


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


(12) PATENTSCHRIFT A5

(11)

618 183

(21) Gesuchsnummer: 15805/74

(22) Anmeldungsdatum: 28.11.1974

 (30) Priorität(en): 30.11.1973 DE 2360443  
 19.09.1974 DE 2445161

(24) Patent erteilt: 15.07.1980

 (45) Patentschrift  
 veröffentlicht: 15.07.1980

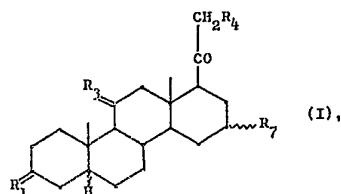
 (73) Inhaber:  
 Schering Aktiengesellschaft, Berlin & Bergkamen,  
 Berlin (West)

 (72) Erfinder:  
 Dr. Ulrich Kerb, Berlin (West)  
 Prof. Dr. Rudolf Wiechert, Berlin (West)  
 Dr. Klaus Kieslich, Berlin (West)  
 Dr. Karl Petzoldt, Berlin (West)  
 Dr. Helmut Wachtel, Berlin (West)  
 Dr. Dieter Palenschat, Berlin (West)  
 Dr. Reinhard Horowski, Berlin (West)  
 Dr. Gert Paschelke, Berlin (West)  
 Dr. Wolfgang Kehr, Berlin (West)

 (74) Vertreter:  
 E. Blum & Co., Zürich

## (54) Verfahren zur Herstellung von neuen D-Homo-20-ketopregnenen.

(57) Es werden neue D-Homo-20-ketopregnane der folgenden Formel

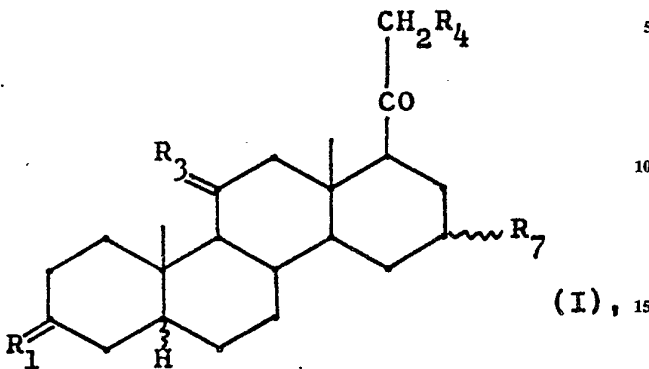


hergestellt, worin die Substituenten in Anspruch 1 definiert sind. Die Verbindungen werden erhalten, indem man in entsprechenden D-Homo-20-ketopregnenen vorhandene Doppelbindungen katalytisch hydriert.

Die genannten Verbindungen sind zentral-depressiv, anaesthetisch-narkotisch wirksam und sie besitzen bei hoher Wirksamkeit eine kurze Induktionszeit.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen D-Homo-20-ketopregnanen der allgemeinen Formel I



worin  
R1 Sauerstoff,

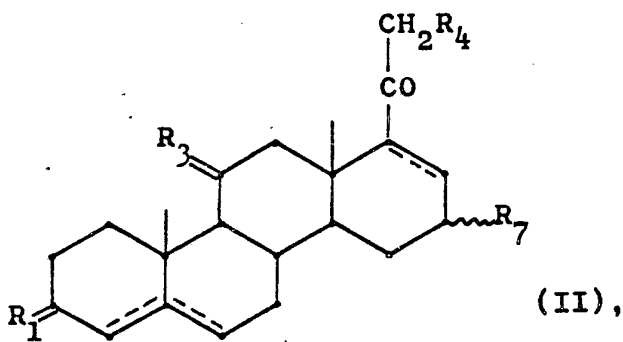
oder

wobei R5 für Wasserstoff oder niederes Acyl steht,

R3 Sauerstoff,

oder zwei Wasserstoffatome,

R4 Wasserstoff, Hydroxy oder Acyloxy und R7 Wasserstoff oder Hydroxy, wobei das 5-ständige Wasserstoffatom und die 16-ständige Hydroxygruppe  $\alpha$ - oder  $\beta$ -ständig sein kann, bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man in D-Homo-20-ketopregnanen der allgemeinen Formel



