoher Ausbeute von etwa 75%. Diese Methode ist aber nur bei Substanzmengen bis maximal 100 g anwendbar; die Ethinylierung versagt, wenn sie auf diesem Wege in technischem Maßstab durchgeführt werden soll. Darüber hinaus wurde festgestellt, daß 18-Methyl-4,15-estradien-3,17-dion beim Hautkontakt sensibilisierend sein kann, so daß beim Umgang mit 18-Methyl-4,15-estradien-3,17-dion Schutzmaßnahmen beachtet werden müssen.

Die Gestoden-Herstellung über die 3-Ketale (Formel III: Y = Ethylendioxy oder 2,2-Dimethyl-1,3-propylendioxy) hat den Nachteil, daß die 3-Ketale als Isomere in öligem Gemisch anfallen, die sich nur auf chromatographischem Weg reinigen lassen. In der DE-PS 2749 104 wird die Ethinylierung an 17-Ketonen beschrieben, bei denen die 3-Ketogruppe mit Ethandithiol-(1,2) geschützt ist (Formel III: Y = Ethylendioxy mit einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung in 4,5-Position). Ethandithiol stellt schon in kleinen Mengen wegen des unangenehmen Geruchs eine Umweltbelastung dar. Weiterhin hat die Thioketal-Schutzgruppe den Nachteil, daß sie sich nach der Ethinylierung nur mit einem großen Überschuß an Methyljodid, einem teuren Reagenz, abspalten läßt. Damit werden die Vorteile der Thioketale, die in der leichten Kristallisierbarkeit und fast quantitativen Umsetzbarkeit liegen, wieder aufgehoben.

Die Nachteile der bekannten Verfahren lassen es notwendig erscheinen, nach einem besseren Herstellungsverfahren für Gestoden zu suchen.

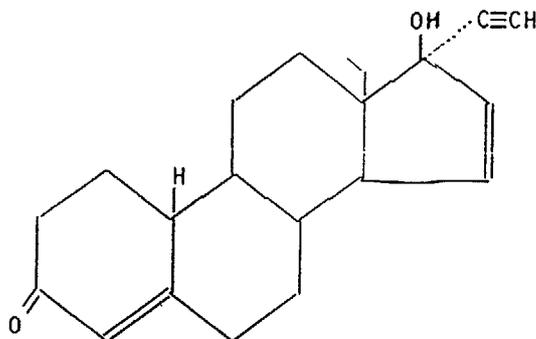
Ziel der Erfindung

Durch das erfindungsgemäße Verfahren wird das gewünschte Produkt auf einfache, wirtschaftliche und umweltfreundliche Weise in guter Ausbeute und hoher Reinheit hergestellt.

Darlegung des Wesens der Erfindung

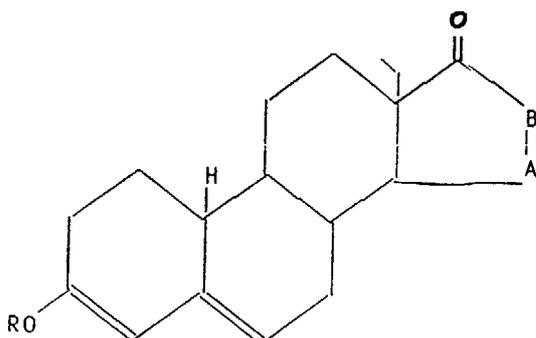
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von 17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-18-methyl-4,15-estradien-3-on aufzufinden.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von 17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-18-methyl-4,15-estradien-3-on der Formel I



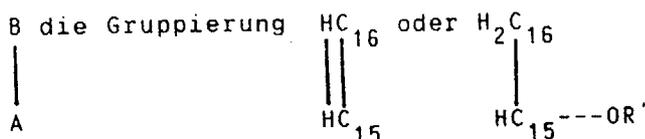
(I),

durch die Ethinylierung eines 17-Ketons der allgemeinen Formel II



(II),

worin



mit R' in der Bedeutung einer Acylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, darstellt, mit Lithiumacetylid unter gleichzeitiger Abspaltung von HOR' zur 15,16-Doppelbindung und anschließende, durch Säureeinwirkung erfolgende, Spaltung des 3-Dienolethers zum Keton, was sich dadurch auszeichnet, daß ein 17-Keton der allgemeinen Formel II eingesetzt wird, worin R für einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht.

