



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl. 3: C 07 J 7/00

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



PATENTSCHRIFT A5

11

617 940

21 Gesuchsnummer: 11021/72

73 Inhaber:
Schering Aktiengesellschaft, Berlin & Bergkamen,
Berlin (West)

22 Anmeldungsdatum: 24.07.1972

30 Priorität(en):
06.08.1971 DE 2140291
16.06.1972 DE 2230286

72 Erfinder:
Dr. Helmut Häuser, Unna (DE)

24 Patent erteilt: 30.06.1980

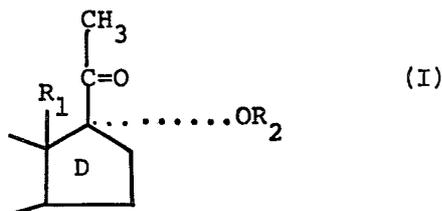
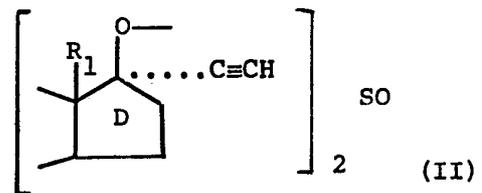
45 Patentschrift
veröffentlicht: 30.06.1980

74 Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

54 Verfahren zur Herstellung von Pregnan-Derivaten.

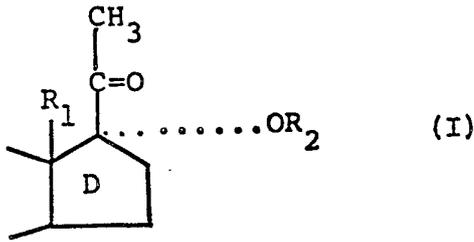
57 Nach einem neuartigen Verfahren erhält man Pregnanester der Teilformel I mit den im Patentanspruch 1 angegebenen Symbolbedeutungen, wenn man 17-Äthynylsteroidschwefligsäureester der Teilformel II mit einer Carbonsäure R₂OH in Gegenwart eines Quecksilbersalzes und eines wasserbindenden Mittels umsetzt und das erhaltene Zwischenprodukt mit Wasser behandelt.

Der so dargestellte Ester lässt sich zum 17-Alkohol verseifen.

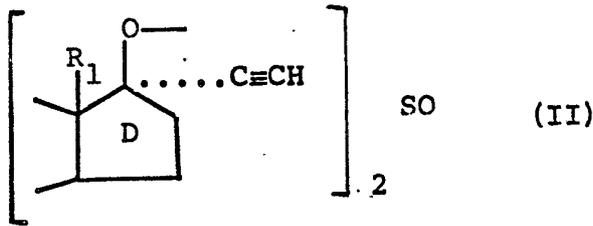


PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Pregnan-Derivaten der Teilformel I

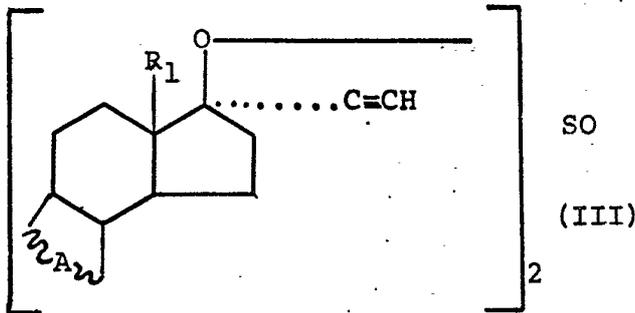


worin R₁ einen Methyl- oder Äthylrest und R₂ den Acylrest einer Carbonsäure bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Steroid-Schwefligsäureester der Teilformel II