worin

C4 \_\_\_\_\_ C5 \_\_\_\_\_ C6 und C17 \_\_\_\_\_ C17a

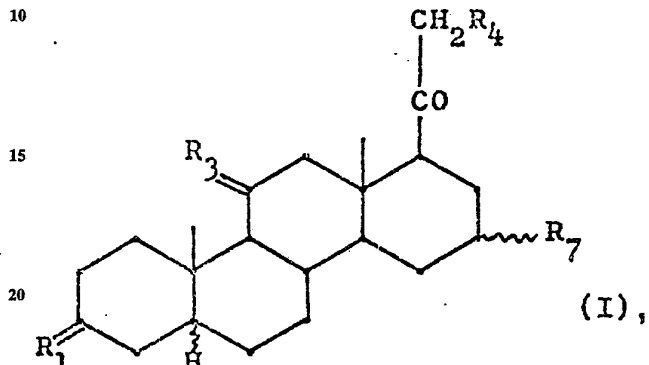
einfach oder doppelte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen, jedoch keine kumulierten Doppelbindungen, darstellen, wobei mindestens eine dieser Doppelbindungen vorliegen muss, die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen katalytisch hydriert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in erhaltenen Verbindungen vorhandene Acylgruppen hydrolysiert.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,

dass man in erhaltenen Verbindungen vorhandene 11-Hydroxygruppen zur Ketogruppe oxydiert.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer D-Homo-ketopregnanen der Formel I



worin  
R1 Sauerstoff,

oder

wobei R5 für Wasserstoff oder niederes Acyl steht,

R3 Sauerstoff,

oder zwei Wasserstoffatome,

R4 Wasserstoff, Hydroxy oder Acyloxy und R7 Wasserstoff oder Hydroxy, wobei das 5-ständige Wasserstoffatom und die 16-ständige Hydroxygruppe  $\alpha$ - oder  $\beta$ -ständig sein kann, bedeuten.

Unter Acyloxy sollen insbesondere Säurereste verstanden werden, die sich von Säuren ableiten, die in der Steroidchemie üblicherweise für Veresterungen angewandt werden. Bevorzugte Säuren sind Carbonsäuren mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen. Die Carbonsäuren können auch ungesättigt, verzweigt, mehrbasisch oder in üblicher Weise, z.B. durch Hydroxy-, Amino-, Oxogruppen oder Halogenatome, substituiert sein. Geeignet sind auch cycloaliphatische, aromatische, gemischt aromatisch-aliphatische oder heterocyclische Säuren, die ebenfalls in üblicher Weise substituiert, z.B. durch Halogenatome, sein können. Als bevorzugte Säuren zur Ausbildung des Acylrestes seien beispielsweise genannt: Essigsäure, Propionsäure, Capronsäure, Önanthensäure, Undecylsäure, Ölsäure, Trimethyl-essigsäure, Halogenessigsäure, Dichloressigsäure, Cyclopentylpropionsäure, Cyclohexylessigsäure, Phenylpropionsäure, Phenylessigsäure, Phenoxyessigsäure, Dialkylaminoessigsäure, Piperidinoessigsäure, Bernsteinsäure, Benzoesäure und andere. Für die Herstellung wasserlöslicher Präparate sind die Monoester zweibasischer Säuren und ihre Salze geeignet, wie z.B. das Hemisuccinat-Natriumsalz.

Unter niederem Acyl sollen Säurereste verstanden sein, die sich von niederen Carbonsäuren ableiten. Bevorzugte Säuren sind solche mit bis zu fünf Kohlenstoffatomen. Genannt seien beispielsweise Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure und Capronsäure.

Die neuen D-Homo-20-ketopregnanen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Sie sind insbesondere zen-

traldepressiv, anaesthetisch-narkotisch wirksam und besitzen bei hoher Wirksamkeit eine kurze Induktionszeit. Sie führen nach kurzer Induktionszeit bei parenteraler Applikation zu Anaesthetie.

