



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 18 Absatz 2 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **225 595 A3**

4(51) C 07 J 5/00

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

(21)	WP C 07 J / 243 700 4	(22)	01.10.82	(45)	31.07.85
------	-----------------------	------	----------	------	----------

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

(72) Langbein, Gerhard, Dr. Dipl.-Chem.; Siemann, Hans Joachim, Dr. Dipl.-Chem.; Schwarz, Sigfrid, Dr. Dipl.-Chem.; Menzer, Elfriede; Gruner, Ingrid; Greiner, Helga, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 11 β -Hydroxysteroiden aus 11 β -Acyloxysteroiden

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 11 β -Hydroxysteroiden aus 11 β -Acyloxysteroiden, die neben der 11 β -Acyloxygruppe mindestens eine solvolyseempfindliche Gruppe enthalten, das dadurch gekennzeichnet ist, daß die Ausgangsprodukte in neue offenkettige oder ringförmige Ether überführt, dann der alkalischen Hydrolyse unterworfen und schließlich durch Spaltung der Ethergruppe bzw. Ethergruppen in an sich bekannter Weise in die freien Steroidalkohole umgewandelt werden. Überraschenderweise wurde auch gefunden, daß die 17-Hydroxygruppe während der alkalischen 11-Solvolyse ungeschützt bleiben kann. Die Darstellung der Ether erfolgt in an sich bekannter Weise z. B. durch Addition eines entsprechenden offenkettigen oder ringförmigen Vinylethers wie etwa Ethoxyvinylether oder Dihydropyran oder aber durch Umsetzung mit einem entsprechenden α -Halogenether, gegebenenfalls auch Dialkylacetal unter den üblichen Bedingungen.

Erfindungsanspruch:

Verfahren zur Herstellung von 11 β -Hydroxysteroiden, die noch Hydroxylgruppen in 16 α -und/oder 17 α -und/oder 21-Stellung besitzen, aus den entsprechenden β -Acyloxyderivaten durch alkalische Hydrolyse unter gleichzeitigem Schutz der übrigen OH-Gruppen und deren anschließender Freisetzung, **gekennzeichnet dadurch**, daß der Schutz dieser OH-Gruppen durch deren Überführung in offenkettige oder ringförmige Ether erfolgt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 11 β -Hydroxysteroiden aus 11 β -Acyloxysteroiden, die neben der 11 β -Acyloxygruppe mindestens eine solvolyseempfindliche Hydroxygruppe enthalten. Steroide mit 11 β -Hydroxygruppe sind sehr wertvolle Zwischenprodukte zur Synthese besonders wirksamer Arzneimittel oder sie sind selbst hochwirksame Substanzen.

Genannt werden sollen einige Kortikoide wie Hydrokortison, Prednisolon, Triamcinolon, Dexamethason, 6-Methylprednisolon, Beclomethason oder Fluocinolonacetonid, die alle eine 11 β -Hydroxygruppe neben der empfindlichen Hydroxyacetonsseitenkette im Molekül enthalten und die auf dem Wege vielstufiger Synthesen hergestellt werden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Zur Erzielung hoher Ausbeuten in den einzelnen Syntheseabschnitten ist es oft erforderlich, die bereits in Zwischenprodukten vorhandene 11 β -Hydroxygruppe zu schützen, wie dies beispielsweise in der Offenlegungsschrift 2649097 ausführlich erläutert und durch Überführung der 11 β -Hydroxysteroide in Trimethylsilyloxysteroide umfangreich praktiziert wird.

In eigenen Versuchen mußte aber festgestellt werden, daß diese Silylierungsreaktionen entweder nicht selektiv genug ablaufen, wenn mehrere ähnlich reaktive Hydroxygruppen wie z. B. in 11 β , 17 α -Diolen vorhanden sind oder daß gewisse Silyloxygruppen wie z. B. in 21-Trimethylsilyloxy-20-ketosteroiden auch unter alkalischen Solvolysebedingungen nicht ausreichend stabil sind, obwohl Silylethern Alkalistabilität nachgesagt wird.

