



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

626 898

21 Gesuchsnummer: 2/77

22 Anmeldungsdatum: 03.01.1977

30 Priorität(en): 23.02.1976 AT 1269/76

24 Patent erteilt: 15.12.1981

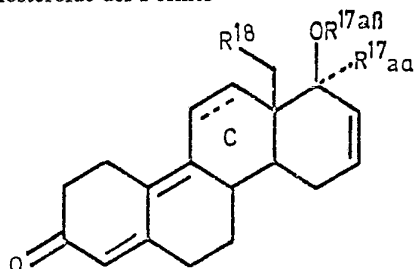
45 Patentschrift
veröffentlicht: 15.12.1981

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

72 Erfinder:
Dr. Andor Fürst, Basel
Dr. Jürg Gutzwiller, Bettingen
Dr. Marcel Müller, Frenkendorf
Prof. Dr. Rudolf Wiechert, Berlin (West)
Dr. Ulrich Eder, Berlin (West)
Dr. Günter Neef, Berlin (West)

54 Verfahren zur Herstellung von neuen D-Homosteroiden.

57 Hergestellt werden neue, endokrin wirksame D-Homosteroide der Formel



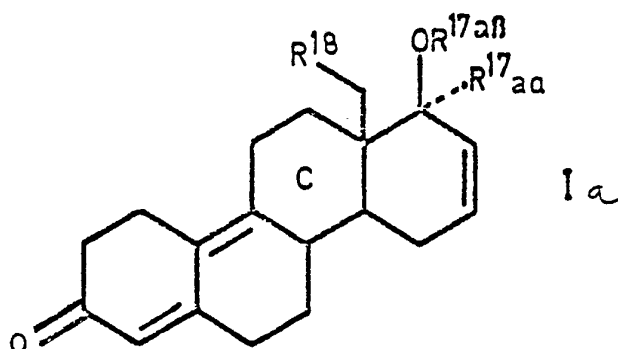
worin die punktierte Bindung im C-Ring, fakultativ ist; R^{18} Wasserstoff oder Methyl; $R^{17a\beta}$ Wasserstoff, Acyl, nieder-Alkyl, Cycloalkyl-nieder-alkyl; Benzyl, Furfuryl oder Tetrahydropyranyl und $R^{17a\alpha}$ Wasserstoff, nieder-Alkyl, Aethinyl, Vinyl, Allyl, Methallyl, Propadienyl, 1-Propinyl, Butadiinyl oder Chloräthynyl bedeuten.

Sie sind durch Isomerisierung oder Dehydrierung und Isomerisierung eines entsprechenden D-Homosteroid -5(10), 9(11), 16-triens erhältlich.

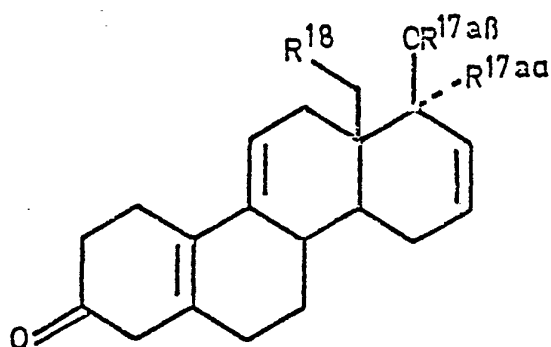
Erhaltene Verbindungen der Formel I, worin $R^{17a\beta}$ Wasserstoff ist, können acyliert werden, und solche, worin $R^{17a\beta}$ Acyl ist, können verseift werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von D-Homosteroiden der Formel

