



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 289 541 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1  
Patentgesetz der DDR  
vom 27.10.1983  
in Übereinstimmung mit den entsprechenden  
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 J 53/00  
C 07 J 75/00

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

---

(21)	DD C 07 J / 331 478 2	(22)	04.08.89	(44)	02.05.91
------	-----------------------	------	----------	------	----------

---

(71)	Akademie der Wissenschaften, Patentabteilung, Otto-Nuschke-Straße 22/23, O - 1080 Berlin, DE
(72)	Kasch, Helmut, Dr. rer. nat.; Bertram, Gudrun; Kurischko, Anatoli, Dipl.-Physiologe; Ponsold, Kurt, Prof. Dr. rer. nat. habil., DE
(73)	Akademie der Wissenschaften, ZIMET, Beutenbergstraße 11, O - 6900 Jena, DE
(74)	siehe (72)

---

(54) Verfahren zur Herstellung von 11 $\beta$ -Aryl-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -cyclohexano-estra-4,9-dienen

---

(55) 11 $\beta$ -Aryl-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -cyclohexano-estra-4,9-dien; potentielle Hormonantagonisten; 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-estra-4,9-dien-3-one; 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -oxido-3-ketale; Ketalisierung; Epoxidierung; Grignardierung; 11 $\beta$ -Aryl-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -cyclohexano-5 $\alpha$ -hydroxy-estr-9-ene  
(57) Es wird die Herstellung von 11 $\beta$ -Aryl-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -cyclohexano-estra-4,9-dienen beschrieben, die als potentielle Hormonantagonisten für die pharmazeutische Forschung und Industrie von Interesse sind. Bei ihrer Synthese geht man von 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-estra-4,9-dienen aus, die durch Ketalisierung und Epoxidierung zunächst in 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -oxido-3-ketale überführt und anschließend durch Grignardierung mit Arylmagnesiumhalogenid in Gegenwart von Cu<sup>I</sup>-Salzen in 11 $\beta$ -Aryl-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -cyclohexano-5 $\alpha$ -hydroxy-estr-9-ene umgewandelt werden und dann mittels Säure in einem wäßrig organischen Lösungsmittel in die Zielverbindungen, die ihrerseits derivatisierbar sind, überführt.

**Patentansprüche:**

1. Verfahren zur Herstellung von 11 $\beta$ -Aryl-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -cyclohexano-estra-4,9-dienen der allgemeinen Formel I, worin R<sub>1</sub> = H oder CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>, CN, CHO, COCH<sub>3</sub>, CHOHCH<sub>3</sub>, X = CHO, COCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CHOHCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CHOAlkyl, CH<sub>3</sub>CHOAlkanoyl, CH<sub>2</sub>OAlkyl, CH<sub>2</sub>OAlkanoyl, COOAlkyl, wobei unter Alkyl und Alkanoyl eine Kohlenstoffkette von 1 bis 7 C-Atomen zu verstehen ist, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, COOH, CN und Y = O, NOH, NOCH<sub>3</sub> oder ein cyclisches Thioketal mit 2 oder 3 C-Ringatomen bedeutet, **gekennzeichnet dadurch**, daß man
  - a) 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-estra-4,9-diene der allgemeinen Formel II mit einem Alkohol in Gegenwart katalytischer Mengen Säure in die Ketale der allgemeinen Formel III, wobei R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> oder ein cyclisches Ketal mit 2 oder 3 C-Ringatomen, die an den Kohlenstoffatomen durch Alkylgruppen substituiert sein können, darstellt, überführt,
  - b) die erhaltenen Ketale durch Epoxidierung in 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -Epoxyde der allgemeinen Formel IV umwandelt,
  - c) aus den 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -Epoxyden durch Grignardierung mit einem Arylmagnesiumhalogenid in Gegenwart eines Cu<sup>I</sup>-Salzes bei einer Reaktionstemperatur von -30°C bis +30°C 11 $\beta$ -Aryl-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -cyclohexano-estr-9-en-5 $\alpha$ -ole der allgemeinen Formel V herstellt und
  - d) die 11 $\beta$ -Aryl-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -cyclohexano-estr-9-en-5 $\alpha$ -ole durch Säurebehandlung in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel in 11 $\beta$ -Aryl-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -cyclohexano-estra-4,9-dien-3-one überführt, die man durch Acylierung, Aroylierung, Oxidation, Thioketalisierung oder Oximierung derivatisiert.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man im
  - a) als Alkohole Methanol, Ethanol, Ethylenglykol oder 2,3-Dimethylpropandiol, als Säure p-Toluensulfonsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure oder Pyridiniumtosylat und wasserentziehende Mittel, wie Ameisensäuretriethylester und -trimethylester oder aber ein Wasserschleppmittel, wie Chloroform, Benzen und Toluol, im .op
  - b) die Epoxidierung mit einer Persäure, wie m-Chlorperbenzoesäure, Perbenzoesäure oder Monoperphthalsäure in einem Zweiflüssigphasensystem unter kräftigem Rühren durchführt und dabei eine mit NaHCO<sub>3</sub> gesättigte wäßrige und eine aus einem organischen Lösungsmittel, wie Chloroform, Methylenechlorid, Ether, Benzen oder Toluol bestehende Lösung, im Verfahrensschritt c) als Arylmagnesiumhalogenide Phenylmagnesiumhalogenide, die in p-Stellung zum Magnesium eine OCH<sub>3</sub>-, SCH<sub>3</sub>-, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, NHCH<sub>3</sub>-, CN-, CH<sub>3</sub>CHOH-, CH(OR<sub>3</sub>)(OR<sub>4</sub>)-, CH<sub>3</sub>C(OR<sub>3</sub>)(OR<sub>4</sub>)-Gruppe enthalten und in denen Halogenid Bromid oder Chlorid bedeutet und dabei in einem Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, gegebenenfalls unter Zusatz eines Lösungsvermittlers, wie Benzen oder Toluol arbeitet, als Cu<sup>I</sup>-Salze CuCN, CuJ und CuCl
  - d) als Säuren wäßrige Essigsäure, p-Toluensulfonsäure oder Mineralsäure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Perchlorsäure und als Lösungsmittel wäßriges Methanol, Ethanol und Aceton, wobei man gegebenenfalls auf 60°C bis 70°C erwärmt, verwendet.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man die Acylierung und Aroylierung der 11 $\beta$ -Aryl-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -cyclohexano-20-alkohole der allgemeinen Formeln V und VI mit einem Säureanhydrid oder Säurechlorid in Gegenwart einer Base wie Pyridin durchführt.
4. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 20-Hydroxyverbindungen der allgemeinen Formeln I, III oder V durch Jones-Oxidation mittels Chromsäure in Aceton oder Pyridiniumdichromat oder Pyridiniumchlorochromat in Methylenechlorid in Gegenwart von Natriumacetat oxidiert.
5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß man die Thioketalisierung mit Ethandithiol oder Propandithiol in Gegenwart einer Lewis-Säure wie Bortrifluoridetherat vornimmt.
6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß man die Oximierung mit Hydroxylaminhydrochlorid oder Methoxyaminhydrochlorid in alkoholischer Lösung in Gegenwart einer Base wie Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH oder KOH durchführt.