Es ist daher wünschenswert, andere Schutzgruppen zu verwenden. Als sehr zweckmäßig erscheint die Acylierung, vorzugsweise die Acetylierung vorhandener Hydroxygruppen, wie dies in der Offenlegungsschrift 22 43 480 oder der European Patent Application 0004766 ausgeführt wird.

Allerdings wird der Ausbeutevorteil, der bei gewissen Reaktionen durch Überführung der 11 β -Hydroxygruppe in eine Acetoxygruppe erzielt wird, wieder aufgehoben bzw. in eine Ausbeuteminderung verwandelt, wenn gemäß vorstehender Schutzrechte die letztlich erforderliche Freisetzung der 11 β -Hydroxygruppe z. B. in Gegenwart der empfindlichen 21-Hydroxy-20-ketogruppierung vorgenommen wird. Noch viel geringer werden die Ausbeuten, wenn sich die 17,21-Dihydroxy-20-keto- oder gar die 16,17,21-Trihydroxy-20-ketogruppierung im Molekül befindet, wie dies in Offenlegungsschrift 22 43 480 dargelegt wird.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht daher darin, Wege zu finden, die 11 β -Hydroxygruppe aus ihren Acylaten, vorzugsweise ihren Acetaten freizusetzen, ohne andere solvolyseempfindliche Gruppierungen zu zerstören bzw. irreversibel zu schädigen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Es wurde gefunden, 11 β -Hydroxysteroiden aus daß 11 β -Acyloxysteroiden dadurch hergestellt werden, daß die Ausgangsprodukte, die neben der 11 β -Acyloxygruppe mindestens eine solvolyseempfindliche Gruppe enthalten, in neue offenkettige oder ringförmige Ether überführt, dann der alkalischen Hydrolyse unterworfen und schließlich durch Spaltung der Ethergruppe bzw. Ethergruppen in an sich bekannter Weise in die freien Steroidalkohole umgewandelt werden. Bemerkenswerterweise wurde auch gefunden, daß die 17-Hydroxygruppe während der alkalischen 11-Solvolyse ungeschützt bleiben kann.

Die Darstellung der Ether des vorgenannten Typs erfolgt in an sich bekannter Weise z. B. durch Addition eines entsprechenden offenkettigen oder ringförmigen Vinylethers wie etwa Ethoxyvinylether oder Dihydropyran oder aber durch Umsetzung mit einem entsprechenden α -Halogenether ggf. auch Dialkylacetal unter den üblichen Bedingungen.

Die erfindungsgemäßen Ether der 11 β -Acyloxysteroide sind neu, ebenso ihre unmittelbaren Folgeprodukte mit freier 11 β -Hydroxygruppe.

Nur für die Tetrahydropyranylether von Triamcinolonderivaten mit freier 11 β -Hydroxygruppe wird im britischen Patent 879234 ein anderer Darstellungsweg und eine andere Verwendung beansprucht.

Die Erfindung stellt sich nun insgesamt so dar, daß im Rahmen einer mehrstufigen Synthese die 11 β -Hydroxygruppe im geeigneten Syntheseabschnitt an sich bekannter Weise in ihr Acylat, vorzugsweise das Acetat überführt und in geschützter Form mitgeführt wird, um schließlich zweckmäßigerweise im letzten Syntheseabschnitt durch ausreichend drastische alkalische Solvolyse wieder freigesetzt zu werden, nachdem vorher solvolyseempfindliche Hydroxygruppen in Form ihrer Ether des sogenannten Typs geschützt worden sind, die gegebenenfalls durch saure Solvolyse wieder freigesetzt werden.

Durch die Erfindung wird es erstmals möglich, die Vorteile zu nutzen, die die als Acylat geschützte 11 β -Hydroxygruppe mit sich bringt, ohne bei der Freisetzung wesentliche Ausbeuteverluste in Kauf nehmen zu müssen.

Die folgenden Beispiele stellen keine Begrenzung des vorstehend ausgeführten Erfindungsgedankens dar.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Herstellung von Prednisolon •

a) Etherbildung

1,36g Prednisolon-11-acetat werden in 272ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Unter Rühren gibt man 0,234g Pyridiniumtosylat und 1,605ml frisch dest. Vinylethylether zu und rührt insgesamt 1,5 Stunden bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß. Danach wird der Reaktionsansatz in einen Schütteltrichter überführt und nacheinander mit je 75ml gesättigter Natriumbikarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird im Vakuumrotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird aus Aceton/n-Hexan umkristallisiert.