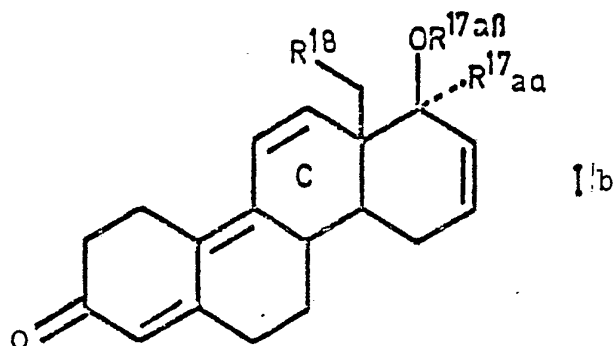


worin R^{18} Wasserstoff oder Methyl; $R^{17a\beta}$ Wasserstoff, Acyl, nieder-Alkyl, Cycloalkyl-nieder-alkyl; Benzyl, Furfuryl oder Tetrahydropyranyl und R^{17aa} Wasserstoff, nieder-Alkyl, Äthynyl, Vinyl, Allyl, Methallyl, Propadienyl, 1-Propinyl, Butadienyl oder Chloräthynyl bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man ein D-Homosteroid der Formel



worin R^{18} , $R^{17a\beta}$ und R^{17aa} die angegebene Bedeutung besitzen, durch Behandeln mit einer Säure oder einer Base isomerisiert.

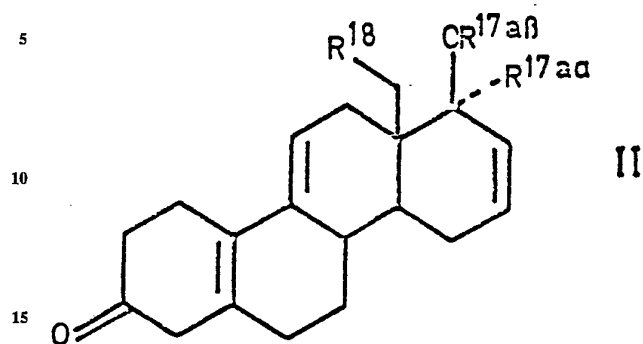
2. Verfahren zur Herstellung von D-Homosteroiden der Formel



worin R^{18} Wasserstoff oder Methyl; $R^{17a\beta}$ Wasserstoff, Acyl, nieder-Alkyl, Cycloalkyl-nieder-alkyl; Benzyl, Furfuryl oder Tetrahydropyranyl und R^{17aa} Wasserstoff, nieder-Alkyl, Äthynyl, Vinyl, Allyl, Methallyl, Propadienyl, 1-Propinyl, Butadienyl oder Chloräthynyl bedeuten,

2

ten, dadurch gekennzeichnet, dass man ein D-Homosteroid der Formel



worin R^{18} , $R^{17a\beta}$ und R^{17aa}

20 die angegebene Bedeutung besitzen, durch Behandeln mit einem substituierten p-Chinon dehydriert und isomerisiert.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel Ib herstellt, in denen R^{17aa}

25 Wasserstoff oder Methyl und $R^{17a\beta}$

Wasserstoff, nieder-Alkanoyl, nieder-Alkyl oder Benzyl darstellen.

4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel Ib herstellt, in denen R^{17aa}

30 Äthynyl und $R^{17a\beta}$

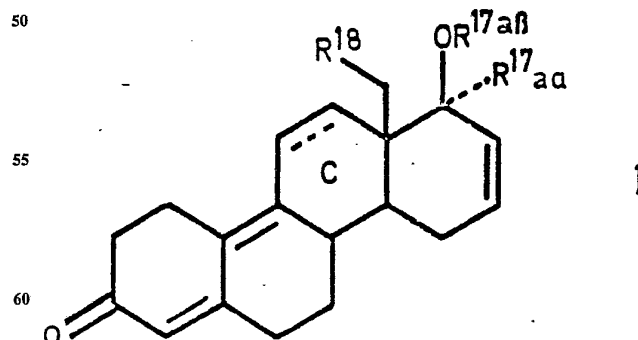
Wasserstoff, nieder-Alkanoyl, nieder-Alkyl oder Benzyl darstellen.

5. Verfahren nach Anspruch 2 zur Herstellung eines $17a\beta$ -acylierten D-Homosteroids der Formel Ib, dadurch gekennzeichnet, dass man ein nach dem Verfahren von Anspruch 2 hergestelltes $17a\beta$ -Hydroxy-D-homosteroid der Formel Ib acyliert.

