

Steroidische Cardiotonica, II<sup>1)</sup>**Substitution des Butenolidringes von Herzglycosiden durch unverzweigte offenkettige  $\pi$ -Elektronensysteme**

Wolfgang Eberlein, Joachim Heider und Hans Machleidt \*

Forschungslaboratorien der Dr. Karl Thomae GmbH,  
D-7950 Biberach, Postfach 720

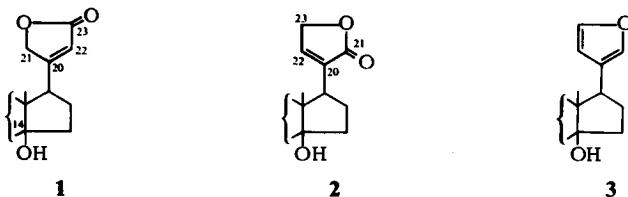
Eingegangen am 30. November 1973

Zur Klärung von Struktur-Wirkungsbeziehungen an Herzglycosiden wurde der  $17\beta$ -Cardenolidring durch verschiedene ungesättigte Gruppierungen (6, 7, 8 und 9) ausgetauscht.

**Steroidal Cardiotonics, II<sup>1)</sup>****Replacement of the Butenolide Ring of Cardiac Glycosides by Unbranched Open Chain  $\pi$ -Electron Systems**

In order to clarify structure-activity relationships in cardiac glycosides, the  $17\beta$ -cardenolide ring was replaced by different unsaturated side chains (6, 7, 8, and 9).

Die Chemie der Herzglycoside hat in den letzten Jahren durch die Synthese verschiedener cardenolid-analoger  $14\beta$ -Hydroxy-C/D-*cis*-steroidglycoside und -aglycone mit modifizierter cyclischer Seitenkette eine wesentliche Bereicherung erfahren<sup>2-5)</sup>.



Die biologische Untersuchung dieser neuartigen Glycoside erbrachte wichtige Informationen über die Bedeutung der Seitenkette als pharmakophores Strukturelement. Aus pharmakologischer Sicht sind insbesondere die von *Deghenghi*<sup>2)</sup> erstmals beschriebenen Isocardenolide 2 und  $17\beta$ -(3-Furyl)-steroidglycoside 3 von Interesse. Beide Verbindungstypen zeigen am spontanschlagenden, isolierten Meer-schweinchenvorhof eine den genuinen Cardenolidglycosiden (Standard: Digoxin) vom Typ 1 vergleichbare Erhöhung der Kontraktionskraft des Herzmuskels<sup>2,3)</sup>.

<sup>1)</sup> I. Mitteil.: W. Eberlein, J. Nickl, J. Heider, G. Dahms und H. Machleidt, Chem. Ber. 105, 3686 (1972).

<sup>2)</sup> R. Deghenghi, Chemistry of Natural Products 6, S. 153, Internat. Symp., Mexiko City 1969, Butterworths, London 1970.

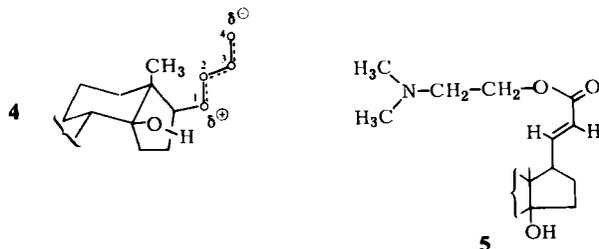
<sup>3)</sup> T. Minesita, H. Minato und T. Nagasaki, Ann. Rep. Shionogi Res. Lab. 18, 90 (1968).

<sup>4)</sup> B. G. Katzung, J. A. Munoz, D. Y. Shirachi, A. J. Trevor, H. H. Chang und M. E. Wolff, Experientia 26, 1189 (1970).

<sup>5)</sup> J. M. Ferland, Y. Lefebvre, R. Deghenghi, K. Wiesner, Tetrahedron Lett. 1966, 3617.

Dieser Befund macht wahrscheinlich, daß in der  $\pi$ -Orbital-Anordnung des  $17\beta$ -ständigen Ringsystems Variationen erlaubt sind.

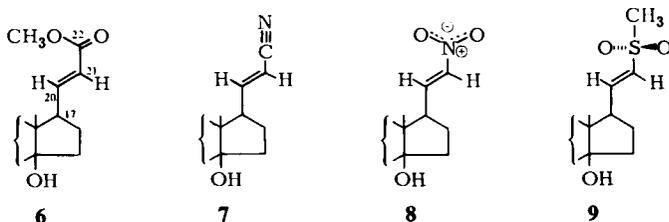
Nach unseren Vorstellungen ist als Mindestvoraussetzung für die Erhaltung der cardiotonen Wirkung ein konjugiertes 4-Zentren- $\pi$ -System mit einem negativen Ladungsschwerpunkt am freien Ende des Systems notwendig (4).



