



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 282 695 A5

5(51) C 07 J 5/00

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 J / 271 838 3

(22) 27.12.84

(44) 19.09.90

(71) siehe (73)

(72) Langbein, Gerhard, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Siemann, Hans-Joachim, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Menzer, Elfriede; Bocker, Andrea; Greiner, Helga, DD

(73) VEB JENAPHARM, Otto-Schott-Straße 13, Jena, 6900, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Steroiden mit Hydroxyprogesteron- bzw. Glukokortikoidseitenkette

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Steroiden mit Hydroxyprogesteron- bzw. Glukokortikoidseitenkette. Die Erfindung ermöglicht die obengenannten Zielprodukte aus 17 β -Hydroxy-17-ethinylvorstufen durch Sulfenierung, Addition, Desulfenierung und 21-Funktionalisierung, wobei die Sulfenierung in Gegenwart von Kollidin, die Addition katalysiert durch NaOH und/oder KOH, die Desulfenierung in Gegenwart von Salzen der Mercaptoessigsäure und Hydrogenkarbonaten und die 21-Acetoxylierung im Gemisch aus KOH, Eisessig, Wasser und Aceton durchgeführt werden. Die Wirkstoffe beider Substanzklassen finden zur Bereitung von Arzneimitteln gegen Hautkrankheiten, entzündliche Prozesse, rheumatische Erkrankungen, Asthma sowie funktioneller Blutungen oder als Bestandteil von Kontrazeptiva Verwendung.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von Steroiden mit Hydroxyprogesteron- bzw. Glukokortikoidseitenkette aus 17 β -Hydroxy-17-ethinylvorstufen durch Sulfonylierung, Addition, Desulfenierung und 21-Funktionalisierung, dadurch gekennzeichnet, daß
 - die Sulfonylierung in Gegenwart von Kollidin,
 - die Addition katalysiert durch NaOH und/oder KOH,
 - die Desulfenierung in Gegenwart von Salzen der Mercaptoessigsäure und Hydrogenkarbonaten,
 - die 21-Acetoxylierung im Gemisch aus KOH, Eisessig, Wasser und Aceton durchgeführt werden, wobei die 21-Hydroxylgruppe erforderlichenfalls durch Methanolyse freigesetzt wird.
2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß 1-Dehydroethisteron als Ausgangsverbindung dient.
3. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß 9(11)-Dehydroethisteron als Ausgangsverbindung dient.
4. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß Ethisteron als Ausgangsverbindung dient.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Steroiden mit Hydroxyprogesteron- bzw. Glukokortikoidseitenkette durch Aufbau der Hydroxy- bzw. Dihydroxyacetonsseitenkette bei 17-Ketosteroiden.

Eine Dihydroxyseitenkette am C-Atom 17 von Steroidverbindungen ist beispielsweise ein weit verbreitetes Merkmal von Kortikoiden. Als einige wenige Vertreter seien Hydrokortison, Prednisolon oder Methylprednisolon genannt. Bedeutungsvoll sind auch die Vorstufen von Glukokortikoiden wie z.B. Reichsteins Substanz S (Kortexolon) oder seine 9(11)- bzw. 1-Dehydroderivate.

Steroide mit Hydroxyacetonsseitenkette am C-17, d.h. 17-Hydroxyprogesterone zeigen bereits deutliche Gestagene Wirkungen, sind aber auch als Vorstufen für höchstwirksame Gestagen von Bedeutung. Die Wirkstoffe beider Substanzklassen finden zur Bereitung von Arzneimitteln gegen Hautkrankheiten, entzündliche Prozesse, rheumatische Erkrankungen, Asthma, sowie funktioneller Blutungen oder als Bestandteil von Kontrazeptiva Verwendung, um nur einige wichtige zu nennen.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Im letzten Jahrzehnt sind 17-Ketosteroide wie 4-Androsten-3,17-dion (AD), 1,4-Androstadien-3,17-dion (ADD) oder 9-Hydroxy-4-androsten-3,17-dion (9-OH-AD) gut zugängliche Ausgangsmaterialien für die Synthese von Steroidwirkstoffen geworden. Eine ganz bedeutende Strategie ist dabei, durch Ethinierung eine zweigliedrige Seitenkette am C-Atom 17 anzufügen, wobei zunächst Ethinole erhalten werden.

