



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 298 407 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 1/00
C 07 J 75/00

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 J / 332 518 2 (22) 11.09.89 (44) 20.02.92

(71) siehe (73)

(72) Teichmüller, Gerhard; Wenschuh, Holger; Krahmer, Sigrid; Graupner, Elke; Müller, Gerd, Dipl.-Chem.; Zep-
ter, Rudolf, Dr. Dipl.-Chem., DE

(73) JENAPLARM GmbH, Otto-Schott-Straße 15, O - 6900 Jena, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von 17 α -Allyl-17 β -hydroxysteroidverbindungen

(55) 17 α -Allyl-17 β hydroxysteroidverbindungen 17-Ketosteroidderivate; Grignardierung; Allylhalogenid; Magnesium;
Allylmagnesiumhalogenid ≤ 2 Mol; inertes organisches Lösungsmittel; Eintopfverfahren

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 17 α -Allyl-17 β -hydroxysteroidverbindungen. Das
Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß Allylhalogenide und 17-Ketosteroide der allgemeinen Formel I als
Gemisch zum Magnesium gegeben werden, und die dabei gebildeten Allylmagnesiumhalogenide in situ mit den
gleichzeitig zugesetzten 17-Ketosteroiden in einem 1-Topfverfahren zu den 17 α -Allyl-17 β -hydroxysteroidverbindungen
der allgemeinen Formel II bei Reaktionstemperaturen von -10°C bis $+55^{\circ}\text{C}$ umgesetzt und pro Mol 17-Ketosteroid
 ≤ 2 Mol Allylmagnesiumhalogenid eingesetzt werden.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 17 α -Allyl-17 β -hydroxysteroidverbindungen aus 17-Ketosteroidderivaten durch Grignardreaktion, **dadurch gekennzeichnet**, daß 1-Ketosteroide der allgemeinen Formel I, in der R = H oder Me

R₁ = Me, Eth

R₂, R₃ = Me oder Eth

R₂, R₃ = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\overset{\text{Me}}{\underset{\text{Me}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$,
 $= \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3$

R₄ = H oder Acyl mit C₂ bis C₆

sowie die Ringe A, B und C des Steroidgrundgerüsts die in den Teilstrukturen a bis i ausgeführte Bedeutung besitzen mit einem Allylhalogenid zum vorgelegten Magnesium/inertes organisches Lösungsmittel gegeben werden, das dabei hergestellte Allylmagnesiumhalogenid in situ mit dem gleichzeitig zugesetzten 17-Ketosteroid bei Reaktionstemperaturen von -10°C bis +55°C in einem Eintopfverfahren zu den 17 α -Allyl-17 β -hydroxysteroidverbindungen der allgemeinen Formel II, in der R bis R₄ und die Teilstrukturen a bis i die vorgenannte Bedeutung haben, umgesetzt, wobei pro Mol 17-Ketosteroid $\leq$ 2 Mol Allylmagnesiumhalogenid eingesetzt werden und die so erhaltenen Grignardreaktionsprodukte durch hydrolytische Aufarbeitung in Verbindungen der allgemeinen Formel II mit der vorgenannten Bedeutung von R bis R₄ sowie den Teilstrukturen a bis p für die Ringe A, B und C des Steroidgrundgerüsts überführt und isoliert werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als inerte organische Lösungsmittel vorzugsweise Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Anisol, Dimethoxyethan u. a. eingesetzt werden, denen auch andere inerte organische Lösungsmittel wie aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe wie Pentan, Hexan, Heptan, Benzen, Toluol u. a. oder auch tertiäre Amine wie Triethylamin, Diisopropylamin, Pyridin u. a. zugesetzt werden können.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß pro Mol 17-Ketosteroid 1,15 bis 1,8 Äquivalente Magnesium, vorzugsweise 1,1 bis 1,4 Äquivalente Magnesium, vorzugsweise 1,1 bis 1,4 Äquivalente eingesetzt werden.
4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß pro Mol Steroid vorzugsweise 1,2 bis 1,9 Mol Allylhalogenid eingesetzt bzw. diese Menge gegenüber dem eingesetzten Magnesium bis zu 0,2 Mol überdosiert wird und als Allylhalogenid Allylchlorid, Allylbromid und Allyljodid eingesetzt werden.
5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß Allylhalogenid und 17-Ketosteroid gemeinsam als Gemisch oder auch mit einem Lösungsmittel vermischt zum Magnesium gegeben werden und die gebildete Grignardverbindung in situ mit dem 17-Ketosteroid in einem Eintopfverfahren umgesetzt wird.
6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß diese in situ Reaktion vorzugsweise bei Reaktionstemperaturen von -5°C bis +35°C durchgeführt wird.
7. Verfahren nach Anspruch 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß die hydrolytische Aufarbeitung mit gesättigter Ammoniumchloridlösung oder mit verdünnten Säuren erfolgt und die Reaktionsprodukte durch Extraktion oder Fällung isoliert werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiete der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von 17 α -Allyl-17 β -hydroxyverbindungen durch Reaktion von 17-Ketosteroidderivaten mit Allylmagnesiumhalogeniden in einem Eintopfverfahren. 17 α -Allylsteroidderivate stellen hochwirksame Steroidprodukte oder auch Zwischenprodukte zur Synthese hochwirksamer Steroidprodukte wie z. B. 17 α -Allyl-17 β -hydroxy-4,9,11-estratrien-3-on dar, das ein wichtiges Arzneimittel für den tierischen Reproduktionsprozeß darstellt.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