Es ist bekannt, dass einige Steroidverbindungen, insbesondere solche aus der Pregnanreihe, zentral-depressiv, anaesthetisch-narkotisch wirksam sind und einen Einfluss auf die Membranpermeabilität ausüben (J. A. Sutton, Postgrad. Med. J., 48 Suppl. 2 (1972)).

Die neuen D-Homo-20-ketopregnane zeigen im Vergleich zu den bekannten Steroiden der Pregnanreihe eine überraschend kurze Induktionszeit bei hoher Wirksamkeit. So ist beispielsweise das 3 $\alpha$ -Hydroxy-D-homo-5 $\alpha$ -pregnan-20-on im Vergleich zum bekannten 21-Hydroxy-5 $\beta$ -pregnan-3,20-dion-21-hemisuccinat-Natrium nach einer Minute p. i. (nach der Injektion) fünfmal wirksamer.

Diese überlegene anaesthetische Wirksamkeit wurde an männlichen NMRI-Mäusen im Gewicht von 20–25 g untersucht. Dazu wurden die Steroidverbindungen in 10%igem polyhydroxyäthyltem Rizinusöl suspendiert und unter Zusatz von 0,9%iger Kochsalzlösung in randomisierter Anordnung intravenös appliziert, wobei das Injektionsvolumen 10 ml/kg Körpergewicht betrug und innerhalb von 10 Sekunden injiziert wurde. Unmittelbar nach der Injektion wurden die Versuchstiere in Rückenlage auf eine Wärmeplatte (35°C) gelegt und der Verlust des Stellreflexes bestimmt. Ein Verlust des Stellreflexes lag vor, wenn sich die Versuchstiere nicht innerhalb von 30 Sekunden in die Bauchlage mit Kontakt aller 4 Pfoten zur Unterlage aufrichteten. Die Auswertung erfolgte durch statistische Probitanalyse.

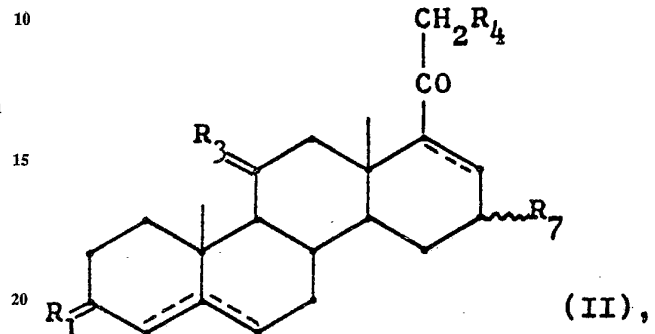
Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen eignen sich in besonderem Masse zur Narkoseeinleitung, wobei die Anaesthetie nach Induktion des Betäubungszustands durch ein Inhalationsanaesthetikum wie z.B. Äther, Halothan, Lachgas usw. aufrechterhalten wird. Für verschiedene therapeutische oder diagnostische Operationen ist die anaesthetische Wirkung der genannten Verbindungen auch allein ausreichend. Die anaesthetische Wirkung kann in diesem Fall durch wiederholte oder kontinuierliche Verabreichung aufrechterhalten werden. Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen führen im allgemeinen im Vergleich zu bisher bekannten steroidal Anaesthetika zu besonders geringen unerwünschten Nebenwirkungen.

Die Anaesthetika auf Basis der erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen können entsprechend der üblichen pharmazeutischen Praxis mit Hilfe eines oder mehrerer Trägermaterialien, Lösungsvermittler oder Bindemittel formuliert werden. Die Zubereitungen der genannten anaesthetischen Verbindungen werden im allgemeinen intravenös, in gewissen Fällen auch durch intramuskuläre Injektion, z.B. bei Kindern, verabreicht.