6. Verfahren nach Anspruch 2 zur Herstellung eines $17a\beta$ -Hydroxy-D-homosteroids der Formel Ib, dadurch gekennzeichnet, dass man ein nach dem Verfahren von Anspruch 2 hergestelltes $17a\beta$ -Acyloxy-D-homosteroid der Formel Ib verseift.

45

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



worin die punktierte Bindung im C-Ring fakultativ ist; R^{18} Wasserstoff oder Methyl; R^{17aa}

55 Wasserstoff, Acyl, nieder-Alkyl, Cycloalkyl-nieder-alkyl; Benzyl, Furfuryl oder Tetrahydropyranyl und R^{17aa} Wasserstoff, nieder-Alkyl, Äthynyl, Vinyl, Allyl, Methallyl,

Propadienyl, 1-Propinyl, Butadiinyl oder Chloräthynyl bedeuten.

Der Ausdruck «Acyl» soll insbesondere organische Säurereste bezeichnen, z.B. Reste von niederen (bis zu 7 C-Atome enthaltenden) Alkancarbonsäuren wie Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Valeriansäure, Capronsäure, Önanthsäure; oder Oxalsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure; oder Reste von vorzugsweise monocyclischen aromatischen Carbonsäuren wie Benzoesäure, Phenylelessigsäure, oder Phenoxyessigsäure; oder heterocyclische Carbonsäuren, wie Nicotinsäure, oder cycloaliphatische Carbonsäuren, z.B. Cycloalkylalkancarbonsäuren, wie Cyclopentylpropionsäure, Cyclohexylelessigsäure, Cyclopropylelessigsäure; oder Cycloalkylcarbonsäuren, wie Cyclopropyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylcarbonsäure.

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.

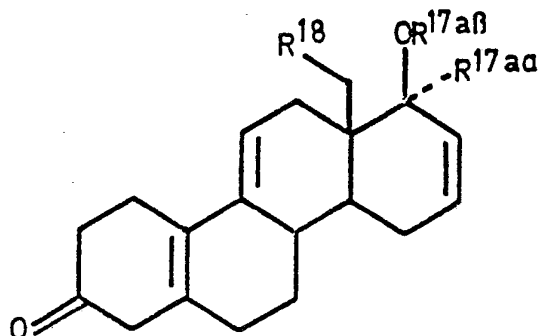
Eine bevorzugte Verbindungsgruppe innerhalb der Formel I sind die Verbindungen, in denen der Ring C eine Doppelbindung enthält. Weiterhin sind solche Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen $R^{17\alpha}$

Wasserstoff, Methyl oder Äthynyl und $R^{17\beta}$

Wasserstoff, nieder-Alkanoyl, nieder-Alkyl oder Benzyl darstellen. Von besonderem Interesse sind das 17 α -Hydroxy-D-homo-19-nor-17 α -pregna-4,9,11,16-tetraen-20-in-3-on und das 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-D-homo-östra-4,9,11,16-tetraen-3-on. Weitere Beispiele von Verbindungen der Formel I sind

- 13-Äthyl-17 α -hydroxy-D-homo-18,19-dinor-17 α -pregna-4,9,11,16-tetraen-20-in-3-on,
17 α -Hydroxy-D-homo-19-nor-17 α -pregna-4,9,16-trien-20-in-3-on,
- 5 13-Äthyl-17 α -hydroxy-D-homo-18,19-dinor-17 α -pregna-4,9,16-trien-20-in-3-on,
17 α -Hydroxy-D-homo-19-noröstra-4,9,11,-16-tetraen-3-on,
13-Äthyl-17 β -hydroxy-D-homogona-4,9,11,-16-tetraen-3-on,
- 10 13-Äthyl-17 β -hydroxy-17 α -methyl-D-homogona-4,9,11,16-tetraen-3-on,
17 β -Benzyloxy-D-homoöstra-4,9,11,16-tetraen-3-on,
13-Äthyl-17 β -benzyloxy-D-homogona-4,9,11,16-tetraen-3-on,
- 15 17 β -Amyloxy-D-homo-19-noröstra-4,9,11,-16-tetraen-3-on,
13-Äthyl-17 β -amyloxy-D-homogona-4,9,11,-16-tetraen-3-on,
- 20 17 β -Acetoxy-D-homoöstra-4,9,11,16-tetraen-3-on,
13-Äthyl-17 β -acetoxy-D-homogona-4,9,11,-16-tetraen-3-on,
17 β -(Cyclohexyl)methoxy-D-homo-19-noröstra-4,9,11,-16-tetraen-3-on,
- 25 13-Äthyl-17 β -(cyclohexyl)methoxy-D-homo-19-norgona-4,9,11,16-tetraen-3-on,

