



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)

620 456

(21) Gesuchsnummer: 2828/79

(62) Teilgesuch von: 4224/75

(22) Anmeldungsdatum: 03.04.1975

(24) Patent erteilt: 28.11.1980

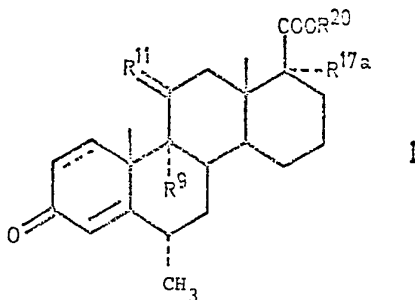
(45) Patentschrift
veröffentlicht: 28.11.1980

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

(72) Erfinder:
Dr. Leo Alig, Kaiseraugst
Dr. Andor Fürst, Basel
Dr. Marcel Müller, Frenkendorf
Dr. Ulrich Kerb, Berlin (West)
Prof. Dr. Rudolf Wiechert, Berlin (West)
Dr. Klaus Kieslich, Berlin (West)
Dr. Robert Nickolson, Berlin (West)

(54) Verfahren zur Herstellung von neuen D-Homosteroiden.

(57) Es werden neue D-Homosteroide der Formel

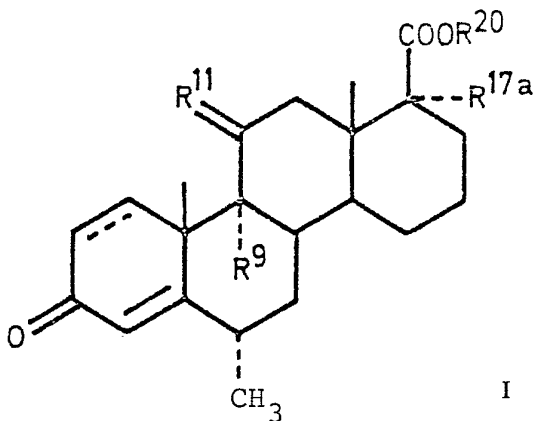


in der R⁹ Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom;
R¹¹ Oxo oder (α -H, β -OH) bedeutet, wenn R⁹ Wasserstoff ist, oder Oxo, (α -H, β -OH), (α -H, β -Fluor) oder (α -H, β -Chlor) bedeutet, wenn R⁹ = F, Cl oder Br ist, wobei für die Ordnungszahlen der Substituenten R⁹ und R¹¹ von 9,11-Dihalogenverbindungen R¹¹ $\neq$ R⁹ gilt; R^{17a} Hydroxy oder Acyloxy und R²⁰ Wasserstoff, Niederalkyl, Halo-niederalkyl, Hydroxy-niederalkyl, Acyloxy-niederalkyl oder Niederalkoxycarbonyl-niederalkyl und die punktierte 1,2-Bindung eine fakultative C-C-Bindung bedeuten,

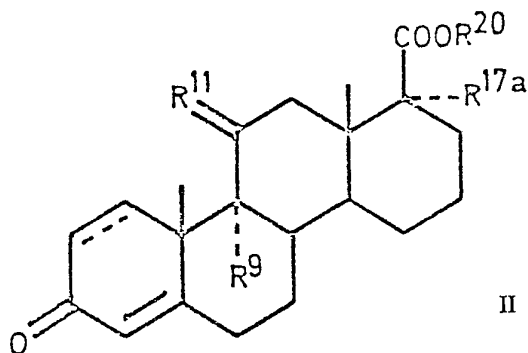
durch 6-Methylierung einer entsprechenden 6-unsubstituierten Verbindung, hergestellt. Die 6-Methylierung erfolgt nach den bekannten in den Ansprüchen 1-8 beschriebenen mehrstufigen Methoden. Die Verbindungen weisen eine endokrine, insbesondere corticoid-ähnliche Wirksamkeit auf.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von D-Homosteroiden der Formel

