



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 J
C 07 J

5/00
7/00

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

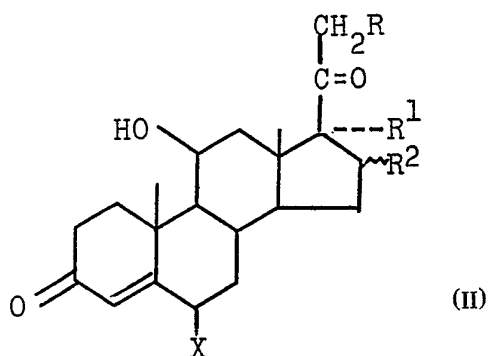
11

623 598

②① Gesuchsnummer: 1361/76 ②② Anmeldungsdatum: 04.02.1976 ③③ Priorität(en): 18.02.1975 US 550245 ②④ Patent erteilt: 15.06.1981 ④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 15.06.1981	⑦③ Inhaber: Syntex (U.S.A.) Inc., Palo Alto/CA (US) ⑦② Erfinder: Pasquale G. Gallegra, San Jose/CA (US) ⑦④ Vertreter: A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel
--	---

⑤④ Verfahren zur Herstellung von Pregnanderivaten.

⑤⑦ Steroide der Formel:

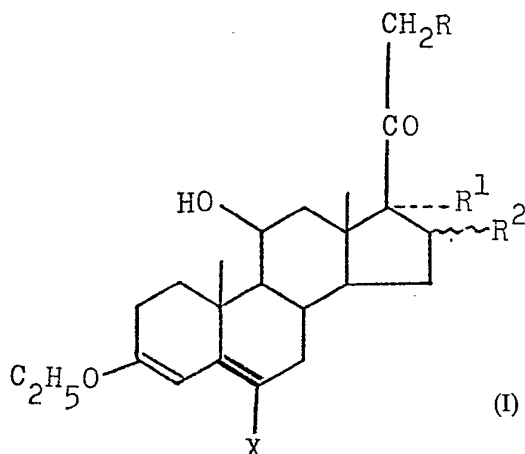


Wenn das Ausgangsprodukt in 17- und 21-Stellung Hydroxygruppen aufweist und der Orthoessigsäureester im Ueberschuss verwendet wird, bildet sich zudem der entsprechende 17,21-Orthoester. Die Bildung des 3-Enoläthers erfolgt ohne Wasserabspaltung in 11,9-Stellung. Die erhaltenen Verbindungen können in 6 β -Stellung bromiert oder chloriert werden. Die 3-Enoläther sind wertvolle Zwischenprodukte bei der Herstellung von entzündungshemmenden Steroiden.

worin die Symbole die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, werden durch Umsetzung mit Orthoessigsäuretriäthylester in Gegenwart katalytischer Mengen einer starken Säure und in einem Gemisch von mindestens 40 Gew.-% Äthanol und höchstens 60 Gew.-% eines aliphatischen oder cyclischen Aethers zu entsprechenden 3-Aethoxy- $\Delta^{3,5(6)}$ -verbindungen umgewandelt.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von 3-Enoläthern von 11 β -Hydroxy- Δ^4 -pregnen-3-onen der Formel:



worin R=H, OH, einen Niederalkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen Niederalkanoyloxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen;

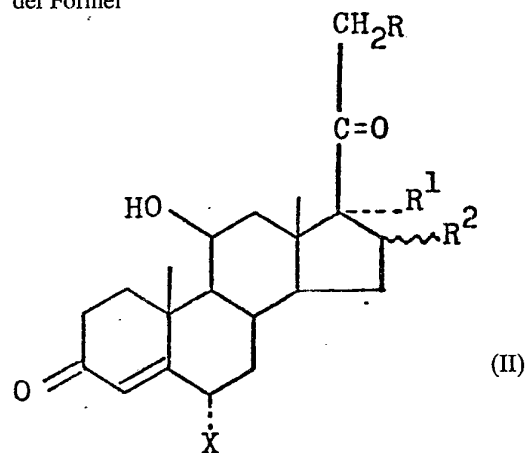
R¹=H, OH, oder einen Niederalkanoyloxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen;

R²=H, α -Methyl oder β -Methyl;

X Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom bedeuten; oder

R¹ und R² zusammen den Rest $\text{---O---C(R}^4\text{)(R}^5\text{)---}$

worin R⁴ und R⁵ Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, bilden, und ihrer cyclischen (1-Äthoxy-äthyliden)-äther und 17,21-Stellung, wenn R und R¹ je OH bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



mit Orthoessigsäuretriäthylester in Gegenwart einer katalytischen Menge einer starken Säure in einem Lösungsmittel, welches im wesentlichen aus 40 Gew.-% oder mehr Äthanol und 60 Gew.-% oder weniger eines verträglichen flüssigen, aliphatischen oder cyclischen Äthers besteht, umgesetzt, wobei Verätherung gleichzeitig auch in 17,21-Stellung erfolgt, wenn R und R¹ beide OH bedeuten und der Orthoessigsäuretriäthylester im Überschuss gegenüber der stöchiometrischen Menge eingesetzt wird.

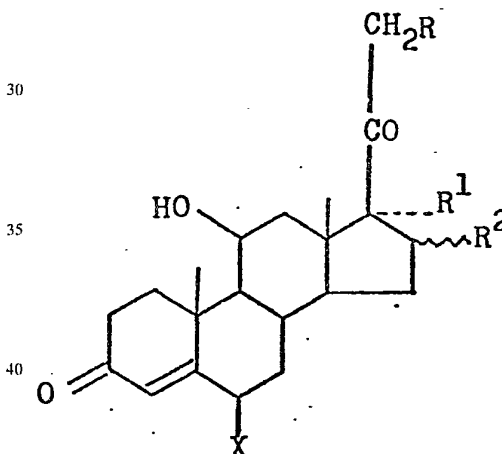
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R einen niederen Alkanoyloxyrest, R¹ die Hydroxylgruppe und X und R² jeweils Wasserstoffatome bedeuten.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittelsystem aus mindestens 50 Gew.-% Äthanol und höchstens 50 Gew.-% mindestens eines Mono- und/oder Polyäthylenglycoldimethyläthers besteht, R den Acetyl-oxystrest darstellt und der saure Katalysator p-Toluolsulfonsäure oder Trifluoressigsäure ist.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Cortisol-21-acetat mit Orthoessigsäuretriäthylester in Gegenwart einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure oder Trifluoressigsäure in einem Lösungsmittel, welches im wesentlichen aus 50 Gew.-% Äthanol und 50 Gew.-% eines Mono- und/oder Polyäthylenglycoldimethyläthers besteht, bei 20° C bis 40° C umsetzt, um den entsprechenden 3-Enoläthyläther zu erhalten, welcher praktisch kein $\Delta^{9(11)}$ -Dehydratisierungsprodukt enthält.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Cortisol mit Orthoessigsäuretriäthylester in Gegenwart einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure oder Trifluoressigsäure in einem Lösungsmittel, welches im wesentlichen aus 50 Gew.-% Äthanol und 50 Gew.-% mindestens eines Mono- oder Polyäthylenglycoldimethyläthers besteht, bei 20° C bis 40° C umsetzt, um zum entsprechenden 3-Enoläthyläther zu gelangen, welcher im wesentlichen kein $\Delta^{9(11)}$ -Dehydratisierungsprodukt enthält.

6. Verfahren zur Herstellung von 3-Oxo-6 β -halogen- Δ^4 -steroiden der Formel:



worin, R, R¹ und R² die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, R und R¹ zusammen jedoch keinen (1-Äthoxy-äthyliden)ätherrest darstellen, und X Chlor oder Brom bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäß Anspruch 1 Verbindungen der Formel I, worin X Wasserstoff bedeutet und R, R¹ und R² die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, herstellt und die erhaltenen Verbindungen chloriert oder bromiert, wobei ein allfälliger (1-Äthoxy-äthyliden)ätherrest in 17,21-Stellung gleichzeitig in das 17,21-Dihydroxyderivat überführt wird.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsprodukt einen Cortisol-21-niederalkanoylsäureester, als Lösungsmittel ein Gemisch von 50 Gew.-% Äthanol und 50 Gew.-% mindestens eines Mono- oder Polyäthylenglycoldimethyläthers und als Katalysator Trifluoressigsäure oder p-Toluolsulfonsäure verwendet, und dass man das erhaltene Reaktionsprodukt mit einem Chlorierungsmittel, welches aus N-Chlorsuccinimid oder 1,3-Dichlor-5,5-dimethylhydantoin besteht, umsetzt.

8. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man Cortisol-21-acetat in Gegenwart einer katalytischen Menge eines starken sauren Katalysators in einem Lösungsmittel, welches im wesentlichen aus 40 Gew.-% oder mehr Äthanol

und 60 Gew.-% oder weniger eines verträglichen, flüssigen, aliphatischen oder cyclischen Äthers besteht, mit Orthoessigsäuretriäthylester umgesetzt, um zu einem Reaktionsprodukt zu gelangen, welches einen 3-Enoläther darstellt, und hierauf diesen 3-Enoläther mit einem Halogenierungsmittel umsetzt, um ein 6 β -Halogenocortisol-21-acetat zu bilden.

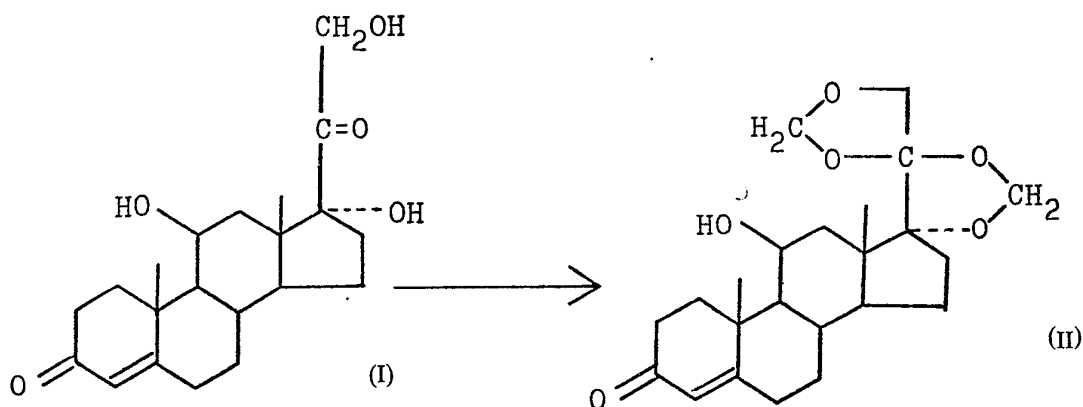
9. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man als Chlorierungsmittel N-Chlorsuccinimid oder 1,3-Dichlor-5,5-dimethylhydantoin verwendet.