17 α -Allyl-17 β -hydroxysteroiden wurden bereits in den 30er Jahren von S. Kuwada u. a. (J. Pharm. Soc. Japan 56, 625 [1936]) und A. Butenandt u. a. (Chem. Ber. 71, 2688, [1938]) beschrieben. In den 60er Jahren wurde eine Reihe von Patenten der Fa. Roussel-Uclaf bekannt, in denen die Darstellung von 17 α -Allyl-17 β -hydroxyderivaten mittels Grignardreaktion beschrieben wurde (FR-PS M 5183, FR-PS 1 479 352, NL-PS 6517 241 und DE-AS 1 793 339). Nach den hier beschriebenen Verfahren werden in Ether oder Tetrahydrofuranlösung pro Mol 17-Ketosteroid 8 bis 12 Mol Allylmagnesiumhalogenid eingesetzt.

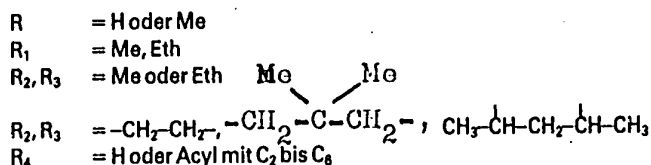
Nach dem für Grignardreaktionen bekannten Syntheseprinzip wird aus Magnesium und Allylhalogenid das Allylmagnesiumhalogenid bereitet, das in einer nachfolgenden 2. Stufe dann mit dem 17-Ketosteroid zum 17 α -Allyl-17 β -hydroxy-steroidderivat umgesetzt wird. Die Nachteile dieser Verfahrensweise sind durch den hohen Verbrauch von 8 bis 12 Mol Allylmagnesiumhalogenid pro Mol 17-Ketosteroid, sowie der damit verbundenen hohen Anforderung an apparativen Aufwand und großen Reaktorvolumen bei der technischen Nutzung gekennzeichnet. Hinzu kommt bei dieser Verfahrensweise ein hoher Lösungsmitteldurchsatz und hoher Energieaufwand bei der Isolierung der Produkte für die Lösungsmittelabtrennung und Rückgewinnung. Mit dieser Verfahrensweise werden durch den Einsatz eines so hohen Überschusses an Allylmagnesiumhalogenid große apparative und ökonomische Belastungen bei der für solche Prozesse erforderlichen Abproduktbeseitigung verursacht.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist ein neues, allgemein anwendbares Verfahren zur Synthese von 17 α -Allylsteroidverbindungen nach dem in technologisch und ökonomisch günstiger Weise die Zielprodukte zugänglich werden und damit insbesondere die zusätzlichen Belastungen durch Nebenprozesse minimiert werden können.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Synthese von 17 α -Allyl-17 β -hydroxysteroidverbindungen aus 17-Ketosteroidderivaten bereitzustellen, mit dem in technisch einfacher Weise die Zielprodukte zugänglich gemacht werden und der Aufwand für die Nebenprozesse, insbesondere der Abproduktbeseitigung weitestgehend minimiert werden können. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß 17-Ketosteroiden der allgemeinen Formel I, in der



