



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 J 63/00

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



PATENT SCHRIFT A5

11

626 098

21 Gesuchsnummer: 7402/80

62 Teilgesuch von: 14564/75

22 Anmeldungsdatum: 11.11.1975

24 Patent erteilt: 30.10.1981

45 Patentschrift
veröffentlicht: 30.10.1981

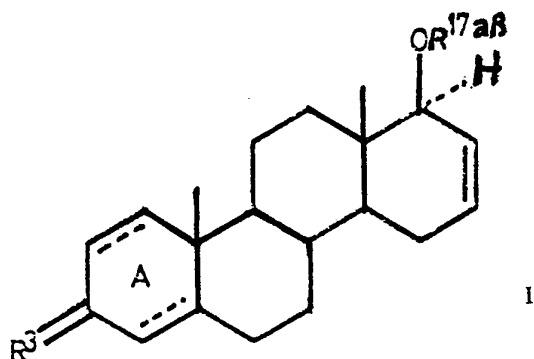
73 Inhaber:
F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,
Basel

72 Erfinder:
Dr. Andor Fürst, Basel
Dr. Marcel Müller, Frenkendorf
Dr. Ulrich Kerb, Berlin (West)
Prof. Dr. Rudolf Wiechert, Berlin (West)

54 Verfahren zur Herstellung von neuen D-Homosteroiden.

57 Es werden neue D-Homosteroide mit hormonaler
Wirksamkeit und der Formel

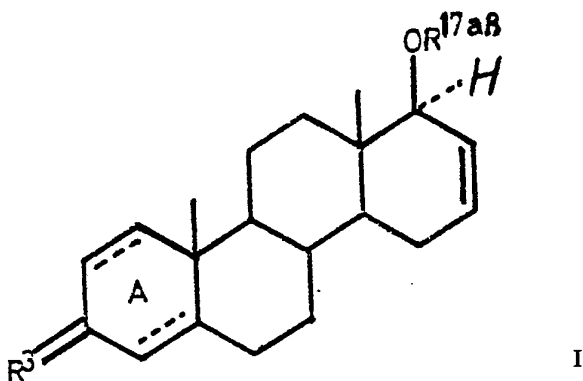
β -OH) oder (α -H, β -O-Acyl); $R^{17a\beta}$ Wasserstoff, C_{1-10} -
Alkyl, Benzyl, Cyclohexylmethyl, Acyl, Tetrahydropyran-
nyl oder Cycloalkenyl bedeuten, ausgehend von entspre-
chenden 17a-Keto- oder 3,17a-Diketo-D-homosteroiden
in an sich bekannter Weise hergestellt.



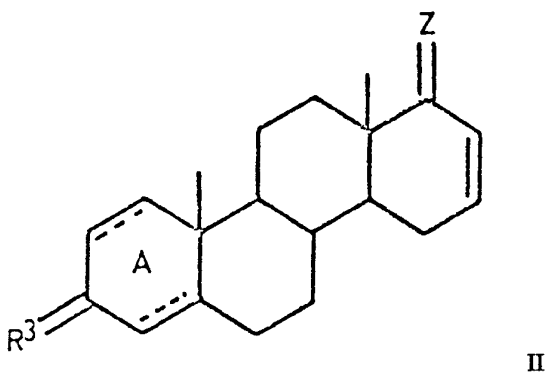
worin die punktierten Linien im A-Ring fakultative C-C-
Bindungen bezeichnen; R^3 , falls der Ring A gesättigt
ist, Oxo oder, falls der Ring A ungesättigt ist, Oxo, (α -H,

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von D-Homosteroiden der Formel