Hauptsächlichstes Ziel der vorliegenden Erfindung ist die Schaffung eines Verfahrens für die Bildung von 3-Enoläthern aus 3-Oxo- Δ^4 -11-hydroxysteroidverbindungen durch Umsetzung eines 3-Oxo- Δ^4 -11-hydroxysteroids mit Orthoessigsäuretriäthylester in Gegenwart einer wesentlichen Menge Äthanol. Dank dieser Erkenntnis gelangt man zu einem neuen Verfahren für die Herstellung von 6-Halogen- $\Delta^{4,6}$ - und - $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrienen, insbesondere von 6-Chlor- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-11,17 α -21-triol-3,20-dionen und der entsprechenden 21-Acetate.

Bei der Herstellung von wirksamen Steroidverbindungen, welche beispielsweise als entzündungshemmende Arzneimittel Verwendung finden sollen, ist es häufig erforderlich, von einer leicht zugänglichen Verbindung auszugehen, worauf sich eine wesentliche Zahl von Arbeitsstufen anschliesst, welche die Umsetzung einer Komponente einer solchen Verbindung unter Bildung einer Schutzgruppe umfassen können, worauf man gewünschtenfalls eine andere Komponente der gleichen Verbindung zur Umsetzung bringt. Bei einer solchen Arbeitsweise kann sich eine reichliche Anzahl von Arbeitsstufen als erforderlich erweisen, um schliesslich zum gewünschten Produkt zu

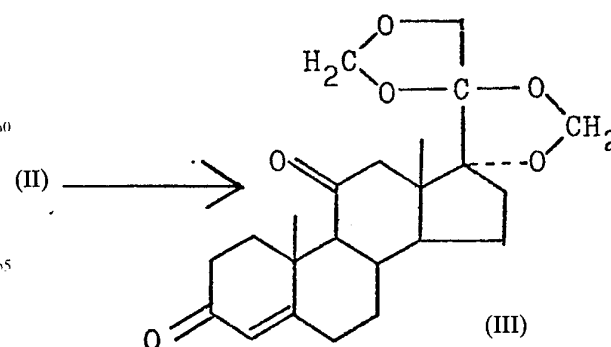
gelangen. Dabei ist bekannt, dass bei jeder Arbeitsstufe ein gewisser Verlust an Ausbeute in Betracht gezogen werden muss, so dass bei Anwendung von verschiedenen Arbeitsstufen ein wesentlicher und kostspieliger Verlust an Ausbeute eintreten kann. Daher sucht man auf dem Gebiete der Steroidchemie laufend nach wirksameren Reaktionsfolgen, um die Gesamtausbeute zu erhöhen und andererseits die Anzahl an erforderlichen Arbeitsstufen im Reaktionsablauf zu verringern, wobei man ferner danach trachtet, die Ausbeute bei jeder besonderen Arbeitsstufe zu erhöhen. Die Gesamtausbeute kann entweder durch Schaffung eines Verfahrens, gemäss welchem praktisch das gesamte Ausgangsmaterial unter Bildung des gewünschten Produktes zur Umsetzung gelangt, oder durch Verringerung der Nebenreaktionen verbessert werden.

Eine wichtige Stufe in manchen Reaktionsfolgen, welche zur Bildung eines 6-Halogen- $\Delta^{4,6}$ - oder - $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatriens führen, erfordert die Umwandlung einer cortisollähnlichen Verbindung, welche eine 3-Oxo- Δ^4 -gruppe aufweist, in einen Enoläther, d.h. die Bildung eines 3-Alkoxy- $\Delta^{3,5}$ -zwischenproduktes, indem das 3-Keto- Δ^4 -steroid mit einem Orthoameisensäureniederalkylester in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Dioxan, in Gegenwart eines sauren Katalysators, wie z.B. p-Toluolsulfonsäure, umgesetzt wird. Indessen wurde festgestellt, dass man in jenen Fällen, in denen man von einer leicht zugänglichen Verbindung, wie z.B. Cortisol (auch Hydrocortison oder 11 β ,17 α ,21-Trihydroxy-3,20-dioxopregn-4-en genannt), welches an der 21- und 11 β -Stellung eine reaktionsfähige Hydroxylgruppe aufweist, ausgeht, es vorzuziehen ist, zuerst das Cortisol (nachstehend mit I bezeichnet) mit Formaldehyd und Methylenchlorid in Salzsäure umzusetzen, um eine Bis-methylenedioxyverbindung (nachstehend als BMD abgekürzt) II zu bilden:

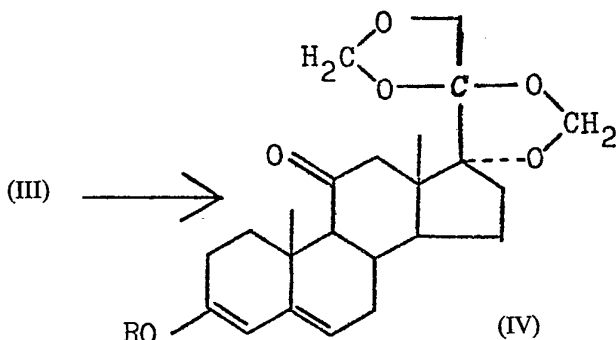


In diesem Zusammenhang sei auf die amerikanischen Patentschriften Nr. 2 888 456 und 2 288 457 verwiesen.

Um hierauf während der anschliessenden Reaktion mit dem Orthoameisensäureniederalkylester in einer Säure zufolge Abspaltung der Hydroxylgruppe in der 11 β -Stellung und des Wasserstoffatoms in der 9-Stellung die Bildung eines $\Delta^{11(9)}$ -Derivates zu verhindern, wird das 11 β -OH zuerst beispielsweise mit Chromsäure in Schwefelsäure in Dimethylformamid (nachstehend als DMF abgekürzt) oxydiert:



Die so erhaltene Verbindung der Formel III wird hierauf mit dem Orthoameisensäureniederalkylester und der Säure unter Bildung des gewünschten Enoläthers der folgenden Formel IV behandelt, und zwar in folgender Weise:



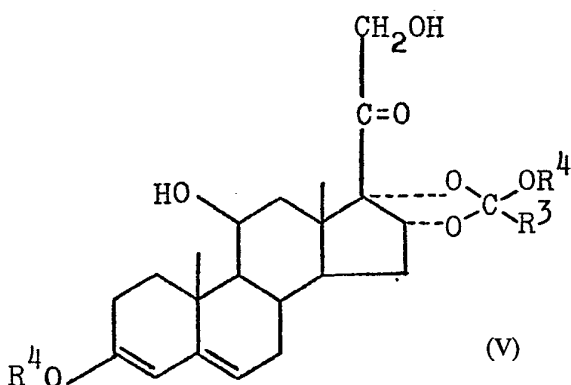
worin R einen niederen Alkylrest darstellt, worauf man die so erhaltene Verbindung erforderlichenfalls weiterbehandeln kann.

In der amerikanischen Patentschrift 3 082 224 wurde vorgeschlagen, das Dehydratisierungsproblem dadurch zu lösen, dass ein Cortisol oder Cortisol-21-äther mit einem Orthoameisensäureniederalkylester in einem Lösungsmittel, welches lediglich aus dem entsprechenden niederen Alkanol und einem sauren Katalysator besteht, umgesetzt wird. Bei Anwendung dieser Methode lässt sich die Dehydratisierung scheinbar auf weniger als 10% herabsetzen und der 3-Enoläther kann angeblich in Ausbeuten von 65 bis 90% erhalten werden.

In der amerikanischen Patentschrift Nr. 3 087 927 wird vorgeschlagen, die Bildung eines 3-Enoläthers des oben erwähnten Typus als Zwischenprodukt zu bilden. Bei dieser Reaktionsfolge wird als Ausgangsmaterial beispielsweise 16-Hydroxycortisol oder 16-Hydroxycortison verwendet. Diese Patentschrift offenbart, dass diese Materialien in Gegenwart einer Mineralsäure mit einem Orthoester der folgenden Formel:



worin R^3 das Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und R^4 einen niederen Alkylrest, z.B. den Methyl- oder Äthylrest bedeuten, unter Bildung eines Reaktionsproduktes, wie z.B. eine Verbindung der folgenden Formel:



umgesetzt werden können. Die Beispiele weisen eindeutig darauf hin, dass die Umsetzung in Dioxan mit einer kleinen Menge Methanol und Schwefelsäure mit Orthoameisensäuretrimethylester durchgeführt werden kann. In dieser Patentschrift wird aber das Dehydratisierungsproblem, welches in der amerikanischen Patentschrift Nr. 3 082 224 erwähnt wird, keineswegs angedeutet.

Gemäss dem Stande der Technik lassen sich somit 11-Hydroxy- Δ^4 -pregnen-3-one durch Verwendung von:

(1) Orthoameisensäuretrialkylestern in Gegenwart einer grösseren Menge eines Lösungsmittels, wie Dioxan, und einer kleineren Menge des entsprechenden niederen Alkanols, z.B. Orthoameisensäuretrimethylester mit Methanol oder Orthoameisensäuretriäthylester mit Äthanol,

(2) Orthoessigsäuretriäthylester mit einer grösseren Menge eines Lösungsmittels, wie Dioxan, und einer kleineren Menge Äthanol oder

(3) Orthoameisensäuretriäthylester mit Äthanol als alleiniges Lösungsmittel in die entsprechenden Enoläther überführen.

In jedem dieser Fälle verwendet man einen sauren Katalysator, um die Reaktion im gewünschten Ausmasse durchführen zu können. Dabei wurde festgestellt, dass im ersten Falle zur Hauptsache das $\Delta^{9(11)}$ -Dehydratationsprodukt anfällt, im zweiten Falle die Reaktionsteilnehmer nicht reagieren und im dritten Falle eine gewisse Dehydratisierung, welche an den 11- und 9-Stellungen stattfindet, eintritt und die Umsetzung nicht zu Ende geführt wird. Daher sind bei sämtlichen bisher bekannten Reaktionen die Ausbeuten an erwünschtem Enoläther niedrig, wobei diese Ausbeuten durch eine ausgedehnte Reaktionsfolge bezüglich der Gesamtproduktion an erwünschtem Endprodukt vermindert wird.