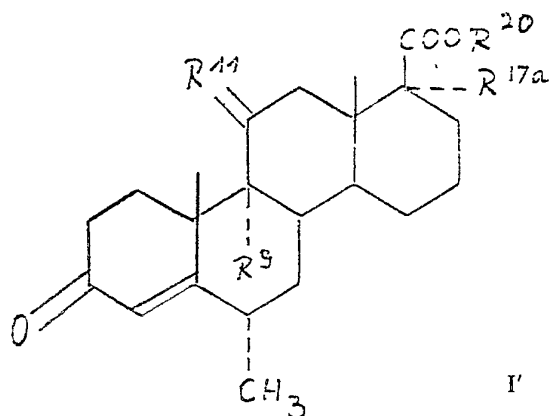


in der R^9 Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom; R^{11} Oxo oder (α -H, β -OH) bedeutet, wenn R^9 Wasserstoff ist, oder Oxo, (α -H, β -OH), (α -H, β -Fluor) oder (α -H, β -Chlor) bedeutet, wenn $R^9 = F, Cl$ oder Br ist, wobei für die Ordnungszahlen der Substituenten R^9 und R^{11} von 9,11-Dihalogenverbindungen $R^{11} \leq R^9$ gilt, R^{17a} Hydroxy oder Acyloxy und R^{20} Wasserstoff, Niederalkyl, Halo-niederalkyl, Hydroxy-niederalkyl, Acyloxy-niederalkyl oder Niederalkoxycarbonyl-niederalkyl und die punktierte 1,2-Bindung eine fakultative C-C-Bindung bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man ein D-Homosteroid der Formel

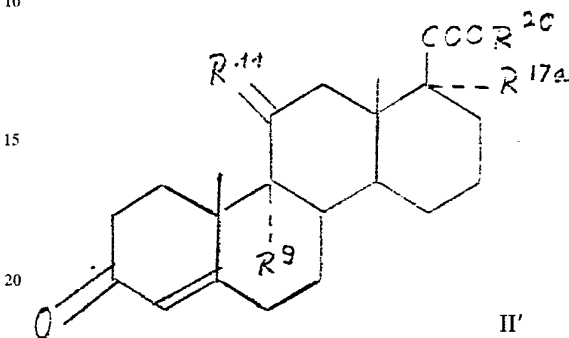


in 6-Stellung methyliert, indem man einen dem D-Homosteroid der Formel II entsprechenden 3-Enoläther mit einem Tetrahalomethan zum Trihalomethyl- Δ^4 -3-keton umsetzt, dieses mit einer Base zum Dihalomethylen- Δ^4 -3-keton dehydrohalogeniert und letzteres katalytisch hydriert.

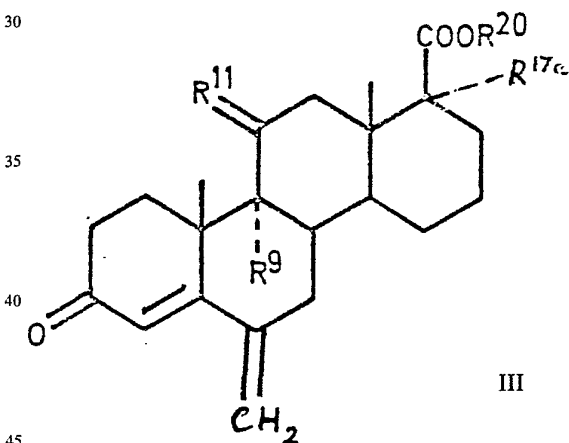
2. Verfahren zur Herstellung von D-Homosteroiden der Formel



in der R^9 Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom; R^{11} Oxo oder (α -H, β -OH) bedeutet, wenn R^9 Wasserstoff ist, oder Oxo, (α -H, β -OH), (α -H, β -Fluor) oder (α -H, β -Chlor) bedeutet, wenn $R^9 = F, Cl$ oder Br ist, wobei für die Ordnungszahlen der Substituenten R^9 und R^{11} von 9,11-Dihalogenverbindungen $R^{11} \leq R^9$ gilt, R^{17a} Hydroxy oder Acyloxy und R^{20} Wasserstoff, Niederalkyl, Halo-niederalkyl, Hydroxy-niederalkyl, Acyloxy-niederalkyl oder Niederalkoxycarbonyl-niederalkyl bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man ein D-Homosteroid der Formel