Es wurde gefunden, daß die 17-Ketone der allgemeinen Formel II gut kristallisierende Verbindungen darstellen, die für die Herstellung von Gestoden besonders gut geeignet sind. Ethinylierung und Enoletherspaltung zum Gestoden können im Eintopfverfahren in hohen Ausbeuten durchgeführt werden.

In Formel II steht R für einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wobei der Methyl- und Ethylrest bevorzugt sind. Als Acylreste R' kommen die Reste organischer Carbonsäuren mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen in Frage, beispielsweise genannt seien der Acetyl-, Trifluoracetyl-, Trimethylacetyl-Propionyl-, Butyryl-, Heptanoyl- und Benzoylrest.

Die Ethinylierung des 17-Ketons der allgemeinen Formel II erfolgt mit Lithiumacetylid in an sich bekannter Weise. Lithiumacetylid kann auch in situ gebildet und mit dem 17-Keton der Formel II zur Reaktion gebracht werden. So kann man zum Beispiel auf das 17-Keton in einem geeigneten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran eine Lösung von Alkylolithium und Acetylen in Tetrahydrofuran und Hexan oder Tetrahydrofuran und Diethylether bei Temperaturen zwischen -70°C und Raumtemperatur einwirken lassen. Alkylolithium wird vorzugsweise als n-Butyllithium in 15%iger Lösung von Hexan oder als Methylolithium in etherischer Lösung eingesetzt.

Eine 17-Keton enthaltende Gruppe OR' wird unter der Ethinylierung als HOR' zur 15,16-Doppelbindung abgespalten. Die anschließende Spaltung der 3-Dienolethergruppe zur 3-Ketogruppe wird nach den dem Fachmann bekannten Methoden durchgeführt. Zur Dienoletherspaltung kommen beispielsweise Mineralsäuren, wie z. B. Perchlorsäure, Schwefelsäure oder Salzsäure, oder organische Säuren, wie z. B. Oxalsäure, in Betracht. Die Spaltung wird vorzugsweise in alkoholischer Lösung bei Temperaturen zwischen etwa 20 und 100°C durchgeführt.

Die 17-Ketone der allgemeinen Formel II werden aus dem in der DE-PS 2546062 beschriebenen 15 α -Hydroxy-18-methyl-4-estren-3,17-dion entweder durch Wasserabspaltung aus 15,16-Stellung und Überführung in den 3-Dienolether oder durch Acylierung der 15 α -Hydroxygruppe und Überführung in den 3-Dienolether hergestellt.

Die Wasserabspaltung zur 15,16-Doppelbindung erfolgt in an sich bekannter Weise mit Methansulfonylchlorid in Pyridin über das 15 α -Mesylat und weitere Behandlung des Mesylats mit Dimethylformamid und wasserfreiem Natriumacetat.

Für die Acylierung der 15 α -Hydroxygruppe, die in üblicher Weise abläuft, sei beispielsweise die Umsetzung mit einem entsprechenden Carbonsäureanhydrid oder -chlorid (R' = Acylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen) in Gegenwart eines tertiärenamins genannt. Als tertiäre Amine sind Pyridin und Dimethylaminopyridin bzw. Gemische aus Pyridin und Dimethylaminopyridin besonders geeignet.

Die partielle Überführung des 3-Ketons in den 3-Dienolether (R = Alkyl mit 1–3 Kohlenstoffatomen) gelingt mit Trialkylorthoformiat in Dioxan oder mit 2,2-Dialkoxypropan in Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder Dioxan in Gegenwart einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure oder Pyridiniumtosylat.

Die 3-Dienolether fallen in nahezu quantitativer Ausbeute als einheitliches Produkt an. Trotz ihrer leichten Spaltbarkeit sind die kristallinen Dienolether haltbar und lagerfähig. Sie sind daher für die weitere Umsetzung zu Gestoden (Ethinylierung und Enoletherspaltung) besonders gut geeignet.

Die Herstellung der 17-Ketone der allgemeinen Formel II wird anhand der folgenden Beispiele näher erläutert.