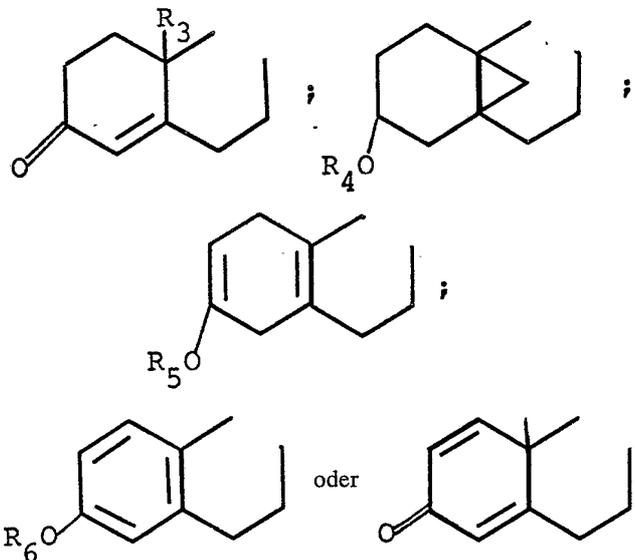


in Gegenwart eines wasserbindenden Mittels und eines Quecksilbersalzes mit einer Carbonsäure der Formel R₂-OH und das zunächst erhaltene Zwischenprodukt anschliessend mit Wasser umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsprodukte Ester der Formel



verwendet, worin A die Gruppierungen



bedeutet, in denen R₃ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, R₄ und R₆ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe oder eine Acylgruppe und R₅ eine Alkylgruppe darstellen.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als Carbonsäure R₂OH, Ameisensäure oder Essigsäure verwendet.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man als wasserbindendes Mittel ein Carbonsäure- oder Kohlensäurederivat mit einer energiereichen -C-O= oder C-N-Bindung verwendet.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als Carbonsäure- oder Kohlensäurederivat mit einer energiereichen -C-O= oder C-N-Bindung ein Isocyanat, Carbodiimid, Carbonyldiimidazol, Carbonsäureanhydrid, einen Orthoameisensäureester, Enolester oder ein Keten verwendet.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man als wasserbindendes Mittel aktiviertes Aluminiumoxyd verwendet.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man als Quecksilbersalz ein Quecksilber-(II)-salz verwendet.

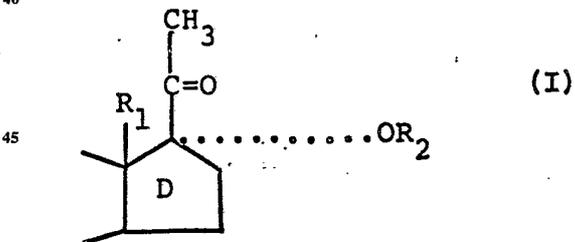
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass man als Quecksilber-II-salz Quecksilber-II-formiat oder Quecksilber-II-acetat verwendet.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man als Quecksilbersalz ein Quecksilber-(I)-salz verwendet.

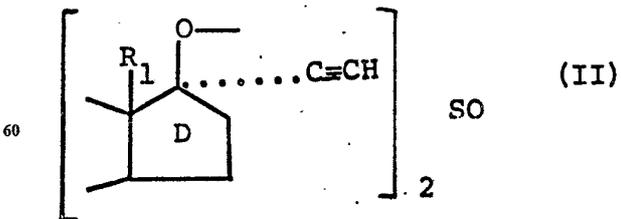
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man als Quecksilber-(I)-salz Quecksilber-(I)-acetat oder Quecksilber-(I)-formiat verwendet.

11. Verwendung der nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 erhaltenen 17-Ester zur Herstellung der entsprechenden 17-Alkohole durch Verseifung.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Pregnan-Derivaten der Teilformel I



worin R₁ einen Methyl- oder Äthylrest und R₂ den Acylrest einer Carbonsäure bedeuten, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man einen Steroid-Schwefligsäureester der allgemeinen Teilformel II



in der R₁ das gleiche wie in Formel I bedeutet, in Gegenwart eines wasserbindenden Mittels und eines Quecksilbersalzes mit einer Carbonsäure der Formel R₂-OH und das Umsetzungsprodukt dann mit Wasser umsetzt. Gewünschtenfalls können

die entstandenen 17-Ester zu den 17-Hydroxyverbindungen hydrolysiert werden.