Es wurde nun gefunden, dass durch Anwendung des erfindungsgemässen Verfahrens zur Bildung eines 3-Enoläthers aus einem 3-Oxo- Δ^4 -11 β -hydroxysteroid die folgenden Vorteile realisiert werden können:

(1) die Dehydratisierung an der 9(11)-Stellung wird praktisch eliminiert;

(2) dank des durch den obigen Absatz (1) erzielten Vorteils besteht kein Zwang mehr, die 11-Hydroxygruppe aus Schutzgründen zuerst zu einer Oxogruppe zu oxydieren;

(3) die Ausbeute an Enoläther wird dank den mit den obigen Absätzen (1) und (2) erzielten Vorteilen und dank dem Umstand, dass die Umsetzung beim erfindungsgemässen Verfahren sozusagen zu Ende geführt werden kann, erhöht;

(4) es lassen sich kostensparende, billige, flüssige aliphatische oder cyclische Äther, wie Mono- oder Polyäthylenglycoldimethyläther mit Äthanol verwenden;

(5) bei der Umsetzung von Steroiden, welche 17 α ,21-Hydroxykomponenten aufweisen, ist es nicht erforderlich, diese Komponenten mittels BMD oder anderen Methoden zu schützen; und

(6) alle oben erwähnten fünf Vorteile verhelfen zu einem einfacheren Verfahren, als dies gemäss dem Stande der Technik bisher der Fall war.

Anderer Vorteile des erfindungsgemässen Verfahrens werden dem Fachmann aus der nachstehenden Beschreibung verständlich werden.

Wie bereits erwähnt, ist das erste Ziel der vorliegenden Erfindung die Schaffung eines Verfahrens für die Herstellung von 3-Enoläthyläthern, welche wertvolle Zwischenprodukte für die Bildung von therapeutisch wirksamen 6-Halogen- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-3-onen darstellen. Ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung ist die Schaffung eines Verfahrens für die Herstellung von 6-Halogen- Δ^4 -pregnen-3-onen, welche ebenfalls als Zwischenprodukte für die Herstellung der besagten 6-Halogen- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-3-onen wertvoll sind.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist in Anspruch 1 definiert.

Das Lösungsmittel ist vorzugsweise eine Mischung von Äthanol und einem Mono- oder Polyäthylenglycoldimethyläther im Mischungsverhältnis von 50:50 und der Katalysator besteht mit Vorteil aus einer starken organischen Säure, wie p-Toluolsulfonsäure oder Trifluoressigsäure. Das Verfahren ist

insbesondere wertvoll bei seiner Anwendung auf Cortisol und Cortisol-21-niederalkancarbonsäureestern, z.B. das 21-Acetat davon.

Gemäss einem weiteren Erfindungsgegenstand werden die erhaltenen 3-Enoläther hierauf bromiert oder chloriert und zwar vorzugsweise chloriert, um zu den entsprechenden 6β-Halogen-Δ⁴-pregnen-3-onen zu gelangen. Letztere Verbindungen kann man hierauf so behandeln, dass die entsprechenden 6-Halogen-3-enoläther gebildet werden, welche anschliessend in 6-Halogen-Δ^{4,6}- bzw. -Δ^{1,4,6}-pregnadien- bzw. -trien-3-one in der nachstehend beschriebenen Weise übergeführt werden können.

Bildung der 3-Enoläther

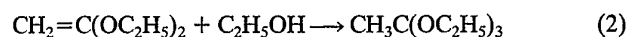
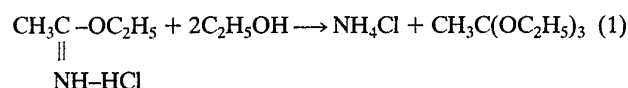
Es ist wichtig, beim erfindungsgemässen Verfahren Orthoessigsäuretriäthylester als Reaktionsmittel zu verwenden. Dabei ist hervorzuheben, dass man zwischen dem analogen Orthoameisensäuretriäthylester und Orthoessigsäuretriäthylester unterscheiden muss. Orthoessigsäuretriäthylester entspricht der folgenden Formel:



während der Orthoameisensäuretriäthylester im allgemeinen der folgenden Formel entspricht:



Der Chemismus, wie z.B. die Herstellung und die allgemeinen Reaktionen der aliphatischen Orthoester, wird im Handbuch «The Chemistry of Aliphatic Orthoesters», American Chemical Society Monograph von H.W. Post, publiziert durch Reinhold Publishing Corporation, beschrieben. Im allgemeinen lässt sich der Orthoessigsäuretriäthylester durch verschiedene Methoden herstellen. Die beiden geläufigsten Methoden entsprechen den folgenden Gleichungen:

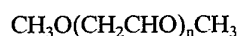


Eine weitere Herstellungsmethode findet sich auf Seite 40 des oben erwähnten Monographs. Bezüglich der Verwendung der Reaktionsteilnehmer gemäss der ersten obigen Gleichung sei auf die Arbeit in Journal of the American Chemical Society, 50, 516 (1928) P. Sah, verwiesen.

Theoretisch bräuchte man zur Bildung eines 3-Enoläthers durch Umsetzung mit einem 3-Oxo-Δ⁴-steroid 1 Mol Orthoacetat pro Mol Steroid. Die Praxis zeigt aber, dass mindestens ungefähr 2 Mol Orthoessigsäuretriäthylester pro Mol Steroid und vorzugsweise mindestens ungefähr 3 Mol Orthoacetat pro Mol Steroid für einen guten Verlauf der Umsetzung verwendet werden sollten. Ein höheres Verhältnis als 5 Mol pro Mol sollte allerdings nicht eingesetzt werden, weil eine grössere Menge für den Ablauf der Reaktion keinerlei Vorteile mit sich bringt.

Um Gewähr zu haben, dass das erfindungsgemässe Verfahren richtig arbeitet, ist es wichtig, dass ein Lösungsmittelsystem verwendet wird, in welchem eine wesentliche Menge des Lösungsmittels aus Äthanol, d.h. mindestens 40 Gew.-% und vorzugsweise ungefähr 50 Gew.-% Äthanol besteht. Man könnte auch bis zu 100% Äthanol verwenden, doch wird man aus den weiter unten erwähnten Gründen einen aliphatischen oder cyclischen Äther mitverwenden. Ferner sollte das System praktisch wasserfrei sein. Andere verträgliche Lösungsmittel, welche man in diesem System verwenden kann, sind Lösungsmittel, welche

mit Äthanol in allen Mengenverhältnissen ohne weiteres mischbar sind. Die erwähnten aliphatischen Äther und cyclischen Äther sind z.B. Glycoläther, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Tetrahydropyran. Für diesen Zweck besonders interessant sind die dimethylierten Mono- und Polyäthylenglycole der folgenden Formel:



worin n eine ganze Zahl von 1 bis 4 darstellt. Diese Verbindungen werden im allgemeinen als Mono- oder Polyäthylenglycoldimethyläther bezeichnet. Sofern das Symbol n die Zahl 1 darstellt, handelt es sich um den Monoäthylenglycoldimethyläther, sofern das Symbol n die Zahl 2 bedeutet, handelt es sich um den Diäthylenglycoldimethyläther, sofern das Symbol n die Zahl 3 beträgt, handelt es sich um den Triäthylenglycoldimethyläther und, sofern das Symbol n die Zahl 4 bedeutet, handelt es sich um den Tetraäthylenglycoldimethyläther. Man kann eine beliebige dieser Verbindungen, allein oder in Verbindung miteinander, als verträgliches Colösungsmittel mit Äthanol beim vorliegenden Verfahren anwenden. Ein besonders wertvolles Gemisch besteht aus ungefähr 50 Gew.-% Äthanol und ungefähr 50 Gew.-% eines Mono- und/oder Polyäthylenglycoldimethyläthers.

Ferner ist es erforderlich, eine katalytische Menge einer starken Säure, vorzugsweise einer starken organischen Säure oder Schwefelsäure, als Katalysator beim vorliegenden Verfahren einzusetzen. Geeignete, organische, saure Katalysatoren sind p-Toluolsulfonsäure (abgekürzt mit PTSA), 2,4-Dinitrobenzolsulfonsäure, Trifluoressigsäure usw. Mit Vorteil wird man PTSA oder Trifluoressigsäure verwenden. Als katalytische Menge eines Katalysators wird jede Menge bezeichnet, welche erforderlich ist, um die Umsetzung in vernünftigem Ausmass vor sich gehen zu lassen. Im allgemeinen liegt diese Menge im Bereich zwischen 0,1 und 20%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Steroids. Vorzugsweise wird man ungefähr 10 Gew.-% davon verwenden.

Die Reaktionsbedingungen, unter welchen das erfindungsgemässe Verfahren stattfindet, sind nicht von besonderer Bedeutung, sondern im allgemeinen aus dem Stande der Technik zu entnehmen. Die Temperatur kann in einem Bereiche von 0 bis 100° C und vorzugsweise in einem solchen von ungefähr 20 bis 40° C liegen, weil höhere Temperaturen die Gesamtausbeuten zufolge von durch Zersetzung verursachten Verlusten schmälern können. Das Reaktionsgemisch kann bei Atmosphärendruck, bei Überdruck oder Unterdruck gehalten werden, doch wird man im allgemeinen bei Atmosphärendruck arbeiten. Die für einen praktisch vollständigen Ablauf der Umsetzung erforderliche Zeitdauer hängt von der Reaktionstemperatur ab, wobei die Umsetzung bei niedrigeren Temperaturen selbstverständlich langsamer vor sich geht, wobei man im allgemeinen zwischen 5 Minuten und ungefähr 3 Stunden umsetzen muss. Bei Temperaturen im Bereiche von 20 bis 40° C wird die Umsetzung in höchstens ungefähr 30 Minuten vollständig durchgeführt sein.

Die Steroide, für welche das erfindungsgemässe Verfahren anwendbar ist, umfassen die 11-Hydroxy-Δ⁴-pregnen-3-one, welche zwischen den in 11- und 9-Stellung vorhandenen Kohlenstoffatomen der Steroidstruktur eine Dehydratisierung eingehen können.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist besonders wertvoll für die Bildung von 3-Enolätherzwischenprodukten und dies bei der Bildung von aktiven Steroidverbindungen, welche entzündungshemmende, antiandrogene, östrogene oder andere Wirkungen aufweisen, wie dies z.B. aus der amerikanischen Patentschrift 3 232 965 hervorgeht.