Es kann sich dabei um eine  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonyl- oder Nitrilgruppierung sowie allgemein um ein ungesättigtes lineares  $\pi$ -Elektronensystem handeln.

Die Möglichkeit der Substitution des Cardenolidrings in Herzglycosiden durch offenstrukturierte  $\alpha,\beta$ -ungesättigte  $\pi$ -Elektronensysteme wurde bereits von Repke et al.<sup>6)</sup> diskutiert. Einen ersten Hinweis für die Richtigkeit dieser Hypothese erbrachten Bowler und Mitarb.<sup>7)</sup> durch die Synthese cassain-analoger Herzglycoside 5 mit acyclischer Seitenkette, welche am Herzmuskel des Meerschweinchens eine herzglycosidartige Wirkung entfalten\*).

Zur Klärung der Bedeutung der Seitenkette auf die cardiotone und cardiotoxische Aktivität von Herzglycosiden wurden daher die in 6–9 angegebenen  $\pi$ -Elektronensysteme anstelle des Butenolidrings in die  $17\beta$ -Stellung von  $14\beta$ -Hydroxy-C/D-cis-steroid-glycosiden und -aglyconen eingeführt.



Obwohl die Doppelbindung der S=O-Gruppe durch eine  $p_{\pi}-d_{\pi}$ -Überlappung zustande kommt, wurden Verbindungen vom Typ 9 mit in die Synthese einbezogen, da die Sulfonylgruppe als bioisoster zur Carbonylfunktion vom Typ 6 angesehen werden kann<sup>8,9)</sup>.

\*) Inwieweit die endständige  $N(CH_3)_2$ -Gruppe für die biologische Wirkung mitverantwortlich ist, wurde von den Autoren in diesem Zusammenhang nicht geklärt.

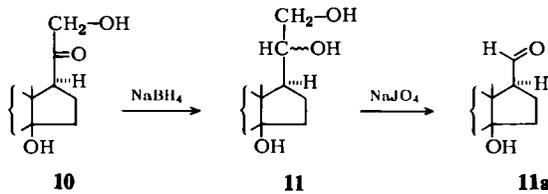
6) H. J. Portius und K. Repke, *Arzneim.-Forsch.* **14**, 1073 (1964).

7) J. Bowler und R. Clarkson, VI. Internat. Symp. on the Chemistry of Natural Products, Mexico City 1969.

8) V. B. Schatz, *Isosterism and Bio-isosterism as Guides to Structural Variations in A. Burger* (Herausgeber), *Medicinal Chemistry*, 2nd ed., Interscience, New York 1960.

9) A. Korolkovas, *Essentials of Molecular Pharmacology*, S. 57, Wiley-Interscience, New York 1970.

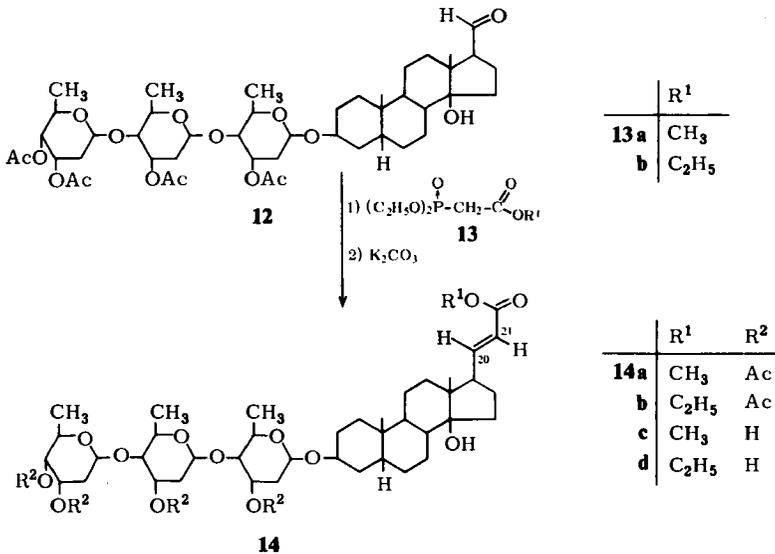
Als Ausgangsmaterial für den Aufbau von **6** bis **9** wurden entsprechende 17 $\beta$ -Formylsteroidoide verwendet, die nach *Bowler*<sup>7)</sup> ausgehend von 21-Hydroxy-20-oxosteroiden<sup>10,11)</sup> in zwei Reaktionsschritten leicht hergestellt werden können:



Das durch Reduktion von **10** mit  $\text{NaBH}_4$  in Methanol erhaltene Diastereomeren-Gemisch der Glycole **11** im Verhältnis 1:1 wird ohne weitere Reinigung durch Perodat-Spaltung zum gewünschten 17 $\beta$ -Aldehyd **11a** abgebaut.