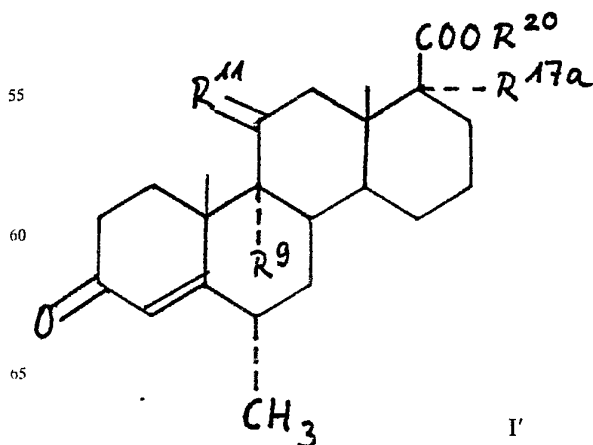


in 6-Stellung methyliert, indem man einen dem D-Homosteroid der Formel II' entsprechenden 3-Enoläther in 6-Stellung formyliert, die Formylgruppe zur Hydroxymethylgruppe reduziert, das Reaktionsprodukt unter Spaltung des Enoläthers zu einem D-Homosteroid der Formel

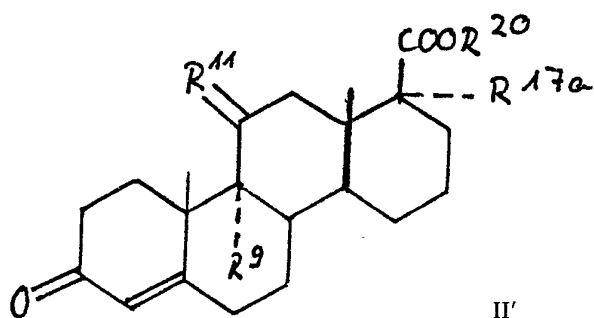


in der R^9 , R^{11} , R^{17a} und R^{20} die oben genannten Bedeutungen haben, dehydratisiert und letzteres katalytisch hydriert.

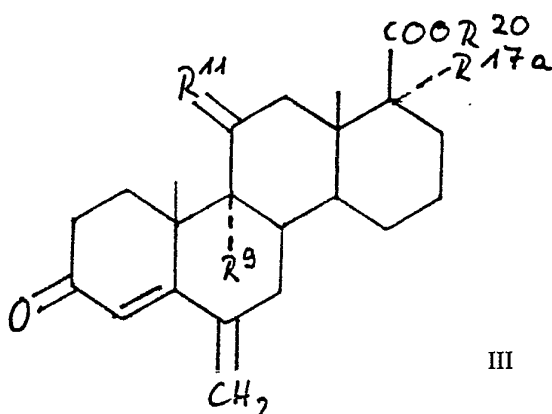
3. Verfahren zur Herstellung von D-Homosteroiden der Formel



in der R^9 Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom; R^{11} Oxo oder (α -H, β -OH) bedeutet, wenn R^9 Wasserstoff ist, oder Oxo, (α -H, β -OH), (α -H, β -Fluor) oder (α -H, β -Chlor) bedeutet, wenn $R^9 = F, Cl$ oder Br ist, wobei für die Ordnungszahlen der Substituenten R^9 und R^{11} von 9,11-Dihalogenverbindungen $R^{11} = R^9$ gilt, R^{17a} Hydroxy oder Acyloxy und R^{20} Wasserstoff, Niederalkyl, Halo-niederalkyl, Hydroxy-niederalkyl, Acyloxy-niederalkyl oder Niederalkoxycarbonyl-niederalkyl bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man ein D-Homosteroid der Formel



in 6-Stellung methyliert, indem man einen dem D-Homosteroid der Formel II' entsprechenden 3-Enamin in 6-Stellung hydroxy-methyliert, wobei das Enamin gespalten wird, die erhaltene Verbindung durch Wasserabspaltung in ein D-Homosteroid der Formel



in der R^9 , R^{11} , R^{17a} und R^{20} die oben genannten Bedeutungen haben, überführt und letzteres katalytisch hydriert.