Hierzu 1 Seite Formeln

### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 11 $\beta$ -Aryl-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -cyclohexano-estra-4,9-dienen der allgemeinen Formel I, worin

R<sub>1</sub> = H oder CH<sub>3</sub>,

R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>, CN, CHO, COCH<sub>3</sub>, CHOHCH<sub>3</sub>,

X = CHO, COCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CHOHCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CHOAlkyl, CH<sub>3</sub>CHOAlkanoyl, CH<sub>2</sub>OAlkyl, CH<sub>2</sub>OAlkanoyl, COOAlkyl, wobei unter Alkyl und Alkanoyl eine Kohlenstoffkette von 1 bis 7 C-Atomen zu verstehen ist, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, COOH, CN und

Y = O, NOH, NOCH<sub>3</sub> oder ein cyclisches Thioketal mit 2 oder 3 C-Ringatomen bedeutet, die aufgrund struktureller Merkmale von pharmakologischem Interesse sind. Das Anwendungsgebiet liegt somit in der pharmazeutischen Industrie.

### Charakteristik des bekannten Standes der Technik

In 11 $\beta$ -Stellung arylsubstituierte 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-estra-4,9-diene sind neu, ihre Herstellung ist bisher in der Literatur nicht beschrieben.

### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Herstellung neuer Verbindungen, um deren pharmakologisches Potential zu nutzen.

### Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein technologisch leicht zu realisierendes, chemisch synthetisches Verfahren zur Herstellung von 11 $\beta$ -Aryl-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -cyclohexano-estra-4,9-dienen der allgemeinen Formel I anzugeben, mit dem unter Einsatz ökonomisch bereitstellbarer Roh- und Hilfsstoffe hohe Ausbeuten erzielt werden.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß man 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-estra-4,9-dien-3-one ketalisiert und epoxidiert, die entstehenden 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -Epoxide durch Grignardierung mit Arylmagnesiumhalogenid in Gegenwart eines Cu<sup>I</sup>-Salzes bei einer Temperatur von -30°C bis 30°C in 11 $\beta$ -Aryl-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-estra-9-en-5 $\alpha$ -ole der allgemeinen Formel V überführt und durch Behandeln mit einer Säure in einem wäßrig organischen Lösungsmittel 11 $\beta$ -Aryl-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -cyclohexano-estra-4,9-dien-3-one herstellt, die in 3-Stellung oximiert oder thioketalisiert und bei Vorhandensein einer 20-Hydroxygruppe gegebenenfalls acyliert, aroyliert oder oxidiert werden, wobei 11 $\beta$ -Aryl-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -cyclohexano-estra-4,9-diene der allgemeinen Formel I gebildet werden.

Im weiteren Ausbau des Verfahrens wird die Ketalisierung bevorzugt mit Methanol, Ethylenglykol oder 2,3-Dimethyl-propandiol in Gegenwart von p-Toluensulfonsäure und Ameisensäuretrimethylester oder Ameisensäuretriethylester durchgeführt. Anstelle von Orthoameisensäureester wird auch vorteilhaft mit einem Wasserschlupfmittel, wie Chloroform, Benzen oder Toluol am Wasserabscheider gekocht.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Epoxidation mittels Persäure, vorzugsweise m-Chlorperbenzoesäure, Perbenzoesäure oder Monoperphthalsäure, in einem Zweiphasensystem bestehend aus einem organischen Lösungsmittel, wie Chloroform, Methylenchlorid, Ether, Benzen oder Toluol, und einer gesättigten wäßrigen Natriumbicarbonatlösung unter kräftigem Rühren durchgeführt. Für die Grignardierung wird ein Arylmagnesiumhalogenid verwendet, welches in p-Stellung zum Magnesium eine OCH<sub>3</sub>-, SCH<sub>3</sub>-, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, NHCH<sub>3</sub>-, CN-, CH<sub>3</sub>CHO-, CH(OR<sub>3</sub>)(OR<sub>4</sub>)-, CH<sub>3</sub>C(OR<sub>3</sub>)(OR<sub>4</sub>)-Gruppe enthält und Halogen = Brom oder Chlor bedeutet.