### a) Glycosidische 17 $\beta$ -Acrylsäureester

Die digitalis-analogen 17 $\beta$ -Acrylsäure-glycoside **14**<sup>12)</sup> wurden durch PO-aktivierte Olefinierung des 17 $\beta$ -Aldehyds **12** mit 2-(Diäthoxyphosphoryl)essigsäure-alkylestern **13** erhalten.



Als Base wurde Kalium-*tert*-butylat verwendet. Die Reaktion verläuft bei Raumtemperatur und ergibt die besten Ausbeuten, wenn man Base und Phosphorylester in dreifachem Überschuß einsetzt.

<sup>10)</sup> *I. C. I. Limited*, Belg. Pat. 717554 (3. 7. 68) [C. A. **72**, 121 829 (1967)].

<sup>11)</sup> *K. Meyer* und *T. Reichstein*, *Helv. Chim. Acta* **30**, 1508 (1947).

<sup>12)</sup> Die beschriebenen Verbindungen sind Gegenstand der Patentanmeldung *Dr. Karl Thomae GmbH* (Erf. *W. Eberlein*, *J. Heider* und *W. Diederer*) D.O.S. 2052634, 27. 10. 1970 [C. A. **77**, 62 237f (1972)]. Nach Abschluß unserer eigenen Arbeiten auf diesem Gebiet wurde kürzlich über 17 $\beta$ -Acrylsäureester des Digitoxigenins berichtet, *J. S. Bontagy* und *R. E. Thomas*, *Aust. J. Chem.* **24**, 2723 (1971).

Die 3 $\beta$ -Tridigitoxosyloxy-acrylderivate **14c** und **d** wurden durch Verseifung der entsprechenden Glycosyltetraacetate **14a** und **b** mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in wäßrigem Methanol hergestellt.

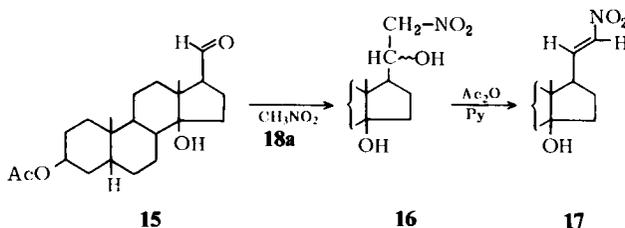
Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum erscheint das Vinylproton 21-H bei etwa  $\delta = 5.7$  ppm als Dublett. Mit der Kopplungskonstante  $J_{20,21} = 16$  Hz ist nur eine *transoide* Anordnung der ungesättigten Seitenkette vereinbar.

Eine Epimerisierung der Formylgruppe aus der 17 $\beta$ - in die thermodynamisch begünstigte 17 $\alpha$ -Stellung wurde unter den von uns gewählten Reaktionsbedingungen nicht beobachtet.

### b) 14 $\beta$ -Hydroxy-17 $\beta$ -nitrovinyl-steroide

Bedingt durch die hohe Reaktivität der Nitro-alkengruppierung gelang die Herstellung unsubstituierter Derivate vom Typ **17** nur an Aglyconen.

Ausgehend von 3 $\beta$ -Acetoxy-14 $\beta$ -hydroxy-17 $\beta$ -formyl-5 $\beta$ -androstan (**15**)<sup>11)</sup> wurde durch Kondensation mit Nitromethan (**18a**) in Gegenwart von Natriummethylat das Nitro-alkanol **16** erhalten.



Die Dehydratisierung von **16** unter Einführung der 20(21)-Doppelbindung erfolgte durch Behandlung mit Acetanhydrid/Pyridin. **17** wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt und spektroskopisch als 17 $\beta$ -(*trans*-2-Nitrovinyl)-5 $\beta$ -androstan charakterisiert. Die Kopplungskonstante  $J_{20,21} = 14$  Hz beweist die *transoide* Anordnung der Vinylprotonen 20-/21-H<sup>13)</sup>.

Um Glycoside des Aglycons **17** zu erhalten, haben wir die Stabilität der Nitroalkengruppierung durch Einführung einer Methylgruppe an C-21 erhöht.

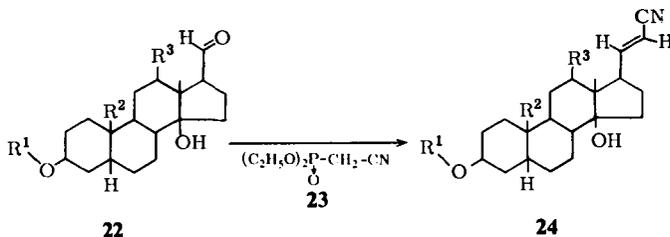
Das gewünschte 17 $\beta$ -(2-Methyl-2-nitrovinyl)glycosid **21** wurde über den folgenden Reaktionsweg hergestellt:

Durch Kondensation von **12** mit Nitroäthan (**18b**) in Gegenwart von NaOCH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH entsteht das 17 $\beta$ -(2-Nitro-1-hydroxypropyl)glycosid **19**, welches im DC deutlich differenzierbar in zwei diastereomeren Formen vorliegt. Dieses Gemisch wurde ohne weitere Reinigung durch selektive Formylierung der freien Hydroxylgruppen im Zuckeranteil mit HCO<sub>2</sub>H/Ac<sub>2</sub>O bei -20°C zum Tetraformiat **20** umgesetzt. Die Einführung der 20(21)-Doppelbindung zu **21a** erfolgte durch Behandlung mit Acetanhydrid in Gegenwart der hypernucleophilen Base<sup>14)</sup> 4-Dimethylaminopyridin. Die Überführung von Nitroalkanolen in Nitro-1-alkene geschieht üblicherweise durch

<sup>13)</sup> H. Brügel, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. **64**, 1121 (1960).

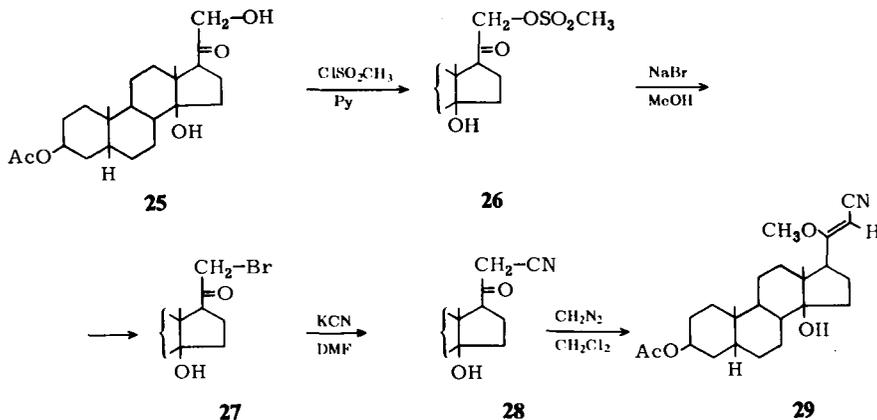
<sup>14)</sup> W. Steglich und G. Höfele, Angew. Chem. **81**, 1001 (1969); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **8**, 981 (1969).





	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>22 a</b>	3', 3'', 3''', 4''''-Tetra- <i>o</i> -acetyltridigitoxosyl-	CH <sub>3</sub>	OAc	<b>24 a</b>	3', 3'', 3''', 4''''-Tetra- <i>o</i> -acetyltridigitoxosyl-	CH <sub>3</sub>	OAc
<b>b</b>	4' - <i>o</i> -Acetyl-cymarosyl-	CH <sub>2</sub> OAc	H	<b>b</b>	Tridigitoxosyl-	CH <sub>3</sub>	OH
				<b>c</b>	4' - <i>o</i> -Acetyl-cymarosyl-	CH <sub>2</sub> OAc	H
				<b>d</b>	Cymarosyl-	CH <sub>2</sub> OH	H

**27.** Als nächster Schritt erfolgte die Einführung der Nitrilgruppe durch Umsetzung von **27** mit KCN in Dimethylformamid. Abschließend wurde **28** durch Behandlung mit CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> in Methylchlorid in das gewünschte 3-Methoxyacrylnitril **29** übergeführt.



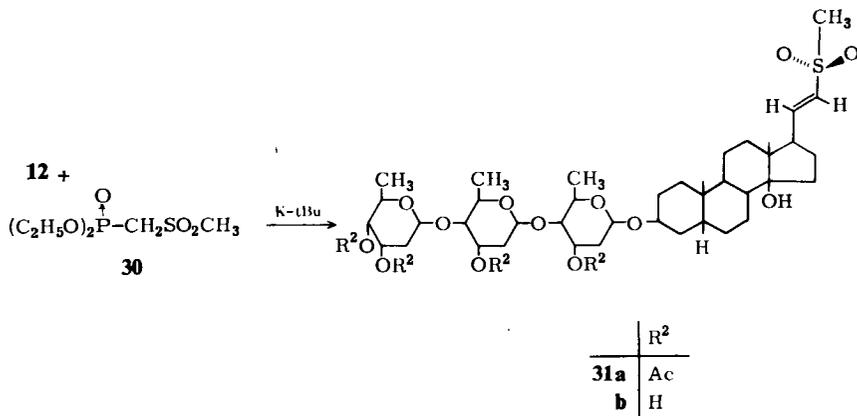
#### d) 17β-(2-Methylsulfonylvinyl)glycoside

Die von Digitoxin abgeleiteten 17β-(Methylsulfonylvinyl)glycoside **31** wurden ausgehend von **12** durch PO-aktivierte Olefinierung mit dem entsprechenden Phosphonester **30** gewonnen.

**30** wurde durch Oxidation von (Methylthiomethyl)phosphonsäure-diäthylester<sup>17)</sup> mit *m*-Chlorperbenzoesäure in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei 0°C hergestellt.