Vorschrift I

a) 18-Methyl-4,15-estradien-3,17-dion

Zu 250 g 15 α -Hydroxy-18-methyl-4-estren-3,17-dion in 704 ml Pyridin werden bei 0°C 77,5 ml Methansulfonylchlorid innerhalb 10 Minuten getropft. Nach 3,5 Std. gibt man 350 ml Dimethylformamid und 283 g wasserfreies Natriumacetat zu, läßt unter Argon 20 Std. bei Raumtemperatur rühren und gibt das Reaktionsgemisch in Eiswasser. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Zur Reinigung behandelt man das Rohprodukt (212 g) in 1500 ml Essigester und 0,4 ml Pyridin mit 21 g Aktiv-Kohle. Nach dem Einengen der Lösung auf 420 ml kristallisieren bei 0°C 188 g 18-Methyl-4,15-estradien-3,17-dion aus. Schmelzpunkt $156,9^\circ\text{C}$ (aus Aceton/Hexan).

b) 3-Methoxy-18-methyl-3,5,15-estratrien-17-on

20,0 g 18-Methyl-4,15-estradien-3,17-dion in 100 ml 1,4-Dioxan und 100 ml Trimethylorthoformiat werden unter Argon mit 800 mg p-Toluolsulfonsäure bei 50°C gerührt. Nach 2,5 Std. gibt man 10 ml Pyridin zu und destilliert die Lösung im Vakuum weitgehend ein. Der Rückstand wird in Essigester gelöst, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Chromatographieren des Rohproduktes mit 0–20% Essigester-Hexan erhält man 14,0 g 3-Methoxy-18-methyl-3,5,15-estratrien-17-on vom Schmelzpunkt $162,1^\circ\text{C}$ (aus Methanol).

Vorschrift II

a) 15 α -Acetoxy-18-methyl-4-estren-3,17-dion

Zu 100 g 15 α -Hydroxy-18-methyl-4-estren-3,17-dion in 350 ml Pyridin tropft man 200 ml Essigsäureanhydrid. Nach 1 Std. wird das Reaktionsgemisch in Eiswasser eingerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet. Es werden 100 g 15 α -Acetoxy-18-methyl-4-estren-3,17-dion erhalten. Eine aus Aceton/Hexan umkristallisierte Probe schmilzt bei 165°C .

b) 15 α -Acetoxy-3-methoxy-18-methyl-3,5-estradien-17-on

60,0g 15 α -Acetoxy-18-methyl-4-estren-3,17-dion in 500 ml DMF werden mit 500 ml 2,2-Dimethoxypropan, 20 ml Methanol und 6,0g Pyridiniumtosylat bei 110°C unter Argon gerührt. Nach 3,5 Std. gibt man 9,0g festes Natriumhydrogencarbonat zu, rührt das Reaktionsgemisch in 10 Liter Eis/Wasser ein, saugt das ausgefallene Produkt ab, wäscht mehrmals mit Wasser und trocknet im Vakuum bei 70°C. Das Rohprodukt wird in 375 ml Methanol suspendiert und unter Rückfluß 15 Minuten gerührt. Nach dem langsamen Abkühlen auf Raumtemperatur saugt man das farblose Kristallisat ab und wäscht mit kaltem Methanol nach. Ausbeute: 56g 15 α -Acetoxy-3-methoxy-18-methyl-3,5-estradien-17-on. Schmelzpunkt: 190°C.

Vorschrift III**15 α -Acetoxy-3-ethoxy-18-methyl-3,5-estradien-17-on**

2,0g 15 α -Acetoxy-18-methyl-4-estren-3,17-dion in 60 ml Dioxan werden mit 6 ml o-Ameisensäuretriethylester und 40 mg p-Toluolsulfonsäure 20 Std. bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Nach Zugabe von 2 ml Pyridin verdünnt man mit Ether, wäscht mit Wasser und trocknet. Das Rohprodukt wird aus Aceton/Hexan umkristallisiert. Ausbeute: 1,6g 15 α -Acetoxy-3-ethoxy-18-methyl-3,5-estradien-17-on. Schmelzpunkt: 202°C

Vorschrift IV**a) 15 α -Benzoyloxy-18-methyl-4-estren-3,17-dion**

Zu 5g 15 α -Hydroxy-18-methyl-4-estren-3,17-dion in 20 ml Pyridin gibt man bei 0°C tropfenweise 5 ml Benzoylchlorid. Nach 45 Minuten setzt man 2 ml Wasser zu, rührt weitere 30 Minuten und gibt das Reaktionsgemisch dann in Eis/Wasser. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, in Methylenchlorid gelöst, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Aceton-Hexan-Gradienten werden 5,6g 15 α -Benzoyloxy-18-methyl-4-estren-3,17-dion als Schaum erhalten.

b) 15 α -Benzoyloxy-3-methoxy-18-methyl-3,5-estradien-17-on

7,8g 15 α -Benzoyloxy-18-methyl-4-estren-3,17-dion werden in Analogie zu Vorschrift II b) mit Dimethoxypropan umgesetzt und aufgearbeitet. Es werden 6,8g 15 α -Benzoyloxy-3-methoxy-18-methyl-3,5-estradien-17-on als Schaum erhalten.