Man erhält 1,10 g 17 α -Hydroxy-11 β -acetoxy-21-(1'-ethoxy-ethoxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion.

Fp.: 163 bis 166°C; ϑ max: 1255, 1630, 1670, 1740, 3480 cm⁻¹ (KBr); NMR (δ , ppm, DMSO-D₆): 0,88 (3H,s, 18-CH₃), 1,27 (3H,t, O-CH₂-CH₃), 1,43 (3H,s, 19-CH₃), 2,23 (3H,s, 11-OAc), 3,60 (2H,m, O-CH₂-CH₃), 4,56 (2H,dd, 2 \times 21-H), 5,6 (2H,m, 17 α -OH und 11 α -H), 6,16 (1H,m, 4-H), 6,37 (1H,d, 2-H), 7,12 (1H,d, 1-H)

b) Verseifung

500 mg 17 α -Hydroxy-11 β -acetoxy-21-(1'-ethoxyethoxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion in 30 ml Methanol werden unter Rühren mit 8,34 ml 2N Natronlauge versetzt und anschließend 3,5 Stunden bei einer Temperatur von 50°C gerührt. Nach Ablauf dieser Reaktionszeit ist die Verseifungsreaktion beendet.

c) Etherspaltung

Die nach b) erhaltene Verseifungslösung wird mit 10 ml 2N Salzsäure versetzt und 15 Minuten bei 20°C gerührt. Danach wird mit 8%iger wäßriger Natriumbikarbonatlösung neutralisiert und nach Zugabe von 5 ml Wasser der Reaktionseinsatz im Vakuum eingengt. Während der Destillation fällt das gebildete Prednisolon aus. Man saugt ab, wäscht das Kristallisat mit Wasser und trocknet.

Man erhält 345 mg Prednisolon

Fp.: 221 bis 228°C; $[\alpha]_D^{20}$: +100° (c = 1, Dioxan)

Beispiel 2

Herstellung von Triamcinolon

a) Etherbildung

2,0 g 9 α -Fluor-11 β -acetoxy-16 α , 17 α , 21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (Triamcinolon-11-acetat) werden in 40 ml Dichlormethan, das über Phosphorpentoxid destilliert wurde, gelöst. Unter Rühren gibt man 0,481 g Pyridiniumtosylat und 2,36 ml Vinylethylether, frisch dest. zu und rührt insgesamt 2 Stunden bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß. Danach wird der Reaktionsansatz in einen Schütteltrichter überführt und mit 25 ml gesättigter Natriumbikarbonatlösung gewaschen. Abschließend wäscht man die organische Phase dreimal mit je 25 ml Wasser. Nach Abtrennen des Wassers trocknet man den Dichlormethanextrakt über Natriumsulfat und engt mit Vakuum zur Trockne ein. Es entsteht ein öliges Rohprodukt, das aus Diethylether/n-Hexan umkristallisiert wird.

Man erhält 2,50 g 9 α -Fluor-11 β -acetoxy-17 α -hydroxy-16 α , 21-bis(1'-ethoxyethoxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dien-3,20-dion.

Fp.: 94 bis 98°C; ϑ max: 1235, 1615, 1640, 1675, 1740, 3510 cm⁻¹ (KBr); NMR (δ , ppm, DMSO-D₆): 0,987 (3H,s, 18-CH₃), 1,268 (3H,t, -OCH₂-CH₃), 1,318 (3H,t, -O-CH₂-CH₃), 1,575 (3H,s, 19-CH₃), 2,29 (3H,s, 11-OAc), 4,575 (2H,dd, 2 \times 21-H), 5,187 (1H,s, 17 α -OH), 5,387 (1H,m, 11 α -H), 6,256 (1H,m, 4-H), 6,443 (1H,d, 2-H), 7,012 (1H,d, 1-H).