Als Säuren für die Wasserabspaltung und Ketalspaltung werden organische Säuren, wie verdünnte wäßrige Essigsäure, p-Toluensulfonsäure oder Mineralsäuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Perchlorsäure in wäßrig methanolischer oder acetonischer Lösung verwendet.

20-Hydroxyethyl- oder 20-Hydroxymethyl-estra-4,9-diene werden mit einem Säureanhydrid oder Säurechlorid in Gegenwart einer Base, vorzugsweise einer Pyridinbase, acyliert oder aroyliert.

Die Thioketalisierung wird mit Ethandithiol oder Propandithiol in Gegenwart einer Lewis-Säure, bevorzugt Bortrifluoridetherat vorgenommen.

Bei der Oxidation der 20-Hydroxyverbindungen zu den entsprechenden Ketonen, Aldehyden oder Säuren wird bevorzugt mittels Chromsäure in Aceton oder aber mit Pyridiniumdichromat oder Pyridiniumchlorochromat in Methylenchlorid unter Zusatz von Natriumacetat und Molsieb gearbeitet. Bei der Herstellung von 11 $\beta$ -Dimethylaminophenyl-estra-4,9-dienen wird die Oxidation vorzugsweise vor Einführung des 11 $\beta$ -Arylrestes, nach der Ketalisierung, vorgenommen.

Die Oximierung erfolgt mit Hydroxylaminhydrochlorid oder Methoxyaminhydrochlorid in alkoholischer Lösung in Gegenwart einer Base, wie Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, verdünnter NaOH oder KOH.

Das beiliegende Reaktionsschema erläutert das erfindungsgemäße Verfahren!

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß die Epoxidierung mittels Persäure beim Arbeiten in einem Zweiphasensystem in Gegenwart einer wäßrigen Bicarbonatlösung gelingt und daß eine Zersetzung des säureempfindlichen 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -Epoxids dadurch vermieden wird.

Die verfahrensgemäß herstellbaren Verbindungen werden überraschend stark an den Progesteronrezeptur gebunden und weisen im Tierexperiment an Ratte und Maus eine ausgeprägte antigestagene Aktivität auf.

## Ausführungsbeispiele

### Beispiel 1

#### Stufe a

##### 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethyldioxy-19-nor-pregna-5(10),9(11)-dien-20-on

0,9 g 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-19-nor-pregna-4,9-dien-3-on werden nach Zugabe von 5 ml Glykol, 70 ml Benzen und 0,2 g p-Toluensulfonsäure 2 Stunden am Wasserabscheider gekocht. Nach erfolgter Umsetzung wird mit Bicarbonatlösung versetzt und das Steroid mit Benzen extrahiert. Die mit Wasser neutral gewaschenen Extrakte werden eingeeengt und aus Ether/n-Hexan kristallisiert, wobei 0,92 g erhalten werden.

F.: 124°C bis 128°C [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: 157°

#### Stufe b

##### 18 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethyldioxy-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -oxido-19-nor-pregn-9(11)-en-20-on

Zu einer Suspension bestehend aus 1 g 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethyldioxy-19-nor-pregna-5(10),9(11)-dien-20-on in 20 ml Methylenchlorid und 20 ml einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung gibt man unter kräftigem Rühren 0,65 g m-Chlorperbenzoesäure. Nach erfolgter Umsetzung (15 Minuten) wird das Steroid mit Methylenchlorid extrahiert, die Extrakte eingeeengt und der verbleibende Rückstand an basischem Aluminiumoxid (Greiz-Dörlau) flash chromatographiert. Die Elution erfolgt mit Toluol/Essigester (14:1 bis 9:1). Nach Umkristallisation aus Methanol erhält man 0,4 g 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -Epoxid.

F.: 170°C bis 177°C

#### Stufe c

##### 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethyldioxy-5 $\alpha$ -hydroxy-11 $\beta$ -(4-methoxyphenyl)-19-nor-pregn-9-en-20-on

Von einer durch Umsetzung von 0,48 g Magnesiumspänen und 2,36 ml p-Bromanisol in 20 ml Tetrahydrofuran (THF) bei 35°C dargestellten 4-Methoxyphenylmagnesiumbromidlösung werden 5 ml entnommen und unter Argon und Kühlung auf -5°C bis -15°C mit 0,07 g CuCl versetzt. Man rührt 15 Minuten unter Beibehaltung der Kühlung und fügt dann eine Lösung von 0,3 g 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethyldioxy-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -oxido-19-nor-pregn-9(11)-en-20-on in 3 ml THF tropfenweise hinzu. Anschließend wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, danach eine wässrige Ammoniumchloridlösung zugesetzt und das Steroid mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Einengen der Extrakte wird der Rückstand an basischem Aluminiumoxid (Greiz-Dörlau) flash chromatographiert. Als mobile Phase wird ein Benzen/Essigester-Gemisch (40:1) verwendet. Man erhält (78,5% d. Th.) der 11 $\beta$ -Anisylverbindung.