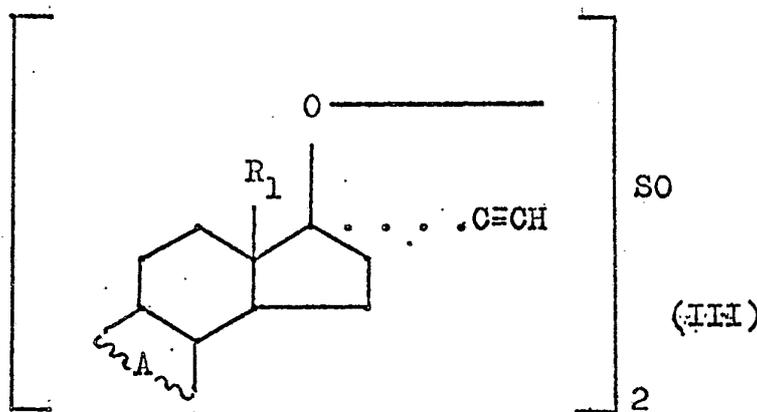
Als Reste R_2 kommen vorzugsweise Acylreste von Carbonsäuren mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen in Betracht; beispielsweise genannt seien: der Formyl-, Acetyl-, Monofluoracetyl-, Trifluoracetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Valerianyl-, Hexanoyl- und Benzoylrest. Demzufolge sind die Carbonsäuren, mit deren Hilfe die Pregnan-Derivate der Teilformel I hergestellt werden, vorzugsweise diejenigen Säuren, die die obengenannten Kohlenwasserstoffreste und Acylreste besitzen. Insbesondere eignen sich zur Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens Ameisensäure und Essigsäure.

Die als Ausgangsmaterial für das erfindungsgemässe Verfahren verwendeten Steroid-Sulfitester der allgemeinen Teilformel II können in üblicher Weise substituiert sein. Als Substituenten seien beispielsweise genannt: verätherte oder veresterte Hydroxygruppen in 1-, 3-, 6- oder 11-Stellung, Keto-Gruppen in der 3- oder 11-Stellung, Fluoratome in der 2-, 4-, 6- oder 9-Position, Methylgruppen in der 1-, 2- oder 6-Stellung oder Methylengruppen in der 1,2 α -, 5,10 β - oder 6,7 α -

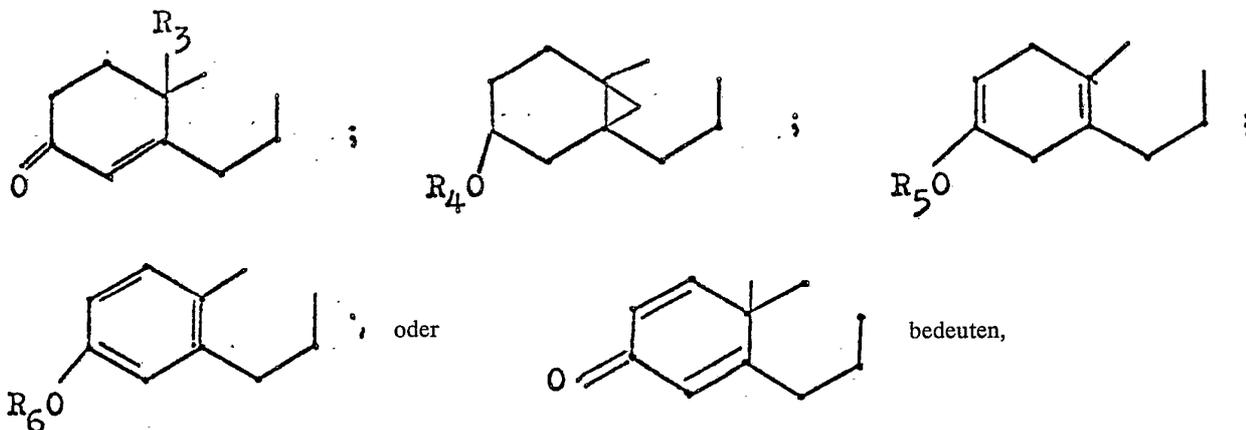
Stellung. Ferner können die Ausgangsprodukte der Teilformel II einen aromatischen A-Ring oder aber Doppelbindungen beispielsweise in der 1-, 3-, 4-, 5(6)-, 5(10)- oder 9(11)-Stellung besitzen.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist eine Methode zum Aufbau von Pregnan-Seitenketten bei Steroiden. Derartige Methoden sind an sich bekannt (J. Amer. Chem. Soc. 89, 1967, 5505 sowie J. Org. Chem. 33, 1968, 3294). Für eine technische Herstellung von Pregnan-Derivaten sind diese Methoden aber nicht brauchbar, teils, weil zum Aufbau der Pregnan-Seitenkette zu viele Reaktionsschritte benötigt werden, teils deshalb, weil einzelne Reaktionsschritte für ein technisches Verfahren zu aufwendig sind.