Der Anwendungsbereich umfasst z.B. die Verwendung als Anaesthetikum sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin. Eine Dosis von 0,1 bis 5 mg/kg Körpergewicht ist im allgemeinen bei intravenöser Verabreichung für einen durchschnittlichen Menschen ausreichend. Die bevorzugten Dosen liegen im Bereich von 0,2 bis 2 mg/kg. Die Dosis ist abhängig von dem physischen Zustand des Patienten und dem Grad und der Dauer der angestrebten Betäubungswirkung. Durch Variation der Dosis ist es möglich, Narkosedauern von 10 Minuten bis zu einer Stunde oder mehr zu erreichen. Wenn eine längere Betäubungszeit aufrechterhalten werden soll, können die Dosierungen wiederholt werden, wobei derartige wiederholte Dosierungen im allgemeinen der ersten Dosis entsprechen oder in geringerer Dosis verwendet werden. Es kann aber auch eine kontinuierliche Verabreichung, z.B. in einer Menge von 0,05 bis 1 mg/kg/Minute, durchgeführt werden.

Wenn die anästhetischen Zubereitungen intramuskulär verabreicht werden sollen, sind im allgemeinen höhere Dosen erforderlich, die mindestens doppelt so hoch liegen wie bei der intravenösen Applikation.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung von D-Homo-20-ketopregnane der allgemeinen Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass man in D-Homo-20-ketopregnane der Formel II



worin

C4----C5----C6 und C17----C17a einfach oder doppelte

Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen, jedoch keine kumulierten Doppelbindungen, darstellen, wobei mindestens eine dieser Doppelbindungen vorliegen muss, die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen katalytisch hydriert.

In erhaltenen Verbindungen können vorhandene Acylgruppen hydrolysiert werden und man kann in erhaltenen Verbindungen, die eine 11-Hydroxygruppe aufweisen, die letztere zur Ketogruppe oxydieren.

Die Hydrierung der  $\delta^4$ -,  $\delta^5$ -, und/oder  $\delta^{17}$ -Doppelbindungen erfolgt vorzugsweise mit Wasserstoff in Gegenwart von Edelmetallkatalysatoren in feinverteilter Form, wie z.B. Palladium auf Trägermaterial wie Kohle, Calcium- oder Strontiumcarbonat oder Platinmohr in einem inerten Lösungsmittel, wie z.B. Methanol, Äthanol, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dioxan, Essigester oder Gemische dieser Lösungsmittel.

Eine gegebenenfalls gewünschte Verseifung erfolgt gewöhnlich nach an sich bekannten Methoden, beispielsweise mit alkoholischer Kalilauge oder mit methanolischer Salzsäure.

Zur fakultativen Oxydation von Hydroxygruppen in 11-Stellung kann das D-Homo-steroid in einem geeigneten Lösungsmittel aufgenommen und mit Chromsäure in einem geeigneten Reaktionsmedium, wie Eisessig oder Schwefelsäure/Aceton oder Pyridin/Methylenchlorid oder mit Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex in Dimethylsulfoxid/Triäthylamin, behandelt werden.

In erhaltenen Verbindungen, die eine 3 $\beta$ -Hydroxygruppe aufweisen, kann man diese in die 3 $\alpha$ -Hydroxygruppe umwandeln.

So ist es möglich, das 3 $\alpha$ -Hydroxy-D-homo-5 $\alpha$ -pregnan-20-on über die Zwischenstufe des 3 $\beta$ -Mesyloxy-steroids, das mit Lithiumacetat in der Wärme und anschliessend mit Kalilauge behandelt wird, aus dem entsprechenden 3 $\beta$ -Hydroxy-D-homo-5 $\alpha$ -pregnan herzustellen.

Es wäre aber auch möglich, dass 3 $\beta$ -Hydroxy-D-homo-5 $\alpha$ -pregnan durch Chromsäureoxydation zum 3-Keto-D-homo-5 $\alpha$ -pregnan zu oxydieren, welches dann mit Raney-Nickel unter Druck in Gegenwart einer niederen Carbonsäure zum entsprechenden 3 $\alpha$ -Hydroxy-D-homo-5 $\alpha$ -pregnan hydriert werden kann.