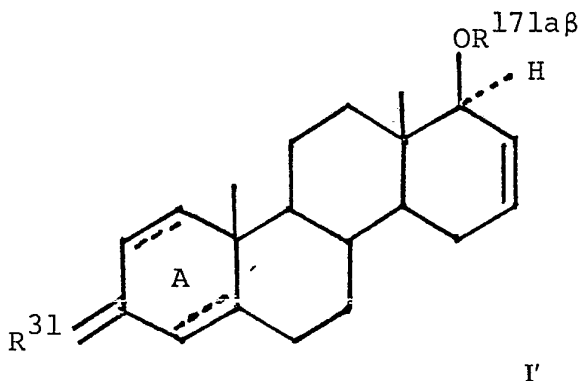


worin die punktierten Linien im A-Ring fakultative C-C-Bindungen bezeichnen; R^3 , falls der Ring A gesättigt ist, Oxo oder, falls der Ring A ungesättigt ist, Oxo, (α -H, β -OH) oder (α -H, β -O-Acyl); $R^{17a\beta}$ Wasserstoff, C_{1-10} -Alkyl, Benzyl, Cyclohexylmethyl, Acyl, Tetrahydropyranyl oder Cycloalkenyl; bedeuten, wobei mindestens eine Hydroxygruppe in 3β - oder $17a\beta$ -Stellung vorhanden ist, dadurch gekennzeichnet, dass man in einem D-Homosteroid der Formel



in der R^3 und die punktierten Linien die genannte Bedeutung haben und Z Oxo oder ($OR^{17a\beta}$, H) darstellt, falls Z Oxo darstellt, die $17a$ -Ketogruppe unter intermediärem Schutz einer 3-Ketogruppe zur Hydroxygruppe reduziert oder, falls R^3 Oxo darstellt und der A-Ring einfach ungesättigt ist, die 3-Ketogruppe und eine ggf. anwesende $17a$ -Ketogruppe zur Hydroxygruppe reduziert.

2. Verfahren zur Herstellung eines D-Homosteroids der

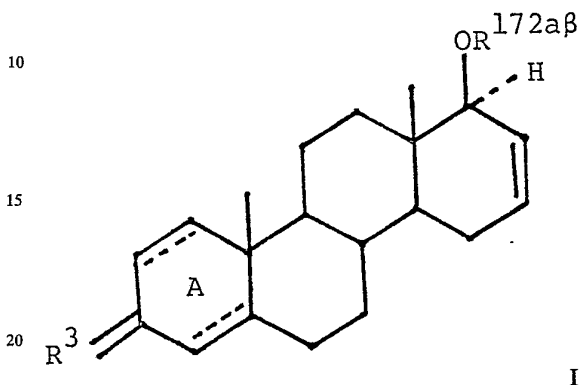


worin die punktierten Linien im A-Ring fakultative C-C-Bindungen bezeichnen und R^{31} und $R^{171a\beta}$ die gleichen Bedeutungen wie R^3 bzw. $R^{17a\beta}$ in Anspruch 1 haben, wobei jedoch

2

mindestens eine Acyloxygruppe in 3β - oder $17a\beta$ -Stellung vorhanden ist, dadurch gekennzeichnet, dass man ein D-Homosteroid der Formel I nach dem Verfahren von Anspruch 1 herstellt und eine freie Hydroxygruppe in 3β - und/oder $17a\beta$ -Stellung verestert.

3. Verfahren zur Herstellung eines D-Homosteroids der Formel



worin die punktierten Linien im A-Ring und R^3 die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und $R^{172a\beta}$ C_{1-10} -Alkyl, Benzyl, Cyclohexylmethyl, Tetrahydropyranyl oder Cycloalkenyl bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man ein $17a\beta$ -Hydroxy-D-homosteroid der Formel I nach dem Verfahren von Anspruch 1 herstellt und veräthert.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein ausgehend von einem D-Homosteroid der Formel II erhaltenes im A-Ring gesättigtes oder einfach ungesättigtes D-Homosteroid der Formel I zu einem in A-Ring einfach oder doppelt ungesättigten D-Homosteroid der Formel I dehydriert.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in einem aus einem D-Homosteroid der Formel II erhaltenen D-Homosteroid der Formel I die $17a\beta$ -Acyloxygruppe verseift.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I herstellt, in denen $R^{17a\beta}$ Wasserstoff, nieder-Alkanoyl, Tetrahydropyranyl oder Cycloalkenyl bedeutet.