4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R^{20} von Wasserstoff verschieden ist, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 eine Verbindung der Formel I herstellt, worin R^{20} Wasserstoff ist, und diese mit einem eine von Wasserstoff verschiedene Gruppe R^{20} abgebenden Mittel behandelt.

5. Verfahren zur Herstellung eines Δ^4 -D-Homosteroids der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren des Anspruchs 1 ein $\Delta^{1,4}$ -D-Homosteroid der Formel I herstellt und die 1,2-Doppelbindung in dem erhaltenen $\Delta^{1,4}$ -D-Homosteroid der Formel I hydriert.

6. Verfahren zur Herstellung eines $\Delta^{1,4}$ -D-Homosteroids der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren des Anspruchs 1 ein 1,2-gesättigtes D-Homosteroid der Formel I herstellt und dieses in 1,2-Stellung dehydriert.

7. Verfahren zur Herstellung eines 11 β -Hydroxy-D-homosteroids der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren des Anspruchs 1 ein 11-Oxo-D-homosteroid der Formel I herstellt und dann die 11-Ketogruppe unter inter-

mediärem Schutz der 3-Oxogruppe und einer allenfalls vorhandenen freien 17a-Carboxygruppe zur 11 β -Hydroxygruppe reduziert.

8. Verfahren zur Herstellung eines 11-Oxo-D-homosteroids der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren des Anspruchs 1 ein 11-Hydroxy-D-homosteroid der Formel I herstellt, und dann die 11-Hydroxygruppe zur Ketogruppe oxydiert.

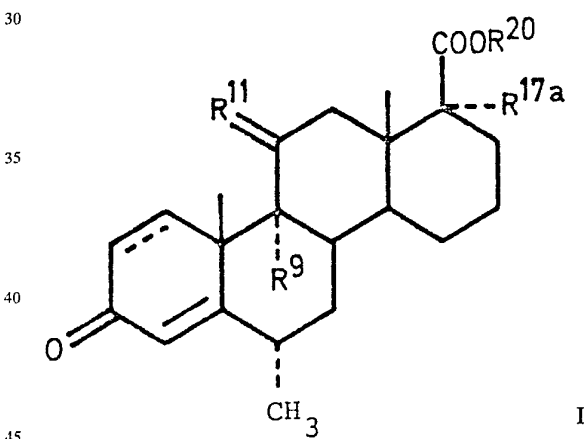
9. Verfahren zur Herstellung eines 17a-acylierten D-Homosteroids der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren des Anspruchs 1 ein 17a-Hydroxy-D-Homosteroid der Formel I herstellt und dann die 17a-Hydroxygruppe in dem erhaltenen D-Homosteroid der Formel I acyliert.

10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man D-Homosteroide der Formel I herstellt, in denen R^{11} (α -H, β -OH) darstellt.

11. Verfahren nach Anspruch 1 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass man D-Homosteroide der Formel I herstellt, in denen R^9 Wasserstoff, Fluor oder Chlor darstellt.

12. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 1,2-ungesättigte D-Homosteroide der Formel I herstellt.

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



in der R^9 Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom; R^{11} Oxo oder (α -H, β -OH) bedeutet, wenn R^9 Wasserstoff ist, oder Oxo, (α -H, β -OH), (α -H, β -Fluor) oder (α -H, β -Chlor) bedeutet, wenn $R^9 = F, Cl$ oder Br ist, wobei für die Ordnungszahlen der Substituenten R^9 und R^{11} von 9,11-Dihalogenverbindungen $R^{11} \leq R^9$ gilt; R^{17a} Hydroxy oder Acyloxy und R^{20} Wasserstoff, Niederalkyl, Halo-niederalkyl, Hydroxy-niederalkyl, Acyloxy-niederalkyl oder Niederalkoxycarbonyl-niederalkyl und die punktierte 1,2-Bindung eine fakultative C-C-Bindung bedeuten.