Ethinole dieses Typs sind in der Cyclohexanon- und in der Cyclopentanonreihe von HORNER und BINDER (Liebigs Ann. Chemie 757, 33 [1972]) durch Sulfonylierung, Michaeladdition und Behandlung mit den Thiophilen NaOCH₃ oder NaOC₂H₅ in die zugehörigen Enolether überführt worden, denen eine Schlüsselstellung auf dem Wege zu Hydroxyacetonderivaten einerseits und Dihydroxyacetonderivaten andererseits zukommt.

Von SHEPHARD und VAN RHEENEN (DD-AP 129332 der Upjohn Company [USA]) wurde diese Reaktionsfolge an 17-Ketoandrostenen und ihren Folgeprodukten, die zur AD-Reihe und zur 9-OH-AD-Reihe gehören beschrieben, wobei aber als Thiophil, das von EVENS und ANDREWS (Acct. of Chem. Res. 7, 147 [1974]) eingeführte Trimethylphosphit Verwendung findet.

Ziel der Erfindung

Die bekannten Verfahren des Überganges vom Ethinol zum Enolether weisen eine Reihe von Mängeln auf, die einer Anwendung in größerem Maßstab entgegenstehen. Es sind dies z.B. das Arbeiten bei so tiefen Temperaturen wie -70°C, der Einsatz von NaOCH₃, dessen Herstellung den Umgang mit metallischem Natrium nötig macht und die Verwendung des höchst widerlich stinkenden sowie ekelerregenden Trimethylphosphits.

Diese Mängel sollten allgemein für 17-ethinierte Steroide beseitigt werden. Außerdem war die Anwendbarkeit auf neue Zwischenprodukte auszudehnen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Sowohl L. HORNER u. V. BINDER als auch K. P. SHEPHARD und V. H. VAN RHEENEN bevorzugen im Syntheseabschnitt der Sulfonylierung die Anwesenheit von Triethylamin oder Pyridin bei -70°C. Mit Triethylamin kann nach K. P. SHEPHARD und V. H. VAN RHEENEN auch bei 25°C gearbeitet werden, allerdings nicht mit guten Ergebnissen.

Es wurde festgestellt, daß bereits bei -25°C in Gegenwart von Triethylamin noch unverändertes Ethinol im Reaktionsgemisch auftritt. Demgegenüber wurde überraschend gefunden, daß in Gegenwart von Kollidin z.B. bei -25°C vollständige Umsetzung erzielt wird, so daß erfindungsgemäß unter Beibehaltung guter Ausbeuten die technisch nur kostspielig und energieverbrauchend erreichbaren -70°C nicht benötigt werden.

Außerdem wurde gefunden, daß unter den erfindungsgemäßen Bedingungen die Sulfonylierungsprodukte so rein gebildet werden, daß die von K. P. SHEPHARD und V. H. VAN RHEENEN durchgeführte Zwischenisolierung des Gemisches der Allensulfoxide entfallen kann, die nur eine unbefriedigende Menge an Kristallen ergibt, wenn z. B. Allensulfoxide der besonders wichtigen 9- α -H-AD-Reihe oder der ADD-Reihe isoliert werden.

Im Synthesabschnitt der Addition von Methanol an die 20ständige Doppelbindung der Allensulfoxide wird sowohl von L. HORNER und V. BINDER als auch von K. P. SHEPHARD und V. H. VAN RHEENEN einzig und allein NaOCH_3 als Katalysator angegeben, daß aus metallischem Natrium und Methanol zugänglich ist. Es wurde unerwartet gefunden, daß diese Addition völlig überraschend ebenso glatt mit ganz gewöhnlichem Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Gemischen beider katalysiert werden kann, was in bezug auf die Brandgefahr und den Arbeitsschutz einen erheblichen Fortschritt mit sich bringt.

Der Synthesabschnitt der Spaltung der Sulfenatester (Desulfenierung) unter Bildung der 20-Enolether ist besonders kritisch, wegen der Instabilität sowohl der zu spaltenden Sulfenatester als auch der entstehenden Enolether. Von L. HORNER und V. BINDER wird diese Spaltung mittels NaOCH_3 bewirkt, das auch von K. P. SHEPHARD und V. H. VAN RHEENEN als Alternative erwähnt wird; allerdings mit dem Hinweis, daß unter den dann alkalischen Bedingungen zahlreiche Nebenreaktionen ablaufen. Von K. P. SHEPHARD und V. H. VAN RHEENEN wird daher vor der Desulfenierung Eisessig in zum NaOCH_3 genau äquivalenter Menge zugesetzt oder frisches Methanol verwendet, wobei allerdings eine weitere Zwischenisolierung nötig wird. Als Reagentien, die die Desulfenierung bewirken werden von K. P. SHEPHARD und V. H. VAN RHEENEN nur Diethylamin und Trimethylphosphit genannt, wovon das Trimethylphosphit ganz klar favorisiert wird. Dieses bringt aber in bezug auf den Arbeitsschutz und die Umweltbelastung wegen seiner intensiv widerlich stinkenden und ekelregenden Eigenschaften so erhebliche Nachteile mit sich, daß sich eine Anwendung im technischen Maßstab praktisch verbietet.