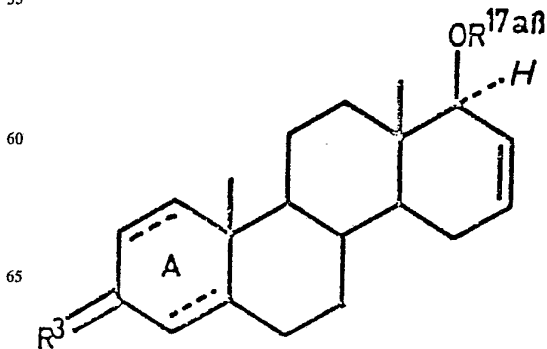
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I herstellt, in denen R^3 Oxo darstellt und der Ring A eine Doppelbindung enthält.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I herstellt, in denen $R^{17a\beta}$ Wasserstoff oder nieder-Alkanoyl darstellt.

50

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen D-Homosteroiden der Formel

55



65

I

worin die punktierten Linien im A-Ring fakultative C-C-Bindungen bezeichnen; R^3 , falls der Ring A gesättigt ist, Oxo oder, falls der Ring A ungesättigt ist, Oxo, (α -H, β -OH) oder (α -H, β -O-Acyl); $R^{17a\beta}$ Wasserstoff, C_{1-10} -Alkyl, Benzyl, Cyclohexylmethyl, Acyl, Tetrahydropyranyl oder Cycloalkenyl; bedeuten, wobei mindestens eine Hydroxygruppe in 3β - oder $17a\beta$ -Stellung vorhanden ist.

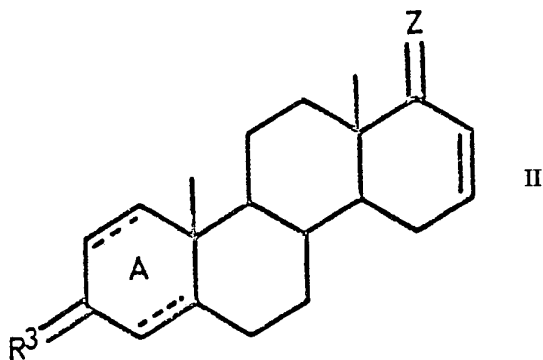
Der Ausdruck «Acyl» soll insbesondere organische Säurereste bezeichnen, beispielsweise Reste von bis zu 11 C-Atome enthaltenden Alkancarbonsäuren, insbesondere Reste von niederen (bis zu 7 C-Atome enthaltenden) Alkancarbonsäure, wie Essigsäure, Propionsäure, Capronsäure, Valeriansäure, Önanthensäure, Undecylsäure; oder Oxalsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure; oder Reste von aromatischen Carbonsäuren wie Benzoesäure, Phenylessigsäure, oder Phenoxyessigsäure; oder heterocyclische Carbonsäure, wie Nicotinsäure; oder cycloaliphatische Carbonsäure, wie Cyclopentylpropionsäure.

Niedere Alkylreste können bis zu 7 C-Atome enthalten und geradkettig oder verzweigt sein. Beispiele hierfür sind Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl und Isomere davon. Bevorzugte niedere Alkylreste sind Methyl und Äthyl. Ein Alkylrest $R^{17a\beta}$ kann bis zu 10 C-Atomen enthalten. Beispiele solcher Reste sind Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl und Decyl.

Cycloalkenylreste enthalten bevorzugt 5–8 C-Atome. Beispiele hierfür sind Cyclopenten-1-yl und Cyclohexen-1-yl.