Die D-Homosteroide der Formel I werden dadurch erhalten, dass man



II

worin R^{18} , $R^{17\beta}$ und $R^{17\alpha}$

die angegebene Bedeutung besitzen, durch Behandeln mit einer Säure, einer Base oder einem p-Chinon isomerisiert bzw. dehydriert und isomerisiert.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einem substituierten p-Chinon gemäß obigem Verfahren führt zu einer Verbindung der Formel I, in der die punktierte Bindung im C-Ring anwesend ist. Als substituiertes p-Chinon kommen insbesondere p-Benzochinone wie 2,3-Dichlor-5,6-dicyanbenzochinon, (DDQ), Chloranil, 2,3-Dibrom-5,6-dicyanbenzochinon, 2,3-Dicyan-5-chlorbenzochinon und 2,3-Dicyanbenzochinon in Betracht (vgl. DAS 1468950). Die Reaktion wird zweckmässig in einem organischen Lösungsmittel, z.B. halogenierten Kohlenwasserstoffatomen wie Chlorbenzol oder Methylenchlorid; Äthern, wie Diäthyläther, Dioxan oder Diäthylenglykoldiäthyläther; Kohlenwasserstoffen, wie Benzol oder Toluol; oder Estern wie Äthylacetat durchgeführt. Die Reaktion kann bei Raumtemperatur oder unter erhöhter Temperatur durchgeführt werden; vorzugsweise arbeitet man unter Inertgas.

In einer anderen Ausführungsform des obigen Verfahrens wird eine Verbindung der Formel II mit einer Säure oder einer

Base behandelt, wobei eine Verbindung der Formel I erhalten wird, in der die punktierte Bindung im C-Ring abwesend ist, d.h., in der der C-Ring gesättigt ist. Als Säuren kommen für diese Reaktion starke Säuren wie Mineralsäuren, z.B. methanolische Salzsäure, Schwefelsäure oder Perchlorsäure; oder Sulfonsäuren wie p-Toluolsulfonsäure in Betracht; als Basen, z.B. anorganische Basen wie Alkali- oder Erdalkalihydroxide- oder -carbonate oder organische Basen wie Pyridin oder Triäthylamin. Die Verwendung von Säuren ist jedoch bevorzugt.

Eine 17 α -ständige freie 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, Collidin oder 4-Diäthylaminopyridin acyliert werden.

Eine 17 α -Acyloxygruppe kann in an sich bekannter Weise, z.B. mit wässrig-alkoholischen Basen, wie wässrig-methanolischem Kaliumcarbonat verseift 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 wirksam. Insbesondere

dere zeigen die Verbindungen der Formel I, in denen R^{17a} ungesättigte Reste darstellen, progestative Wirkung. Beispielsweise bewirkt das 17a-Hydroxy-D-homo-19-nor-17a α -pregna-4,9,11,16-tetraen-20-in-3-on im Clauberg Test bei 50 mg/kg p.o. einen McPhail-Wert von 3,5; bei 20 mg/kg s.c. einen McPhail-Wert von 2,8. Solche Verbindungen sollen z.B. als Ovulationshemmer Verwendung finden. Verbindungen der Formel I in denen R^{17a} Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeuten, können als androgen/anabol wirksame Mittel verwendet werden. Das 17a β -Hydroxy-D-homoöstra-4,9,11,16-tetraen-3-on war im M. levator ani-Test bei subcutaner Applikation etwa 3mal aktiver als Testosteronpropionat.