sowie die Ringe A, B und C des Steroidgrundgerüsts die in den Teilstrukturen a bis i angeführte Bedeutung besitzen im Gemisch mit einem Allylhalogenid zum vorgelegten Magnesium/inertes Lösungsmittel gegeben werden, das dabei hergestellte Allylmagnesiumhalogenid in situ mit dem gleichzeitig zugesetzten 17-Ketosteroid bei Reaktionstemperaturen von -10°C bis $+55^\circ\text{C}$ in einem Eintopfverfahren zu den 17 α -Allyl-17 β -hydroxysteroidderivaten der allgemeinen Formel II, in der R bis R₄ und die Teilstrukturen a bis i die vorgenannte Bedeutung haben, umgesetzt, wobei pro Mol 17-Ketosteroid ≤ 2 Mol Allylmagnesiumhalogenid eingesetzt werden und die so erhaltenen Grignardreaktionsprodukte durch hydrolytische Aufarbeitung in Verbindungen der allgemeinen Formel II mit der vorgenannten Bedeutung von R bis R₄ sowie den Teilstrukturen a bis p für die Ringe A, B und C des Steroidgrundgerüsts überführt und isoliert werden.

Diese Grignardierungsreaktionen werden in inerten organischen Lösungsmitteln wie Ethern, wie z. B. Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Anisol, Dimethoxyethan u. a. durchgeführt, wobei diesen Lösungsmitteln auch andere inerte organische Lösungsmittel wie aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe wie Pentan, Hexan, Heptan, Benzen, Toluol u. a. oder auch tertiäre Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, Pyridin u. a. zugesetzt werden können. Nach erfindungsgemäßer Verfahrensweise beträgt die Menge an Allylmagnesiumhalogenid/Mol 17-Ketosteroid ≤ 2 Mol, vorzugsweise 1,1 bis 1,4 Mol. Zur genauen Dosierung dieser Menge werden zur Reaktion 1,15 Äquivalente bis 1,8 Äquivalente Magnesium, vorzugsweise 1,1 bis 1,4 Äquivalente pro Mol 17-Ketosteroid eingesetzt und die Dosierung von 1,2 bis 1,9 Mol, Allylhalogenid so vorgenommen, daß eine vollständige Umsetzung des Magnesiums gewährleistet ist, wobei als Allylhalogenide Allylchlorid, Allylbromid und Allyljodid eingesetzt werden können.

Das wesentliche Kennzeichen der erfindungsgemäßen Verfahrensweise besteht darin, daß Allylhalogenid und 17-Ketosteroid gemeinsam als Gemisch, gegebenenfalls auch mit einem inerten Lösungsmittel vermischt zum vorgelegten Magnesium/inertes Lösungsmittel gegeben werden und die hierbei gebildete Grignardverbindung in situ mit dem gleichzeitig zugesetzten 17-Ketosteroid in einem Eintopfverfahren umgesetzt wird. Die bei dieser Reaktion erforderlichen Reaktionstemperaturen liegen zwischen -10°C und 55°C vorzugsweise bei -5°C bis 35°C . Vorteilhaft verfährt man so, daß die Reaktion im Bereich von $\pm 0^\circ\text{C}$ bis $+5^\circ\text{C}$ angefahren bei Temperaturen von 15 bis 25°C bis zum vollständigen Verbrauch des Magnesiums gehalten und zur Nachreaktion noch bis zu 1 Stunde bei 30 bis 35°C gerührt wird. Nach vollständiger Umsetzung wird das Reaktionsgemisch mit wäßriger Ammoniumchloridlösung oder mit verdünnten Säuren zersetzt und die Reaktionsprodukte durch Fällung oder Extraktion isoliert.