Eine bevorzugte Verbindungsgruppe innerhalb der Formel I sind die Verbindungen, in denen R^3 Oxo darstellt und der Ring A eine Doppelbindung enthält. Weiterhin sind solche Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen $R^{17a\beta}$ Wasserstoff oder nieder-Alkanoyl darstellt.

Die D-Homosteroid der Formel I können erfindungsgemäss dadurch erhalten werden, dass man in einem D-Homosteroid der Formel



in der R^3 und die punktierten Linien die genannte Bedeutung haben und Z Oxo oder ($OR^{17a\beta}$, H) darstellt, falls Z Oxo darstellt, die $17a$ -Ketogruppe unter intermediärem Schutz einer 3-Ketogruppe zur Hydroxygruppe reduziert oder, falls R^3 Oxo darstellt und der A-Ring einfach ungesättigt ist, die 3-Ketogruppe und eine ggf. anwesende $17a$ -Ketogruppe zur Hydroxygruppe reduziert.

Man kann ein nach diesem Verfahren erhaltenes 3- oder $17a\beta$ -Hydroxy- oder 3, $17a\beta$ -Dihydroxy-D-homosteroid der Formel I mono- oder diacylieren, ein $17a\beta$ -Hydroxy-D-homosteroid der Formel I zu einem $17a\beta$ -(C_{1-10} -Alkyl, Benzyl, Cyclohexylmethyl, Cycloalkenyl oder Tetrahydropyranyl)-äther der Formel I veräthern, ein im A-Ring gesättigtes oder einfach ungesättigtes D-Homosteroid der Formel I zu einem im A-Ring einfach oder doppelt ungesättigten D-Homosteroid der Formel I dehydrieren oder eine in einem D-Homosteroid der Formel I anwesende $17a\beta$ -Acyloxygruppe verseifen.

Die Reduktion einer 3- oder $17a$ -Ketogruppe gemäss obigen Verfahren kann in an sich bekannter Weise mittels komple-

xer Metallhydride, z.B. Di (nieder-alkoxy)-aluminiumhydriden wie Di-isobutoxyaluminiumhydrid, Tri-(nieder-alkoxy)-aluminium, wie Triisopropoxyaluminium; Lithiumaluminiumhydrid; Natriumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid; oder Trimethoxy- oder Tributoxylithiumaluminiumhydrid durchgeführt werden. Geeignete Lösungsmittel hierfür sind Kohlenwasserstoffe, z.B. Cyclohexan, Benzol, Toluol; oder Äther, z.B. Diäthyläther oder Tetrahydrofuran. Falls eine $17a$ -Ketogruppe in Gegenwart einer 3-Ketogruppe allein reduziert werden soll, wird die 3-Ketogruppe intermediär geschützt. Eine 3-Ketogruppe kann bei Anwesenheit einer 4,5-Doppelbindung in Form eines Enamins oder Enoläthers geschützt werden. Eine nicht konjugierte 3-Ketogruppe kann als Ketal geschützt werden. Die Einführung und die Abspaltung solcher Schutzgruppen kann nach bekannten Arbeitsweisen erfolgen.

Die Acylierung einer 3- oder $17a\beta$ -ständigen freien Hydroxygruppe in einem D-Homosteroid der Formel I kann durch Behandlung mit einem reaktiven Säurederivat, z.B. einem Säurehalogenid oder Säureanhydrid, in Gegenwart einer Base, wie Pyridin oder Collidin, durchgeführt werden.

Eine 1,2-Dehydrierung kann in an sich bekannter Weise mit Dehydrierungsmitteln wie Selendioxyd, 2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon, Thalliumtriacetat oder Bleitetraacetat vorgenommen werden. Die 1,2-Dehydrierung kann auch mikrobiologisch, beispielsweise mittels Schizomyceten, insbesondere solchen der Genera Arthrobacter, z.B. A. simplex ATCC 6946; Bacillus, z.B. B. lentus ATCC 13805 und B. sphaericus ATCC 7055; Pseudomonas, z.B. P. aeruginosa IFO 3505, Flavobakterium, z.B. flavescens IFO 3058; Lactobacillus, z.B. L. brevis IFO 3345 und Nocardia, z.B. N. opaca ATCC 4276 erfolgen.