Bevorzugt setzt man das 3 $\beta$ -Hydroxy-D-homo-5 $\alpha$ -pregnan mit Triphenylphosphon und Ameisensäure in Gegenwart von

Azodicarbonsäurediäthylester zum 3 $\alpha$ -Formyloxy-D-homo-5 $\alpha$ -pregnan um, und anschliessend kann dieses beispielsweise mit methanolischer Kalilauge zum 3 $\alpha$ -Hydroxy-D-homo-5 $\alpha$ -pregnan verseift werden.

#### Beispiel 1

Eine Lösung von 4,2 g 3 $\beta$ -Hydroxy-D-homo-pregna-5,17(17a)-dien-20-on in 500 ml Methanol wird in Gegenwart von 900 mg Palladium-Kohle (10%ig) hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme beendet ist. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingedampft. Nach Umkristallisation aus Methanol erhält man 3,1 g 3 $\beta$ -Hydroxy-D-homo-5 $\alpha$ -pregnan-20-on vom Schmelzpunkt 190–191°C.

#### Beispiel 2

11 g D-Homo-pregna-4,17(17a)-dien-3,20-dion werden in 300 ml Äthanol gelöst und nach Zugabe von 1,1 g 10%iger Palladiumkohle hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingedampft. Durch Chromatographie an Silicagel (Gardient: Methylenchlorid/Methylenchlorid-Essigester 8:2) erhält man 4,2 g D-Homo-5 $\beta$ -pregnan-3,20-dion (Schmelzpunkt 164–165°C nach Umkristallisation aus Methanol) und 2,7 g D-Homo-5 $\alpha$ -pregnan-3,20-dion (Schmelzpunkt 150,5–151°C nach Umkristallisation aus Aceton/Hexan).

30 g 3 $\beta$ -Hydroxy-D-homo-pregna-5,17(17a)-dien-20-on werden mit 875 ml Toluol und 250 ml Cyclohexanon zum Sieden erhitzt, ca. 200 ml abdestilliert und 13,75 g Aluminiumisopropylat gelöst in 125 ml Toluol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 45 Minuten unter leichtem Abdestillieren erhitzt, abgekühlt auf 20°C, mit 1n Salzsäure und Wasser gewaschen und im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisiert beim Versetzen mit Pentan. Die Pentanlösung wird abdekantiert und das so erhaltene Rohprodukt aus Aceton-Hexan umkristallisiert. Man erhält 20,5 g D-Homo-pregna-4,17(17a)-dien-3,20-dion vom Schmelzpunkt 169–171°C.

#### Beispiel 3

5 g 21-Acetoxy-3 $\beta$ -hydroxy-D-homo-5-pregnen-20-on [hergestellt z.B. nach R. M. Dodson et al. JACS 75, 5132 (1953)] werden in 500 ml Methanol nach Zugabe von 500 mg 10%iger Palladium-Kohle hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung bis zur beginnenden Kristallisation eingeeengt. Man erhält 4,6 g 21-Acetoxy-3 $\beta$ -hydroxy-D-homo-5 $\alpha$ -pregnan-20-on. F. 159–160°C.

#### Beispiel 4

1,9 g 21-Acetoxy-D-homo-4-pregnen-3,20-dion [hergestellt z.B. nach Dodson, JACS 75, 5132 (1953)] werden in 400 ml Dimethylformamid nach Zugabe von 190 mg 10%iger Palladium-Kohle hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Schichtchromatographie im System-Äther-Pentan 1:1 getrennt. Nach Umkristallisation aus Aceton-Hexan erhält man 523 mg 21-Acetoxy-D-homo-5 $\alpha$ -pregnan-3,20-dion vom Schmelzpunkt 168–169°C und 806 mg 21-Acetoxy-D-homo-5 $\beta$ -pregnan-3,20-dion vom Schmelzpunkt 127–128°C.