Diese Verfahrensweise ist hinsichtlich ihrer Durchführung in einem Eintopfverfahren, an Material, Anlagen und Zeitaufwand gegenüber den bekannten Verfahren besonders günstig. Insbesondere fallen bei der Aufarbeitung nur geringe Mengen an Abprodukten an, die eine relativ einfache und wenig kostenaufwendige Entsorgung erfordern.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

17 α -Allyl-3,3-dimethoxy-17 β -hydroxy-5(10)-estren

In einem mit Argon gespülten Sulfierkolben werden 0,5 g Mg-Späne (0,0205 Mol) und 10 ml wasserfreies Tetrahydrofuran vorgelegt. Das Gemisch wird auf 0°C eingestellt und innerhalb 30 Minuten mit einer Lösung von 1,8 ml Allylchlorid (0,022 Mol) und 4,88 g 3,3-Dimethoxy-5(10)-estren-17-on (0,0153 Mol) in 15 ml Tetrahydrofuran versetzt, wobei die Temperatur bis auf 25°C ansteigen kann. Anschließend wird das Zugabegefäß mit 5 ml THF nachgespült, das Reaktionsgemisch dann noch 30 Minuten auf 35°C erwärmt, dann abgekühlt und durch Zusatz von gesättigter Ammoniumchloridlösung zersetzt. Extraktion mit Methylenchlorid, Einengung des Methylenchloridextraktes und Kristallisation des Rückstandes aus Methanol ergeben 4,58 g l. Fraktion = 83% d. Th. Fp: 134,6°C
[α]_D²⁰: 176°C (c = 1, CHCl₃)

Beispiel 2

17 α -Allyl-3,3-dimethoxy-17 β -hydroxy-5(10),9(11)-estradien

In einem Sulfierkolben werden unter Schutzgas 0,58 g Magnesiumspäne (0,023 Mol) in Diethylether mit einer Lösung von 6,3 g 3,3-Dimethoxy-5(10),9(11)-estradien-17-on und 2,04 ml Allylchlorid in 20 ml Diethylether + 5 ml Tetrahydrofuran bei einer Reaktionstemperatur von $\pm 0^\circ\text{C}$ bis 25°C innerhalb von 40 Minuten versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend noch 30 Minuten auf 35°C erwärmt, dann auf 0°C abgekühlt und mit kalter, gesättigter Ammoniumchloridlösung zersetzt. Extraktion mit Diethylether, Einengung des Etherextraktes und Kristallisation des Rückstandes ergibt 5,64 g l. Fraktion = 79% d. Th. Fp: 147,5°C
[α]_D²⁰: 116,5°C (c = 1, CHCl₃)

Beispiel 3

A) 17 α -Allyl-3,3(2,2-dimethyl-1,3-propylenedioxy)-17 β -hydroxy-5(10),9(11)-estradien

Analog Beispiel 2 werden 7,10 g (0,02 Mol) 3,3-(2,2-dimethyl-1,3-propylenedioxy)-5(10),9(11)-estradien-17-on in Dimethoxyethan umgesetzt. Aufarbeitung mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, Extraktion mit CH₂Cl₂ und Einengung zur Trockne ergibt 7,38 g Rückstand (93% d. Th.).

B) 17 α -Allyl-17 β -hydroxy-5(10),9(11)-estradien-3-on

Der Rückstand wird in 80%igem Aceton gelöst und auf 45°C eingestellt. Bei dieser Temperatur wird mit verdünnter Schwefelsäure versetzt, 30 Minuten bei 45 bis 50°C gerührt, dann mit Wasser auf eine 30%ige Lösung eingestellt und unter Vakuum vorsichtig Aceton abdestilliert bis zur beginnenden Kristallisation. Das Kristallisat wird auf 5°C abgekühlt, abgesaugt, mit Wasser säurefrei gewaschen und getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt 4,35 g wird aus Ether kristallisiert.