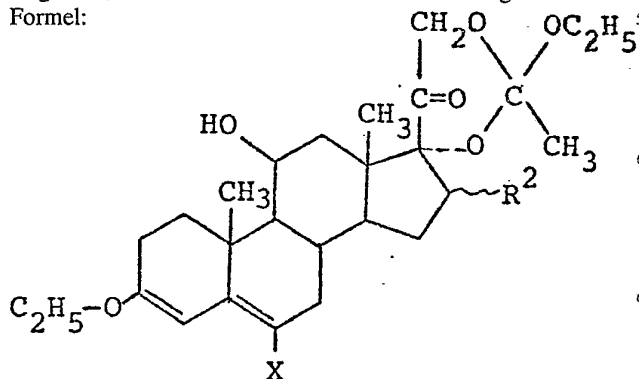
Als Verbindungen, für welche das erfindungsgemässe Ver-

fahren hinsichtlich der Bildung der entsprechenden 3-Enoläthyläther besonders wertvoll ist, kommen in Frage:

11 β ,17 α -Dihydroxyprogesteron;
 11 β ,17 α -Dihydroxy-16 β -methylprogesteron;
 11 β ,17 α -Dihydroxy-16 α -methylprogesteron;
 11 β ,17 α -Dihydroxy-16 α -methylprogesteron-17-acetat;
 Corticosteron (d.h. 11 β ,21-Dihydroxy-3,20-dioxopregn-4-en);
 Corticosteron-21-acetat;
 Cortisol (d.h. 11 β ,17 α ,21-Trihydroxy-3,20-dioxopregn-4-en);
 16 α -Hydroxy-cortisol-16,17-acetonid;
 16 α -Hydroxy-cortisol-16,17-acetonid-21-acetat;
 Cortisol-17 α ,21-diacetat;
 16 β -Methyl-cortisol;
 16 α -Methyl-cortisol;
 16 α -Methyl-cortisol-21-acetat;
 Cortisol-21-methyläther;
 16 α -Methyl-cortisol-21-hexyläther;
 16 α -Methyl-cortisol-21-acetat;
 16 α -Methyl-cortisol-21-pivalat;
 Cortisol-21-acetat;
 Cortisol-21-propionat;
 Cortisol-21-butyrat, sowie die entsprechenden 6-Halogenderivate der obigen Verbindungen, wie z.B. die 6-Brom-, 6-Fluor- und 6-Chlorderivate und insbesondere die entsprechenden 6-Chlor- und 6-Fluorverbindungen, wie z.B.
 6 α -Chlorcortisol;
 6 α -Fluorcortisol;
 6 α -Fluor-16 α -hydroxy-cortisol-16,17-acetonid;
 6 α -Chlor-16 α -hydroxy-cortisol-16,17-acetonid;
 6 α -Fluor-16 α -methyl-cortisol;
 6 α -Chlor-16 α -methyl-cortisol;
 6 α -Fluor-16 α -methyl-cortisol-21-acetat;
 6 α -Chlor-16 α -methyl-cortisol-21-acetat.

Es ist hervorzuheben, dass das Verfahren für die Bildung eines 3-Enoläthers gemäss dieser Erfindung beispielsweise verwendbar ist auf ein 3-Oxopregn-4-en, welches in der 6 α -Stellung unsubstituiert oder in der 6 β -Stellung durch ein Halogenatom substituiert ist. Verwendet man dieses Verfahren im Zusammenhang mit den letzteren Verbindungen, so wird das 6 β -Halogensteroid bei ungefähr Zimmertemperatur in Gegenwart des sauren Katalysators, aber in Abwesenheit des Orthoessigsäuretriäthylesters und dies während genügend langer Zeit dem Lösungsmittel zugesetzt, um ein 6 α -Halogensteroid zu bilden, was im allgemeinen ungefähr 10 Minuten bis 60 Minuten und vorzugsweise ungefähr 20 bis 40 Minuten bei Zimmertemperatur erfordert. Hierauf versetzt man das 6 α -Halogensteroid im Lösungsmittel mit dem Orthoessigsäuretriäthylester, um den 3-Enoläther zu bilden.

Besitzt die Steroidstruktur in beiden 21- und 17-Stellungen eine Hydroxylgruppe und wird vom Orthoessigsäuretriäthylester ein Überschuss gegenüber der stöchiometrischen Menge eingesetzt, so erhält man einen 3-Enoläther der folgenden Formel:



worin X und R² die obigen Bedeutungen haben. Die Anwesenheit einer solchen Struktur ist nicht von Schaden, weil der 17,21-Orthoester während der anschliessenden Chlorierung oder Bromierung teilweise hydrolysiert wird und durch Transveresterung oder unter basischen Bedingungen vollständig in die 17,21-Dihydroxyverbindung überführt werden kann.

Eine solche Reaktion verlangt aber zusätzlichen Orthoessigsäuretriäthylester; aus wirtschaftlichen Gründen ist es vorzuziehen, dass ein Alkylester, z.B. Acetat, an der 21-Stellung vorliegt.

Umsetzungen von 3-Enoläthern

Ein weiteres Ziel der Erfindung ist die Schaffung eines Verfahrens für die Bildung von 6-Halogen- Δ^4 -pregnen-3-on-zwischenprodukten, indem zuerst der Enoläther gemäss den oben erwähnten Angaben gebildet und dann an der 6-Stellung chloriert oder bromiert wird.

Die Bromierung und vorzugsweise die Chlorierung kann in an sich für die Halogenierung einer 6-Stellung bekannten Weise durchgeführt werden. Halogenierungsmittel sind beispielsweise N-Chlorsuccinimid, N-Bromsuccinimid, N,N'-Dichlorhydantoin usw.

Bei der Durchführung der Halogenierung wird der 3-Enoläther zuerst von den übrigen Reaktionsteilnehmern und Lösungsmitteln der ersten Arbeitsstufe abgetrennt, hierauf das Halogenierungsmittel in einem geeigneten inerten Lösungsmittel in Kontakt mit dem 3-Enoläther gebracht. Geeignete, inerte Lösungsmittel sind solche, welche mit dem 3-Enoläther oder dem Halogenierungsmittel nicht in unerwünschter Weise reagieren. Geeignete Lösungsmittel sind sauerstoffhaltige Kohlenwasserstoffe, wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Diäthyläther, Aceton, Essigsäure oder Mischungen davon. Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise unter neutralen Bedingungen, d.h. bei einem pH-Wert von ungefähr 7, und bei Temperaturen im Bereiche von ca. -5° C und ca. +25° C und vorzugsweise bei ungefähr 0° C.

Die Halogenierung erfolgt mit Vorteil, indem man den Enoläther mit Dimethyl-N,N'-dichlorhydantoin in einer gepulverten Acetonlösung bei einer Temperatur zwischen -5° C und ungefähr 5° C während 60 Minuten umsetzt.

Die vorliegende Erfindung liefert wertvolle Zwischenprodukte einer Totalsynthese von 6-Halogen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dionen und 6-Halogen- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dionen und insbesondere der 6-Chlorverbindungen, wie sie in der amerikanischen Patentschrift Nr. 3 232 965 geoffenbart worden sind. Sowohl die Diene als auch die Triene besitzen entzündungshemmende Wirkungen bei minimaler Salzretention. Die erwähnte Totalsynthese ermöglicht auch die Herstellung von Verbindungen der 16 α ,17 α -Acetonidreihe und anderen Verbindungen bei Anwendung der erfindungsgemäss erhaltenen Zwischenprodukte.

Die erwähnte Totalsynthese lässt sich visuell ganz allgemein durch das nachstehend wiedergegebene Reaktionsschema wiedergeben. Dieses Schema umfasst die folgenden Arbeitsstufen:

(1) Die erste Arbeitsstufe umfasst die Veresterung der als Ausgangsverbindungen zur Anwendung gelangenden Steroidverbindungen der Formel VIII, worin R¹ und R² die obigen Bedeutungen haben, wobei diese Veresterung an der 21-Hydroxygruppe unter Bildung eines entsprechenden 21-Alkylesters der Formel IX erfolgt.

(2) Der so erhaltene 21-Alkylester der Formel IX wird hierauf gemäss dem ersten Verfahren der vorliegenden Erfindung mit Orthoessigsäuretriäthylester in Äthanol und in Gegenwart vorzugsweise eines Mono- oder Polyäthylenglycoldimethyläthers und einer starken Säure als Katalysator umgesetzt, wobei man einen 3-Enoläther der Strukturformel X erhält.

(3) Der 3-Enoläther der Formel X wird nach dem zweiten erfindungsgemässen Verfahren chloriert oder bromiert, wobei

man beispielsweise ein 6 β -Chlor- Δ^4 -pregnen-3-on der Strukturformel XI erhält.

(4) Die Verbindung der Strukturformel XI kann hierauf wiederum mit Orthoessigsäuretriäthylester in Gegenwart eines sauren Katalysators in Äthanol und vorzugsweise einem Mono- oder Polyäthylenglycoldimethyläther umgesetzt werden, wobei man zu einer Verbindung der Formel XII, nämlich einem Enoläther, gelangt.

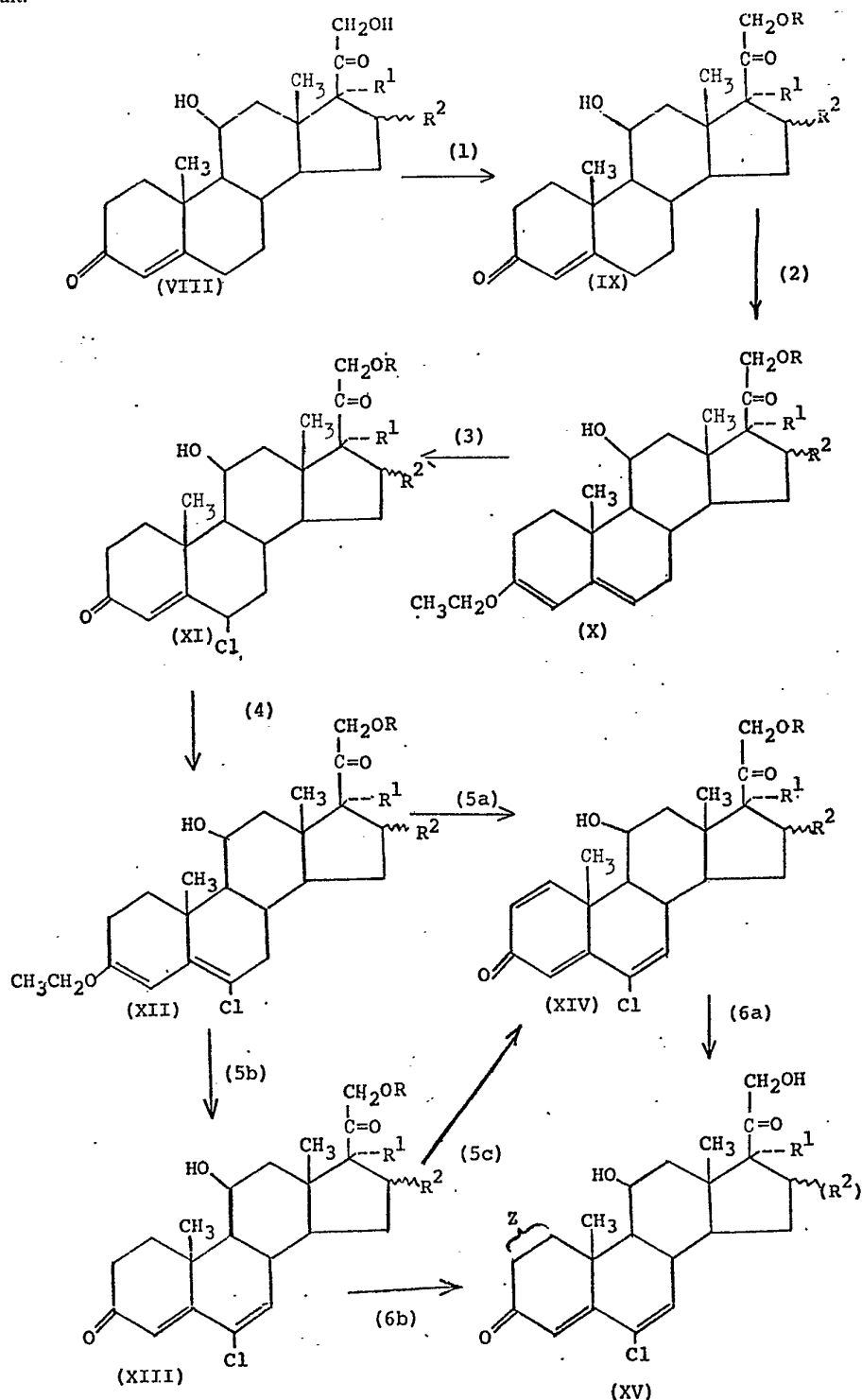
(5a) Dieser 3-Enoläther der Formel XII kann hierauf so behandelt werden, dass man direkt zu einem $\Delta^{1,4,6}$ -Pregnatrien der Formel XIV gelangt oder

(5b) der 3-Enoläther der Formel XII kann zuerst so umgesetzt werden, dass man ein $\Delta^{4,6}$ -Pregnadien der Formel XIII erhält.