b) Verseifung

2,5 g 9 α -Fluor-11 β -acetoxy-17 α -hydroxy-16 α , 21-bis(1'-ethoxyethoxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion in 50 ml Methanol werden unter Rühren mit 5,2 ml 1N Natronlauge versetzt und anschließend bei Raumtemperatur 100 Minuten gerührt. Nach Ablauf dieser Reaktionszeit ist die Verseifungsreaktion beendet.

c) Etherspaltung

Die nach b) erhaltene Verseifungslösung wird mit 17,7 ml 1N Salzsäure versetzt und 30 Minuten bei 20°C gerührt. Dabei fällt bereits gebildetes Triamcinolon als weißer, feiner Niederschlag aus. Nach Ablauf der Reaktionszeit wird mit 8%iger wäßriger Natriumbikarbonatlösung neutralisiert und nach Zugabe von 10 ml Wasser der Reaktionsansatz im Vakuum auf ein Volumen von 40 ml eingengt. Danach wird das Kristallisat abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Man erhält 1,61 g Triamcinolon

Fp.: 261 bis 271°C (Z); $[\alpha]_D^{23}$: +69° (c = 1; Dimethylformamid); NMR (δ , ppm, Py-D₅): 1,362 (3H,s, 18-CH₃), 1,693 (3H,s, 19-CH₃), 4,92 (2H,dd, 2 \times 21-H), 6,275 (1H,m, 4-H), 6,426 (1H,d, 2-H), 6,70 (1H, m, OH), 7,45 (1H,d, 1-H).

Beispiel 3

Herstellung von Triamcinolon

a) Etherbildung

2,15 g 9 α -Fluor-11 β -acetoxy-16 α , 17 α , 21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (Triamcinolon-11-acetat) werden in 537 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Unter Rühren gibt man 0,370 g Pyridiniumtosylat und 3,87 ml frisch destillierten n-Butylvinylether zu und rührt insgesamt 60 Minuten bei Raumtemperatur. Danach überführt man die Reaktionslösung in einen Schütteltrichter und wäscht die organische Phase zunächst mit 100 ml gesättigter wäßriger Natriumbikarbonatlösung und anschließend noch zweimal mit je 100 ml Wasser. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird im Vakuumrotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Man erhält einen langsam durchkristallisierenden Rückstand von 3,1 g 9 α -Fluor-11 β -acetoxy-17 α -hydroxy-16 α , 21-bis(1'-n-butoxyethoxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion.

ϑ max: 1260, 1615, 1630, 1670, 1725, 1745, 3500 (CHCl₃); NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0,85 (3H,s, 18-CH₃), 1,36 (3H,s, 19-CH₃), 2,07 (3H,s, 11-OAc), 4,66 (2H,dd, 2 \times 21-H), 5,27 (1H,m, 11 α -H), 6,11 (1H,m, 4-H), 6,30 (1H,d, 2-H), 6,8 (1H,d, 1-H).

b) Verseifung

3,10 g 9 α -Fluor-11 β -acetoxy-17 α -hydroxy-16 α , 21-bis(1'-butoxyethoxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion in 200 ml Methanol werden unter Rühren mit 27,80 ml 2N Natronlauge versetzt und anschließend 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Ablauf dieser Reaktionszeit ist die Verseifung beendet.

c) Etherspaltung

Die nach b) erhaltene Verseifungslösung wird mit insgesamt 44,4 ml 2N Salzsäure versetzt und 15 Minuten bei 20°C gerührt. Danach wird mit 40 ml 8%iger Natriumbikarbonatlösung, wäßriger Natriumacetatlösung (0,484 g Natriumacetat \cdot 3H₂O in 2,7 ml H₂O) und 14,5 ml Wasser versetzt und die Lösung auf ein Volumen von 138 ml eingengt. Dabei fällt gebildetes Triamcinolon bereits aus. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Man erhält 1,43 g Triamcinolon.

Fp.: 262 bis 267°C; $[\alpha]_D^{20}$: +68,5° (c = 1; Dimethylformamid) Das NMR-Spektrum entspricht der erwarteten Verbindung.