Fp: 138°C

[α]_D²⁰: 187°C (c = 1, EtOH)

Beispiel 4

17 α -Allyl-3-methoxy-17 β -hydroxy-1,3,5(10)-estradien

Unter Schutzgasatmosphäre werden 0,304 g Magnesiumspäne (0,0125 Mol) und ein Gemisch aus 8 ml Tetrahydrofuran und 2 ml Hexan vorgelegt und auf 0°C eingestellt. Hierzu werden unter Rühren ein Gemisch aus 2,84 g Estron-3-methylether (0,01 Mol) und 1,18 ml Allylchlorid (0,0145 Mol) und 15 ml Tetrahydrofuran innerhalb 20 Minuten gegeben, wobei die Temperatur auf 20°C ansteigt. Der Tropftrichter wird mit 5 ml Tetrahydrofuran gespült und das Gemisch dann noch 30 Minuten bei 30°C gerührt. Anschließend wird abgekühlt, das Gemisch mit 20 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt und dann mehrfach mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenextrakte werden mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und dann unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird aus Aceton/Methanol kristallisiert und das Kristallisat isoliert. Ausbeute: 2,79 g (1. Fr.) 84% d. Th. Fp: 94,7°C
[α]_D²⁰: 58,3°C (c = 1, CHCl₃)

Beispiel 5

13-Ethyl-17 α -allyl-17 β -hydroxy-3,3-ethylenedioxy-5(10)-gonen

Analog Beispiel 4 werden 0,145 g Magnesiumspäne (6 mmol) mit 0,62 ml Allylbromid (7,2 mmol) und 1,65 g 13-Ethyl-3,3-ethylenedioxy-5(10)-gonen-17-on zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet. Es wird ein Rückstand von 1,74 g = 94% d. Th. erhalten. Der Rückstand wird in Methanol suspendiert, mit 0,7 ml verdünnter Salzsäure versetzt und 2 Stunden bei 35°C gerührt. Anschließend wird in Wasser gegeben, mit CH₂Cl₂ extrahiert, die Methylenchloridextrakte säurefrei gewaschen und weitestgehend eingeengt. Der Rückstand wird aus Aceton zur Kristallisation gebracht und das Kristallisat isoliert. Ausbeute: 1,307 g = 76% d. Th.

Beispiel 6

17 α -Allyl-3-methoxy-17 β -hydroxy-3,5-androstadien

Unter Schutzgasatmosphäre werden 0,61 g Magnesiumspäne (0,025 Mol) und ein Gemisch aus 20 ml Tetrahydrofuran und 2 ml Triethylamin vorgelegt und auf -5°C eingestellt. Unter Rühren wird hierzu ein Gemisch aus 2,45 ml Allylchlorid (0,03 Mol) in 1 ml Triethylamin und 6,0 g 3-Methoxy-3,5-androstadien-17-on in 20 ml Tetrahydrofuran innerhalb von 35 Minuten zugetropft, wobei man die Temperatur bis auf 20°C ansteigen läßt. Anschließend läßt man unter Rühren noch 40 Minuten bei 35°C bis 45°C nachreagieren, kühlt dann auf $\pm 0^\circ\text{C}$ ab und zersetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung. Das Zersetzungsgemisch wird dann mehrfach mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten Methylenchloridextrakte mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Vakuumrotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Kristallisation aus Aceton/Hexan und Methanol ergibt 5,2 g l. Fraktion = 76% d. Th.