Es wurde nun völlig überraschend gefunden, daß sich Salze der Mercaptoessigsäure (auch Thioglykolsäure genannt), die u. a. in Dauerwellpräparaten Anwendung finden, ausgezeichnet eignen, um die Desulfenierung zu bewirken, wobei es gleichgültig ist, ob die Salze zugesetzt oder in situ aus zugesetzter Mercaptoessigsäure und vorhandenem Alkalihydroxid gebildet werden. Unerwartet war auch, daß diese Salze in schwach basischem Medium besonders günstig wirken, was die sehr vorteilhafte Verfahrensweise ermöglicht, daß erfindungsgemäß die Methanoladdition durch Einleiten des billigen CO_2 gestoppt wird und die Desulfenierung in dem hydrogencarbonatalkalischen Medium durch Kochen unter einfacher Zugabe von Mercaptoessigsäure ausgeführt wird.

Der so gebildete Enolether kann dann durch säurekatalysierte Hydrolyse gemäß L. HORNER und V. BINDER entweder direkt in das zugehörige Acetylcarbinol umgewandelt werden oder die Hydrolyse ergibt nach vorheriger Bromaddition das entsprechende Bromacetylcarbinol.

Zur Komplettierung der Dihydroxyacetonsseitenkette ist dann noch das Bromatom gegen einen Acetoxyrest auszutauschen, wofür von K. P. SHEPHARD und V. H. VAN RHEENEN festes KOAc in Aceton bevorzugt wird, obwohl dabei Iodid als Katalysator zugesetzt wird.

Demgegenüber wurde gefunden, daß sich auch hier das bereits früher für andere 21-Bromsteroido ausgearbeitete „Umesterungsgemisch“ nach G. LANGBEIN, R. WESEMANN und W. MUND (DD-WP 20807 des VEB Jenapharm), das ohne Iodid auskommt und mit in situ gebildeten Salzen arbeitet, gut bewährt.

Schließlich wurde gefunden, daß sich die schützende Acetatgruppe erforderlichenfalls durch Methanolyse in eine Hydroxylgruppe überführen läßt, wobei die zugehörigen Steroide mit der relativ empfindlichen freien Dihydroxyacetonsseitenkette erhalten werden.

Ausführungsbeispiele

Es folgen Ausführungsbeispiele und weitere Beispiele zur Erläuterung der Erfindung.

Die chemischen Verschiebungen der angegebenen Protonenkerne resonanzdaten sind in ppm bezogen auf Tetramethylsilan (= 0,00 ppm) als inneren Standard angegeben.

Beispiel 1

Vorschrift zur Herstellung von 17 α -Ethinyl-17 β -hydroxyandrosta-1,4-dien-3-on (1-Dehydroethisteron) aus Androsta-1,4-dien-3,17-dion (ADD)