Vorschrift V**a) 18-Methyl-15 α -trimethylacetoxy-4-estren-3,17-dion**

10g 15 α -Hydroxy-18-methyl-4-estren-3,17-dion in 200 ml Pyridin werden mit 2g Dimethylaminopyridin und 20 ml Pivalinsäureanhydrid versetzt und 1 Std. bei 50°C gerührt. Man gibt das Gemisch in Eis/Wasser, extrahiert mit Essigester, wäscht mit Wasser neutral und trocknet über Natriumsulfat. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Aceton-Hexan-Gradienten werden 9,5g 18-Methyl-15 α -trimethylacetoxy-4-estren-3,17-dion als Schaum erhalten.

b) 3-Methoxy-18-methyl-15 α -trimethylacetoxy-3,5-estradien-17-on

5,6g 18-Methyl-15 α -trimethylacetoxy-4-estren-3,17-dion werden in Analogie zu Vorschrift II b) mit Dimethoxypropan umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 4,9g 3-Methoxy-18-methyl-15 α -trimethylacetoxy-3,5-estradien-17-on.

Ausführungsbeispiel

Das erfindungsgemäße Verfahren wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1**17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-18-methyl-4,15-estradien-3-on****a) Aus 3-Methoxy-18-methyl-3,5,15-estratrien-17-on**

In eine Lösung von 40 ml n-Butyllithium (15%ig in Hexan) in 100 ml abs. Tetrahydrofuran leitet man bei 0°C 15 Minuten Acetylen ein und tropft dann 4,0g 3-Methoxy-18-methyl-3,5,15-estratrien-17-on in 40 ml Tetrahydrofuran zu. Nach 15 Minuten versetzt man mit 8 ml Wasser, 40 ml Methanol und 8g Oxalsäure, rührt 1 Std. bei 60°C, gibt 600 ml Wasser zu und extrahiert mit Essigester. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und getrocknet. Es werden nach Umkristallisieren aus Essigester 2,4g 17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-18-methyl-4,15-estradien-3-on erhalten. Schmelzpunkt 197°C.

b) Aus 15 α -Acetoxy-3-methoxy-18-methyl-3,5-estradien-17-on

In eine Lösung von 50 ml n-Butyllithium (15%ig in Hexan) in 130 ml abs. Tetrahydrofuran leitet man 15 Minuten Acetylen ein. Die so erhaltene Lithiumacetylid-Lösung tropft man bei 0°C unter Argon zu 5,0g 15 α -Acetoxy-3-methoxy-18-methyl-3,5-estradien-17-on in 50 ml Tetrahydrofuran. Nach vollständiger Zugabe der Lithiumacetylid-Lösung rührt man 15 Minuten, versetzt dann vorsichtig mit 20 ml 50%iger Salzsäure, rührt weitere 30 Minuten und verdünnt anschließend das Reaktionsgemisch mit Essigester. Die organische Phase wird mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt behandelt man in Aceton mit Aktiv-Kohle und kristallisiert aus Aceton/Hexan um. Ausbeute 3,7g 17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-18-methyl-4,15-estradien-3-on vom Schmelzpunkt 197,8°C.

c) Aus 15 α -Benzoyloxy-3-methoxy-18-methyl-3,5-estradien-17-on

3,6g 15 α -Benzoyloxy-3-methoxy-18-methyl-3,5-estradien-17-on werden wie unter 1 b) beschrieben mit Lithiumacetylid umgesetzt. Nach erfolgter Reaktion versetzt man das Reaktionsgemisch mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, verdünnt mit Essigester, wäscht mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das erhaltene 17 α -Ethinyl-3-methoxy-18-methyl-3,5,15-estratrien-17 β -ol wird als Rohprodukt in 70 ml Methanol und 6 ml Wasser mit 3g Oxalsäure 10 Minuten unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Eis/Wasser gegeben. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, in Essigester gelöst, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Umkristallisieren aus Aceton/Hexan werden 1,9g 17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-18-methyl-4,15-estradien-3-on vom Schmelzpunkt 197,8°C erhalten.

d) Aus 3-Methoxy-18-methyl-15 α -trimethylacetoxy-3,5-estradien-17-on

2,8g 3-Methoxy-18-methyl-15 α -trimethylacetoxy-3,5-estradien-17-on werden analog Beispiel 1 b) mit Lithiumacetylid umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält nach Umkristallisieren aus Aceton/Hexan 1,6g 17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-18-methyl-4,15-estradien-3-on vom Schmelzpunkt 197°C.