Beispiel 4

Herstellung von Triamcinolon mittels Chlormethylmethylether

a) Etherbildung

733 mg Triamcinolon-11-acetat werden in 73 ml frisch getrocknetem CH_2Cl_2 gelöst. Zu dieser Lösung werden bei 25°C 5 ml Chlormethylmethylether unter Rühren zugesetzt. Danach gibt man noch 9 ml wasserfreies Collidin zu und läßt 2,5 h bei 25°C stehen. Nach 2,5 h bei 25°C beginnt die Aufarbeitung, indem man die Reaktionslösung zu 200 ml gesättigter Natriumacetatlösung gibt. Nach dem üblichen Trennen, Nachextrahieren, Waschen und Trocknen bringt man im Vakuum zur Trockne. Der Rückstand wird mit 4 bis 5 ml Aceton zur Kristallisation gebracht und nach Zusatz von 2 ml Wasser über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Man saugt ab und erhält 11 β -Acetoxy-9-fluor-16 α , 17-dihydroxy-21-methoxymethoxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion, das in Pyridin- D_5 NMR-Signale bei $\delta = 3,27$ (3H,s, OCH_3) und 4,77 (4H,m, 21- $\text{CH}_2\text{-OCH}_2\text{-OCH}_3$) ppm für die neu eingetretene Gruppe zeigt.

b) Verseifung und Etherspaltung

Die Verseifung wird analog zu dem Beispiel 2 b durchgeführt. Diese Lösung, die 250 mg des 21-Monoethers enthält, wird mit 20 ml Methanol verdünnt, mit $\approx 0,25$ ml 2 molarer wässriger HCl neutralisiert, mit weiteren 4,5 ml 2 m HCl versetzt und bei 30°C stehen gelassen, bis durch DC-Kontrolle kein 21-Ether mehr erkennbar ist (≈ 20 h). Danach wird neutralisiert, im Vakuum zur Trockne gebracht ≈ 3 ml Wasser aufgenommen, wobei eine Triamcinolon-Suspension entsteht, aus der das Triamcinolon durch übliches Absaugen und Waschen isoliert wird.

Beispiel 5

Triamcinolon mittels Tetrahydropyranylether

a) Etherbildung

400 mg 11 β -Acetoxy-9-fluor-16 α , 17,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion werden mit 5 ml trockenem CH_2Cl_2 , 1 mg p-Toluolsulfonsäure und 0,7 ml Dihydropyran versetzt. Die Suspension wird bei Zimmertemperatur (25°C) bewegt, bis sich alles gelöst hat (6 bis 8 h), dann wird weitere 3 bis 4 h reagieren lassen und das Verschwinden des Ausgangsmaterials durch DC kontrolliert. Zur Aufarbeitung wird mit wenig NaHCO_3 -Lösung versetzt, mit Wasser gewaschen, die organische Phase getrocknet und im Vakuum zur Trockne gebracht, wobei man einen öligen Rückstand erhält, der direkt verarbeitet wird.

b) Verseifung

Der Rückstand der Stufe a) des Beispiels 5 wird in 32 ml Methanol gelöst und mit 4 ml 2 molarer NaOH versetzt. Nach 1 h bei 23°C ist die 11-OAc-gruppe verseift und es wird mit 2 molarer HCl neutralisiert.

c) Solvolyse

Der wie vorstehend neutralisierten Lösungen werden weitere 3 ml 2 molarer HCl zugegeben und man läßt weitere 2 h bei Zimmertemperatur stehen. Danach wird mit NaHCO_3 -Lösung neutralisiert, fast zur Trockne im Vakuum eingengt, mit wenig Wasser wieder aufgenommen (≈ 4 ml), kalt gestellt und schließlich abgesaugt und gewaschen. Man erhält Triamcinolon.

Beispiel 6

Herstellung von Hydrocortison bzw. Hydrocortison-21-acetat über den 21-Monoether

a) Etherbildung

800 mg Hydrocortison-11-acetat werden in 170 ml frisch gereinigtem und absolut trockenem CH_2Cl_2 gelöst. Man setzt 1,3 ml Ethylvinylether und 145 mg Pyridinium-p-toluolsulfonat zu und läßt bei 25°C 40 Min. reagieren.