Doppelbindungen in 1,2 und 4,5-Stellung können gleichzeitig durch Bromierung zum 2,4-Dibrom-3-keton und Dehydrobromierung des letzteren mittels Lithiumcarbonat und Lithiumbromid in Dimethylformamid eingeführt werden. Eine 4,5-Doppelbindung kann auch dadurch eingeführt werden, dass man ein im A-Ring gesättigtes 3-Keto-steroid in Eisessig zum $2\alpha,4\alpha$ -Dibromderivat bromiert und dieses mit Chrom-II-chlorid zur 4α -Bromverbindung reduziert. Die letztere Verbindung kann dann über das Semicarbazon durch Behandlung mit Bernsteinsäure zum Δ^4 -3-Keton dehydrobromiert werden.

Die Verätherung einer $17a\beta$ -Hydroxygruppe kann z.B. durch Behandlung mit Dihydropyran (zwecks Herstellung des Tetrahydropyranyläthers) oder durch Behandlung mit einem Cycloalkanon-ketal in Gegenwart einer katalytischen Menge Säure, wie p-Toluol-sulfonsäure, (zwecks Herstellung eines Cycloalkenyläthers) erfolgen. Zur Herstellung eines $17a\beta$ - C_{1-10} -Alkyl-, Benzyl- oder Cyclohexylmethyläthers wird zweckmässig eine 3-Oxogruppe intermediär geschützt. Der Schutz der 3-Oxogruppe wird vorzugsweise durch Ketalisierung bewerkstelligt, z.B. mit Äthylenglykol in Gegenwart einer katalytischen Menge Säure, wie p-Toluol-sulfonsäure. Die Verätherung der $17a\beta$ -Hydroxygruppe kann durch Überführung in ein Alkalimetallsalz, z.B. das Natriumsalz, mit einer starken Base, z.B. Natriumhydrid, und Umsetzung mit einem C_{1-10} -Alkyl-, Benzyl- oder Cyclohexylmethylhalogenid, wie Pentyliodid, Benzylchlorid oder Cyclohexylmethyljodid, in einem Lösungsmittel, wie Dimethylsulfoxid oder Benzol, bewerkstelligt werden.

Die Verseifung von $17a$ -Acyloxygruppen bzw. die Spaltung von $17a$ -Äthergruppen kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Acyloxygruppen können z.B. mit wässrig-alkoholischen Basen, wie wässrig-methanolischem Kaliumcarbonat verseift werden, Äthergruppen können mittels wässrig-alkoholischen Mineralsäuren oder organischen Säuren wie Oxalsäure oder p-Toluolsulfonsäure gespalten werden.

Die Ausgangsmaterialien für die erfindungsgemässe Herstellung der Verbindungen der Formel I können, soweit sie nicht bekannt sind oder ihre Herstellung hier beschrieben ist, nach an

sich bekannten Methoden bzw. in Analogie zu den nachstehend beschriebenen Methoden hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel I sind hormonal, insbesondere androgen/anabol wirksam.

Beispielsweise zeigte das 17 α -Hydroxy-D-homo-androsta-4,16-dien-3-on bei subcutaner Applikation an juvenilen männlichen Ratten eine der Wirkung von Testosteron vergleichbare androgene Aktivität bei einem Drittel der Dosis. Die androgene Aktivität wurde dabei anhand des Wachstums von Prostata und Samenblase bestimmt. Das 17 α -Phenylacetoxy- und das 17 α -Phenoxyacetoxy-D-homo-androsta-4,16-dien-3-on zeigten bei subcutaner Applikation an juvenilen männlichen Ratten gegenüber Testosteron-önanthat eine verlängerte Wirkungsdauer.