In einem 2,5-l-Sulfierkolben, versehen mit Rührer, Thermometer, Gaseinleitungsrohr und Destillationsaufsatz mit Vorlage werden unter Argon und Feuchtigkeitsausschluß 144 g Kaliumhydroxid und 1,8 l Isobutanol (H_2O -Gehalt $< 0,05$ Vol.-%) vorgelegt. Durch Erwärmen in einem Ölbad wird zunächst das Kaliumhydroxid unter Rühren gelöst. Durch Aufheizen des Ölbad auf 185 bis 190°C wird kontinuierlich aus dem Sulfierkolben abdestilliert, wobei ein Isobutanol-Wasser-Gemisch mit einem Siedepunkt von 98 bis 101°C übergeht. Mit zunehmender Destillation steigt die Innentemperatur und die Siedetemperatur des übergehenden Destillats. Insgesamt werden 1,1 l Isobutanol-Wasser-Gemisch in einer Zeit von etwa 90 Minuten abdestilliert. Die Temperatur des übergehenden Destillats steigt dabei auf 105 bis 107°C. Danach wird im Vakuum bei einer Badtemperatur von 80°C weiter destilliert bis kein Destillat mehr übergeht. Zur Entfernung von Resten an Isobutanol werden über einen Tropftrichter nacheinander zweimal je 200 ml Dioxan (Wassergehalt $\leq 0,2\%$) zugegeben, wobei die Vakuumdestillation fortgesetzt wird. Die Destillation wird beendet, wenn kein Destillat mehr übergeht. Man läßt das so hergestellte Kaliumisobutylat auf Raumtemperatur abkühlen, belüftet die Apparatur mit Argon und gibt anschließend 602 ml Dioxan (Wassergehalt $\leq 0,2\%$) zu. Beginnend bei Raumtemperatur leitet man unter Rühren in die Kaliumisobutylat-Dioxan-Mischung Acetylen ein, wobei der Reaktionsansatz auf 6 bis 8°C abgekühlt wird. Zur Reinigung und Trocknung wird der Acetylenstrom durch eine leere Sicherheitsflasche, eine mit 10%iger Natriumbisulfatlösung gefüllte Waschflasche, eine weitere Sicherheitsflasche, zwei Waschflaschen mit konz. Schwefelsäure, eine weitere Sicherheitsflasche, einen Trockenturm gefüllt mit Kaliumhydroxydplättchen und einen Trockenturm gefüllt mit Aktivkohle RO4 geleitet. Die Fällungszeit der Alkoholatlösung beträgt zwei Stunden. Unter weiterem Kühlen auf 6 bis 8°C, Rühren und Einleiten von Acetylen tropft man anschließend 95 g Androsta-1,4-dien-3,17-dion (Gehalt: $> 95\%$ ADD; $\leq 1\%$ AD) gelöst in 300 ml Dioxan (Wassergehalt $\leq 0,2\%$) innerhalb von 15 Minuten zu. Das Einleiten von Acetylen

bei 6 bis 8°C wird bis zur vollständigen Umsetzung des ADD fortgesetzt. Die entsprechende Kontrolle erfolgt dünn-schichtchromatographisch. In der Regel ist die Umsetzung 5 Stunden nach der Steroidzugabe beendet. Nach erfolgtem Umsatz wird Argon durch die Reaktionslösung geleitet und zum Ansatz werden 250 ml Salzsäure, konz. unter Kühlung so zugetropft, daß die Temperatur der Reaktionslösung 30°C nicht übersteigt. Mittels eines Wasserbades wird der Ansatz nach beendeter Salzsäurezugabe weitere 45 Minuten auf 30°C erwärmt.

Anschließend wird der Ansatz mit 1,5 l Wasser verdünnt und dreimal mit je 400 ml Chloroform sowie einmal mit 300 ml Chloroform extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und zweimal mit je 400 ml gesättigter wäßriger Natriumbikarbonatlösung gewaschen. Die abgetrennte Natriumbikarbonatlösung wird mit 300 ml Chloroform nachextrahiert. Die wiederum vereinigten Chloroformextrakte werden zweimal mit je 400 ml Wasser neutralgewaschen. Die gesammelten Waschwässer extrahiert man mit 300 ml Chloroform nach.

Nach dem Trocknen der gesamten Chloroformextrakte über Natriumsulfat engt man im Laborrotationsverdampfer im Vakuum bis zur Trockne ein. Man erhält einen gelbgefärbten, kristallinen Rückstand.

Auswaage: 110 bis 115 g Δ 106 bis 112% d. Th.

Das Rohprodukt wird in etwa 2,8 l Aceton am Rückfluß gelöst, über ein Filterhilfsmittel filtriert und anschließend bei Normaldruck auf ein Volumen von 400 ml eingeeengt, wobei bereits Kristallisation einsetzt. Man läßt abkühlen, stellt über Nacht in den Kühlschrank von 5°C, saugt danach ab und wäscht mit wenig kaltem Aceton. Das Kristallisat wird auf der Fritte lufttrockengesaugt.

Ausbeute: 80 g Δ 77% d. Th.

Schmelzpunkt: 198/210 bis 220°C

Der Gehalt beträgt nach dünn-schichtchromatographischer Auftrennung und UV-Messung 95 bis 96%.

Aus der Mutterlauge kann eine zweite Fraktion gewonnen werden. Andere 17 α -Ethinyl-17 β -hydroxysterole wie z. B. Ethisteron oder 9(11)-Dehydroethisteron können analog bzw. in Anlehnung an DWP 114807 (CA. 85. 63237 [1976]) hergestellt werden.