Die *trans*-olefinische Anordnung der Seitenkette in **31b** ist durch die Kopplungskonstante  $J_{20,21} = 15.5$  Hz im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bewiesen.

<sup>17)</sup> N. Kreutzkamp und J. Pluhatsch, Arch. Pharm. (Weinheim) **292**, 159 (1959).



Die steroidischen Acrylsäureester und -nitrile wirken im Tierexperiment typisch herzoglycosidartig: Positiv inotrope Wirkung am isolierten Meerschweinchenvorhof und am Herzen von Hund und Katze, Hemmung der Kaliumaufnahme an menschlichen Erythrocyten, EKG-Veränderungen und Herzstillstand bei Überdosierung. Die Wirkungsstärke der Verbindungen liegt in der Größenordnung von Ouabain.

In der Reihe der Nitro-alkene zeigte lediglich das Aglycon **17** eine abgeschwächte positiv inotrope Wirkung. Alle übrigen Nitroderivate sowie das Sulfon-glycosid **31b** zeigten keine pharmakologischen Effekte am Herzmuskel des Meerschweinchen<sup>18)</sup>. Dieser Verlust an biologischer Aktivität dürfte durch sterische Effekte verursacht sein<sup>19)</sup>.

## Experimenteller Teil

Mitbearbeitet von *H. Anzinger, H. Fischbach* und *P. Foldenauer*.

Schmelzpunkte: Apparat nach Tottoli (unkorrigiert). — IR-Spektren: in KBr oder Methylchlorid mit dem Gerät Perkin-Elmer 237. — UV-Spektren: in Äthanol mit einem Perkin-Elmer 137 UV. — NMR-Spektren: in Deuteriochloroform und Dimethylsulfoxid im Varian 60 mit Tetramethylsilan als internem Standard. — Zur Dünnschichtchromatographie (DC) wurden Kieselgel PF<sub>254</sub> + 366 (Merck), zur Säulenchromatographie Kieselgel (0.2–0.5 mm Merck) verwendet.

*14β-Hydroxy-3β-tridigitoxosyloxy-5β-androstan-17β-acrylsäure-methylester (14c)*: In eine Lösung von 1.6 g (7.5 mmol) 2-(Diäthoxyphosphoryl)essigsäure-methylester (**13a**) in 30 ml absol. Dimethylglycol trägt man bei 0°C portionsweise 840 mg (7.5 mmol) Kalium-*tert*-butylat ein, rührt die Suspension etwa 15 min, fügt dazu dann tropfenweise 3.0 g (3.4 mmol) **12**<sup>10)</sup> in 50 ml Dimethylglycol und rührt weitere 5 Std. bei Raumtemp. Zur Aufarbeitung verdünnt man mit gesätt. wäbr. Kochsalzlösung und extrahiert mehrmals mit Essigester. Die vereinigten organischen Auszüge werden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen i. Vak. erhält man 2.5 g **14a** als Rohprodukt. Ohne weitere

<sup>18)</sup> Den Herren Dr. *W. Diederer* (Fa. Dr. Karl Thomae) und Prof. *W. Kobinger* (Arzneimittelforschung GmbH, Wien) danken wir bestens für die Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen.

<sup>19)</sup> Zusammenfassende Ergebnisse über Struktur-Wirkungsbeziehungen in den vorliegenden Verbindungsreihen werden an anderer Stelle publiziert.

Reinigung werden davon 2.0 g (2.1 mmol) in 200 ml Methanol gelöst, mit 1.5 g  $K_2CO_3 \cdot 2H_2O$  (8.6 mmol) in 8 ml Wasser versetzt und über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Man verdünnt mit 400 ml gesätt. Kochsalzlösung und extrahiert mit Essigester. Die organischen Auszüge werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und nach Einengen i. Vak. an Kieselgel (Benzol/Essigester 1:1 bis 1:3) chromatographiert, Ausb. 900 mg (55%), Schmp. 242 bis 245°C

NMR ( $CDCl_3/CD_3OD$ ):  $\delta = 7.25$  ppm (q, 20-H,  $J_{20,21} = 16$  Hz), 5.65 (d, 21-H,  $J_{20,21} = 16$  Hz).

$C_{41}H_{66}O_{13}$  (767.0) Ber. C 64.21 H 8.67 Gef. C 63.60 H 8.56

**14 $\beta$ -Hydroxy-3 $\beta$ -tridigitoxosyloxy-5 $\beta$ -androstan-17 $\beta$ -acrylsäure-äthylester (14d)**: Wie oben erhält man aus 3.0 g (3.4 mmol) **12** und 1.7 g (7.5 mmol) 2-(Diäthoxyphosphoryl)essigsäure-äthylester (**13b**) in Gegenwart von 840 mg (7.5 mmol) Kalium-*tert*-butylat 3.1 g **14b** als Rohprodukt. Die Verseifung von 3.0 g Tetraacetat mit 2.2 g  $K_2CO_3 \cdot 2H_2O$  (12.6 mmol) in 250 ml wäBr. Methanol ergibt 920 mg (37%) **14d**. Nach Reinigung an Kieselgel (Chloroform/Essigester 4:1 bis 2:1) Schmp. 251–253°C.