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, Milchsucker, 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

Eine Lösung von 147 mg 17a-Hydroxy-19-nor-D-homo-17a α -pregna-5(10),9(11),16-trien-20-in-3-on in 3 ml Methanol wurde mit 0,3 ml konz. HCl versetzt und während 30 Minuten bei 25° gerührt. Es wurde durch Zugabe von wässriger Bicarbonatlösung neutralisiert und zwischen Äther und Wasser verteilt. Das nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen am Rollverdampfer erhaltene Rohprodukt wurde an einer präparativen DC-Platte (Merck-Kiesel PSC-Fertigplatte F 254; Hexan-Essigester 2:1) gereinigt und das reine 17a-Hydroxy-D-homo-19-nor-17a α -pregna-4,9,16-trien-20-in-3-on wurde aus Essigester kristallisiert; Smp. 199°; $[\alpha]_{D}^{25} - 481^{\circ}$ (Dioxan; c = 0,100).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Eine Lösung von 15 g 3-Methoxy-D-homoöstra-1,3,5(10),16-tetraen-17a-on in 600 ml Eisessig wurde mit 375 ml ca. 30% Bromwasserstoffsäure in Eisessig versetzt und es wurde während 4 Stunden unter leichtem Rückfluss erhitzt. Die kalte, braungüne Lösung wurde eingengt und der Rückstand zwischen Dichlormethan und wässriger Sodalösung verteilt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan nachextrahiert und die organischen Phasen wurden einmal mit Sodalösung und zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingengt. Kristallisation aus Essigester lieferte 3-Hydroxy-D-homoöstra-1,3,5(10),16-tetraen-17a-on; Smp. 261–262°; $[\alpha]_{D}^{25} + 10^{\circ}$ (Dioxan; C = 0,083).

In eine mit einem Magnetkern versehene, in ein Eis-Kochsalzbad eingetauchte 100 ml Polyäthylenflasche wurden 40 ml Flußsäure vorgelegt und unter Rühren wurden 14 ml Antimonpentafluorid zupipettiert (Bull. Chem. Soc. Fr. 1973, 1433). Bei –20° wurden unter Rühren portionenweise 10,6 g 3-Hydroxy-D-homoöstra-1,3,5(10),16-tetraen-17a-on zugefügt. Die dunkle, homogene Lösung wurde unter Argon verschlossen, während 6 Stunden bei 0° gerührt und danach vorsichtig in Portionen unter Rühren auf eine Mischung von ca. 220 g Soda in 2 l Eiswasser gegeben. Die wässrige alkalische Phase wurde zweimal mit 500 ml Äther ausgezogen, die organischen Phasen getrennt, mit je ca. 500 ml Wasser nachgewaschen,

über Magnesiumsulfat getrocknet, vereint und am Rollverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde an 450 g Merck-Kieselgel 60 (0,06–0,2 mm) adsorbiert. Eluierung mit Hexan-Essigester 2:1 lieferte nach weniger polaren, nicht einheitlichen Fraktionen D-Homoöstra-4,9,16-trien-3,17a-dion; Smp. 118–119° (aus Essigester); $[\alpha]_{D}^{25} - 295^{\circ}$ (Dioxan; c = 0,103).

Eine Lösung von 2,3 g D-Homoöstra-4,9,16-trien-3,17a-dion in 4 ml abs. Äthanol und 20 ml Orthoameisensäure-äthylester wurde bei ca. +5° mit 100 mg p-Toluolsulfonsäuremonohydrat versetzt und das Reaktionsgemisch wurde unter Argon während 60 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Äther und wässriger Bicarbonatlösung versetzt, die organische Phase wurde zweimal mit Wasser gewaschen und die wässrigen Phasen getrennt, zweimal mit Äther nachextrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Eindampfen der organischen Phase wurde der Rückstand zweimal in Benzol gelöst und eingedampft, wobei rohes 3,3-Diäthoxy-D-homoöstra-5(10),9(11),16-trien-17a-on als gelbbraunes Harz erhalten wurde.