(5c) Das $\Delta^{4,6}$ -Pregnadien der Formel XIII kann seinerseits in bekannter Weise in der 1-Stellung dehydriert werden, wobei man zu einem entsprechenden $\Delta^{1,4,6}$ -Pregnatrien der Formel XIV gelangt.

(6a) Das so erhaltene $\Delta^{1,4,6}$ -Pregnatrien kann hierauf so behandelt werden, dass der 21-Alkylester beseitigt und die entsprechende 21-Hydroxyverbindung der Formel XV, worin Z eine Doppelbindung darstellt, gebildet wird, oder

(6b) die Verbindung der Formel XIII kann so behandelt werden, dass eine Verbindung der Formel XV entsteht, worin Z eine Einfachbindung darstellt, worauf man die so erhaltene Verbindung in ein $\Delta^{1,4,6}$ -Pregnatrien umwandelt.



Nachstehend findet sich eine ausführliche Beschreibung der einzelnen hier relevanten Stufen.

(1) In der ersten Stufe kann eine Verbindung der Formel VIII, vorzugsweise Cortisol, so verestert werden, dass ein Ester in 21-Stellung mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Carbonsäurekomponente gebildet wird. Dies kann gemäss einer beliebigen, dem Stande der Technik zu entnehmenden, geeigneten Methode für die Veresterung einer 21-Stellung geschehen. Im allgemeinen erfolgt dies durch Umsetzung eines Niederalkylanhidrids in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise indem Cortisol in Pyridin bei einer Temperatur von weniger als 30° C mit Essigsäureanhydrid umgesetzt wird. Die Umsetzung verläuft in sauberer und vollständiger Weise und führt zu einer Verbindung der Formel IX, welche vorzugsweise Cortisol-21-acetat ist. Anstelle von Essigsäureanhydrid kann man auch Propionsäure- oder Buttersäureanhydrid verwenden.

(2) In der zweiten Arbeitsstufe wird der aus der ersten Stufe erhaltene 21-Ester zuerst isoliert und hierauf gemäss vorliegender Erfindung mit Orthoessigsäuretriäthylester in der oben erwähnten Weise umgesetzt, um zu einem entsprechenden 3-Enoläthyläther der Formel X zu gelangen. Die Formel X ist vorzugsweise der 3-Enoläther von Cortisol-21-acetat.

Wenngleich es vorzuziehen ist, zuerst eine Verbindung gemäss der Formel VIII, z.B. Cortisol, mit Essigsäureanhydrid unter Bildung des entsprechenden 21-Acetats umzusetzen, kann man auch eine Verbindung der Formel VIII mit Orthoessigsäuretriäthylester umsetzen, ohne als Zwischenprodukt das 21-Acetat bilden zu müssen. Wird eine Verbindung der Formel VIII mit Orthoessigsäuretriäthylester umgesetzt so bildet sich eine kleine Menge, d.h. 10 bis 15%, eines als Zwischenprodukt anfallenden 17,21-Orthoesters neben dem Enoläther gemäss Formel X, worin R das Wasserstoffatom bedeutet. Die Anwesenheit eines solchen 17,21-Orthoesters ist im Zusammenhang mit der Gesamtreaktion nicht schädlich, weil in der anschliessenden Chlorierungsstufe unter sauren Bedingungen eine Hydrolyse stattfindet. Da andererseits ein 17,21-Orthoester mit weiteren Mengen Orthoessigsäuretriäthylester reagiert und die Umsetzung einer Verbindung, wie Cortisol, mit Essigsäureanhydrid in Pyridin glatt verläuft und die Bildung des entsprechenden 3-Enoläthyläthers vollständig und schnell in der Stufe 2 erfolgt, ist es vorzuziehen, zuerst den 21-Ester zu bilden, bevor man mit Orthoessigsäuretriäthylester umsetzt. Diese bevorzugte Massnahme ergibt sich aus dem Reaktionsschema.

(3) Nach dem Isolieren des 3-Enoläthers der Formel X wird der unter Bildung einer 6-Halogenverbindung der Formel XI chloriert oder bromiert nach den oben erwähnten Grundsätzen. Die Verbindungen der Formel XI sind 6β-Halogenverbindungen.

Beispiel 1

20 g Cortisol-21-acetat werden 100 ml absolutem Äthanol und 100 ml Äthylenglycoldimethyläther zugegeben. Dann wird die Lösung auf 40° C erwärmt und mit 2 g p-Toluolsulfonsäure (PTSA) und hierauf mit 24 g Orthoessigsäuretriäthylester versetzt. Das Reaktionsgemisch wird so lange bei 40° C gerührt, bis vollständige Lösung eingetreten ist. Dann wird das Reaktionsgemisch während weiteren 20 Minuten bei 40° C gerührt, anschliessend auf Zimmertemperatur gekühlt und mit 2 ml Pyridin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird langsam in ein Gemisch von 520 ml Wasser und 52 ml Hexan hinzugegeben. Nach 30 Minuten und bei einer Temperatur von 0 bis 5° C wird das Produkt filtriert und mit Wasser und hierauf mit 50 ml Hexan gewaschen und das Produkt im Vakuum bei 40° C getrocknet. Die Ausbeute beträgt 90 bis 104 Gew.-%. Dies zeigt, dass die Ausbeuten praktisch quantitativ sind.

Beispiel 2

Zum Vergleich werden nun 10 g Cortisol-21-acetat zu

100 ml absolutem Äthanol, 10 ml Orthoameisensäuretriäthylester und 0,300 g 2,4-Dinitrobenzolsulfonsäure hinzugegeben. Das Gemisch wird so lange bei Zimmertemperatur gerührt, bis Lösung eingetreten ist. Dann wird das Reaktionsgemisch während weiteren 15 Minuten gerührt und mit 1 ml Pyridin versetzt. Die Lösung wird anschliessend auf die Hälfte des Volumens eingeeengt und dann mit 10 ml Wasser versetzt. Dann wird so lange weiter eingeeengt, bis Kristallisation eintritt. Hierauf versetzt man das Produkt mit ungefähr 100 ml Wasser und filtriert. Dann wird gründlich mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei man den entsprechenden 3-Enoläther erhält. Bei dieser Arbeitsweise stellt man fest, dass eine gewisse Dehydratisierung eintritt, was beim Beispiel 1 durchaus nicht der Fall ist. Auch werden beim vorliegenden Beispiel 10% nicht umgesetztes Material und eine kleine Menge anderer unerwünschter Produkte festgestellt, dies im Gegensatz zum Beispiel 1, bei welchem wesentlich weniger nichtumgesetztes Material hinterbleibt, wie dies durch Dünnschichtchromatographiebestimmung (TLC) feststellbar ist.

Beispiel 3

Dieses Beispiel zeigt die Notwendigkeit der Anwesenheit von Orthoessigsäuretriäthylester beim Arbeiten gemäss vorliegender Erfindung. In diesem Beispiel wiederholt man die Arbeitsweise und die Mengen gemäss Beispiel 1 mit dem Unterschied, dass man anstelle von Orthoessigsäuretriäthylester Orthoameisensäuretriäthylester verwendet. Die Analyse der Endprodukte durch Dünnschichtchromatographie (TLC) lässt erkennen, dass noch eine kleine Menge des Ausgangsmaterials vorhanden ist, dass aber eine reichliche Menge an Zwischenprodukten und ungefähr 10 bis 15% des $\Delta^{11(9)}$ -Dehydratisierungsproduktes vorhanden sind.

Beispiel 4

Gemäss diesem Beispiel werden 100 ml absolutes Äthanol und 100 ml Äthylenglycoldimethyläther wie in Beispiel 1 mit 20 g Cortisol versetzt. Im übrigen wird in der gleichen Weise wie in Beispiel 1 gearbeitet mit dem Unterschied, dass im vorliegenden Beispiel 0,3 g 2,4-Dinitrobenzolsulfonsäure und 10 g Orthoessigsäuretriäthylester verwendet werden. Die Resultate ergeben eine im wesentlichen vollständig andere Reaktion, indem ungefähr 15% eines 17,21-Orthoesters des 3-Enoläthers gebildet werden. Die Anwesenheit dieses Produktes ist beim erfindungsgemässen Verfahren nicht von Nachteil, weil das Produkt sich weiter umsetzen lässt, wobei man am Ende der Arbeitsgänge den 17,21-Orthoester leicht hydrolysieren und auf diese Weise, wie erwünscht, das entsprechende 11β,17α, 21-Trihydroxysteroid erhält.

Beispiel 5

Man arbeitet nach den Angaben von Beispiel 3 mit dem Unterschied, dass man keinen Äthylenglycoldimethyläther verwendet. Am Ende der Reaktionsfolge verbleibt noch eine wesentliche Menge, d.h. ungefähr 10%, des ursprünglichen, nicht umgesetzten Ausgangsmaterials. Auch dies beweist die Notwendigkeit der Anwesenheit von Orthoessigsäuretriäthylester, um das erfindungsgemässe Verfahren mit Erfolg durchzuführen.

Beispiel 6

Dieses Beispiel beweist, dass das Verfahren gemäss amerikanischer Patentschrift Nr. 3 087 927 nicht zum gewünschten Produkt führt.