NMR ( $CDCl_3/CD_3OD$ ):  $\delta = 7.25$  ppm (q, 20-H,  $J_{20,21} = 16$  Hz), 5.65 (d, 21-H,  $J_{20,21} = 16$  Hz).

$C_{42}H_{68}O_{13}$  (781.0) Ber. C 64.5 H 8.8 Gef. 64.25 H 8.56

**3 $\beta$ -Acetoxy-14 $\beta$ ,20-dihydroxy-21-nitro-5 $\beta$ -pregnan (16)**: Zur Lösung von 1.25 g (3.4 mmol) **15**<sup>11)</sup> und 2.4 g (39.3 mmol) Nitromethan in 25 ml Methanol werden 10 ml einer 4 M Natriummethylat-Lösung getropft. Nach 2stdg. Rühren bei Raumtemp. wird mit Wasser verdünnt, danach mit 2 N  $H_2SO_4$  neutralisiert, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und nach Trocknen i. Vak. durch Chromatographie an Kieselgel (Benzol/Essigester 19:1 bis 9:1) gereinigt. Ausb. 800 mg (54%). IR (KBr): 1380, 1550  $cm^{-1}$  ( $NO_2$ ).

**3 $\beta$ -Acetoxy-14 $\beta$ -hydroxy-21-nitro-5 $\beta$ -pregn-20-en (17)**: 700 mg (1.6 mmol) **16** beläßt man in 10 ml Acetanhydrid/Pyridin (1:1) über Nacht bei Raumtemp., fügt 50 ml Wasser zu und extrahiert mehrmals mit Essigester. Die vereinigten Auszüge werden mit Wasser gewaschen und i. Vak. zur Trockne eingengt. Chromatographie an Kieselgel (Benzol/Essigester 19:1 bis 4:1) liefert 141 mg (21%) **17** vom Schmp. 215°C (Zers.).

IR (KBr): 1350, 1515  $cm^{-1}$  ( $NO_2$ ). — NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.6$  ppm (q, 20-H,  $J_{20,21} = 14$  Hz), 6.8 (d, 21-H,  $J_{20,21} = 14$  Hz).

**3 $\beta$ -Tridigitoxosyloxy-14 $\beta$ ,20-dihydroxy-21-methyl-21-nitro-5 $\beta$ -pregnan (19)**: Zur Lösung von 4.0 g (4.55 mmol) **12** und 3.7 g (50 mmol) Nitroäthan in 70 ml Methanol werden unter Rühren 12.5 ml einer 4 M Natriummethylat-Lösung getropft. Nach 3stdg. Rühren bei Raumtemp. wird bis zur sauren Reaktion mit 0.2 N  $H_2SO_4$  verdünnt und danach mehrmals mit Essigester extrahiert. Man wäscht die Auszüge mit Wasser, trocknet über  $Na_2SO_4$ , engt i. Vak. zur Trockne ein und erhält 3.0 g (81.5%) **19** als Diastereomerenmisch. Die Substanz wird als Rohprodukt weiter eingesetzt.  $R_F$  0.4 Doppelfleck (Essigester/Äthanol 95:5). — IR (KBr): 1380, 1550  $cm^{-1}$  ( $NO_2$ -Gruppe).

**14 $\beta$ ,20-Dihydroxy-21-methyl-21-nitro-3 $\beta$ -(3',3'',3''',4'''-tetra-O-formyltridigitoxosyloxy)-5 $\beta$ -pregnan (20)**: In eine Lösung von 3.0 g (3.7 mmol) **19** in 50 ml Pyridin trägt man unter Rühren bei  $-20^\circ C$  eine Mischung von 30 ml Ameisensäure und 15 ml Acetanhydrid ein. Nach Stehenlassen über Nacht bei  $-20^\circ C$  wird auf Eiswasser gegeben; das ausgefallte Produkt filtriert man ab, löst es in Chloroform und trocknet über  $Na_2SO_4$ . Nach Abziehen des Lösungsmittels erhält man 3.1 g (97%) **20**, das ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt wird.  $R_F$  0.5 (Benzol/Essigester 1:1).