Die Verfahrensprodukte können als Heilmittel z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche sie in Mischung mit einem für die enterale, perkutane oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen, organischen oder anorganischen inerten Trägermaterial, wie z.B. Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchsüßholz, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline, usw. enthalten. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, z.B. als Tabletten, Dragées, Suppositorien, Kapseln; oder in flüssiger Form, z.B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, vorliegen. Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und bzw. oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

Beispiel 1

15,0 g D-homo-Androsta-4,16-dien-3,17a-dion wurde in 150 ml Methanol gelöst und mit 8,1 ml Pyrrolidin unter Abschluss von Luft 10 Minuten unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionslösung wurde auf -10° gekühlt. Das auskristallisierte Enamin wurde genutscht und bei 20° im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 16,1 g reines 3-(1-Pyrrolidinyl)-D-homo-androsta 3,5,16-trien-17a-on, Smp. 207–210 $^{\circ}$.

UV: $\epsilon_{279} = 19\,500$; $\epsilon_{227} = 13\,000$. $[\alpha]_D^{25} = -295^{\circ}$.

16,1 g dieses Enamins wurden in 750 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und inert 15 Minuten zu einer gut gerührten Lösung von 8,0 g Lithiumaluminiumhydrid in 750 ml abs. Äther bei 0° zugetropft. Anschliessend wurde noch 1 Stunde bei 0° gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung vorerst mit 300 ml feuchtem Äther vorsichtig versetzt. Dann gab man 40 ml gesättigte Na_2SO_4 -Lösung zu, rührte noch 10 Minuten und filtrierte den Niederschlag ab. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft. Man erhielt 15,8 g Substanz, die mit einer Mischung von 1 000 ml Methanol und 200 ml 2N Natronlauge 45 Minuten unter Rühren und Argonbegasung auf 50° erwärmt wurden. Die Reaktionslösung wurde dann auf 6 l Eiswasser und 200 ml Essigsäure gegossen und mit Methylenchlorid dreimal extrahiert. Der organische Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand chromatographierte man auf 650 g Silicagel. Mit Aceton-Hexan 1:1 konnten 13,0 g reines 17 α -Hydroxy-D-homo-androsta-4,16-dien-3-on eluiert werden. Smp. 183–185 $^{\circ}$.

UV: $\epsilon_{241} = 16\,200$. $[\alpha]_D^{25} = +76^{\circ}$.

Beispiel 2

Eine Lösung von 6,3 g 17 α -Hydroxy-D-homo-androsta-4,16-dien-3-on in 60 ml Pyridin und 60 ml Essigsäureanhydrid wurde über Nacht bei Raumtemperatur gehalten. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus

Aceton-Hexan umkristallisiert. Man erhielt 6,0 g reines 17 α -Acetoxy-D-homo-androsta-4,16-dien-3-on, Smp. 165–167 $^{\circ}$.

UV: $\epsilon_{240} = 17\,000$. $[\alpha]_D^{25} = +91^{\circ}$ ($c=0,1$ in Dioxan).

5

Nach derselben Methode, unter Verwendung des entsprechenden Säureanhydrids, wurden hergestellt:

17 α -Propionoxy-D-homo-androsta-4,16-dien-3-on, Smp. 139–140 $^{\circ}$,

10

17 α -Butyryoxy-D-homo-androsta-4,16-dien-3-on, Smp. 117–118 $^{\circ}$.

Beispiel 3

15

Zu einer Lösung von 2,0 g 17 α -Hydroxy-D-homo-androsta-4,16-dien-3-on in 20 ml Pyridin wurden innert 15 Minuten 2,0 ml Phenylacetylchlorid zugetropft und die Mischung 5 Stunden auf 60° erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde auf Wasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Der organische Extrakt wurde mit verdünnter Salzsäure, NaHCO_3 -Lösung und Wasser neutral gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde auf Silicagel chromatographiert. Mit Hexan-Aceton 9:1 eluierte man 1,7 g reines 17 α -Phenylacetoxy-D-homo-androsta-4,16-dien-3-on, Smp. 135–136 $^{\circ}$ (Aceton-Hexan).