Eine Lösung von 3,05 g 3,3-Diäthoxy-D-homoöstra-5(10),9(11),16-trien-17a-on in 80 ml abs. Tetrahydrofuran wurde mit trockenem Acetylen gesättigt, unter einer Acetylenatmosphäre mit 2,2 g Lithiumacetylid-äthylendiamin-Komplex versetzt und bei 25° 40 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Äther verdünnt und vorsichtig mit Wasser zersetzt. Die organische Phase wurde zweimal mit Wasser gewaschen und die wässrigen Phasen zweimal mit Äther nachextrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Eindampfen wurde rohes 3,3-Diäthoxy-D-homo-19-nor-17a α -pregna-5(10),9(11),16-trien-20-in-17a-ol als gelber Schaum erhalten.

Eine Lösung von 3,1 g 3,3-Diäthoxy-D-homo-19-nor-17a α -pregna-5(10),9(11),16-trien-20-in-17a-ol in 64 ml Methanol wurde unter Argon mit einer Lösung von 0,6 g Oxalsäure in 24 ml Wasser versetzt. Nach 20 Minuten Rühren bei 25° wurde das Reaktionsgemisch durch Zugabe von wässriger Bicarbonatlösung neutral gestellt und zwischen ca. 300 ml Äther und weitem ca. 150 ml Wasser verteilt. Die organische Phase wurde zweimal mit Wasser gewaschen und die wässrigen Phasen getrennt, zweimal mit Äther nachextrahiert. Die organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Durch Kristallisation aus Essigester und Kieselgelchromatographie der Mutterlaugen wurde 17a-Hydroxy-D-homo-19-nor-17a α -pregna-5(10),9(11),16-trien-20-in-3-on erhalten; Smp. 179–187° (Essigester); $[\alpha]_{D}^{25} - 65^{\circ}$ (Dioxan; C = 0,102).

Beispiel 2

Eine Lösung von 1,38 g 17a-Hydroxy-D-homo-19-nor-17a α -pregna-5(10),9(11),16-trien-20-in-3-on in 140 ml Dichlormethan wurde mit 2 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon versetzt und das Reaktionsgemisch wurde unter Argon während 60 Minuten bei 25° gerührt. Es wurde mit ca. 300 ml Äther verdünnt, die (leichtere) organische Phase wurde zweimal mit ca. 1 M wässriger Natriumbisulfatlösung, dreimal mit gesättigter wässriger Pottaschelösung und zweimal mit Wasser gewaschen und die wässrigen Phasen zweimal mit Äther nachextrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen am Rollverdampfer wurde an 40 g Kieselgel 0,06–0,2 mm adsorbiert. Eluierung mit Hexan-Essigester 2:1 lieferte 1,2 g 17a-Hydroxy-D-homo-19-nor-17a α -pregna-4,9,11,16-tetraen-20-in-3-on; Smp. 205–206° (Essigester); $[\alpha]_{D}^{25} - 510^{\circ}$ (Dioxan; C = 0,102).

Beispiel 3

a) Herstellung des Ausgangsmaterials:

Eine Lösung von 2,5 g 3,3-Diäthoxy-D-homoöstra-5(10),9(11),16-trien-17a-on in 100 ml Tetrahydrofuran wurde

bei 0° unter Argon mit 7 ml ca. 2n Methyllithium in Äther versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei 0° wurde vorsichtig mit Wasser versetzt und mit Äther ausgezogen. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Magnesiumsulfat und Eindampfen wurden 2,6 g rohes 3,3-Diäthoxy-17aβ-hydroxy-17a-methyl-D-homo-östra-5(10),9(11),16-trien-3-on erhalten, wovon 1,7 g in 35 ml Methanol gelöst und mit 330 mg Oxalsäure in 13 ml Wasser versetzt wurden. Nach Rühren unter Argon während 30 Minuten wurde mit Bicarbonat neutralisiert und zwischen Äther und Wasser verteilt. Die Ätherphase wurde nach Waschen mit Wasser und Trocknen über Magnesiumsulfat eingeeengt.