Da das erfindungsgemässe Verfahren vorzugsweise im Rahmen der Steroid-Totalsynthese angewendet wird, sind bevorzugte Ausgangssubstanzen für dieses Verfahren solche Steroid-Sulfitester der allgemeinen Formel II, die sich ihrerseits mittels Totalsynthese herstellen lassen. Dies sind insbesondere die Steroid-Sulfitester der allgemeinen Formel III



in denen R_1 einen Methylrest oder Äthylrest und A die Gruppierungen



worin R_3 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, R_4 und R_6 jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Acylgruppe und R_5 eine Alkylgruppe darstellen.

Als Alkylreste R_4 , R_5 oder R_6 kommen vorzugsweise niedrigere Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in Frage, die gegebenenfalls durch einen Phenylrest substituiert sein können; beispielsweise genannt seien der Methyl-, Äthyl- oder Benzylrest.

Als Acylreste R_4 oder R_6 kommen vorzugsweise Reste von Carbonsäuren mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen in Betracht; beispielsweise genannt seien der Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl- oder Benzoylrest.

Zur Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens werden die Steroid-Sulfitester der allgemeinen Teilformel II in Gegenwart eines wasserbindenden Mittels und eines Quecksilbersalzes mit den oben definierten Carbonsäuren umgesetzt.

Als Quecksilbersalze für die Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens eignen sich insbesondere Quecksilbersalze organischer Carbonsäuren; beispielsweise genannt seien Quecksilber(I)-formiat, Quecksilber(I)-acetat, Quecksilber(II)-formiat oder Quecksilber(II)-acetat. Man kann die Quecksilber(II)-Salze dadurch herstellen, dass man Quecksilber(II)-oxyd mit den verwendeten Carbonsäuren umsetzt.

Für das erfindungsgemässe Verfahren kann man als wasser-

bindende Mittel inerte wasserbindende anorganische Salze oder hochmolekulare Verbindungen verwenden. Geeignete wasserbindende Mittel sind z.B.: wasserfreies Calciumsulfat, hochaktiviertes Kieselgel, Aluminiumoxyd oder Molekularsiebe. Zur Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens eignen sich aber bevorzugt inerte wasserbindende organische Verbindungen. Besonders geeignet sind: Carbonsäure- oder Kohlensäurederivate mit einer sehr energiereichen C–O- oder C–N-Bindung, wie energiereiche Harnstoffderivate, Isocyanate, Carbodiimide, Carbonsäureanhydride, Orthoameisensäureester, Enolester, Ketenacetate oder Ketene. Beispielsweise genannt seien:

n-Butylisocyanat, n-Hexylisocyanat, Phenylisocyanat, N,N-Carbonyldiimidazol, N,N-Diisopropyl-carbodiimid, N,N-Dicyclohexylcarbodiimid, Keten, Essigsäureanhydrid, Propionsäureanhydrid, Trifluoressigsäureanhydrid, Orthoameisensäuretrimethylester und Isopropenylacetat.

Selbstverständlich kann man dem Reaktionsgemisch noch zusätzlich Lösungsmittel als Lösungsvermittler für die Quecksilbersalze zusetzen. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise dipolare aprotische Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Sulfolan oder N-Methylpyrrolidon.

In einer nachfolgenden Stufe erfolgt die weitere Umsetzung mit Wasser.