Beispiel 7**A) 17 α -Allyl-3,3-ethyldioxy-17 β -hydroxy-5(10),9(11)-estradien**

0,61 g Magnesiumspäne (0,025 Mol) und 18 ml Tetrahydrofuran werden unter Schutzgasatmosphäre bei $\pm 0^\circ\text{C}$ mit 0,2 ml Allylchlorid versetzt. Nach dem Anspringen der Reaktion gibt man zu dieser Lösung ein Gemisch von 2,25 ml Allylchlorid (insgesamt 0,03 Mol) und 6,28 g 3,3-Ethyldioxy-5(10),9(11)-estradien-17-on in 30 ml Tetrahydrofuran innerhalb 40 Minuten so zu, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches 25°C nicht übersteigt. Anschließend läßt man noch bis zu 1 Stunde bei 35°C nachreagieren, kühlt dann auf $\pm 0^\circ\text{C}$ ab und zersetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung. Das Zersetzungsgemisch wird mit Methylenchlorid mehrfach extrahiert, die Methylenchloridextrakte werden mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und dann am Vakuumrotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt.

Ausbeute: 6,84 g = 96% d. Th.

B) 17 α -Allyl-17 β -hydroxy-4,9-estradien-3-on

Das Rohprodukt von A) wird mit 50 ml Aceton und 1,2 ml 1:4 verdünnter Schwefelsäure versetzt und 30 Minuten bei 50°C bis 55°C gerührt. Anschließend wird in Wasser gegeben, mit Methylenchlorid extrahiert, die Methylenchloridextrakte säurefrei gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Vakuumrotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst, bis zur beginnenden Kristallisation eingeeengt und die Kristallisation dann bei $+5^\circ\text{C}$ vervollständigt. Ausbeute: 4,55 g 1. Fr. = 76% d. Th.

Beispiel 8**17 α -Allyl-3 β ,17 β -dihydroxy-5-androsten**

0,56 g Magnesiumspäne (0,022 Mol) und 20 ml Tetrahydrofuran werden unter einer Schutzgasatmosphäre bei $\pm 0^\circ\text{C}$ mit 0,2 ml Allylchlorid versetzt. Nach dem Anspringen der Reaktion gibt man zu dieser Lösung ein Gemisch von 1,83 ml Allylchlorid (0,025 Mol) und 2,88 g 3 β -Hydroxy-5-androsten-17-on in 25 ml Tetrahydrofuran innerhalb 40 Minuten so zu, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches 25°C nicht übersteigt. Anschließend läßt man noch bis zu 1 Stunde bei 35°C nachreagieren, kühlt auf $\pm 0^\circ\text{C}$ ab und zersetzt das Reaktionsgemisch unter Kühlung mit verdünnter Salzsäure. Das Zersetzungsgemisch wird mit Methylenchlorid extrahiert, die Methylenchloridextrakte mit Wasser säurefrei gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Vakuumrotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt. Der Destillationsrückstand wird aus Methanol kristallisiert.

Ausbeute: 2,57 g = 78% d. Th. Fp: $154,2^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{20} -61,6^\circ\text{C}$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$)

Beispiel 9**17 α -Allyl-17 β -hydroxy-5(10),9(11)-estradien-3-on**

Zu einem Gemisch von 0,61 g Magnesiumspänen (0,025 Mol) 25 ml Tetrahydrofuran und 1 ml Triethylamin wird unter Schutzgasatmosphäre bei 0°C eine Lösung von 2,445 ml Allylchlorid (0,03 Mol), 0,5 ml Triethylamin, 5,96 g 3-Ethoxy-3,5(10),9(11)-estradien-17-on in 30 ml Tetrahydrofuran innerhalb von 1 Stunde so zugegeben, daß die Reaktionstemperatur 25°C nicht übersteigt. Anschließend läßt man noch 30 Minuten unter Erwärmung bei 35°C bis 40°C nachreagieren, kühlt dann auf 5°C ab und zersetzt das Reaktionsgemisch durch Zusatz verdünnter Schwefelsäure bis pH 2,5 bis 3,0, rührt dann noch 30 Minuten bei 20 bis 25°C und versetzt dann mit Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Die Methylenchloridextrakte werden säurefrei gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird am Ethylacetat und Ether kristallisiert.

Ausbeute: 4,96 g 1. Fr. = 79,9% d. Th. Fp: 138°C ;

$[\alpha]_D^{20}$: 187°C ($c = 1, \text{EtOH}$)