#### Beispiel 5

Ein 2 l-Erlenmeyerkolben, der 500 ml einer 30 Minuten bei 120°C im Autoklaven sterilisierten Nährlösung aus 1% Corn steep liquor, 1% Sojamehl und 0,005% Sojaöl, eingestellt auf pH 6,2, enthält, wird mit einer Lyophilkultur von *Curvularia lunata* beimpft und 72 Stunden bei 30°C auf einem Rotationsschüttler geschüttelt. Mit dieser Vorkultur wird dann ein 20 l-Fermenter aus rostfreiem Stahl, der mit 15 l eines bei 121°C und 1,1 atü sterilisierten Mediums aus 1% Corn steep liquor, 0,5% Stärke-zucker und 0,005% Sojaöl, eingestellt auf pH 6,2,

enthält, beimpft. Unter Zugabe von Silicon SH als Antischaummittel wird bei 29°C unter Belüftung (10 l/Min.) 0,7 atü Druck und Rühren (220 U/Min.) 24 Stunden angekeimt. 1 Liter der Kulturbrühe wird unter sterilen Bedingungen in 14 l eines wie oben sterilisierten Mediums aus 1% Corn steep liquor, 1,25% Sojamehl und 0,005% Sojaöl überführt und unter gleichen Bedingungen angezchtet. Nach 6 Stunden wird eine Lösung von 3 g 21-Acetoxy-D-homo-4-pregnen-3,20-dion in 150 ml Dimethylformamid zugegeben.

Der Ablauf der Umwandlung wird durch dünnschichtchromatographische Analyse der Methyl-isobutyl-eton extrahierten Fermenterproben verfolgt. Nach vollständiger Umwandlung (23 Stunden Kontaktzeit) wird der Fermenterinhalt zweimal mit je 10 l Methyl-isobutyl-eton ausgerührt und der Extrakt bei 50°C Badtemperatur im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Silicagel gereinigt und aus Aceton-Äther umkristallisiert. Man erhält 11 $\beta$ ,21-Dihydroxy-D-homo-4-pregnen-3,20-dion vom Schmelzpunkt 191–195°C.

5,6 g 11 $\beta$ ,21-Dihydroxy-D-homo-4-pregnen-3,20-dion werden mit 50 ml Dimethylformamid, 10 ml Acetanhydrid und 5,5 g Bleidiacetat versetzt und 1,5 Stunden bei 20°C gerührt. Dann giesst man in eiskalte Natriumchloridlösung ein, saugt das ausgefällte Produkt ab und nimmt in Methylenchlorid auf. Die Lösung wird mit Wasser gewaschen, im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Aceton-Hexan umkristallisiert. Man erhält 5,2 g 21-Acetoxy-11 $\beta$ -hydroxy-D-homo-4-pregnen-3,20-dion.

3,3 g 21-Acetoxy-11 $\beta$ -hydroxy-D-homo-4-pregnen-3,20-dion werden wie im Beispiel 4 beschrieben hydriert. Die Trennung der am Kohlenstoffatom C<sub>5</sub>-Epimeren erfolgt durch Schichtchromatographie im System Methylenchlorid/Essigester 9:1.

Nach Umkristallisation aus Aceton/Hexan erhält man 1,2 g 21-Acetoxy-11 $\beta$ -hydroxy-D-homo-5 $\alpha$ -pregnan-3,20-dion vom Schmelzpunkt 171–173°C und 925 mg 21-Acetoxy-11 $\beta$ -hydroxy-D-homo-5 $\beta$ -pregnan-3,20-dion vom Schmelzpunkt 136–138°C.

#### Beispiel 6

900 mg 21-Acetoxy-11 $\beta$ -hydroxy-D-homo-5 $\alpha$ -pregnan-3,20-dion werden in 15 ml Methylenchlorid gelöst, 60 ml einer Chromsäurelösung (hergestellt aus 6 g CrO<sub>3</sub>, 150 ml Methylenchlorid und 9,5 ml Pyridin) zugesetzt und 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend werden 3 ml Methanol zugegeben, mit Methylenchlorid verdünnt, über Silicagel filtriert, das Filtrat mit Wasser gewaschen und eingeeengt. Nach Umkristallisation aus Aceton/Hexan erhält man 755 mg 21-Acetoxy-D-homo-5 $\alpha$ -pregnan-3,11,20-trion vom Schmelzpunkt 187–188,5°C.