Eine Acyloxygruppe kann sich von einer gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Carbonsäure, einer cycloaliphatischen, araliphatischen oder einer aromatischen Carbonsäure mit vorzugsweise bis zu 15 C-Atomen ableiten. Beispiele solcher Säuren sind, Ameisensäure, Essigsäure, Pivalinsäure, Propionsäure, Buttersäure, Capronsäure, Önanthensäure, Undecylensäure, Ölsäure, Cyclopentylpropionsäure, Cyclohexylpropionsäure, Phenyllessigsäure und Benzoesäure. Besonders bevorzugt sind C_{1-7} -Alkanoyloxygruppen. Nieder-alkylgruppen können gerad- oder verzweigt sein und 1 bis 6 C-Atome enthalten. Besonders bevorzugt sind Nieder-alkylgruppen mit 1-4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl und Äthyl. In gleicher Weise sind die Bezeichnungen Halo-niederalkyl, Hydroxy-nie-

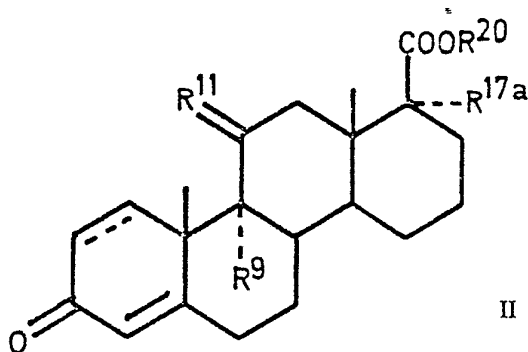
deralkyl, Acyloxy-niederalkyl und Niederalkoxy-carbonyl-niederalkyl zu verstehen. Der Ausdruck «Halo» umfasst, sofern er nicht ausdrücklich enger definiert ist, Fluor, Chlor, Brom und Jod. Beispiele von Halo-nieder-alkylresten sind Fluormethyl, Chlormethyl, Brommethyl, β -Fluoräthyl, β -Chloräthyl und β -Bromäthyl. Beispiele für Hydroxy-(und Acyloxy-)niederalkyl sind β -Hydroxyäthyl und β -Acetoxy-äthyl. Ein Niederalkoxy-carbonyl-niederalkylrest ist beispielsweise Methoxycarbonylmethyl.

Bei 9,11-Dihalogenverbindungen der Formel I soll, wie erwähnt, das Halogenatom in 11-Stellung eine kleinere oder höchstens gleich grosse Ordnungszahl wie das 9-ständige Halogenatom besitzen. Bei Verbindungen der Formel I mit $R^9 = H$ soll dagegen R^{11} nur Oxo oder (α -H, β -OH) sein.

Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I sind die, in denen R^{11} (α -H, β -OH) darstellt. Weiterhin sind solche Verbindungen bevorzugt, in denen R^9 Wasserstoff, Fluor oder Chlor darstellt. Eine andere, bevorzugte Untergruppe stellen die Verbindungen der Formel I mit einer 1,2-Doppelbindung dar.

Beispiele von erfindungsgemässen Verbindungen sind 11 β ,17 α -Dihydroxy-6 α -methyl-3-oxo-D-homoandrost-4-en-17 β -carbonsäure sowie die Methyl-, Äthyl-, Propyl- und Butylester dieser Verbindung, sowie die 17 α -Acetate-, -Propionate und -Butyrate.

Die D-Homosteroidoide der Formel I können erfindungsgemäss dadurch hergestellt werden, dass man ein D-Homosteroid der Formel



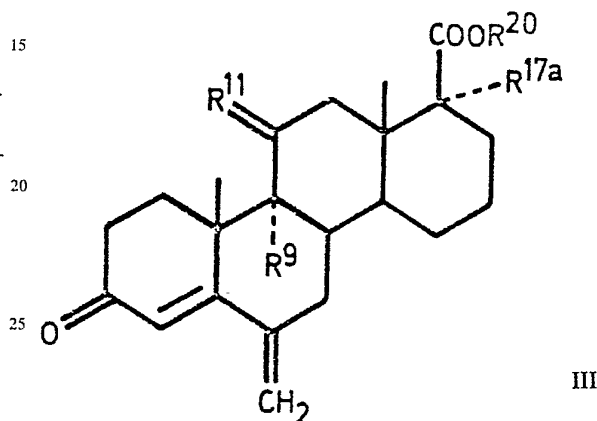
in 6-Stellung methyliert.