F.: 152°C bis 160°C [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: 22,4°

#### Stufe d

##### 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-11 $\beta$ -(4-methoxyphenyl)-19-nor-pregna-4,9-dien-3-on

0,2 g 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethyldioxy-5 $\alpha$ -hydroxy-11 $\beta$ -(4-methoxyphenyl)-19-nor-pregn-9-en-20-on werden in 3 ml 70%iger wässriger Essigsäure gelöst und ca. 2 Stunden bei 60°C auf dem Wasserbad erwärmt. Gegen Ende der Reaktion beginnt das Steroid aus der Lösung zu kristallisieren. Durch Zugabe von Wasser wird das Steroid vollständig ausgefällt und nach Abtrennung an neutralem Aluminiumoxid chromatographiert. Als mobile Phase dient ein Benzen/Essigester-Gemisch (20:1). Es werden 0,146 g des 11 $\beta$ -Anisyl-4,9-diens erhalten, welches aus Methanol/Wasser kristallisiert werden kann.

F.: 190°C bis 193°C [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: 171,5°

### Beispiel 2

Stufe a und b wird wie im Beispiel 1 hergestellt.

#### Stufe c

##### 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-11 $\beta$ -(4-dimethylaminophenyl)-3,3-ethyldioxy-5 $\alpha$ -hydroxy-19-nor-pregn-9-en-20-on

Zu einer Suspension von 0,48 g Magnesiumspänen in 10 ml THF fügt man 0,05 ml Methyljodid hinzu und versetzt unter Argon sukzessive mit einer Lösung von 4,2 g p-Brom-dimethylaminobenzol in 30 ml THF, wobei die Innentemperatur 50°C nicht übersteigen sollte. Von der so erzeugten p-Dimethylaminophenylmagnesiumbromidlösung entnimmt man 15 ml und versetzt unter Kühlung (-15°C) mit 0,15 g CuCl. Man rührt etwa 15 Minuten unter Beibehaltung dieser Temperatur und fügt dann eine Lösung von 0,328 g 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethyldioxy-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -oxido-19-nor-pregn-9(11)-en-20-on in 5 ml THF tropfenweise hinzu. Anschließend wird 1 Stunde bei einer Temperatur von etwa 0°C gerührt, danach eine wässrige Ammoniumchloridlösung zugesetzt und das Steroid mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Einengen der Extrakte wird der Rückstand an basischem Aluminiumoxid (Greiz-Dörlau) flash chromatographiert. Als mobile Phase wird ein Benzen/Essigester-Gemisch (20:1) verwendet. Man erhält 0,4 g (94,2% d. Th.) der 11 $\beta$ -Dimethylaminophenylverbindung, die aus Methanol umkristallisiert werden kann.

F.: 145°C bis 149°C [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: 31,5°

#### Stufe d

##### 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-11 $\beta$ -(4-dimethylaminophenyl)-19-nor-pregna-4,9-dien-3,20-dion

0,4 g (0,76 mmol) 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-11 $\beta$ -(4-dimethylaminophenyl)-3,3-ethyldioxy-5 $\alpha$ -hydroxy-19-nor-pregn-9-en-20-on werden in 5 ml 70%iger wässriger Essigsäure suspendiert und 2 Stunden bei 60°C Wasserbadtemperatur unter Rühren erwärmt. Dabei löst sich das Steroid sukzessive auf und wird nach erfolgter Umsetzung in kaltes Wasser eingerührt, das etwas Ammoniak zur Neutralisation der Säure enthält. Das ausgefallene Produkt wird abgetrennt und an neutralem Aluminiumoxid flash chromatographiert. Als mobile Phase dient ein Benzen/Essigester-Gemisch (20:1 bis 10:1). Nach Kristallisation aus Methanol/Wasser erhält man 0,308 g (86,3%) des 4,9-Diens.

F.: 121°C bis 126°C [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: 323,9°

**Beispiel 3****Stufe a****16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethylendioxy-19-nor-pregna-5(10),9(11)-dien-20 $\beta$ -ol**

3,5 g 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-19-nor-pregna-4,9-dien-20 $\beta$ -ol werden in 75 ml Benzen gelöst und nach Zugabe von 5 ml Glykol und 0,2 g p-Toluensulfonsäure 2 Stunden am Wasserabscheider gekocht. Nach erfolgter Umsetzung wird mit wäßriger Natriumbicarbonatlösung versetzt und das Steroid mit Benzen extrahiert. Die mit Wasser neutral gewaschenen Extrakte werden eingeeengt und aus Ether/n-Hexan kristallisiert, wobei 3,3 g Ketal erhalten werden.

F.: 130°C bis 133°C [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: 156°

**Stufe b****16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethylendioxy-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -oxido-19-nor-pregn-9(11)-en-20 $\beta$ -ol**

Zu einer Suspension bestehend aus 2 g 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethylendioxy-19-nor-pregna-5(10),9(11)-dien-20 $\beta$ -ol in 20 ml Methylenchlorid und 20 ml einer gesättigten wäßrigen Natriumbicarbonatlösung gibt man unter kräftigem Rühren 1,44 g m-Chlorperbenzoesäure. Nach erfolgter Umsetzung (15 Minuten) wird das Steroid mit Methylenchlorid extrahiert, die Extrakte eingeeengt und der verbleibende Rückstand an basischem Aluminiumoxid (Greiz-Dörlau) flash chromatographiert. Die Elution erfolgt mit Toluol/Essigester (10:1). Man erhält 0,9 g 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -Epoxid in Form eines Öles.