Beispiel 2

Vorschrift zur Herstellung von Benzensulfonylchlorid (BC-Lösung) in Tetrachlorkohlenstoff oder Chloroform

In einem 1,5-l-Sulfierkolben werden 346 ml gesättigte Chlorlösung in Tetrachlorkohlenstoff gegeben.

In einem Tropftrichter werden 64,5 ml Thiophenollösung (z. B. 61%ig in CCl₄) gegeben und mit abs. Tetrachlorkohlenstoff auf ein Volumen von 307 ml aufgefüllt.

Der Sulfierkolben wird mit einem Rührer, einem Kältethermometer, einem CaCl₂-Rohr und Tropftrichter versehen.

In einem Kältebad von -10 bis -15°C wird der Reaktionskolben mit der Chlorlösung abgekühlt, wobei der Kolben vor Lichteinwirkung geschützt werden sollte.

Bei einer Innentemperatur von -10°C wird das Thiophenol innerhalb von $\approx$ 12 Minuten unter Rühren zugetropft. Nach beendetem Zutropfen bleibt der Reaktionskolben weitere 30 Minuten im Kältebad bei -10 bis 0°C dunkel stehen. Das überschüssige Chlor und der Tetrachlorkohlenstoff werden unter Rühren mittels Betriebsvakuum abdestilliert.

Es folgt eine Destillation mit Ölpumpenvakuum ($T_{\text{innen}} = 58^\circ\text{C}$, $p = 6$ Torr).

Nach beendeter Destillation wird die BC-Lösung mit abs. Tetrachlorkohlenstoff oder Chloroform verdünnt und unter Lichtausschluß und unter Argon im Tiefkühlschrank aufbewahrt.

Beispiel 3

Sulfonylierung von 1-Dehydroethisteron zu 21-Phenylsulfinylpregna-1,4,17(20),20-tetraen-3-on (Allensulfoxid)

125 ml CHCl₃, abs. mit 7,5 ml Kollidin in einen Sulfierkolben füllen und 7,5 g 1-Dehydroethisteron zusetzen.

Zur Trocknung der Aparatur werden 50 ml CHCl₃ wieder abdestilliert.

In den Tropftrichter werden 36 ml BC-Lösung mit 3,83 g BC gefüllt. Der Reaktionskolben wird auf -25°C gekühlt.

Wenn $T_{\text{innen}} -25^\circ\text{C}$ erreicht sind, kann mit dem Zutropfen der BC-Lösung begonnen werden. Das Zutropfen dauert etwa 10 bis 15 Minuten. Die Lösung wird kräftig gerührt. 3 Minuten nach beendeter Zugabe wird eine Probe zur

Dünn-schichtchromatographie (DC-Probe) entnommen.

Nach der Probenahme wird mit der Aufarbeitung begonnen. Zuerst werden 2 ml Methanol zugetropft und 3 Minuten bei -25°C gerührt. Danach werden noch 22 ml Wasser eingerührt. Der Ansatz wird aus dem Kältebad genommen und das Eis wird unter Rühren aufgetaut.

Die Lösung wird in einen Scheidetrichter gefüllt und die organische Phase wird abgetrennt. Die wäßrige Phase wird jeweils einmal mit CHCl₃ nachextrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 2 mol HCl, 3%iger NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen.

Wenn das letzte Waschwasser pH 7 hat, werden die vereinigten organischen Phasen mit Na₂SO₄ getrocknet. Die Lösung wird filtriert und mittels Vakuum weitgehend eingeeengt. Der Rückstand wird dreimal mit je 37 ml Methanol versetzt und jeweils wieder weitgehend eingeeengt.

In diesem Zustand wird die Lösung für den nächsten Syntheseabschnitt, die Methanoladdition, ohne Produktisolierung eingesetzt. Zur Charakterisierung kann ein aliquoter Teil zur Trockne gebracht und z. B. für ein NMR-Spektrum vorgesehen werden. Man findet das Signal der 18-Methylgruppe der (S)-Form bei 0,99 ppm und das der R-Form bei 0,94 ppm in CDCl₃. Aus dem Verhältnis der Signale ergibt sich, daß S- und R-Form im Verhältnis 37:63 vorliegen.