Die 1,2-Dehydrierung eines D-Homosteroids der Formel I kann in an sich bekannter Weise, z.B. auf mikrobiologischem Wege oder mittels Dehydrierungsmitteln wie Jodpentoxyd, Perjodsäure oder Selenodioxyd, 2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon, Chloranil oder Bleitetraacetat vorgenommen werden. Geeignete Mikroorganismen für die 1,2-Dehydrierung sind beispielsweise Schizomyceten, insbesondere solche 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; *Flavobacterium*, z.B. *F. flavescens* IFO 3058; *Lactobacillus*, z.B. *L. brevis* IFO 3345 und *Nocardia*, z.B. *N. opaca* ATCC 4276.

Die erfindungsgemässe Methylierung kann dadurch bewerkstelligt werden, dass man die Ausgangsverbindung der Formel II in einen 3-Enoläther überführt (z.B. durch Behandlung mit einem Orthoameisensäureester, wie Äthyl-orthoformiat, in Gegenwart einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure, gegebenenfalls unter Zusatz des entsprechenden Alkohols; oder durch Behandlung der Ausgangsverbindung II mit einem Dialkoxypentan, z.B. 2,2-Dimethoxypentan in Methanol-Dimethylformamid in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure) und den Enoläther mit einem Tetrahalomethan, z.B. CCl_4 , CCl_2Br_2 oder CCl_3Br zum Trihalomethyl- Δ^4 -3-keton umsetzt. Das Trihalomethyl- Δ^4 -3-keton kann mit Basen wie Collidin zum Dihalome-

thylen- Δ^4 -3-keton dehydrohalogeniert werden, das wiederum durch katalytische Hydrierung unter milden Bedingungen, z.B. mit einem Pd/SrCO₃-Katalysator in das 6 α -Methyl- Δ^4 -3-keton übergeführt werden kann.

Eine andere Methylierungsmethode besteht darin, dass man ein 1,2-gesättigtes D-Homosteroid der Formel II wie oben beschrieben, in einen 3-Enoläther überführt und diesen in an sich bekannter Weise zu einem entsprechenden 6-Formylderivat umsetzt, die Formylgruppe mit Natriumborhydrid zur Hydroxymethylgruppe reduziert und das Reaktionsprodukt schliesslich unter Spaltung des Enoläthers dehydratisiert, wobei ein D-Homosteroid der Formel



in der R^9 , R^{11} , R^{17a} und R^{20} die oben genannten Bedeutungen haben, erhalten wird.

Solche 6-Methylen-Zwischenprodukte können auch durch Überführung von Verbindungen II in ein 3-Enamin, z.B. das 3-Pyrrolidinium-enamin, Hydroxymethylierung mit Formaldehyd unter Spaltung des Enamins und Wasserabspaltung mittels Säuren, wie p-Toluolsulfonsäure hergestellt werden. Die so erhaltenen 6-Methylen-D-homosteroidoide der Formel III können in an sich bekannter Weise katalytisch, d.h. mittels der bekannten Hydrierungskatalysatoren zu den entsprechenden 6-Methylverbindungen hydriert werden.

Zur Reduktion der in einer Verbindung I enthaltenen 11-Ketogruppe werden zunächst die Ketogruppe der Verbindung I in 3-Stellung und die Gruppe $-COOR^{20}$ geschützt. Die 3-Ketogruppe kann durch Ketalisierung oder, falls eine 1,2-Doppelbindung anwesend ist, auch durch Bildung eines Enamins geschützt werden. Eine 20-Carboxylgruppe kann durch Umsetzung mit Äthanolamin oder 2,2-Dimethylaziridin [Tetrah. Letters 30, 3031 (1972)] als Oxazolin geschützt werden. Diese Schutzgruppen können durch saure Hydrolyse wieder entfernt werden. Ein $\Delta^{1,4}$ -3-Keton kann mit einem sek. Amin in Gegenwart von $TiCl_4$ in ein $\Delta^{1,3,5}$ -3-Enamin überführt werden. Die Reduktion der 11-Ketogruppe der so geschützten Verbindung kann mit komplexen Metallhydriden, wie Lithiumaluminiumhydrid, Natriumborhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid erfolgen.