**Stufe c****16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethylendioxy-11 $\beta$ -(4-methoxy-phenyl)-19-nor-pregn-9-en-5 $\alpha$ ,20 $\beta$ -diol**

Von einer durch Umsetzung von 0,48 g Magnesiumspänen und 2,36 ml p-Bromanisol in 20 ml (THF) bei 35°C dargestellten 4-Methoxy-phenylmagnesiumbromidlösung werden 5 ml entnommen und unter Argon und Kühlung auf -5°C bis -15°C mit 0,07 g CuCl versetzt. Man rührt 15 Minuten unter Beibehaltung der Kühlung und fügt dann eine Lösung von 0,765 g 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethylendioxy-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -oxido-19-nor-pregn-9(11)-en-20 $\beta$ -ol in 53 ml THF tropfenweise hinzu. Anschließend wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, danach eine wäßrige Ammoniumchloridlösung zugesetzt und das Steroid mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Einengen der Extrakte wird der Rückstand an basischem Aluminiumoxid (Greiz-Dörlau) flash chromatographiert. Als mobile Phase wird ein Benzen/Essigester-Gemisch (4:1) verwendet. Nach Umkristallisation aus Ether/n-Hexan erhält man 0,7 g (72,6% d. Th.) der 11 $\beta$ -Anisylverbindung.

F.: 187°C bis 191°C [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: opt. inakt.

**Stufe d****16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-20 $\beta$ -hydroxy-11 $\beta$ -(4-methoxyphenyl)-19-nor-pregna-4,9-dien-3-on**

Herstellung analog Beispiel 1 Stufe d.

F.<sub>Methanol/Wasser</sub>: 111°C bis 116°C [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: 91,6°

**Beispiel 4**

Die Herstellung der Stufen a und b erfolgt analog Beispiel 3.

**Stufe c****16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-11 $\beta$ -(4-dimethylaminophenyl)-3,3-ethylendioxy-19-nor-pregn-9-en-5 $\alpha$ ,20 $\beta$ -diol**

Zu einer Suspension von 0,48 g Magnesiumspänen in 10 ml THF fügt man 0,05 ml Methyljodid hinzu und versetzt unter Argon sukzessive mit einer Lösung von 4,2 g p-Brom-dimethylaminobenzol in 30 ml THF, wobei die Innentemperatur 50°C nicht übersteigen sollte. Von der so erzeugten p-Dimethylaminophenylmagnesiumbromidlösung entnimmt man 20 ml und versetzt unter Kühlung (-15°C) mit 0,1 g CuCl. Man rührt etwa 15 Minuten unter Beibehaltung dieser Temperatur und fügt dann eine Lösung von 0,72 g 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethylendioxy-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -oxido-19-nor-pregn-9(11)-en-20 $\beta$ -ol in 7 ml THF tropfenweise hinzu. Anschließend wird 3 Stunden bei einer Temperatur von etwa 0°C gerührt, danach eine wäßrige Ammoniumchloridlösung zugesetzt und das Steroid mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Einengen der Extrakte wird der Rückstand an basischem Aluminiumoxid (Greiz-Dörlau) flash chromatographiert. Als mobile Phase wird ein Benzen/Essigester-Gemisch (4:1) verwendet. Man erhält 0,68 g (73,2% d. Th.) der 11 $\beta$ -Dimethylaminoverbindung, die aus Methanol umkristallisiert werden kann.

F.: 187°C bis 194°C [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: 5°

**Stufe d****16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-11 $\beta$ -(4-dimethylaminophenyl)-20 $\beta$ -hydroxy-19-nor-pregna-4,9-dien-3-on**

0,6 g 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-11 $\beta$ -(dimethylaminophenyl)-3,3-ethylendioxy-19-nor-pregn-9-en-5 $\alpha$ ,20 $\beta$ -diol werden entsprechend Beispiel 1 Stufe d zur Umsetzung gebracht und aufgearbeitet. Nach Kristallisation aus Methanol/Wasser werden 0,47 g (89,3%) des 4,9-Diens erhalten.

F.: 128°C bis 134°C [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: 196,8°

**Beispiel 5**

Die Herstellung der Stufen a und b erfolgt analog Beispiel 3.

**Stufe c****16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethylendioxy-11 $\beta$ -(4-(2'-methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl)-phenyl)-19-nor-pregn-9-en-5 $\alpha$ ,20 $\beta$ -diol**

Zu einer Suspension von 0,48 g Magnesiumspänen in 13 ml THF fügt man 0,05 ml Methyljodid hinzu und versetzt unter Argon sukzessive mit einer Lösung von 4,9 g p-Brom-(2'-methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl)-benzol in 27 ml THF, wobei die Innentemperatur 45°C nicht übersteigen sollte. Nach Auflösung des Magnesiums entnimmt man 10 ml 4-(2'-Methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl)-phenylmagnesiumbromid und gibt dazu unter Kühlung (-5°C bis -15°C) 0,1 g CuCl. Man rührt 15 Minuten unter Beibehaltung dieser Temperatur und fügt dann eine Lösung von 0,355 g 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethylendioxy-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -oxido-19-nor-pregn-9(11)-en-20 $\beta$ -ol in 3 ml THF tropfenweise hinzu. Anschließend wird 1 Stunde gerührt, wobei die Reaktionslösung allmählich auf