**14 $\beta$ -Hydroxy-21-methyl-21-nitro-3 $\beta$ -(3',3'',3''',4'''-tetra-*O*-formyltridigitoxosyloxy)-5 $\beta$ -pregn-20-en (21a):** In eine Lösung von 10 ml Acetanhydrid, 10 ml Triäthylamin und 100 mg 4-Dimethylaminopyridin<sup>14)</sup> werden 3.0 g (3.5 mol) rohes **20** eingetragen. Es wird über Nacht bei Raumtemp. belassen, danach mit Wasser verdünnt und mit Chloroform mehrmals extrahiert. Die vereinigten CHCl<sub>3</sub>-Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Einengen i. Vak. liefert ein amorphes braunes Produkt, *R<sub>F</sub>* 0.5 (Benzol/Essigester 1:1), das direkt weiterverarbeitet wird.

**14 $\beta$ -Hydroxy-21-methyl-21-nitro-3 $\beta$ -tridigitoxosyloxy-5 $\beta$ -pregn-20-en (21b):** Die Verseifung von 3 g (3.4 mmol) **21a** mit 2.5 g KHCO<sub>3</sub> in 20 ml Wasser und 150 ml Methanol ergibt 2.3 g **21b** als Rohprodukt. Chromatographie an akt. Kieselgel (0.2–0.5 mm, Essigester/Benzol 1:1 bis 6:1) liefert 300 mg (12%) vom Schmp. 190–193°C. — IR (KBr): 1610 cm<sup>-1</sup> (olefin. C=C), 1520, 1330 (NO<sub>2</sub>).

C<sub>40</sub>H<sub>66</sub>NO<sub>13</sub> (769.0) Ber. C 62.62 H 8.65 N 1.82 Gef. C 62.50 H 8.49 N 1.73

**12 $\beta$ ,14 $\beta$ -Dihydroxy-3 $\beta$ -tridigitoxosyloxy-5 $\beta$ -androstan-17 $\beta$ -acrylnitril (24b):** Zu 1.1 g (6.4 mmol) 2-(Diäthoxyphosphoryl)acetonitril (**23**) in 10 ml Dimethylglycol gibt man unter Eiskühlung portionsweise 0.72 g (6.4 mmol) Kalium-*tert*-butylat, rührt etwa 15 min, fügt dann tropfenweise 3.0 g (3.2 mmol) **22a**<sup>10)</sup> in 50 ml Dimethylglycol hinzu und läßt einige h bei Raumtemp. stehen. Der Verlauf wird im DC verfolgt. Zur Aufarbeitung verdünnt man mit Wasser und extrahiert mehrmals mit Wasser. Die vereinigten Auszüge werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeengt. Man erhält 3.5 g **24a** als Rohprodukt. 2.8 g (2.9 mmol) davon werden mit 2.4 g (13.8 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>·2 H<sub>2</sub>O in 250 ml Methanol und 10 ml Wasser verseift. Nach der Aufarbeitung wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Kristallisation aus Chloroform/Hexan ergibt 730 mg (33%) **4b** vom Schmp. 185–186°C.

IR (KBr): 2210 (CN), 1625 cm<sup>-1</sup> (olefin. C=C). — NMR (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 7.0 ppm (q, 20-H, *J*<sub>20,21</sub> = 16 Hz), 5.3 (d, 21-H, *J*<sub>20,21</sub> = 16 Hz).

C<sub>40</sub>H<sub>63</sub>NO<sub>12</sub> (749.9) Ber. C 64.06 H 8.47 N 1.87 Gef. C 64.30 H 8.31 N 1.81

**3 $\beta$ -D-Cymarosyloxy-14 $\beta$ ,19-dihydroxy-5 $\beta$ -androstan-17 $\beta$ -acrylnitril (24d):** Wie bei **24b** werden aus 6.2 g (10.8 mmol) **22b**<sup>10)</sup> und 3.8 g (22.1 mmol) **23** in Gegenwart von 2.4 g (21.7 mmol) Kalium-*tert*-butylat 6.1 g (95%) rohes Diacetat **24c** erhalten. Dieses verseift man mit 6.6 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>·2 H<sub>2</sub>O in 80 ml Methanol und 20 ml Wasser. Nach 2 h bei Raumtemp. wird mit 1 Liter gesätt. NaCl-Lösung verdünnt und 5 mal mit Essigester extrahiert. Nach Auswaschen der Auszüge mit wäbr. NaCl-Lösung wird die wäbr. Phase erneut mit Essigester ausgeschüttelt. Man vereinigt die Extrakte und engt nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i. Vak. zur Trockne ein. Ausb. 6.1 g Rohprodukt. 3.0 g davon werden über Kieselgel (300 g, Chloroform/Aceton 6:4 bis 5:5) gereinigt. Man erhält 0.83 g **24d** als farblose Kristalle vom Schmp. 118–125°C, *R<sub>F</sub>* 0.2 (Essigester/Äthanol 9:1).

IR (KBr): 2210 (CN), 1620 cm<sup>-1</sup> (olefin. C=C). — NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.0 ppm (q, 20-H, *J*<sub>20,21</sub> = 16 Hz), 5.1 (d, 21-H, *J*<sub>20,21</sub> = 16 Hz).