Soll das Produkt isoliert werden, so wird kaltgestellt, ggf. angeimpft, abgesaugt und mit kaltem Methanol gewaschen. Man erhält als erste Fraktion 7 g = 70% d. Th. Allensulfoxid, in dem sich die (R)-Form angereichert hat. Nach wiederholtem Umkristallisieren wird das reine (R)-Isomere des Allensulfoxides vom Fp. 153 bis 155°C und $[\alpha]_D^{25} = 210^\circ$ ($c = 2$ in CHCl₃) erhalten.

Beispiel 4

Methanoladdition an das Allensulfoxid zum 20-Methoxy-21-phenylsulfinyl-pregna-1,4,17(20)-trien-3-on

Das Allensulfoxid aus Beispiel 3 wird in insgesamt 150 ml Methanol vorgelegt, d. h. die z. B. 22 ml methanolische Lösung der Sulfonylierung und 128 ml Methanol. Das Allensulfoxid wird vollständig gelöst, gegebenenfalls durch leichtes Erwärmen. In den Tropftrichter 75 ml 2 molare methanolische Natronlauge füllen. Die Apparatur auf $25 \pm 1^\circ\text{C}$ bringen. Die Apparatur securieren, d. h. unter Schutzgas setzen. Dann kann mit dem Zutropfen der Lauge begonnen werden. Die Temperatur wird dabei auf $25 \pm 1^\circ\text{C}$ gehalten. Die Reaktionszeit beträgt 3,5 Stunden bei $25 \pm 1^\circ\text{C}$. Die Apparatur bleibt unter Argon. Nach Ablauf der 3,5 Stunden Reaktionszeit wird eine DC-Probe entnommen.

Zum Abbruch der Additionsreaktion wird CO_2 -Gas in die Apparatur geleitet (Neutralisation der Lauge). Nach kurzer Zeit fallen helle Salzkristalle aus und es entsteht eine Suspension, die einen pH-Wert von 8 bis 9 annimmt und die ohne weitere Behandlung in der Desulfenierung verwendet wird.

Eine Produktisolierung kann nach den üblichen Methoden vorgenommen werden.

Beispiel 5

Desulfenierung zum 17-Hydroxy-20-methoxy-pregna-1,4,20-trien-3-on

In die Suspension der Reaktionsmischung aus Beispiel 4 wird innerhalb von etwa 5 Minuten Thioglykolsäure getropft. Die Reaktion erfolgt unter CO_2 -Gas. Nach beendeter Thioglykolsäurezugabe wird der Reaktionskolben in ein Ölbad gesetzt und bis zum Siedepunkt unter Rühren erhitzt (Ölbadtemperatur etwa 80°C). Wenn die Suspension siedet ($T_{\text{innen}} + 65^\circ\text{C}$) beginnt die Reaktionszeit. Die Suspension wird 2 Stunden unter Rühren und CO_2 gekocht.

Nach 2 Stunden Kochen wird der Ansatz aus dem Ölbad genommen und auf Raumtemperatur abgekühlt. Anschließend wird eine DC-Probe entnommen.

Das Salz wird über eine G3-Fritte abgesaugt, zweimal mit Methanol gut gewaschen und abgesaugt, bis kein Methanol mehr abtropft. Wenn das Salz kein Steroid mehr enthält, kann es verworfen werden.

Die methanolische Enoletherlösung wird unter Rühren und Vakuum weitgehend eingeeengt. Es entsteht ein dünnflüssiger Brei. In den auf Zimmertemperatur abgekühlten Brei werden 113 ml Wasser langsam eingerührt. Dabei lösen sich die Salzreste und das Steroid fällt aus. Die Suspension wird noch 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Über Nacht wird die Suspension in den Kühlschrank ($+3$ bis 0°C) gestellt. Am nächsten Tag wird die ausgefallene Substanz über eine G3-Fritte abgesaugt.

Die Substanz wird zweimal mit je 75 ml 3%iger NaHCO_3 -Lösung gewaschen und lufttrocken gesaugt. Die Auswaage an lufttrockener Substanz beträgt etwa 90% d. Th. Sie wird in dieser Form weiterverarbeitet. Das wäßrige Filtrat kann verworfen werden. Bei Bedarf kann folgende Grobreinigung durchgeführt werden.