Das erfindungsgemässe Verfahren kann man bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur durchführen, vorzugsweise arbeitet man bei einer Reaktionstemperatur zwischen 0°C und 100°C. Der Reaktionsablauf des erfindungsgemässen Verfahrens ist überraschend. Es ist dem Fachmann zwar bekannt, dass man bei der Umsetzung von Acetylenverbindungen mit Wasser, Alkoholen oder Säuren in Gegenwart von Quecksilbersalzen die entsprechenden Ketone darstellen kann; es war aber nicht vorhersehbar, dass die 17 β -ständige Hydroxylgruppe und die 17 α -ständige Seitenkette der Steroid-Sulfitester der Teilformel II im Verlauf der Umsetzung Inversion erleiden würden und sich die gewünschten Pregnan-Derivate mit β -ständiger Seitenkette bilden.

Die Spaltung der 17-Ester, welche sich als Gewünschtenfallsnahme an das erfindungsgemässe Verfahren anschliesst, erfolgt gewöhnlich nach literaturbekanntem Arbeitsmethoden.

Besonders gut gelingt die Herstellung der 17 α -Hydroxysteroiden der allgemeinen Formel I, wenn man die Sulfitester der Formel II mit einer niederen Carbonsäure, wie z.B. Ameisensäure oder Essigsäure umsetzt, und dann den gebildeten Ester mittels saurer oder basischer Verseifungsmethoden hydrolysiert. Bei dieser Hydrolyse können im Steroid gegebenenfalls vorhandene 3 β -Acyloxygruppen, oder 3-Enoläthergruppen mit gespalten werden. Verwendet man beispielsweise Ameisensäure, so entstehen die sehr leicht hydrolysierbaren Ester dieser Säure, welche bereits bei der Aufbereitung der Reaktionsmischung völlig hydrolysiert werden können, wenn man die Aufbereitung in saurer oder basischer Lösung durchführt.

Die für das erfindungsgemässe Verfahren benötigten Ausgangssubstanzen der allgemeinen Teilformel II lassen sich durch Umsetzung der entsprechenden 17 β -Hydroxy-17 α -äthynylsteroiden mit Pyridin und Thionylchlorid bei einer Reaktionstemperatur von etwa –20°C bis –60°C herstellen. Diese Umsetzung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Dioxan, Tetrahydro-

Da man mit Hilfe des erfindungsgemässen Verfahrens aus 17-Oxoandrostanen und 17-Oxoöstranen mittels einer tech-

nisch leicht durchführbaren dreistufigen Synthese Pregnan-Derivate herstellen kann, ist dieses Verfahren insbesondere ein wertvoller Beitrag zur Totalsynthese von Pregnan-Verbindungen, beispielsweise von gestagen wirksamen 17 α -Hydroxyprogesteron-Derivaten wie 17 α -Hydroxyprogesteron-capronat oder 6-Chlor-17 α -acetoxy-4,6-pregnadien-3,20-dion oder von antiphlogistisch wirksamen Corticoiden wie Hydrocortison, Prednisolon, Triamcinolon oder Dexamethason.

Beispiel 1

a) 50 g 17 β -Hydroxy-17 α -äthynyl-4-östren-3-on werden in 250 ml absolutem Tetrahydrofuran und 250 ml Pyridin gelöst. Man kühlt die Lösung auf –30°C ab und tropft langsam 50 ml Thionylchlorid in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran zu. Nach 3 Stunden bei –30°C wird das Reaktionsprodukt in 8 Liter eiskalte wässrige 1%ige Salzsäure eingegossen und anschliessend in Methylenchlorid aufgenommen. Die organische Phase wäscht man nacheinander mit verdünnter Salzsäure, Wasser, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser, trocknet sie mit Natriumsulfat und engt sie im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 800 ml Dioxan aufgenommen, mit 1,6 Liter Hexan versetzt und 2 Stunden lang gerührt. Man filtriert das erhaltene Produkt ab, trocknet es und erhält 54,8 g Bis-(3-oxo-17 α -äthynyl-4-östren-17 β -yl)-sulfid mit dem Schmelzpunkt 121°–123°C.

b) 42,5 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid werden mit 100 ml Ameisensäure und 30 g N,N-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt, wobei sich die Mischung auf ca. 35°C erwärmt. Bei dieser Temperatur setzt man 10,0 g Bis-(3-oxo-17 α -äthynyl-4-östren-17 β -yl)-sulfid und 1,67 g Quecksilber-II-acetat zu und rührt die Mischung 90 Minuten lang bei 40°C.