Um die Wichtigkeit der Anwesenheit des Orthoessigsäuretriäthylesters und ebenso die Wichtigkeit des Vorhandenseins einer reichlichen Menge an aus Äthanol bestehendem Lösungsmittel unter Beweis zu stellen, werden 30 g Cortisol-21-acetat in einer Lösung, welche 300 ml Dioxan, 30,0 ml Orthoameisen-

säuretrimethylester und 1,20 ml absolutes Methanol enthält, suspendiert. In die unter starkem Rühren gehaltene Suspension gibt man tropfenweise 0,60 ml konzentrierte Schwefelsäure hinzu. Die Suspension verdünnt sich kontinuierlich während den ersten Minuten und nach 6 Minuten ist eine vollständige Lösung eingetreten. 1,80 ml Pyridin werden hinzugegeben, wobei die schwach rosa Färbung sofort verschwindet und die Lösung hellgelb wird. Das Verfahren wird bis diesem Zeitpunkt bei Zimmertemperatur durchgeführt. Dann wird die Lösung abgekühlt und in einen Scheidetrichter eingebracht, dessen Stiel in die Oberfläche von 300 ml eines Wasser und Eis enthaltenden Gemisches, das sich in einem grossen Becher befindet, eintaucht. Das Reaktionsgemisch wird hierauf langsam innerhalb von 2 bis 3 Stunden diesem unter starkem Rühren gehaltenen Eis-Wasser-Gemisch hinzugegeben. Das sich bildende, feste Material wird in der Lösung über Nacht bei 5° C stengelassen, worauf man filtriert. Das Produkt wird anschliessend gründlich mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei man 28,7 g des Produktes erhält. Durch Dünnschichtanalyse dieses Produktes wird nachgewiesen, dass das gesamte Produkt aus dem $\Delta^{9(11)}$ -21-Acetat besteht.

Tabelle I

		**TEOA	TEOF	EtOH	GLYME	H ⁺ CAT	Resultate
I	(Erfindung)	X	—	X	X	X	Rxn vollständig
II	(Stand der Technik)	—	X	X		X	Rxn unvollständig
III	(Stand der Technik)	—	X	X	X	X	Rxn unvollständig; $\Delta^{11(9)}$ Dehydratisierungsprodukt
*IV	Erfindung)	X		X	X	X	Rxn vollständig; etwas 17,21-Ortho-ester (nicht nachteilig)
V	(Stand der Technik)	—	X	X		X	Rxn unvollständig
VI	*(US-Pat.Nr. 3 087 927)	—	TMOF	kleine Menge MeOH	Dioxan	X	nur $\Delta^{11(9)}$ -Dehydratisierungsprodukt
VII	(US-Pat.Nr. 3 087 927)	X		wenig	Dioxan	X	kein Rxn

*TMOF Orthoameisensäuretrimethylester; weniger als 1 % Methanol (MeOH); Dioxan als hauptsächliches Lösungsmittel

**TEOA Orthoessigsäuretriäthylester
TEOF Orthoameisensäuretriäthylester
EtOH Äthanol
GLYME Mono- oder Polyäthylenglycoldimethyläther
H⁺cat saurer Katalysator – schwankte (vergl. Beispiele)
Rxn Reaktion
X vorhandenes Material
— nicht vorhandenes Material

*Cortisol, als Ausgangsmaterial verwendet.

Beispiel 8

Man arbeitet gemäss Beispiel 1, verwendet aber anstelle von

Beispiel 7

In diesem Beispiel arbeitet man in genau gleicher Weise wie im obigen Beispiel 6, wobei man aber absolutes Äthanol anstelle von Methanol und Orthoessigsäuretriäthylester anstelle von Orthoameisensäuretrimethylester verwendet. Beim Arbeiten gemäss obigem Beispiel 6 wird festgestellt, dass praktisch keine Reaktion stattfindet. Dies beweist die Wichtigkeit der Verwendung einer grösseren Menge Äthanol und beweist ferner, dass die Methode gemäss amerikanischer Patentschrift

Nr. 3 086 927 unwirksam ist.

Aus den obigen Beispielen und an Hand der nachstehenden Tabelle I kann man ersehen, dass das erfindungsgemässe Verfahren, gemäss welchem das Steroid mit dem Orthoessigsäuretriäthylester in einem Lösungsmittel umgesetzt wird, welches eine grössere Menge Äthanol und eine kleinere Menge eines sauerstoffhaltigen Kohlenwasserstofflösungsmittels, wie z.B. eines Mono- oder Polyäthylenglycoldimethyläthers, enthält, zu Resultaten führt, welche dem Stande der Technik nicht zu entnehmen waren und, verglichen mit jenen des Standes der Technik, überlegen sind.

p-Toluolsulfonsäure als sauren Katalysator 2 g Trifluoressigsäure. Auf diese Weise gelangt man zu ähnlichen Ausbeuten.

Beispiel 9

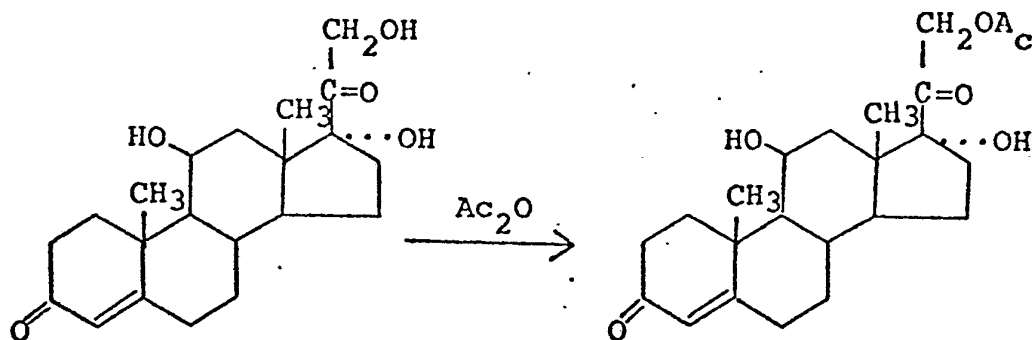
Man arbeitet gemäss Beispiel 1, verwendet aber anstelle von p-Toluolsulfonsäure als sauren Katalysator 2 g Schwefelsäure. Auch in diesem Falle gelangt man zu ähnlichen Ausbeuten.

Anwendungsbeispiele

Die nachfolgenden Ausführungen zeigen die Anwendung des erfindungsgemässen Verfahrens bei der Herstellung bestimmter entzündungswidrig wirksamer Steroide.

Bildung von Cortisol-21-acetat

Reaktion:

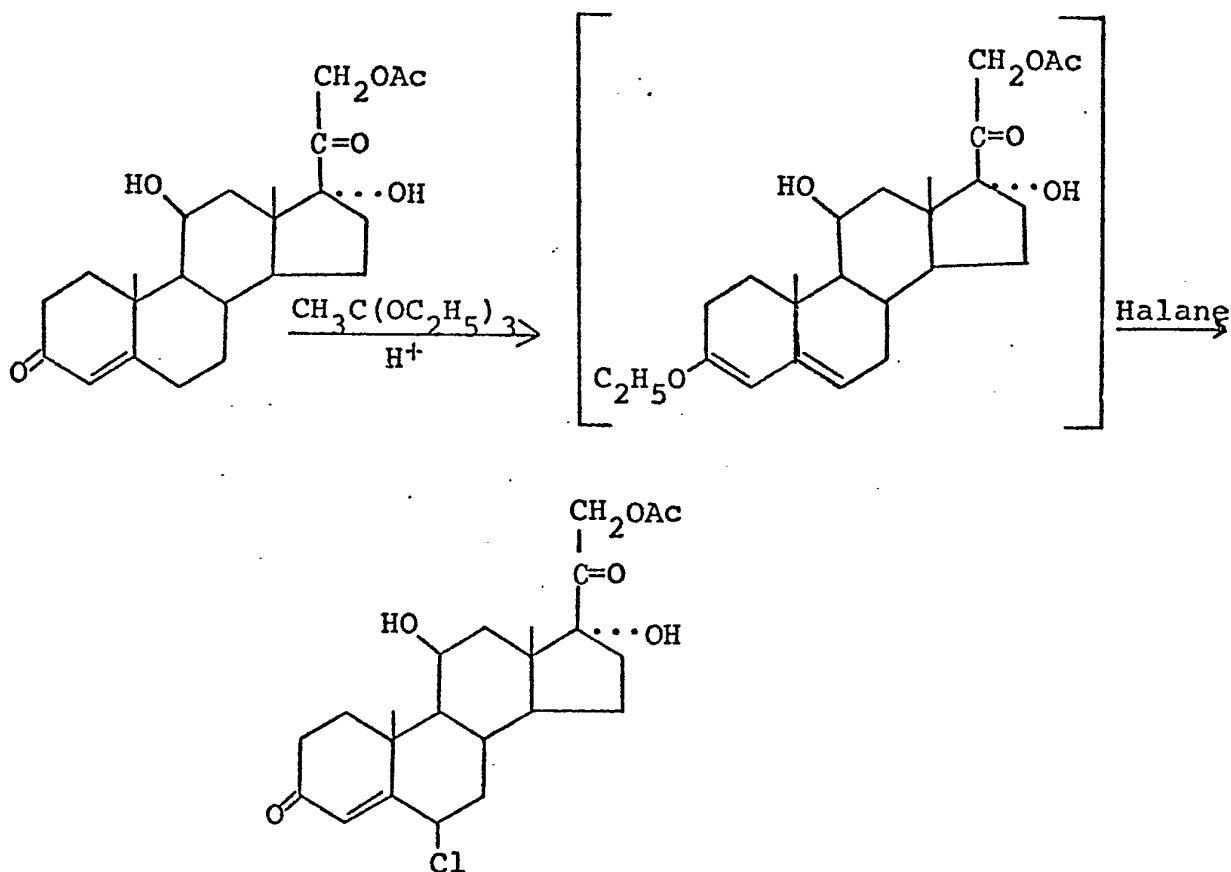
**Methode:**

Ein 1-Literkolben wird mit 400 ml Pyridin und 100 g (0,276 Mol) Hydrocortison, d.h. Cortisol, so lange versetzt, bis das Cortisol teilweise in Lösung gegangen ist. Unter Aufrechterhaltung einer Temperatur von weniger als 30° C während 10 Minuten versetzt man mit 163,3 g (1,59 Mol) Essigsäureanhydrid. Dann lässt man das Gemisch während 1 Stunde bei Zimmertemperatur so lange stehen, bis die Umsetzung beendet ist. Hierauf versetzt man das Reaktionsgemisch langsam mit 300 ml Wasser, wobei man die Temperatur auf weniger als 40° C hält. Das Reaktionsgemisch wird während 20 Minuten stehengelassen

15 und anschließend in einen 3-Literkolben übergeführt. Innerhalb von 20 Minuten versetzt man mit 1 500 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung. Das Gemisch wird anschließend auf 10° C gekühlt, während 1 Stunde stehengelassen und filtriert. Das Produkt wird mit Wasser gewaschen und in einem Vakuumofen bei 50 bis 60° C getrocknet. Die Ausbeute beträgt 110,4 Gew.-% (99,2% der Theorie).