25

UV: $\epsilon_{240} = 17\,200$. $[\alpha]_D^{25} = +108^{\circ}$ ($c=0,1$ in Dioxan).

Nach derselben Methode, unter Verwendung des entsprechenden Säurechlorids, wurden hergestellt:

30

17 α -Undecanoyloxy-D-homo-androsta-4,16-dien-3-on; amorph; $[\alpha]_D^{25} = +80^{\circ}$ ($c=0,1$ in Dioxan), $\epsilon_{240} = 17\,100$,

17 α -Heptanoyloxy-D-homo-androsta-4,16-dien-3-on;

ölig, $[\alpha]_D^{25} = +88^{\circ}$ ($c=0,1$ in Dioxan),

35

17 α -Phenoxyacetoxy-D-homo-androsta-4,16-dien-3-on, Smp. 174–176 $^{\circ}$.

Beispiel 4

40

1,0 g 17 α -Hydroxy-D-homo-androsta-4,16-dien-3-on wurde in 40 ml abs. Benzol gelöst und anschliessend 10 ml Benzol abdestilliert. In der verbleibenden Lösung gab man eine Lösung von 5 mg p-Toluolsulfonsäure in 10 ml Benzol und 0,6 ml Dihydropyran und bewahrte die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur auf. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung nacheinander mit NaHCO_3 -Lösung und Wasser neutral gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äther-Hexan umkristallisiert und ergab reines 17 α -Tetrahydropyranyloxy-D-homo-androsta-4,16-dien-3-on, Smp. 137–138 $^{\circ}$. UV: $\epsilon_{240} = 16\,650$, $[\alpha]_D^{25} = +64^{\circ}$ ($c=0,1$ in Dioxan).

50

Beispiel 5

55

Eine Lösung von 2,0 g 17 α -Hydroxy-D-homo-androsta-4,16-dien-3-on in 40 ml Cyclopentanon-diäthylketal wurde 6 Stunden auf 120°C erwärmt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum zur Trockene verdampft und der Rückstand durch 40 g Aluminiumoxid Akt. II chromatographiert. Mit Benzol konnten 1,2 g reines 17 α -Cyclopentenylloxy-D-homo-androsta-4,16-dien-3-on isoliert werden. Smp. 135–137 $^{\circ}$ (Methanol), $[\alpha]_D^{25} = +100^{\circ}$ ($c=0,1$ in Dioxan). UV-Spektrum: $\epsilon_{240} = 17\,200$.

60

Beispiel 6

65

Eine Lösung von 342 mg 17 α -Acetoxy-D-homo-androsta-4,16-dien-3-on und 328 mg 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-benzochinon (DDQ) in 30 ml Benzol wurde 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt und durch eine Säule von 10 g Aluminiumoxid Akt. II filtriert. Die Säule wurde schliesslich mit 200 ml Äthylacetat vollständig eluiert. Die ver-

einigten Eluate lieferten 270 mg kristallines Material, das aus Aceton-Hexan umkristallisiert, reines 17 α -Acetoxy-D-homo-androsta-1,4,16-trien-3-on lieferte. Smp. 222–224 °, UV: $\epsilon_{244} = 14\,800$, $[\alpha]_D^{25} = +53$ °.