Zur Aufarbeitung werden schnell 40 ml gesättigte NaHCO_3 -Lösung eingerührt und schließlich die Phasen getrennt. Nach dem üblichen Nachextrahieren, Waschen und Trocknen wird die organische Phase im Vakuum zur Trockne gebracht und mit Aceton und Hexan zum Kristallisieren gestellt.

Man erhält als 1. Fraktion 740 mg 11 β -Acetoxy-21-(1'-ethoxy-ethoxy)-17-hydroxy-pregna-4-en-3,20-dion vom Fp.: 158 bis 164°C das lt. NMR-Spektrum als Diastereomerengemisch etwa im Verhältnis 1:1 vorliegt.

b) Verseifung und Etherspaltung

570 mg des vorstehenden 21-Ethers des Hydrocortison-11-acetates werden unter Schutzgas bei 25°C in 44 ml 4 molarer methanolischer Kalilauge gelöst. Innerhalb von 17 h läuft die Verseifung der 11-ständigen Acetoxygruppe ab. Danach wird mit Salzsäure auf pH 1 gebracht und ggf. ausfallende Substanz durch weitere Methanolzugabe wieder gelöst. Diese Etherspaltung verläuft praktisch momentan.

Zur Aufarbeitung wird mit NaOAc gepuffert und zur Trockne gebracht. Der Rückstand wird in Wasser und CHCl_3 aufgenommen und ergibt nach üblicher Trennung, Extraktion, Wäsche und Eindampfung rohes Hydrocortison.

c) Acetylierung zum 21-Acetat und Isolierung

Vorstehendes Rohprodukt wird mit 3 ml Pyridin und 3 ml Ac_2O 2 bis 3 h bei 25°C stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gibt rohes Hydrocortisonacetat, das zweckmäßigerweise durch Säulenchromatographie gereinigt wird und dessen NMR-Spektrum mit dem eines authentischen Materials übereinstimmt.

Beispiel 7

Herstellung von Hydrocortison über den Diether

a) Etherbildung

790 mg Hydrocortison-11-acetat werden in 170 ml trockenem CH_2Cl_2 gelöst, unter Feuchtigkeitsausschluß mit 2 ml Ethylvinylether auf 145 mg Pyridinium-p-toluolsulfonat versetzt und bei Zimmertemperatur stehengelassen. Wenn die DC-Kontrolle anzeigt, daß der zwischenzeitlich gebildete Monoether wieder bis auf $\approx 6\%$ abgenommen hat (22 bis 28 h) wird mit der Aufarbeitung begonnen, indem schnell 40 ml gesättigte NaHCO_3 -Lösung eingerührt werden. Die übliche Weiterverarbeitung durch Trennen, Nachextrahieren, Waschen, Trocknen und in Vakuum Einengen bis zur Trockne, gibt einen öligen Rückstand, der lt. NMR-Spektrum das Diastereomergemisch des 11β -Acetoxy-17,21-bis(1'-ethoxyethoxy)-pregn-4-en-3,20-dions darstellt.

b) Verseifung und Etherspaltung

913 mg des öligen Rückstands des Beispiels 7 a wurden unter Schutzgas mit 5 ml 0,43 m methanolischer Kalilauge unter Rückfluß erhitzt. Die Verseifung wird durch DC kontrolliert. Sie ist nach 6 bis 7 h Rückfluß weitgehend vollständig.

Zur Etherspaltung wird auf Zimmertemperatur abgekühlt, mit Salzsäure auf pH 1 gebracht und gegebenenfalls ausgefallene Substanz durch Methanolzugabe wieder gelöst. Die Etherspaltung verläuft praktisch momentan. Schließlich wird mit festem NaOAc \approx pH 6 bis 7 eingestellt und im Vakuum zur Trockne gebracht. Dieser Rückstand wird in Wasser und CHCl_3 aufgenommen, wie üblich weiterverarbeitet und schließlich wieder im Vakuum zur Trockne gebracht, wobei man quantitativ rohes Hydrocortison erhält, das mit Essigester zum Kristallisieren gebracht wird.

Nach dem Absaugen erhält man Hydrocortison, das im NMR-Spektrum mit authentischem Hydrocortison völlig übereinstimmt.