Raumtemperatur gebracht wird. Nach erfolgter Umsetzung wird eine wäßrige Ammoniumchloridlösung zugesetzt und das Steroid mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Einengen der Extrakte wird der verbleibende Rückstand an basischem Aluminiumoxid (Greiz-Dörlau) flash chromatographiert. Als mobile Phase wird ein Benzen/Essigester-Gemisch (20:1 bis 9:1) verwendet. Man erhält 0,31 g (63% d. Th.) der 11 $\beta$ -Acetophenylketalverbindung, die aus Methanol umkristallisiert werden kann.  
F.: 194°C bis 202°C ( $\alpha$ )<sub>D</sub>: opt. inakt.

**Beispiel 6****Stufe a****16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethylendioxy-17 $\beta$ -hydroxymethyl-estra-5(10),9(11)-dien**

5,9 g 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-17 $\beta$ -hydroxymethyl-estra-4,9-dien-3-on werden in 100 ml Benzen und 5 ml Glykol gelöst und nach Zugabe von 0,2 g p-Toluensulfonsäure 2 Stunden am Wasserabscheider gekocht. Nach erfolgter Umsetzung wird mit wäßriger Natriumbicarbonatlösung versetzt und das Steroid mit Benzen extrahiert. Die mit Wasser neutral gewaschenen Extrakte werden eingeeengt und aus Ether/n-Hexan kristallisiert, wobei 5,5 g Ketal erhalten werden.

F.: 147°C bis 149,5°C ( $\alpha$ )<sub>D</sub>: 150°

**Stufe b****16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethylendioxy-17 $\beta$ -hydroxymethyl-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -oxido-estr-9(11)-en**

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 1 Stufe b.

F.<sub>Aceton/n-Hexan</sub>: 171°C bis 175°C

**Stufe c****16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethylendioxy-17 $\beta$ -hydroxymethyl-11 $\beta$ -(4-methoxy-phenyl)-estr-9-en-5 $\alpha$ -ol**

Von einer durch Umsetzung von 0,48 g Magnesiumspänen und 2,36 ml p-Bromanisol in 20 ml (THF) bei 35°C dargestellten 4-Methoxy-phenylmagnesiumbromidlösung werden 4 ml entnommen und unter Argon und Kühlung auf -5°C bis -15°C mit 0,05 g CuCl versetzt. Man rührt 15 Minuten unter Beibehaltung der Kühlung und fügt dann eine Lösung von 0,5 g 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethylendioxy-17 $\beta$ -hydroxymethyl-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -oxido-estr-9(11)-en in 3 ml THF tropfenweise hinzu. Anschließend wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, danach eine wäßrige Ammoniumchloridlösung zugesetzt und das Steroid mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Einengen der Extrakte wird der Rückstand an basischem Aluminiumoxid (Greiz-Dörlau) flash chromatographiert. Als mobile Phase wird ein Benzen/Essigester-Gemisch (4:1) verwendet. Nach Umkristallisation aus Methanol erhält man 0,5 g (78,7% d. Th.) der 11 $\beta$ -Anisylverbindung.

F.: 167°C bis 171°C

**Stufe d****16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-17 $\beta$ -hydroxymethyl-11 $\beta$ -(4-methoxyphenyl)-estra-4,9-dien-3-on**

Herstellung analog Beispiel 1 Stufe d.

F.<sub>Methanol/Wasser</sub>: 114°C bis 118°C

**Beispiel 7**

Die Herstellung der Stufen a und b erfolgt analog Beispiel 6.

**Stufe c****16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-11 $\beta$ -(4-dimethylaminophenyl)-3,3-ethylendioxy-17 $\beta$ -hydroxymethyl-estr-9-en-5 $\alpha$ -ol**

Zu einer Suspension von 0,48 g Magnesiumspänen in 10 ml THF fügt man 0,05 ml Methyljodid hinzu und versetzt unter Argon sukzessive mit einer Lösung von 4,2 g p-Brom-dimethylaminobenzol in 30 ml THF, wobei die Innentemperatur 50°C nicht übersteigen sollte. Von der so erzeugten p-Dimethylaminophenylmagnesiumbromidlösung entnimmt man 10 ml und versetzt unter Kühlung (-15°C) mit 0,1 g CuCl. Man rührt etwa 15 Minuten unter Beibehaltung dieser Temperatur und fügt dann eine Lösung von 0,438 g 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethylendioxy-17 $\beta$ -hydroxymethyl-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -oxido-estr-9(11)-en in 3 ml THF tropfenweise hinzu. Anschließend wird 2 Stunden bei einer Temperatur von etwa 0°C gerührt, danach eine wäßrige Ammoniumchloridlösung zugesetzt und das Steroid mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Einengen der Extrakte wird der Rückstand an basischem Aluminiumoxid (Greiz-Dörlau) flash chromatographiert. Als mobile Phase wird ein Benzen/Essigester-Gemisch (4:1) verwendet. Man erhält 0,4 g (70% d. Th.) der 11 $\beta$ -Dimethylaminoverbindung, die aus Ether/n-Hexan umkristallisiert werden kann.