b) Das so erhaltene rohe 17aβ-Hydroxy-17a-methyl-D-homo-östra-5(10),9(11),16-trien-3-on wurde in 100 ml Dichlormethan gelöst, mit 1,2 g DDQ versetzt und unter Argon während 2 Stunden gerührt. Das dunkelgrüne Reaktionsgemisch wurde zwischen Äther und wässriger Pottaschelösung verteilt, die ätherischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach Chromatographie des Rohproduktes an 50 g Kieselgel 60, Merck, 0,06–0,2 mm unter Verwendung von Dichlormethan enthaltend 1% Methanol als Eluens und Kristallisation aus Dichlormethan-Essigester wurde 17aβ-Hydroxy-17a-methyl-D-homo-östra-4,9,11,16-tetraen-3-on erhalten. Smp. 242–245°; $[\alpha]_{D}^{25} -601^{\circ}$ (Dioxan; c = 0,104).

Beispiel 4

a) Herstellung des Ausgangsmaterials:

Eine bei 0° gerührte Lösung von 4,39 g 3,3-Diäthoxy-D-homo-östra-5(10),9(11),16-trien-17a-on in 20 ml Toluol wurde mit 12,2 ml einer ca. 1 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol versetzt. Nach 30 Minuten wurde vorsichtig mit Wasser versetzt, über Celite abfiltriert und mit Äther sorgfältig nachgewaschen. Die organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in 100 ml Methanol gelöst, mit einer Lösung von 0,89 g Oxalsäure in 35 ml Wasser versetzt und das Reaktionsgemisch wurde während 60 Minuten bei 25° gerührt. Nach Neutralisation mit Bicarbonatlösung wurde zwischen Wasser und Äther verteilt, die organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft.

b) Das so erhaltene rohe 17aβ-Hydroxy-D-homo-östra-5(10),9(11),16-trien-3-on wurde in 300 ml Dichlormethan gelöst, mit 4,2 g DDQ versetzt und das Gemisch wurde während 30 Minuten unter Argon gerührt. Es wurde mit Äther verdünnt und zuerst mit wässriger Bicarbonatlösung, dann mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der Eindampfrückstand lieferte nach Kieselgelchromatographie (KG 60, Merck, 0,06–0,2 mm; Dichlormethan-Essigester 17aβ-Hydroxy-D-homo-östra-4,9,11,16-tetraen-3-on; Smp. 215–217°; $[\alpha]_{D}^{25} -505^{\circ}$ (Dioxan; c = 0,102).

Beispiel 5

Eine Suspension von 1,80 g 17aβ-Acetoxy-18-methyl-3-pyrrolidino-D-homoöstra-3,5(10),9(11),16-tetraen in 5,2 g 30%iger wässriger Brenztraubensäure wird 10 Minuten bei 60° unter Argon gerührt. Die abgekühlte Lösung wird in 50 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung aufgenommen und mit Essigester extrahiert. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 1,55 g 17aβ-Acetoxy-18-methyl-D-homoöstra-5(10),9(11),16-trien-3-on als gelbes Öl, das ohne weitere Reinigung in 55 ml Benzol gelöst und mit einer Lösung von 2,0 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-p-benzochinon in 28 ml Benzol versetzt wird. Man rührt 15 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon, filtriert, wäscht das Filtrat mit 2 × 50 ml 1n NaOH, anschliessend mit gesättigter

NaCl-Lösung und engt im Vakuum ein. Das ölige, gelbe Rohprodukt wird an 70 g Kieselgel mit Benzin/Essigester 0–16% chromatographiert. Man erhält 17aβ-Acetoxy-18-methyl-D-homoöstra-4,9,11,16-tetraen-3-on als hellgelbes Öl.

Herstellung des Ausgangsmaterials:

Eine Lösung von 2,5 g 17aβ-Hydroxy-18-methyl-D-homoöstra-4,9(10),16-trien-3-on in 7 ml Acetanhydrid und 1,5 ml Pyridin wird 2,5 Stunden bei 50° unter Argon gerührt.

