



## AUSLEGESCHRIFT 1 124 943

S 59962 IV b/12 o

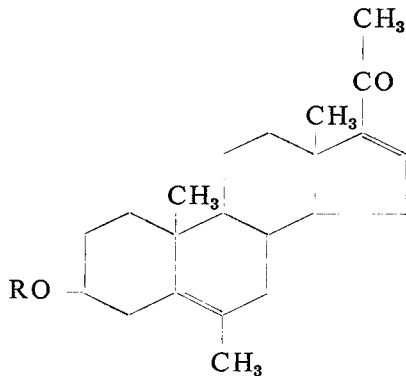
ANMELDETAG: 24. SEPTEMBER 1958

BEKANNTMACHUNG  
DER ANMELDUNG  
UND AUSGABE DER

AUSLEGESCHRIFT: 8. MÄRZ 1962

## 1

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von  $3\beta$ -Acyloxy-6 $\beta$ -methyl-5,16-pregnadien-20-onen der allgemeinen Formel:



in der R ein von einer aliphatischen Carbonsäure abgeleiteter Acylrest mit weniger als 7 Kohlenstoffatomen ist.

In der Formel kann R ein Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Tentanoyl- oder Hexanoylrest sein.

Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen werden aus Sapogeninderivaten, z. B. solchen des Diosgenins, Yamogenins, Correlagenins und Gentrogenins und deren niederen Alkansäureestern, hergestellt. Die aus dem Sapogenin oder dessen niederen Alkansäureestern durch Umsetzung mit einer organischen Persäure, wie Peressigsäure, Perphthalsäure oder Perbenzoesäure, in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. Chloroform, erhältlichen  $3\beta$ -Alkanoyloxy-5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -epoxy-22( $\alpha$  oder  $\beta$ )-spirostane werden in an sich bekannter Weise mit einem Methylmagnesiumhalogenid in einem geeigneten Lösungsmittel unter Bildung des  $5\alpha$ -Oxy-6 $\beta$ -methyltigogenins behandelt. Zu den geeigneteren Lösungsmitteln gehören aromatische Kohlenwasserstoffe mit weniger als 9 Kohlenstoffatomen, wie z. B. Benzol, Toluol und Xylol. Die Reaktionszeit ist kürzer, wenn eines der höhersiedenden Lösungsmittel verwendet wird. Das  $5\alpha$ -Oxy-6-methyltigogenin wird sodann in an sich bekannter Weise mit einem Säureanhydrid unter Bildung eines  $3\beta$ ,26-Dialkanoyloxy-6-methyl-5,20(22)-furostadiens erhitzt. Diese Verbindung wird nicht isoliert, sondern mit einer essigsauren Lösung von Chromtrioxyd und dann mit Essigsäure unter Bildung eines  $3\beta$ -Alkanoyloxy-6-methyl-5,16-pregnadien-20-ons behandelt.

Die neuen Verbindungen sind wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung von therapeutisch aktiven Hormonen, wie beispielsweise der 6-Methylprogesterone und der 17 $\alpha$ -Oxy-6-methylprogesterone.

Verfahren zur Herstellung  
von  $3\beta$ -Acyloxy-6 $\beta$ -methyl-  
5,16-pregnadien-20-onen

Anmelder:

G. D. Searle & Co.,  
Chicago, Ill. (V. St. A.)

Vertreter:

Dr. W. Beil und A. Hoepfener, Rechtsanwälte,  
Frankfurt/M., Antoniterstr. 36

Beanspruchte Priorität:

V. St. v. Amerika vom 27. September 1957 (Nr. 686 562)

Luis E. Miramontes, Miguel A. Romero  
und Fortunato Ahuad Farjat, Mexiko (Mexiko),  
sind als Erfinder genannt worden

## 2

Das folgende Beispiel erläutert das erfindungsgemäße Verfahren. Die Stoffmengen sind in Gewichtsteilen angegeben.

Beispiel

Zu einer bei 0°C gehaltenen Lösung von 100 Teilen  $3\beta$ -Acetoxy-5(6)-22 $\alpha$ -spirosten (Diosgeninacetat) in 748 Teilen Chloroform werden 50 Teile in Äther gelöste Monoperphthalsäure zugegeben. Nach 15stündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wird die Lösung zwecks Entfernung des unlöslichen Materials filtriert und das Filtrat bis zur Erreichung der Neutralität mit Wasser gewaschen. Das Filtrat wird auf einem Dampfbad fast bis zur Trockne konzentriert, worauf 400 Teile Methanol zugegeben werden. Die Lösung wird dann auf ein Volumen von etwa 255 Teilen eingengt. Die sich bildende Fällung wird auf einem Filter gewonnen. Nach Umkristallisieren aus Methanol erhält man  $3\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -epoxy-22 $\alpha$ -spirostan, das bei etwa 231 bis 233°C schmilzt.