Für die Oxydation der in einer Verbindung I enthaltenen 11-OH-Gruppe kommen Oxydationsmittel wie Chromsäure, z.B. CrO_3 /Schwefelsäure in Aceton oder CrO_3 /Pyridin in Betracht.

Die Acylierung einer 17 α -Hydroxygruppe kann in an sich bekannter Weise, z.B. durch Behandlung mit einem Acylierungsmittel wie einem Acylchlorid oder -anhydrid, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z.B. Pyridin oder Triäthylamin oder in Gegenwart eines starken Säurekatalysators, z.B. p-Toluolsulfonsäure durchgeführt werden. Als Lösungsmittel für die Acylierung kommen nicht-hydroxylgruppenhaltige organi-

sche Lösungsmittel, z.B. chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid oder Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, in Betracht. Es ist auch möglich, ein 17 α -Hydroxy-17 β -carbonsäure-D-homosteroid der Formel I mit einem entsprechenden Carbonsäureanhydrid zunächst in ein gemischtes Anhydrid der Steroidcarbonsäure zu überführen und dieses gemischte Anhydrid sauer oder basisch (z.B. mit wässriger Essigsäure bzw. wässrigem Pyridin) zu behandeln, wodurch man das gewünschte 17 α -Acyloxyderivat der Ausgangsverbindung I erhält.

Die funktionelle Abwandlung der Gruppe -COOR²⁰ kann z.B. in einer Veresterung einer 20-Carboxylgruppe, einer Umesterung einer veresterten 20-Carboxylgruppe oder einer Veresterung einer im Rest R²⁰ enthaltenen Hydroxygruppe bestehen. Alle diese Reaktionen können nach an sich bekannten Methoden durchgeführt werden. Die Veresterung kann z.B. durch Behandlung der freien Säure mit einem Diazoalkan, z.B. Diazomethan in Äther; oder mit einem O-Alkyl-N,N'-dicyclohexylisoharnstoff in einem aprotischen Lösungsmittel; oder durch Umsetzung eines Salzes der Säure, z.B. eines Alkalisalzes, mit einem Alkylhalogenid oder -sulfat, z.B. Methyl- oder äthyljodid bzw. Dimethyl- oder Diäthylsulfat, erreicht werden.

Die Acylierung einer im Rest R²⁰ enthaltenen Hydroxygruppe kann in Analogie zu der oben beschriebenen Acylierung einer 17 α -Hydroxygruppe bewerkstelligt werden. Die Umesterung einer veresterten Carboxylgruppe, z.B. der Austausch einer durch R²⁰ dargestellten Alkylgruppe gegen eine andere Alkylgruppe kann durch Umsetzung mit dem entsprechenden Alkohol in Gegenwart eines sauren Katalysators, wie Perchlorsäure, durchgeführt werden. Verbindungen, in denen R²⁰ eine Halogen- oder Hydroxy-substituierte Alkylgruppe darstellt, können z.B. dadurch hergestellt werden, dass man ein Salz einer D-Homosteroidcarbonsäure der Formel XII mit einem Sulfonyloxyalkylhalogenid zu einem Sulfonyloxyalkylester umsetzt und letzteren hydrolysiert, um einen Hydroxyalkylsubstituenten R²⁰ zu erhalten; oder mit einem Alkali- oder Erdalkalihalogenid, z.B. Lithiumchlorid in Dimethylformamid, behandelt, um einen Halogenalkylsubstituenten R²⁰ zu erhalten. Halogenalkylester können auch dadurch erhalten werden, dass man die D-Homosteroid-carbonsäure mit einem entsprechenden Aldehyd in Gegenwart von Halogenwasserstoff, zweckmäßig in Gegenwart eines Katalysators, wie ZnCl₂, umsetzt.

Die Hydrierung einer 1,2-Doppelbindung in einem D-Homosteroid der Formel I kann katalytisch, z.B. mit Pd oder Tris-(triphenylphosphin)-rhodiumchlorid vorgenommen werden.

Die Ausgangsstoffe können, soweit sie nicht bekannt oder nachstehend beschrieben sind, in Analogie zu bekannten oder in den Beispielen beschriebenen Methoden dargestellt werden.