Umsetzung mit Orthoessigsäuretriäthylester unter Bildung eines 3-Enoläthers und anschließende 6β-Chlorierung

25 Reaktionen:

**Methode:**

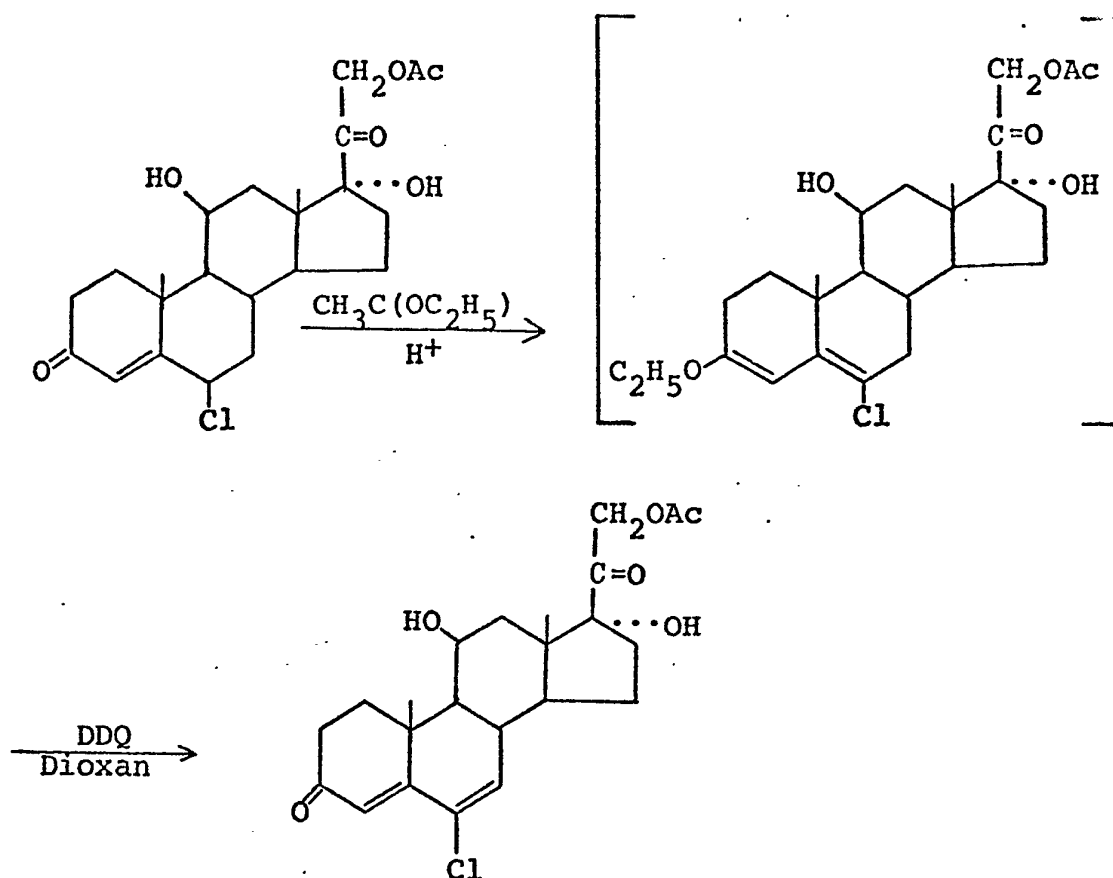
Ein 2-Literkolben wird mit 550 ml Äthanol, 330 ml 1,2-Dimethoxyäthan und 110,4 g (0,272 Mol) Cortisol-21-acetat versetzt. Dann wird das Gemisch auf 40 bis 42° C erwärmt und zuerst mit einer Lösung von 9 g p-Toluolsulfonsäure in 200 ml 1,2-Dimethoxyäthan und hierauf mit 116 g Orthoessigsäuretriäthylester versetzt. Die Temperatur wird auf 38 bis 42° C gehalten. Nach Ablauf von 20 Minuten versetzt man mit 2,5 g

60 p-Toluolsulfonsäure. Das Gemisch wird während 30 Minuten bei 38 bis 42° C gehalten, dann auf 8 bis 10° C gekühlt und schließlich mit 12 ml Pyridin und hierauf mit einer Lösung von 2,7 g Natriumacetat in 50 ml Wasser versetzt. Die blassgelbe Lösung wird einem Gemisch von 14 g Natriumacetat in 2450 ml Wasser und 288 ml Hexan hinzugegeben, dann auf 10° C gekühlt, während 20 Minuten stehengelassen, filtriert und mit 800 ml Wasser, welches 1 g Natriumacetat enthält, und hierauf mit 220 ml Hexan gewaschen.

Der feuchte Kuchen (ungefähr 200 g) wird einem auf 10° C gekühlten Gemisch von 13,7 g Natriumacetat in 184 ml Wasser und 440 ml Aceton zugegeben und auf 0 bis 5° C gekühlt. Dann wird eine Lösung von 27 g Halane (eingetragenes Warenzeichen für 1,3-Dichlor-5,5-dimethylhydantoin) in 120 ml Aceton bei einer Temperatur von weniger als 5° C hinzugegeben. Das Gemisch wird während 45 Minuten bei 0 bis 5° C gehalten, dann mit einer Lösung von 9,2 g Natriumbisulfit in 132 ml Wasser versetzt und das Gemisch hierauf langsam in 2200 ml Wasser

innerhalb von 30 Minuten hinzugegeben und auf 0 bis 5° C gekühlt. Dann wird während 1 Stunde stengelassen, filtriert und bei 45 bis 50° C im Vakuumofen getrocknet. Die Ausbeute beträgt 107,2 g (97,1 Gew.-%; 98,5% der Theorie).

Umsetzung mit Orthoessigsäuretriäthylester unter Bildung eines 3-Enoläthers und anschließende $\Delta^{4,6}$ -Bildung Reaktion:



Methode:

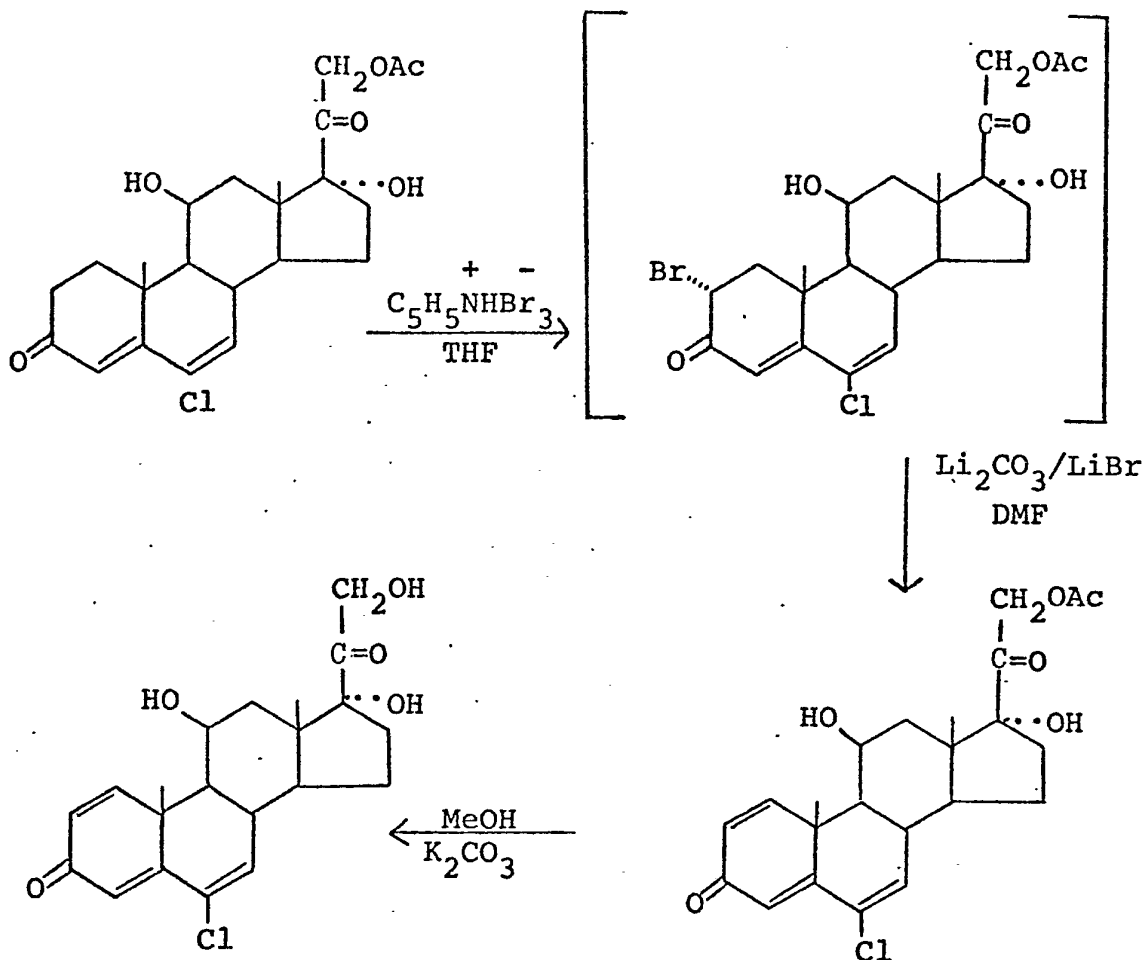
Ein 2-Literkolben wird mit 104 g (0,237 Mol) 6β-Chlor-11β,17α,21-trihydroxypregn-4-en-3,20-dion-21-acetat (erhalten gemäss vorheriger Arbeitsstufe), 500 ml 1,2-Dimethoxyäthan und 3,03 g p-Toluolsulfonsäure beschickt und während 30 Minuten bei 20 bis 25° C gehalten. Dann versetzt man mit 500 ml Äthanol und anschliessend mit 91,4 g (0,563 Mol) Orthoessigsäuretriäthylester. Das Reaktionsgemisch wird dunkelrot und wird während 40 Minuten bei 20 bis 25° C gehalten und dann auf 15° C gekühlt. Hierauf versetzt man mit einer Lösung von 13 g Natriumacetat in 640 ml Wasser. Die Temperatur wird auf weniger als 20° C gehalten und das Reaktionsgemisch dann mit 220 ml Methylenchlorid und anschliessend langsam mit 1 000 ml Wasser versetzt, wobei man die Temperatur auf weniger als 25° C hält. Das Gemisch wird während 15 Minuten geschüttelt und die untere organische Schicht abgetrennt. Die obere wässrige Schicht wird dreimal mit jeweils 75 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Fraktionen werden vereinigt und mit einer Lösung von 1,3 g Natriumacetat in 260 ml Wasser gewaschen. Der Methylenchloridextrakt (ungefähr insgesamt 900 ml) wird abgetrennt und im Vakuum auf ungefähr 400 ml eingeeengt. Während des Destillierens versetzt man laufend mit einer Mischung von 850 ml Dioxan und 1,3 ml Pyridin um das Gesamtvolumen auf unge-