F.: 176°C bis 181°C

**Stufe d****16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-11 $\beta$ -(4-dimethylaminophenyl)-17 $\beta$ -hydroxymethyl-estra-4,9-dien-3-on**

0,15 g 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-11 $\beta$ -(4-dimethylaminophenyl)-3,3-ethylendioxy-17 $\beta$ -hydroxymethyl-estr-9-en-5 $\alpha$ -ol werden in 5 ml 70%iger Essigsäure gelöst und 2 Stunden bei 60°C gerührt. Anschließend wird die Lösung mit Wasser und etwas Ammoniak versetzt, worauf das Steroid in abfrittbare Form anfällt. Das isolierte Rohprodukt wird an neutralem Aluminiumoxid flash chromatographiert. Die Elution erfolgt mit Benzen/Essigester (4:1). Nach Kristallisation aus Methanol/Wasser erhält man 0,1 g des 4,9-Diens.

F.: 130°C bis 134°C

**Beispiel 8**

Die Herstellung der Stufen a und b erfolgt analog Beispiel 6.

**Stufe c**

**16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethyldioxy-17 $\beta$ -hydroxymethyl-11 $\beta$ -(4-(2'-methyl-1,3-dioxolan-2'-yl)-phenyl)-estr-9-en-5 $\alpha$ -ol**  
Zu einer Suspension von 0,48 g Magnesiumspänen in 13 ml THF fügt man 0,05 ml Methyljodid hinzu und versetzt unter Argon sukzessive mit einer Lösung von 4,9 g p-Brom-(2'-methyl-1,3-dioxolan-2'-yl)-benzen in 27 ml THF, wobei die Innentemperatur 45°C nicht übersteigen sollte. Nach Auflösung des Magnesiums entnimmt man 20 ml 4-(2'-Methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl)-phenylmagnesiumbromid und gibt dazu unter Kühlung (-5°C bis -15°C) 0,15 g CuCl. Man rührt 15 Minuten unter Beibehaltung dieser Temperatur und fügt dann eine Lösung von 0,8 g 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethyldioxy-17 $\beta$ -hydroxymethyl-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -oxido-estr-9(11)-en in 5 ml THF tropfenweise hinzu. Anschließend wird 3 Stunden gerührt, wobei die Reaktionslösung allmählich auf Raumtemperatur gebracht wird. Nach erfolgter Umsetzung wird eine wäßrige Ammoniumchloridlösung zugesetzt und das Steroid mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Einengen der Extrakte wird der verbleibende Rückstand an basischem Aluminiumoxid (Greiz-Dörlau) chromatographiert. Als mobile Phase wird ein Benzen/Essigester-Gemisch verwendet. Man erhält 0,75 g (67% d. Th.) der 11 $\beta$ -Acetophenylketalverbindung, die aus Methanol umkristallisiert werden kann.  
F.: 199°C bis 204°C [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: -10,7°

**Stufe d**

**11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -cyclohexano-17 $\beta$ -hydroxymethyl-estra-4,9-dien-3-on**  
Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 1 Stufe d.

F.: Methanol/Wasser: 132°C bis 137°C [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: 176,2°

**Beispiel 9****Stufe a**

**16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethyldioxy-17 $\beta$ -formyl-estra-5(10),9(11)-dien**  
0,7 g 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethyldioxy-17 $\beta$ -hydroxymethyl-estra-5(10),9(11)-dien werden in 20 ml Methylenchlorid gelöst und mit 0,9 g Natriumacetat (wasserfrei), 0,9 g getrocknetem und gepulvertem Molsieb sowie 0,9 g Pyridiniumchlorochromat versetzt. Man rührt ca. 1 Stunde bei Raumtemperatur und filtriert die Suspension anschließend über basisches Aluminiumoxid. Nach Elution mit Methylenchlorid erhält man 0,65 g der 17 $\beta$ -Formylverbindung in Form eines Öles.

**Stufe b**

**16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethyldioxy-17 $\beta$ -formyl-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -oxido-estr-9-en**

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 1 Stufe b.

<sup>1</sup>H-NMR(ppm): 9,6 (1H, CHO), 5,99 (1H, Vinyl), 3,91 (4H, Ketal), 0,78 (3H, 13-Me)

**Stufe c**

**16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethyldioxy-17 $\beta$ -formyl-11 $\beta$ -(4-methoxyphenyl)-estr-9-en-5 $\alpha$ -ol**  
Von einer durch Umsetzung von 0,48 g Magnesiumspänen und 2,36 ml p-Bromanisol in 20 ml THF bei 35°C dargestellten 4-Methoxyphenylmagnesiumbromidlösung werden 4 ml entnommen und unter Argon und Kühlung auf -5°C bis -15°C mit 0,05 g CuCl versetzt. Man rührt 15 Minuten unter Beibehaltung der Kühlung und fügt dann 0,12 g eines mit 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethyldioxy-17 $\beta$ -formyl-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -oxido-estr-9(11)-en angereicherten Produktes in 1,5 ml THF tropfenweise hinzu. Anschließend wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, danach eine wäßrige Ammoniumchloridlösung zugesetzt und das Steroid mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Einengen der Extrakte wird der Rückstand an basischem Aluminiumoxid (Greiz-Dörlau) flash chromatographiert. Als mobile Phase wird ein Benzen/Essigester-Gemisch (20:1) verwendet. Nach Umkristallisation aus Methanol erhält man 0,05 g (32,7% d. Th.) der 11 $\beta$ -Anisylverbindung.  
F.: 160°C bis 172°C [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: 3,3°