Die D-Homosterioide der Formel I sind endokrin, insbesondere antiinflammatorisch wirksam. Dabei weisen sie ein gutes Verhältnis der antiinflammatorischen Wirkung zu Effekten mineralo- oder glucocorticoider Natur auf.

Die Verfahrensprodukte können als Heilmittel in Form pharmazeutischer Präparate mit direkter oder verzögerter Freigabe des Wirkstoffs in Mischung mit einem für die enterale, perkutane oder parenterale Applikation geeigneten organischen oder anorganischen inerten Trägermaterial, wie z.B. Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milhzucker, Stärke, Magnesium-

stearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglycole, Vaseline usw. verwendet werden. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, z.B. als Tabletten, Dragées, Suppositorien, Kapseln; in halbfester Form, z.B. als Salben; 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 Puffersubstanzen.

Als Richtlinie für die Zusammensetzung topischer Präparate kann etwa 0,01–1% Gehalt an einer Verbindung der Formel I gelten. Bei systemischen Präparaten können etwa 0,1–10 mg Wirkstoff pro Applikation vorgesehen werden.

Die Herstellung der Arzneimittel kann in an sich bekannter Weise erfolgen, indem man die Verbindungen der Formel I mit zur therapeutischen Verabreichung geeigneten, nicht-toxischen, an sich in solchen Präparaten üblichen festen und/oder flüssigen Trägermaterialien, wie z.B. den vorstehend genannten, vermischt und gegebenenfalls in die gewünschte Form bringt.

Beispiel

2,0 g 17 α -Acetoxy-11 β -hydroxy-3-oxo-D-homoandrost-4-en-17 α -carbonsäuremethylester wurden in 20 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 1,5 ml Pyrrolidin 10 Minuten unter Stickstoff zum Rückfluss erhitzt. Die erhaltene Lösung wurde über Nacht bei -10° C gehalten. Der kristalline Niederschlag wurde abfiltriert und unter vermindertem Druck bei Raumtemperatur getrocknet. Man erhielt 2,0 g 17 α -Acetoxy-11 β -hydroxy-3-pyrrolidino-D-homoandrost-3,5-dien-17 β -carbonsäuremethylester; UV: $\epsilon_{278} = 19\,500$.

2,0 g 17 α -Acetoxy-11 β -hydroxy-3-pyrrolidino-D-homoandrost-3,5-dien-17 β -carbonsäuremethylester wurden mit einer Mischung von 11 ml Benzol, 50 ml Methanol und 4 ml 35%iger Formaldehydlösung 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das durch übliche Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wurde auf Silicagel mit Methylenchlorid/Aceton (9:1) chromatographiert und lieferte 1,1 g reines 17 α -Acetoxy-11 β -hydroxy-6 β -hydroxymethyl-3-oxo-D-homoandrost-4-en-17 α -carbonsäuremethylester. 1,0 g dieser Substanz wurde in 50 ml Dioxan gelöst und mit 1 ml Wasser und 1 ml konz. Salzsäure 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie des Rohproduktes wurde reiner 17 α -Acetoxy-11 β -hydroxy-6-methylen-3-oxo-D-homoandrost-4-en-17 β -carbonsäuremethylester erhalten. UV: $\epsilon_{261} = 11\,200$.

230 mg 17 α -Acetoxy-11 β -hydroxy-6-methylen-3-oxo-D-homoandrost-3-en-17 α -carbonsäuremethylester und 80 mg 1,4-Diazobicyclo[2.2.2]octan wurden in 17 ml Methoxyäthanol gelöst, mit 30 mg 5%iger Palladiumkohle versetzt und unter Wasserstoff solange geschüttelt bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wurde. Der Katalysator wurde unter Argon abfiltriert und das Filtrat mit 1,3 ml 25%iger Salzsäure versetzt. Nach 1 Stunde wurde auf Wasser gegossen, mit Methylenchlorid extrahiert, mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Kochsalzlösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Chromatographie an Kieselgel lieferte 17 α -Acetoxy-11 β -hydroxy-6 α -methyl-3-oxo-D-homoandrost-4-en-17 β -carbonsäuremethylester. UV: $\epsilon_{232} = 15\,000$.