Beispiel 7

Nach derselben Methode wie in Beispiel 4 werden hergestellt:

17 α -Pentyloxy-D-homo-androsta-4,16-dien-3-on, Smp. 58–59 ° (aus Methanol-Wasser), $[\alpha]_D^{25} = +112$ ° ($c = 0,1$ in Dioxan), $\epsilon_{240} = 16\,700$,

17 α -n-Decyloxy-D-homo-androsta-4,16-dien-3-on, ölig, $[\alpha]_D^{25} = +94$ ° ($c = 0,1$ in Dioxan) $\epsilon_{240} = 16\,650$,

17 α -Benzyloxy-D-homo-androsta-4,16-dien-3-on; Smp. 139–141 ° (aus Aceton-Hexan) $[\alpha]_D^{25} = +130$ °; $\epsilon_{240} = 16\,600$;

17 α -Cyclohexylmethyloxy-D-homo-androsta-4,16-dien-3-on; Smp. 98–99 °; $[\alpha]_D^{25} = +112$ °; $\epsilon_{241} = 16\,700$.

Beispiel 8

Zu einer Lösung von 3,0 g Lithiumaluminiumhydrid in 400 ml abs. Äther tropfte man unter Rühren und Kühlung auf 0 ° eine Lösung von 6,0 g D-homo-Androsta-4,16-dien-3,17a-dion in 100 ml Tetrahydrofuran und 100 ml Äther und rührte die Mischung anschliessend noch 1 Stunde bei 0–5 °. Zur Aufarbeitung wurde vorsichtig mit 300 ml feuchtem Äther und dann mit 10 ml gesättigter Na_2SO_4 -Lösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde noch 15 Minuten gerührt, dann wurde der Niederschlag abfiltriert und mit Methylenchlorid gut nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate dampfte man im Vakuum ein. Der Rückstand wurde auf 330 g Silicagel chromatographiert und lieferte 4,1 g reines 3 β ,17 α -Dihydroxy-D-homo-androsta-4,16-dien, Smp. 158–162 ° (Aceton-Hexan). $[\alpha]_D^{25} = +23$ ° ($c = 0,1$ in Dioxan).

Eine Lösung von 3,0 g 3 β ,17 α -Dihydroxy-D-homo-an-

drosta-4,16-dien in 50 ml Pyridin und 50 ml Acetanhydrid wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Die Lösung wurde dann im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt reines 3 β ,17 α -Diacetoxy-D-homo-androsta-4,16-dien, Smp. 115–116 °. $[\alpha]_D^{25} = +12$ °.

Beispiel 9

In zu Beispiel 1 analoger Weise wird hergestellt:

10 17 α -Hydroxy-D-homo-5 α -androst-16-en-3-on, Smp. 203–205 ° (Aceton-Hexan), $[\alpha]_D^{25} = +1$ ° ($c = 0,1$ in Dioxan).

Beispiel 10

2,0 g 17 α -Hydroxy-D-homo-5 α -androst-16-en-3-on wurden mit 50 ml Pyridin und 50 ml Acetanhydrid bei Raumtemperatur acetyliert. Das durch übliche Aufarbeitung erhaltene 17 α -Acetat wurde in 20 ml Dioxan gelöst und nach Zugabe von 3 Tropfen 40% HBr-Eisessig-Lösung innert 30 Minuten mit einer Lösung von 0,36 ml Brom und 570 mg Natriumacetat in 37 ml Eisessig versetzt. Die Reaktionsmischung wurde dann auf Eiswasser gegossen. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Vakuum über KOH getrocknet. Man erhielt 3,1 g Produkt, das in 20 ml Dimethylacetamid gelöst, innert 20 Minuten zu einer siedenden Mischung von 5,1 g Calciumcarbonat und 45 ml Dimethylacetamid gegeben wurde. Anschliessend wurde noch 30 Minuten unter Rückfluss gekocht, dann auf 60 ° abgekühlt und die Calciumsalze abfiltriert. Das Filtrat wurde mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 2,2 g Rohprodukt, das auf der 50-fachen Menge Silicagel chromatographiert wurde. Mit Methylenchlorid konnten 1,2 g reines 17 α -Acetoxy-D-homo-androsta-1,16-dien-3-on eluiert werden. Smp. 133–135 °. $[\alpha]_D^{25} = +55$ °. UV-Spektrum: $\epsilon_{229} = 11\,100$.