In einem 350-ml-Sulfierkolben mit Rührer und Rückflußkühler werden z. B. 22,3 g des vorstehenden Enolethers mit 100 ml n-Hexan oder Benzin (Kp.: 60 bis 80°C) 30 Minuten unter Rückfluß und Rühren gekocht. Nach Stehen über Nacht bei Zimmertemperatur wird abgesaugt und mit n-Hexan oder Benzin nachgewaschen. Die Substanz wird auf der Fritte trockengesaugt, ausgewogen und zur Hydrolyse ggf. nach vorangehender Bromierung eingesetzt. Bei Bedarf kann durch Umkristallisieren aus Aceton oder aus einem Hexan-Tetrahydrofuran-Gemisch reines 17-Hydroxy-20-methoxy-pregna-1,4,20-trien-3-on vom Fp. 150 bis 53°C und $[\alpha]_D^{25} = 14^\circ$ ($c = 0,75$ in MeOH) gewonnen werden. Die Substanz zeigt im NMR-Spektrum in CDCl_3 folgende Signale:

0,66 (s; 18- CH_3) 1,08 (s; 19- CH_3) 2,53 (s; OH) 3,53 (s; OCH_3) 4,14 (AB-System; 21 = CH_2) 6,05 (s; 4-H) 6,21 (dd; 2-H) 7,05 (d; J = 10H_2 ; 1-H) ppm.

Beispiel 6

Hydrolyse des 17-Hydroxy-20-methoxy-pregna-1,4,20-trien-3-ons zum 17-Hydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion

2,1 g des Enolethers aus Beispiel 5 werden in 26 ml Methanol gelöst und mit 5 ml einer 1%igen Lösung von p-Toluensulfonsäure in Wasser versetzt. Kurz nach der Zugabe setzt die Kristallisation des Produktes ein. Man neutralisiert nach 30 Minuten, engt teilweise ein, läßt über Nacht stehen und saugt ab. Man erhält das 17-Hydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion mit Fp.: 243 bis 247°C und den NMR-Signalen in Pyridin- D_6 :

0,74 (s; 18- CH_3) 1,09 (s; 19- CH_3) 2,37 (s; 21- CH_3) 6,19 (s; 4-H) 6,35 (dd; 2H) 6,99 (d; J = 10H_2 1-H) ppm

Beispiel 7

Bromierung und Hydrolyse des 17-Hydroxy-20-methoxy-pregna-1,4,20-trien-3-ons zum 21-Brom-17-hydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion

22,1 g grob gereinigter Enolether des Beispiels 5 werden im Sulfierkolben mit 112 ml „Kollidinlösung“, d. h. mit Chloroform (2. AB, trocken), das in 100 ml 9 ml Kollidin enthält, versetzt. Es wird bei Zimmertemperatur gerührt. Zum vollständigen Lösen werden 112 ml Chloroform (2. AB, trocken) zugesetzt. Wenn bei Zimmertemperatur eine Lösung entstanden ist, wird die Lösung auf $\approx -20^\circ\text{C}$ abgekühlt.

Bei dieser Temperatur wird eine Bromlösung (3,4 ml Brom in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff oder CHCl_3) so zutropft, daß die Temperatur von $\approx -20^\circ\text{C}$ eingehalten wird und das zutropfte Brom sofort entfärbt wird.

Wenn ein deutlicher Bromüberschuß erkennbar ist, kann die Bromzugabe abgebrochen werden. Das war nach Zugabe von 90 ml Bromlösung der Fall.

Anstelle des Kollidins kann auch Pyridin Verwendung finden. Auch die Temperatur ist nicht besonders kritisch.

Aufarbeitung:

Die orangefarbene Lösung wird noch bei -20°C mit 134 ml 1 molarer Salzsäure, die 1% Natriumsulfit enthält, versetzt und turbiniert.

Der Sulfierkolben wird nach der Salzsäure-Sulfit-Zugabe aus dem Kältebad genommen und bei Raumtemperatur turbiniert. Der orange Farbton der Lösung verschwindet. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase wird zweimal mit je 15 ml Chloroform nachextrahiert. Die organische Phase wird mit 1 molarer Salzsäure gewaschen, die HCl -Phase zweimal mit Chloroform nachextrahiert.

Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, das Waschwasser wird zweimal nachextrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumacetatlösung gewaschen und die wäßrige Phase zweimal nachextrahiert. Die organische Phase wird nochmals mit Wasser gewaschen, das Waschwasser (pH 6) wird zweimal nachextrahiert.

Die organische Phase wird mit Betriebs- oder Wasserstrahlvakuum weitgehend eingeeengt und zum Kristallisieren gestellt. Die Kristallsuspension wird nach Stehen über Nacht bei $\approx -10^\circ\text{C}$ abgesaugt, mit kaltem Methanol gewaschen und auf der Fritte trockengesaugt.