Anschliessend giesst man in ca. 100 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und extrahiert mit 2 × 50 ml Essigester. Die vereinigten Extrakte werden mit NaHCO₃-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhält nach Kristallisation aus Äther/Diisopropyläther 17aβ-Acetoxy-18-methyl-D-homoöstra-4,9(10),16-trien-3-on, Smp. 140–141°.

Eine Lösung von 1,95 g 17aβ-Acetoxy-18-methyl-D-homoöstra-4,9(10),16-trien-3-on in 5 ml Pyrrolidin wird unter Argon 10 Minuten bei 100° gerührt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 20 ml Methanol und lässt bei –5° kristallisieren. Das Kristallisat wird abegnuschet und mit eiskaltem Methanol gewaschen. Man erhält auf diese Weise 17aβ-Acetoxy-18-methyl-3-pyrrolidino-D-homoöstra-3,5(10),9(11),16-tetraen; gelbe Nadeln, Smp. 131–135°.

Beispiel 6

Eine Lösung von 720 mg 17aβ-Acetoxy-18-methyl-D-homoöstra-4,9,11,16-tetraen-3-on in 30 ml Methanol wird nach Zugabe von 2,2 g Kaliumcarbonat 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend giesst man in 200 ml Wasser und extrahiert mit Essigester. Man erhält 17aβ-Hydroxy-18-methyl-D-homoöstra-4,9,11,16-tetraen-3-on, Smp. 226–228° (Diisopropyläther), $[\alpha]_{D}^{25} -514,8^{\circ}$ (CHCl₃, c = 0,500).

Beispiel 7

700 mg 17aα-Äthynyl-17aβ-hydroxy-18-methyl-D-homo-5(10),9(11),16-östratrien-3-on wurden in 30 ml Benzol tropfenweise in einer Lösung von 1,1 g DDQ in 15 ml Benzol versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann in 100 ml Äthylacetat aufgenommen. Die Äthylacetatphase wurde dreimal mit 50 ml 1N Natronlauge und mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach Filtration des Rückstandes über etwa 30 g Kieselgel (Benzin/Äthylacetat 0–60%) wurden 620 g 17aα-Äthynyl-17aβ-hydroxy-18-methyl-D-homo-4,9(10),11,16-östratetraen-3-on vom Schmelzpunkt 175–177° (Diisopropyläther/Methylenchlorid), $[\alpha]_{D}^{25} -534,6^{\circ}$ (Chloroform, c = 0,505) erhalten.

Beispiel 8

Zu einer Lösung von 500 mg 17aβ-Hydroxy-18-methyl-D-homo-4,9,11,16-estratetraen-3-on in 5 ml Pyridin tropft man unter Eiskühlung 1,0 ml Benzoylchlorid und rührt anschliessend 3 Stunden bei Raumtemperatur. Danach giesst man in 50 ml 1n-HCl und extrahiert mit Essigester. Die Essigester-Extrakte werden nacheinander mit 1nHCl und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Man erhält 560 mg 17aβ-Benzoyloxy-18-methyl-D-homo-4,9,11,16-estratetraen-3-on als gelbliches Öl, UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\max}$ 341 nm (ϵ = 26 100).

Beispiel 9

Zu einer Lösung von 1,0 g 17aβ-Hydroxy-18-methyl-D-homo-4,9,11,16-estratetraen-3-on in 10 ml Pyridin tropft man unter Eiswasserkühlung 0,7 ml Propionsäurechlorid und rührt

3 Stunden bei Raumtemperatur. Nach Aufarbeitung und Filtration des Rohproduktes über Kieselgel erhält man 870 mg 18-Methyl-17 α -propionyloxy-D-homo-4,9,11,16-estratetraen-3-on als gelbes Öl, UV (Methanol): λ_{max} 336 nm ($\epsilon = 27\,200$).

Beispiel 10

In zu obigen Beispielen analoger Weise wird das 17 α -n-Hexyloxy-18-methyl-D-homo-4,9,11,16-estratetraen-3-on UV (Methanol):

5 λ_{max} 338 nm ($\epsilon = 25\,100$), hergestellt.