Dann giesst man das Reaktionsgemisch in 2 Liter Eiswasser, das 2 g Natriumsulfid und 80 g Natriumhydrogencarbonat enthält, extrahiert mit Benzol, filtriert die Benzolphase, wäscht sie mehrfach mit Wasser, trocknet sie über Natriumsulfat und engt sie im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit 15 ml Methanol digeriert und man erhält 8,2 g 17 α -Formyloxy-19-nor-4-pregnen-3,20-dion vom Schmelzpunkt 195°–197°C.

Beispiel 2

8,5 g 17 α -Formyloxy-19-nor-4-pregnen-3,20-dion werden mit 200 ml Methanol und 5 ml konzentrierter Salzsäure 5 Minuten lang zum Sieden erhitzt. Dann lässt man die Mischung erkalten, neutralisiert sie mit wässriger Natriumcarbonatlösung und engt sie im Vakuum ein. Der Rückstand wird in Wasser und Methylenchlorid aufgenommen, die Methylenchloridphase im Vakuum eingeengt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 7,6 g 17 α -Hydroxy-19-nor-4-pregnen-3,20-dion vom Schmelzpunkt 199°–201°C.

Beispiel 3

16,0 g N,N-Dicyclohexyl-carbodiimid werden unter Stickstoff und Kühlung mit 42,5 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid und 50 ml Ameisensäure versetzt. Man lässt die Mischung auf 0°C abkühlen, versetzt sie mit 10,0 g Bis-(3-oxo-17 α -äthynyl-4-östren-17 β -yl)-sulfid und 1,6 g Quecksilberacetat und rührt sie drei Stunden lang bei Raumtemperatur.

Dann giesst man die Reaktionsmischung in 2 Liter Eiswasser, das 2 g Natriumsulfid und 80 g Natriumhydrogencarbonat enthält, extrahiert mit Benzol, filtriert die Benzolphase, trocknet sie über Natriumsulfat und engt sie im Vakuum ein. Der erhaltene Rückstand wird in 20 ml Methanol aufgenommen, mit 0,5 ml konzentrierter Salzsäure versetzt, 5 Minuten lang zum Sieden erhitzt und in 200 ml Eiswasser gegossen. Die Mischung wird mehrere Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, das ausgeschiedene Produkt abfiltriert, mit 15 ml Methanol digeriert und man erhält 7,5 g 17 α -Hydroxy-19-nor-4-pregnen-3,20-dion vom Schmelzpunkt 202°–204°C.

Beispiel 4

3,15 g Bis-(3-oxo-17 α - Δ 4- Δ 17 β -yl)-sulfid werden mit 100 ml Dimethylformamid, 15 ml Ameisensäure, 5 g Quecksilber-II-acetat und 10 g Phenylisocyanat versetzt und 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt.

Dann giesst man die Reaktionsmischung in 1 Liter Eiswasser, das 1 g Natriumsulfid und 40 g Natriumhydrogencarbonat enthält, extrahiert mit Benzol, wäscht die Benzolphase mit Wasser, trocknet sie über Natriumsulfat und engt sie im Vakuum ein. Der Rückstand wird mittels präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt und man erhält 1,7 g 17 α -Formyloxy-19-nor-4-pregnen-3,20-dion vom Schmelzpunkt 195°–197°C.

Beispiel 5

Eine Mischung aus 100 ml Acetanhydrid, 300 ml absolutem Dimethylformamid und 30 ml Ameisensäure wird auf +10°C gekühlt, mit 6,3 g Bis-(3-oxo-17 α - Δ 4- Δ 17 β -yl)-sulfid und 5,0 g Quecksilber-II-acetat versetzt und 3 Stunden lang bei +10°C gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird, wie in Beispiel 1b beschrieben, aufbereitet, und man erhält 3,4 g 17 α -Formyloxy-19-nor-4-pregnen-3,20-dion vom Schmelzpunkt 193°–197°C.

Beispiel 6

Eine Mischung aus 100 ml Essigsäure, 300 ml absolutem Dimethylformamid und 30 ml Acetanhydrid wird auf +10°C gekühlt, mit 6,3 g Bis-(3-oxo-17 α - Δ 4- Δ 17 β -yl)-sulfid und 5,0 g Quecksilber-II-acetat versetzt und 3 Stunden lang bei +10°C gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird, wie in Beispiel 1b beschrieben, aufbereitet, und man erhält 2,7 g 17 α -Acetoxy-19-nor-4-pregnen-3,20-dion vom Schmelzpunkt 217°–220°C.