**Stufe c'**

**16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethyldioxy-17 $\beta$ -formyl-11 $\beta$ -(4-methoxyphenyl)-estr-9-en-5 $\alpha$ -ol**  
0,1 g 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethyldioxy-17 $\beta$ -hydroxymethyl-11 $\beta$ -(4-methoxyphenyl)-estr-9-en-5 $\alpha$ -ol werden in 10 ml Methylenchlorid gelöst und mit 0,2 g Natriumacetat, 0,5 g getrocknetem und gepulvertem Molsieb sowie 0,3 g Pyridiniumchlorochromat versetzt. Man rührt ca. 1 Stunde bei Raumtemperatur, filtriert anschließend von festen Bestandteilen ab, verdünnt mit Wasser und extrahiert das Steroid mit Methylenchlorid. Nach präparativer Schichtchromatographie an Kieselgel, als mobile Phase dient ein Toluol/Essigester-Gemisch (4:1), erhält man durch Kristallisation aus Methanol 0,08 g (80,3% d. Th.) der Anisylverbindung (analytische Daten siehe oben).

**Beispiel 10**

Die Herstellung der Stufen a und b erfolgt analog Beispiel 9.

**Stufe c**

**16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-11 $\beta$ -(4-Dimethylaminophenyl)-3,3-ethyldioxy-17 $\beta$ -formyl-estr-9-en-5 $\alpha$ -ol**  
Zu einer Suspension von 0,48 g Magnesiumspänen in 10 ml THF fügt man 0,05 mol Methyljodid hinzu und versetzt unter Argon sukzessive mit einer Lösung von 4,2 g p-Brom-dimethylaminobenzol in 30 ml THF, wobei die Innentemperatur 50°C nicht übersteigen sollte. Von der so erzeugten p-Dimethylaminophenylmagnesiumbromidlösung entnimmt man 11,5 ml und versetzt unter Kühlung (-15°C) mit 0,08 g CuCl. Man rührt etwa 15 Minuten unter Beibehaltung dieser Temperatur und fügt dann eine Lösung von 0,41 g eines mit 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethyldioxy-17 $\beta$ -formyl-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -oxido-estr-9(11)-en angereicherten Produktes in 3 ml THF tropfenweise hinzu. Anschließend wird 5 Stunden bei einer Temperatur von etwa 0°C gerührt, danach eine

wäßrige Ammoniumchloridlösung zugesetzt und das Steroid mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Einengen der Extrakte wird der Rückstand an basischem Aluminiumoxid (Greiz-Dörlau) flash chromatographiert. Als mobile Phase wird ein Benzen/Benzen-Essigester-Gemisch (22:1) verwendet. Man erhält 0,2g (37,5% d. Th.) der 11 $\beta$ -Dimethylaminoverbindung, die aus Methanol umkristallisiert werden kann.

F.: 165°C bis 168°C [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: opt. inakt.

**Stufe d**

**16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-11 $\beta$ -(4-dimethylaminophenyl)-17-formyl-estra-4,9-dien-3-on**

0,2g 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-11 $\beta$ -(4-dimethylaminophenyl)-3,3-ethylendioxy-17 $\beta$ -formyl-estr-9-en-5 $\alpha$ -ol werden entsprechend Beispiel 1 Stufe d behandelt. Nach Chromatographie erhält man 0,15g des 4,9-Diens, welches aus Methanol/Wasser kristallisiert werden kann.

F.: 113°C bis 116°C [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: 197,8°

**Beispiel 11**

Die Herstellung der Stufen a und b erfolgt analog Beispiel 9.

**Stufe c**

**16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethylendioxy-17 $\beta$ -formyl-11 $\beta$ -(4-(2'-methyl-1,3-dioxolan-2'-yl)phenyl)-19-nor-pregn-9-en-5 $\alpha$ -ol**  
Zu einer Suspension von 0,48g Magnesiumspänen in 13ml THF fügt man 0,05ml Methyljodid hinzu und versetzt unter Argon sukzessive mit einer Lösung von 4,9g 4-Brom-(2'-methyl-1,3-dioxolan-2'-yl)benzen in 27ml THF, wobei die Innentemperatur 45°C nicht übersteigen sollte. Nach Auflösung des Magnesiums entnimmt man 16ml 4-(2'-Methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl)phenylmagnesiumbromid und gibt dazu unter Kühlung (-5°C bis -15°C) 0,1g CuCl. Man rührt 15 Minuten unter Beibehaltung dieser Temperatur und fügt dann eine Lösung von 0,4g 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Cyclohexano-3,3-ethylendioxy-17 $\beta$ -formyl-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -oxido-estr-9(11)-en in 3ml THF tropfenweise hinzu. Anschließend wird 2 Stunden gerührt, wobei die Reaktionslösung allmählich auf Raumtemperatur gebracht wird. Nach erfolgter Umsetzung wird eine wäßrige Ammoniumchloridlösung zugesetzt und das Steroid mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Einengen der Extrakte wird der verbleibende Rückstand an basischem Aluminiumoxid (Greiz-Dörlau) chromatographiert. Als mobile Phase wird ein Benzen/Essigester-Gemisch verwendet. Man erhält 0,39g (64,9% d. Th.) der 11 $\beta$ -Acetophenylketalverbindung, die aus Methanol umkristallisiert werden kann.

F.: 201°C bis 206°C [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: opt. inakt.