fähr 400 bis 450 ml zu halten. Das Gemisch wird hierauf auf ein Endvolumen von 400 ml destilliert. In diesem Zeitpunkte sollte kein Methylenchlorid mehr vorhanden sein. Hierauf versetzt man mit 300 ml Dioxan. Das Gemisch wird anschliessend auf 10° C gekühlt, dann mit 65 ml Wasser versetzt und anschliessend auf 0 bis 5° C gekühlt. Hierauf wird eine Lösung von 75 g DDQ in 300 ml Dioxan innerhalb von 1 Stunde unter Aufrechterhaltung einer Temperatur von 0 bis 5° C zugegeben. Der Trichter wird mit 30 ml Dioxan gewaschen und das Gemisch während 30 Minuten bei 0 bis 5° C gehalten. Dann versetzt man mit einer Lösung von 30,4 g Natriumbisulfit in 87 ml Wasser, wobei man die Temperatur auf weniger als 10° C hält. Der Schlamm wird im Vakuum auf ein Volumen von 600 ml eingeeengt. Dieser Schlamm wird langsam unter kräftigem Rühren zu 3 000 ml Wasser hinzugegeben und dann auf 10° C gekühlt und während 3 Stunden stengelassen. Das so erhaltene Gemisch wird filtriert und mit Wasser gewaschen. Das feuchte, feste Material wird zu 1 500 ml Methylenchlorid hinzugegeben, während 1 Stunde geschüttelt, filtriert und mit 100 ml Methylenchlorid gewaschen. Das feste Produkt wird zu 400 ml Methylenchlorid hinzugegeben und das Gemisch während 20 Minuten geschüttelt, filtriert und mit 100 ml Methylenchlorid gewaschen. Die Methylenchloridlösungen werden vereinigt und mit 1 000 ml Wasser verrührt. Die organische Schicht wird

abgetrennt und die wässrige Schicht mit 50 ml Methylchlorid extrahiert. Die Methylchloridextrakte werden auf ein Volumen von 400 ml eingengt und während des Destillierens werden 1 000 ml Aceton hinzugegeben, um das Volumen auf ungefähr 360 bis 400 ml zu halten. Der Schlamm wird letztendlich auf ein Volumen von 300 ml destilliert und auf 0 bis 5° C gekühlt, während 30 Minuten stehengelassen, filtriert und mit

82 ml kaltem Aceton (0 bis 5° C) gewaschen. Das Produkt wird im Vakuum bei 50° C getrocknet. Die Ausbeute beträgt 80,3 g (77,2 Gew.-%; 77,5% der Theorie).

*Δ¹-Bildung und anschließende Hydrolyse
Reaktionsfolgen:*



Methode:

50 g RS-4232-Acetat (aus der vorhergehenden Arbeitsstufe ungefähr 10% Aceton enthaltend) werden zu 350 ml Methylchlorid hinzugegeben. 30 g neutrales Aluminiumoxyd werden dann zugesetzt und das Gemisch während 1 Stunde gerührt. Das Aluminiumoxyd wird abfiltriert und die Lösung auf ein Volumen von 50 ml eingengt. Dann werden 400 ml Tetrahydrofuran hinzugegeben und das Gemisch so lange destilliert, bis ein Siedepunkt von ungefähr 65° C erreicht worden ist. Hierauf wird das Gemisch auf 25° C gekühlt und mit einer Lösung von 34 g Pyridiniumhydrobromidperbromid in 130 ml Tetrahydrofuran versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 20 Minuten bei 25° C gerührt und dann mit 3 ml Aceton versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend filtriert und das Filtrat auf ein Volumen von 50 ml eingengt. Dann versetzt man mit 400 ml Dimethylformamid und hierauf mit 22,5 g Lithiumcarbonat und 8,1 g Lithiumbromid. Das System wird mit Stickstoff geklärt und das Reaktionsgemisch während 2 1/2 Stunden auf 105° C erhitzt, dann im Vakuum auf 200 ml eingengt, auf 60° C gekühlt und mit 50 ml Essigsäure und anschliessend mit 70 ml Wasser versetzt. Das so erhaltene Reaktionsgemisch wird langsam in 1 600 ml Wasser eingeführt. Nach 1-stündigem Ste-

henlassen bei 25° C wird das Produkt abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Produkt wird im Vakuum bei 60° C getrocknet. Ausbeute: 41,5 g (83 Gew.-%). Das Produkt wird zweimal aus Aceton zum Auskristallisieren gebracht. Nach dem Reinigen beträgt die Ausbeute 78,8 Gew.-%.

Durch Transveresterung in wasserfreiem Methanol in Gegenwart einer kleinen Menge Kaliumcarbonat wird 6-Chlor-11β,17α,21-trihydroxypregna-1,4,6-trien-3,20-dion gebildet.

Man arbeitet nach den obigen Angaben, um das 6-Chlor-11β,17α,21-trihydroxypregna-4,6-dien-3,20-dion-21-acetat zu erhalten, das hierauf durch Umsetzung mit wasserfreiem Methanol in Gegenwart einer kleinen Menge Kaliumcarbonat einer Umesterung unterworfen wird, wobei man zur entsprechenden 21-Hydroxyverbindung gelangt.

Dies zeigt eine Methode für die Δ¹-Bildung unter Verwendung mikrobiologischer Massnahmen, d.h. Züchten von Zellen mit einem Wasserstoffakzeptor.

A. Fermentierung:

Eine aus *Arthobacter simplex* NRRLB-8055 bestehende Kultur wird während 6 Tagen bei 28° C auf einer Agarschräglkultur folgender Zusammensetzung (A) gezüchtet.

Nähragar (Difco)	20 g
Glucose	10 g
Hefeextrakt (Difco)	10 g
Destilliertes Wasser	1 Liter

Eine Öse voll des Oberflächengewächses der Schrägkultur wird zum Animpfen von zwei 300 ml-Nephelokulturkanalben (Bellco Inc.) verwendet. Jeder dieser Kanalben enthält 50 ml eines sterilen Nährmediums (B) folgender Zusammensetzung:

Maisquellflüssigkeit	5 g
Hefeextrakt (Difco)	1 g
Cerelose (praktisch Glucosemonohydrat)	0,5 g
Destilliertes Wasser	1 Liter

pH 7

Die Kanalben werden bei 28° C auf einer rotierenden Schüttelvorrichtung bei 280 Umdrehungen pro Minute unter Anwendung eines 2,54 cm-Hubs bebrütet. Die Inkubation ist nach 24 Stunden oder dann beendet, wenn die Trübung des Kulturmediums 165 bis 180 Klettseinheiten, gemessen mit einem photoelektrischen Klett-Summerson-Colorimeter, welches mit einem Filter Nr. 66 ausgerüstet und dessen Nullpunkt mit einem sterilen Medium eingestellt ist, beträgt. Hierauf wird der gesamte Inhalt der beiden Kanalben verwendet, um 900 ml frisch sterilisiertes Medium B, welches sich in einem 2-Liter-Glasfermentator befindet, anzuimpfen. Die Bebrütung des Fermentators erfolgt bei 28° C unter Belüftung bei 1/2 Vol. Luft/Vol. Medium/Minute und unter Rühren mit 300 Umdrehungen pro Minute. Nach 24 Stunden werden 500 mg 6-Chlor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-4,6-dien-3,20-dion (erhalten gemäss Angaben in den Beispielen 8 und 9) dem Gärungsmedium als äthanolische Lösung (25 mg/0,4 ml Äthanol) zugegeben. Gleichzeitig versetzt man mit 26,4 mg Menadion-Natriumbisulfid in Form einer filtrierten, sterilisierten, wässrigen Lösung (26,4 mg/10 ml). Das Bebrüten wird fortgesetzt. Die Umsetzung ist nach 3 bis 5 Stunden beendet.

B. Isolierung und Charakterisierung.

Die Fermentierbrühe wird dreimal mit jeweils 500 ml Chlo-

roform extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte werden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der entstandene, halbkristalline Rückstand wird durch Chromatographie über Kieselgel gereinigt.

Das Produkt wird mit Mischungen von Chloroform und Aceton eluiert. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und zur Trockne eingedampft, wobei man 475 g 6-Chlor- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion (Ausbeute: 95 % der Theorie) erhält, welches hierauf aus Isopropylacetat zum Auskristallisieren gebracht wird.

In ähnlicher Weise erzielt man bei Anwendung von Menadion und Tetramethyl-p-benzochinon anstelle von Menadion-Natriumbisulfid die Überführung von 6-Chlor- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion in 6-Chlor- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion.

Ein Inoculum von *Arthobacter simplex* wird gemäss den obigen Angaben hergestellt.

5 ml der 24-stündigen Impfkultur werden verwendet, um vier 250 ml-Erlenmeyerkanalben, welche jeweils 50 ml des Mediums B (Beispiel 1) enthalten, zu impfen. Die Kanalben werden auf einer rotierenden Schüttelvorrichtung bei 280 Umdrehungen pro Minute unter Verwendung eines 2,54 cm-Hubs bei 28° C bebrütet. Nach 24 Stunden werden 25 mg 6-Chlor- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion (erhalten gemäss Beispielen 8 und 9), gelöst in 0,4 ml Äthanol, jedem Kanalben zugegeben. Gleichzeitig wird einer der Kanalben mit 0,78 mg 2-Isopropyl-5-methyl-p-benzochinon in 0,2 ml Äthanol beschickt. Ein zweiter Kanalben wird mit 0,83 mg 2-Hydroxy-1,4-naphthochinon und ein dritter Kanalben mit 1,2 mg des Natriumsalzes von 2,6-Dichlorindophenol, gelöst in 0,5 ml Wasser, versetzt. Ein Wasserstoffakzeptor wird dem zu Kontrollzwecken dienenden vierten Kanalben nicht zugesetzt. Die Dünnschichtchromatographieanalysen der mit Lösungsmittel extrahierten Proben, welche nach 7 bzw. 24 Stunden entnommen werden, deuten auf eine erhöhte Geschwindigkeit und eine erhöhte prozentuale Bildung des gewünschten Produktes, nämlich 6-Chlor- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion, verglichen mit dem unbehandelten Kontrollversuch.