Beispiel 7

17 β -Hydroxy-17 α - Δ 4-androsten-3-on wird, wie in Beispiel 1a beschrieben, umgesetzt, und man erhält das Bis-(3-oxo-17 α - Δ 4-androsten-17 β -yl)-sulfid vom Schmelzpunkt 203–204°C (Zersetzung).

10 g Bis-(3-oxo-17 α - Δ 4-androsten-17 β -yl)-sulfid werden, wie in Beispiel 3 beschrieben, umgesetzt, und man erhält 7,2 g 17 α -Hydroxy-4-pregnen-3,20-dion vom Schmelzpunkt 208°–210°C.

Beispiel 8

17 β -Hydroxy-18-methyl-17 α - Δ 4-androsten-3-on wird, wie in Beispiel 1a beschrieben, umgesetzt, und man erhält das Bis-(3-oxo-18-methyl-17 α - Δ 4-androsten-17 β -yl)-sulfid.

10 g Bis-(3-oxo-18-methyl-17 α - Δ 4-androsten-17 β -yl)-sulfid und 1,6 g Quecksilber-II-acetat werden in eine Mischung aus 10,0 g Dicyclohexylcarbodiimid, 50 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid und 60 ml Ameisensäure eingetragen und 6 Stunden lang gerührt. Nach Aufbereitung des Reaktionsgemisches, wie in Beispiel 3 beschrieben, erhält man 6,5 g 17 α -Hydroxy-18-methyl-4-pregnen-3,20-dion vom Schmelzpunkt 229°–231°C.

Beispiel 9

17 β -Hydroxy-18-methyl-17 α - Δ 4- Δ 17 β -yl)-sulfid wird, wie in Beispiel 1a beschrieben, umgesetzt, und man erhält das Bis-(3-oxo-18-methyl-17 α - Δ 4- Δ 17 β -yl)-sulfid vom Schmelzpunkt 159°–161°C.

5,0 g Bis-(3-oxo-18-methyl-17 α - Δ 4- Δ 17 β -yl)-sulfid werden, wie in Beispiel 8 beschrieben, umgesetzt, und man erhält 3,4 g 17 α -Hydroxy-18-methyl-19-nor-4-pregnen-3,20-dion vom Schmelzpunkt 216°–218°C.

Beispiel 10

3 β -Acetoxy-18-methyl-17 α - Δ 4- Δ 17 β -yl)-sulfid wird, wie in Beispiel 1a beschrieben, umgesetzt, und man erhält das Bis-(3 β -acetoxy-18-methyl-17 α - Δ 4- Δ 17 β -yl)-sulfid vom Schmelzpunkt 178°–180°C.

4,2 g Bis-(3 β -acetoxy-18-methyl-17 α - Δ 4- Δ 17 β -yl)-sulfid werden in eine Mischung aus 10,0 g neutralem aktiviertem Aluminiumoxyd, 1,1 g Quecksilber-(II)-acetat, 20 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid und 20 ml Ameisensäure eingetragen und 3 Stunden lang bei 40°C gerührt.

Anschliessend filtriert man das Aluminiumoxyd ab, arbeitet die Reaktionsmischung auf, wie in Beispiel 1b beschrieben, und erhält 3,1 g 17 α -Formyloxy-3 β -acetoxy-18-methyl-5 β ,19-cyclopregnan-20-on vom Schmelzpunkt 225°–229°C.

3,1 g 17 α -Formyloxy-3 β -acetoxy-18-methyl-5 β ,19-cyclopregnan-20-on werden, wie in Beispiel 2 beschrieben, verseift, und man erhält 2,4 g 3 β ,17 α -Dihydroxy-18-methyl-5 β ,19-cyclopregnan-20-on vom Schmelzpunkt 237°–242°C.