Man erhält das 21-Bromid mit dem Fp.: 195 bis 200°C (Z) das laut DC $\approx 98\%$ ig ist. Durch erneutes Kristallisieren aus Chloroform, Essigester oder Methanol erhält man das 21-Brom-17-hydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion mit Fp.: 212 bis 215°C (Z), $[\alpha]_D^{25} = 101^\circ$ (CHCl_3) und den NMR-Signalen in Pyridin- D_6 : 0,74 (s; 18- CH_3) 1,06 (s; 19- CH_3) 4,79 (AB-System; 21- CH_2Br) 6,22 (s; 4-H) 6,38 (dd; 2-H) 7,04 (d; J = 11 Hz; 1-H) 7,34 (s; OH) ppm.

Beispiel 8

Vorschrift zur Herstellung von 21-Acetyloxy-17 α -hydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (1-Dehydro-RSS-Ac) aus 21-Brom-17 α -hydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (21-Bromid)

Zu einem auf $+60^\circ\text{C}$ abgekühlten Gemisch, bestehend aus 31,9 ml Essigsäure, Wasser und 20,27 g Kaliumhydroxid, p.A., gibt man unter Rühren eine Lösung von 12,14 g 21-Brom-17 α -hydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion in Aceton und erwärmt im Wasserbad von 70°C am Rückfluß. Nach 60 Minuten werden dem Reaktionsansatz 80 ml Wasser zugesetzt und das Aceton im Vakuum unter Verwendung eines Wasserbades von 50 bis 60°C abdestilliert. Dabei fällt das gebildete 1-Dehydro-RSS-Acetat kristallin aus. Nach Abkühlen wird über eine Fritte abgesaugt, mit Wasser gewaschen und luftrockengesaugt.

Auswaage: 11,30 g Δ 98% d. Th.

Schmelzpunkt: 202 bis 223°C

Gehalt: $\approx 98\%$ ig (dünnschichtchromatographisch)

Setzt man beispielsweise 21-Brom-17-hydroxy-pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion oder 21-Brom-17-hydroxy-pregna-4-en-3,20-dion analog um, so erhält man ebenso glatt 21-Acetyloxy-17-hydroxypregna-4,9(11)-dien-3,20-dion bzw. 21-Acetyloxy-17-hydroxy-pregna-4-en-3,20-dion.

Beispiel 9

Vorschrift zur Herstellung von 17 α ,21-Dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (1-Dehydro-RSS) aus 21-Acetyloxy-17 α -hydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (1-Dehydro-RSS-Ac)

In einem Sulfierkolben werden unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit und unter Argon 9,86 g 1-Dehydro-RSS-Acetat in abs. Methanol vorgelegt und diese Mischung wird auf $+30^\circ\text{C}$ gebracht. Anschließend löst man 0,215 g Kaliumhydroxid (p.A.) in 4,62 ml Methanol (abs.) und gibt es auf einmal zur vorgelegten Steroidmischung zu. Unter Rühren und Argon wird der Reaktionsansatz bei $+30^\circ\text{C}$ gehalten, wobei etwa 5 Minuten nach der Alkalizugabe vollständiges Lösen des Steroids auftritt und nach etwa 15 Minuten gebildetes Reaktionsprodukt auskristallisiert. Nach insgesamt 60 Minuten wird der Reaktionsansatz mit 1 N Essigsäure neutralisiert. Anschließend rührt man den Ansatz weitere 2 Stunden bei 0°C , saugt danach das Kristallisat ab, wäscht dieses mit wenig kaltem Methanol und saugt an der Luft trocken.

Ausbeute: 5,76 g Δ 65% d. Th.

Schmelzpunkt: 226 bis 232°C

Gehalt: $\approx 98\%$ ig (dünnschichtchromatographisch)

Durch weiteres Einengen der Mutterlauge der 1. Kristallfraktion im Wasserstrahlvakuum auf ein Volumen von etwa 15 ml, wobei bereits Kristallisation einsetzt, und anschließendes Stehen über Nacht im Kühlschrank bei $+5^\circ\text{C}$ läßt sich eine 2. Kristallfraktion isolieren. Die resultierende Mutterlauge wird verworfen.

Ausbeute: 1,73 g = 19% d. Th.

Schmelzpunkt: 196 bis 206°C

Gehalt: $\approx 96\%$ ig (dünnschichtchromatographisch)

Die Gesamtausbeute beträgt 7,5 g = 85% d. Th.