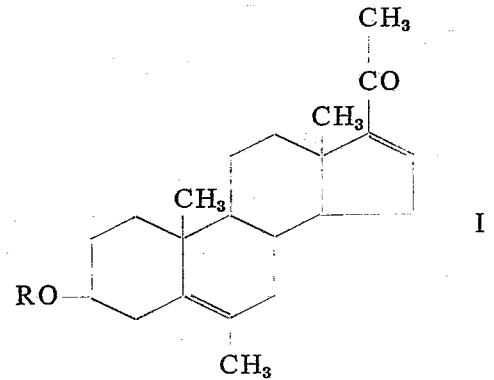
Eine Lösung von 40 Teilen  $3\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -epoxy-22 $\alpha$ -spirostan in 522 Teilen Benzol wird auf 0°C gekühlt, und es werden 400 Teile einer dreifachmolaren Lösung von Methylmagnesiumbromid in Äther langsam zugegeben. Die erhaltene Lösung wird 8 Stunden

am Rückflußkühler behandelt und das überschüssige Methylmagnesiumbromid durch langsame Zugabe von Wasser zersetzt. Eine kleine Menge einer 5%igen Schwefelsäurelösung wird zur Lösung einer Fällung, die sich gebildet haben kann, zugegeben. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser bis zur Neutralität gewaschen und auf einem Dampfbad zur Trockne eingedampft. Nach Umkristallisieren aus einer Lösung von Chloroform und Methanol erhält man 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ -Dioxy-6 $\beta$ -methyl-22 $\alpha$ -spirostan, das bei etwa 220 bis 222°C schmilzt.

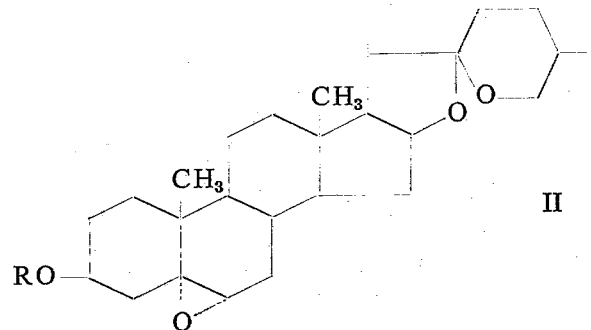
Eine Lösung von 43 Teilen 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ -Dioxy-6 $\beta$ -methyl-22 $\alpha$ -spirostan(5 $\alpha$ -Oxy-6 $\beta$ -methyltigogenin) in 200 Teilen Essigsäure-anhydrid wird 8 Stunden auf 195°C gehalten und dann mit 500 Teilen einer 90%igen wäßrigen Essigsäurelösung verdünnt. Die Lösung wird auf etwa 15°C gekühlt und eine Lösung von 17,5 Teilen Chromtrioxyd in 40 Teilen Wasser und 200 Teilen Essigsäure zugegeben. Man läßt das Gemisch bei Raumtemperatur etwa 30 Minuten stehen und destilliert es dann unter Vakuum bis zur Erzielung eines viskosen Öls. Etwa 100 Teile 80%ige Essigsäure werden zu diesem Öl zugegeben, und das Gemisch wird 2 Stunden am Rückflußkühler behandelt. Dann wird Wasser zu der Lösung zugegeben, und die sich bildende Fällung wird mit Äthylacetat extrahiert. Dieser Extrakt wird zur Trockne destilliert. Das zurückbleibende geblichgrüne Öl wird in Äther aufgenommen und über eine Kieselerdegel enthaltende Kolonne chromatographiert. Die Kolonne wird mit Benzol und mit zunehmenden Mengen Äthylacetat enthaltenden Benzollösungen entwickelt. Durch Zugabe einer 10- bis 15%igen Lösung von Äthylacetat in Benzol erhält man 3 $\beta$ -Acetoxy-6-methyl-5,16-pregnadien-20-on, das bei etwa 114,5 bis 117°C schmilzt. Nach Umkristallisieren aus wäßrigem Aceton schmilzt es bei etwa 121 bis 122,5°C. Die Verbindung zeigt eine Absorption im Infrarotbereich bei 5,80, 6,02 und 6,31 Mikron.

## PATENTANSPRUCH:

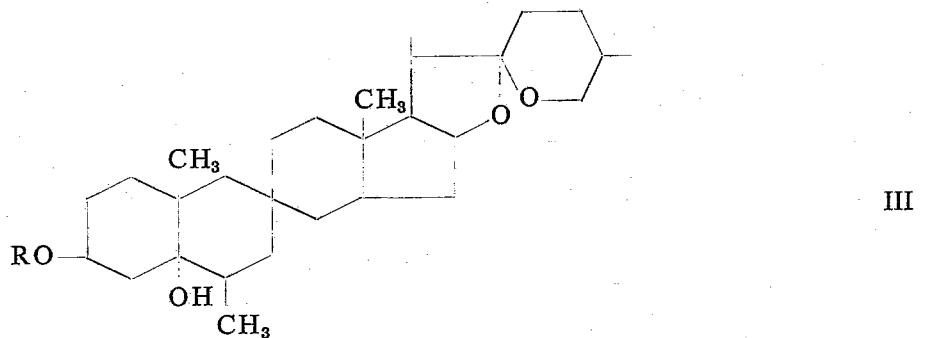
Verfahren zur Herstellung von 3 $\beta$ -Acyloxy-6 $\beta$ -methyl-5,16-pregnadien-20-onen der Formel:



in der R ein Acylrest ist, der sich von einer aliphatischen Carbonsäure mit weniger als 7 Kohlenstoffatomen ableitet, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



mit einem Methylmagnesiumhalogenid in einem aromatischen Kohlenwasserstofflösungsmittel in an sich bekannter Weise umgesetzt und die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel



mit einem Säureanhydrid und Chromsäure in Gegenwart von Essigsäure in ebenfalls an sich bekannter Weise behandelt.