Beispiel 11

17 β -Hydroxy-17 α - Δ 4,9(11)-androstadien-3-on werden, wie in Beispiel 1a beschrieben, umgesetzt, und man erhält das Bis-(3-oxo-17 α - Δ 4,9(11)-androstadien-17 β -yl)-sulfid.

3,0 g Bis-(3-oxo-17 α - Δ 4,9(11)-androstadien-17 β -yl)-sulfid und 3,0 g Quecksilber-II-acetat werden in eine Mischung von 4,0 g Dicyclohexylcarbodiimid, 15 ml Ameisensäure und 20 ml Aceton eingetragen und 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt.

Die Reaktionsmischung wird, wie in Beispiel 3 beschrieben, aufgereitet, und man erhält 2,1 g 17 α -Hydroxy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dion vom Schmelzpunkt 214°–216°C.

Beispiel 12

3-Acetoxy-17 α - Δ 1,3,5(10)- Δ 17 β -yl)-sulfid werden, wie in Beispiel 1a beschrieben, umgesetzt, und man erhält das Bis-(3-acetoxy-17 α - Δ 1,3,5(10)- Δ 17 β -yl)-sulfid vom Schmelzpunkt 184°–186°C.

5,0 g Bis-(3-acetoxy-17 α - Δ 1,3,5(10)- Δ 17 β -yl)-sulfid und 5,0 g Quecksilber-II-acetat werden einer Mischung von 20 ml Ameisensäure, 10 ml Isopropenylacetat und 30 ml Dimethylformamid zugesetzt und 3 Stunden lang bei 40°C gerührt.

Die Reaktionsmischung wird aufbereitet, wie in Beispiel 3 beschrieben, und man erhält 3,1 g 3,17 β -Dihydroxy-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-on vom Schmelzpunkt 240°–242°C.

Beispiel 13

5,0 g Bis-(3-oxo-17 α - Δ 4- Δ 17 β -yl)-sulfid werden mit 5,0 g Dicyclohexylcarbodiimid, 12,5 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid und 2,6 g frischbereitetem Quecksilber-(I)-formiat versetzt. Dann tropft man innerhalb 30 Minuten 12,5 ml wasserfreie Ameisensäure zu, wobei man zeitweilig mit Wasser kühlt, so dass die Reaktionstemperatur 50°C nicht unterschreitet. Nach 3 Stunden wird die Mischung in 300 ml gesättigte Kochsalzlösung gegossen, die 1,6 g Natriumhydrogensulfid-Hydrat enthält. Man filtriert, wäscht den Rückstand mit Wasser und extrahiert ihn mit Benzol. Aus der Benzolphase erhält man durch Eindampfen im Vakuum 4,5 g eines Rohproduktes mit dem $[\alpha]_D^{20}$ -Wert +27,2°, das laut gaschromatographischer Analyse 50% 17 α -Formyloxy-19-nor-4-pregnen-3,20-dion und 15% 17 α -Hydroxy-19-nor-4-pregnen-3,20-dion enthält.

Beispiel 14

5,0 g Bis-(3-oxo-17 α -äthinyl-4-östren-17 β -yl)-sulfit werden in 25 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid aufgeschlämmt und mit 2,6 g Quecksilber-(I)-acetat versetzt. Dann tropft man unter Kühlung 25 ml 98%ige Ameisensäure zu, versetzt mit 5,0 g Dicyclohexylcarbodiimid, lässt das Reaktionsgemisch 2 Stunden lang bei Raumtemperatur stehen und arbeitet es, wie in Beispiel 13 beschrieben, auf. Man erhält 5,0 g Rohprodukt, welches mit Methanol gewaschen wird und 3,1 g 17 α -Formyl-

oxy-19-nor-4-pregnen-3,20-dion vom Schmelzpunkt 195 bis 197°C liefert.

Beispiel 15

- 5 5,0 g Bis-(3-oxo-17 α -äthinyl-4-östren-17 β -yl)-sulfit werden analog Beispiel 14 umgesetzt, jedoch wird zu der angegebenen Menge Quecksilber-(I)-acetat eine gleichgrosse Menge Quecksilber-(II)-acetat zugefügt. Man erhält 4,0 g 17 α -Formyloxy-19-nor-4-pregnen-3,20-dion vom Schmelzpunkt 194–197°C.