



## PATENTSCHRIFT 1 124 943

DBP 1 124 943

KL. 12 o 25/05

INTERNAT. KL. C 07 c

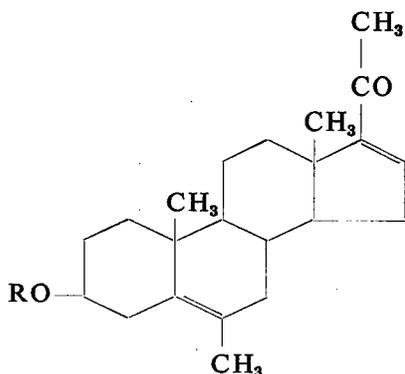
ANMELDETAG: 24. SEPTEMBER 1958

BEKANNTMACHUNG  
DER ANMELDUNG  
UND AUSGABE DER  
AUSLEGESCHRIFT: 8. MÄRZ 1962AUSGABE DER  
PATENTSCHRIFT: 20. SEPTEMBER 1962STIMMT ÜBEREIN  
MIT AUSLEGESCHRIFT

1 124 943 (S 59962 IV b/12 o)

1

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



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

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

Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen  
werden aus Sapogeninderivaten, z. B. solchen des  
Diosgenins, Yamogenins, Correlagenins und Gentro-  
genins und deren niederen Alkansäureestern, her-  
gestellt. Die aus dem Sapogenin oder dessen niederen  
Alkansäureestern durch Umsetzung mit einer orga-  
nischen Persäure, wie Peressigsäure, Perphthalsäure  
oder Perbenzoesäure, in einem geeigneten Lösungs-  
mittel, 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 ge-  
eigneteren Lösungsmitteln gehören aromatische Koh-  
lenwasserstoffe mit weniger als 9 Kohlenstoffatomen,  
wie z. B. Benzol, Toluol und Xylol. Die Reaktionszeit  
ist kürzer, wenn eines der höhersiedenden Lösungs-  
mittel verwendet wird. Das  $5\alpha$ -Oxy-6-methyltigonin  
wird sodann in an sich bekannter Weise mit einem  
Säureanhydrid unter Bildung eines  $3\beta,26$ -Dialkanoyl-  
oxy-6-methyl-5,20(22)-furostadiens erhitzt. Diese Ver-  
bindung wird nicht isoliert, sondern mit einer essig-  
saurigen Lösung von Chromtrioxyd und dann mit Essig-  
säure unter Bildung eines  $3\beta$ -Alkanoyloxy-6-methyl-  
5,16-pregna-20-ons behandelt.

Die neuen Verbindungen sind wertvolle Zwischen-  
produkte für die Herstellung von therapeutisch aktiven  
Hormonen, wie beispielsweise der 6-Methyl-pro-  
gesterone und der  $17\alpha$ -Oxy-6-methylprogesterone.

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

Patentiert für:

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

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 erfindungs-  
gemäße Verfahren. Die Stoffmengen sind in Gewichts-  
teilen angegeben.

## Beispiel

Zu einer bei  $0^\circ\text{C}$  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 15stün-  
digem Stehenlassen bei Raumtemperatur wird die  
Lösung zwecks Entfernung des unlöslichen Materials  
filtriert und das Filtrat bis zur Erreichung der Neu-  
tralität 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  $233^\circ\text{C}$  schmilzt.

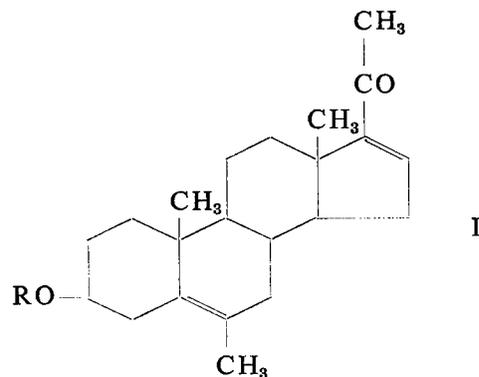
Eine Lösung von 40 Teilen  $3\beta$ -Acetoxy- $5\alpha,6\alpha$ -epoxy-  
22 $\alpha$ -spirostan in 522 Teilen Benzol wird auf  $0^\circ\text{C}$   
gekühlt, und es werden 400 Teile einer dreifachmolaren  
Lösung von Methylmagnesiumbromid in Äther lang-  
sam zugegeben. Die erhaltene Lösung wird 8 Stunden

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.

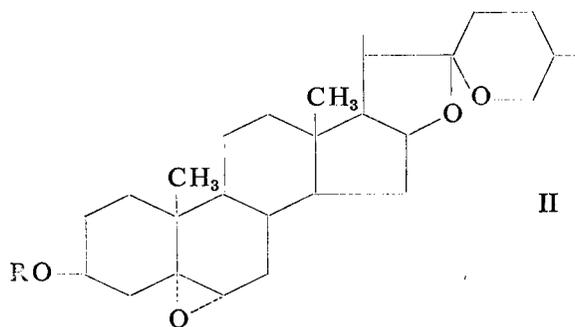
Eine Lösung von 43 Teilen 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ -Dioxy-6 $\beta$ -methyl-22 $\alpha$ -spirostan(5 $\alpha$ -Oxy-6 $\beta$ -methyltigogenin) in 200 Teilen Essigsäure-anhydrid wird 8 Stunden auf 195°C gehalten und dann mit 500 Teilen einer 90%igen wäßrigen Essigsäurelösung verdünnt. Die Lösung wird auf 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:

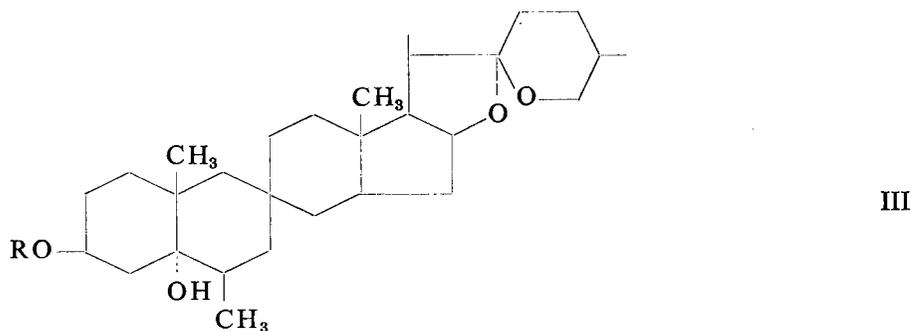
Verfahren zur Herstellung von 3 $\beta$ -Acyloxy-6 $\beta$ -methyl-5,16-pregnadien-20-onen der Formel:



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.