#### Beispiel 7

Ein 2 l-Erlenmeyerkolben, der 500 ml einer 30 Minuten bei 120°C im Autoklaven sterilisierten Nährlösung aus 1% Corn steep liquor, 1,25% Sojabohnenmehl und 0,005% Sojaöl, eingestellt auf pH 6,2, enthält, wird mit einer Lyophilkultur von *Aspergillus ochraceus* (ATCC 1008) beimpft und 72 Stunden bei 30°C auf einem Rotationsschüttler geschüttelt.

Mit dieser Vorkultur werden dann 10 2 l-Erlenmeyerkolben, gefüllt mit je 500 ml sterilisiertem Nährmedium aus 1% Corn steep liquor, 1,25% Sojabohnenmehl und 0,005% Sojaöl, beimpft. Nach 6 Stunden Schütteln auf einem Rotationsschüttler wird jeder Kolben unter sterilen Bedingungen mit 100 mg D-Homo-progesteron [hergestellt z.B. nach Dodson JACS 75, 5132, (1953)], gelöst in 5 ml Dimethylformamid, versetzt und weitere 48 Stunden auf dem Schüttler incubiert.

Danach werden die Inhalte aller Kolben vereinigt und mit

Methylisobutylketon erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden im Vakuum eingedampft, der ölige Rückstand durch Digerieren mit Essigester/Äther zur Kristallisation gebracht und schliesslich aus Essigester umkristallisiert. Man erhält 11 $\alpha$ -Hydroxy-D-homo-4-pregnen-3,20-dion vom Schmelzpunkt 196–197°C.  $R_F = 0,65$  im System Chloroform-Methanol 9+1.

Unter den oben beschriebenen Bedingungen werden 1 g D-Homo-Progesteron, verteilt auf 10 grosse Schüttelkolben, mit dem Mikroorganismen-Stamm *Curvularia lunata* (NRRL 2178) 30 Stunden fermentiert und wie zuvor angegeben aufgearbeitet. Das erhaltene 11 $\beta$ -Hydroxy-D-homo-4-pregnen-3,20-dion zeigt in der Dünnschichtchromatographie einen  $R_F = 0,71$  (Kieselgelplatten Fa. Merck, System Chloroform-Methanol 9+1).

11 $\alpha$ - bzw. 11 $\beta$ -Hydroxy-D-homo-4-pregnen-3,20-dion wird wie in Beispiel 6 beschrieben oxidiert und das so erhaltene D-Homo-4-pregnen-3,11,20-trion aus Aceton/Hexan umkristal-

lisiert. Schmelzpunkt 168–169,5°C.

30,5 g D-Homo-4-pregnen-3,11,20-trion werden in 1000 ml Dimethylformamid in Gegenwart von 3 g 10%iger Palladiumkohle hydriert. Nach Aufarbeitung und Chromatographie wie im Beispiel 2 beschrieben erhält man nach Umkristallisation aus Aceton/Hexan 12,3 g D-Homo-5 $\beta$ -pregnan-3,11,20-trion (Schmelzpunkt 146–147,5°C) und 14,1 g D-Homo-5 $\alpha$ -pregnan-3,11,20-trion (Schmelzpunkt 132–134°C).

#### Beispiel 8

10 5 g 3 $\beta$ ,16 $\alpha$ -Dihydroxy-D-homo-5-pregnen-20-on (hergestellt z.B. gemäss US-Patent 2 822 381) werden in 400 ml Äthanol gelöst, 1 g 10%ige Palladium-Kohle zugesetzt und mit Wasserstoff hydriert. Anschliessend wird der Katalysator 15 abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Man erhält so 3,92 g 3 $\beta$ ,16 $\alpha$ -Dihydroxy-D-homo-5 $\alpha$ -pregnan-20-on vom Schmelzpunkt 215–216°C.