C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>7</sub> (519.7) Ber. C 67.03 H 8.73 N 2.70 Gef. C 67.20 H 8.75 N 2.61

**3 $\beta$ -Acetoxy-14 $\beta$ -hydroxy-21-mesyloxy-5 $\beta$ -pregnan-20-on (26):** Aus 5.0 g (12.7 mmol) **25**<sup>16)</sup> in 100 ml Pyridin und 4.7 g Methansulfochlorid bei 0°C erhält man 5.8 g (97%) **26** als Rohprodukt, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wird. *R<sub>F</sub>* 0.60 (Essigester/Benzol 4:1).

**3 $\beta$ -Acetoxy-21-brom-14 $\beta$ -hydroxy-5 $\beta$ -pregnan-20-on (27):** Zu 5.6 g (11.9 mmol) **26** in Methanol fügt man 6 g NaBr, läßt 3 Tage bei Raumtemp. stehen, gibt dann Wasser zu und

extrahiert mit Essigester. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird der Auszug i. Vak. zur Trockne eingengt und der Rückstand über eine Kieselgel-Säule (Benzol/Essigester 15:1 bis 10:1) gereinigt. Ausb. 1.7 g (31%),  $R_F$  0.65 (Essigester/Benzol 4:1).

**$3\beta$ -Acetoxy- $14\beta$ -hydroxy- $20$ -oxo- $5\beta$ -pregnan- $21$ -carbonitril (28):** 1.0 g (2.2 mmol) **27** und 500 mg KCN werden in 50 ml DMF 4 h bei Raumtemp. gerührt. Dann zieht man i. Vak. das Lösungsmittel ab, nimmt den Rückstand in Methylenchlorid auf, wäscht mit Wasser, trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und engt i. Vak. zur Trockne ein. Aus Methylenchlorid/Petroläther 500 mg (57%), Schmp. 188–190°C. — IR (KBr): 2220 (CN),  $1650\text{ cm}^{-1}$  (Keton-C=O).

**$3$ -( $3\beta$ -Acetoxy- $14\beta$ -hydroxy- $5\beta$ -androstan- $17\beta$ -yl)- $3$ -methoxyacrylnitril (29):** Zu 400 mg (1.0 mmol) **28** in 30 ml Methylenchlorid werden unter Rühren 20 ml einer Diazomethanlösung (Methylenchlorid/Äther 1:1) getropft. Nach 30 min zerstört man das überschüss. Diazomethan durch 2 N Essigsäure, verdünnt mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und wäscht nacheinander mit 5proz.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Wasser aus. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird i. Vak. zur Trockne eingengt. Aus Äther 320 mg (77%), Schmp. 195–197°C. — IR (KBr): 2200 (CN),  $1625\text{ cm}^{-1}$  (olefin. C=C).

$\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_4$  (415.6) Ber. C 72.26 H 8.97 N 3.37 Gef. C 72.80 H 8.79 N 3.32

**$14\beta$ -Hydroxy- $21$ -mesyl- $3\beta$ -tridigitoxosyloxy- $5\beta$ -pregn- $20$ -en (31b):** Herstellung analog **24b** durch PO-aktivierte Olefinierung von **3** (3.4 mmol) **12** mit 1.6 g (7.5 mmol) (Methylsulfonylmethyl)phosphonsäure-diäthylester (**30**) in Gegenwart von 840 mg (7.5 mmol) Kalium-*tert*-butylat. Man erhält 3.1 g (95%) Rohprodukt **31a**. 2.5 g (2.6 mmol) davon werden ohne Reinigung direkt mit 3.5 g  $\text{K}_2\text{CO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  in 250 ml wäbr. Methanol verseift. Nach der Aufarbeitung erfolgt Reinigung an Kieselgel (Chloroform/Essigester 3:1).  $R_F$  0.35 (Essigsäure/Äthanol 95:5). Ausb. 540 mg (26%) **31b** vom Schmp. 208–210°C. — IR (KBr): 1630 (C=C), 1130,  $1315\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ). — NMR:  $\delta = 7.28$  ppm (q, 20-H,  $J_{20,21} = 15.5$  Hz), 6.3 (d, 21-H,  $J_{20,21} = 15.5$  Hz).

$\text{C}_{40}\text{H}_{66}\text{O}_{13}$  (787.0) Ber. C 61.05 H 8.45 S 4.07 Gef. C 60.75 H 8.57 S 4.21

(Methylsulfonylmethyl)phosphonsäure-diäthylester (**30**): Zur Lösung von 10 g (50.5 mmol) (Methylthiomethyl)phosphonsäure-diäthylester<sup>17)</sup> in 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  werden bei 0°C unter Rühren langsam 20 g (101 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure in 350 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  getropft. Anschließend rührt man etwa 10 min weiter, bis sich die *m*-Chlorbenzoesäure als kristalliner Niederschlag abgeschieden hat. Man saugt ab und wäscht das Filtrat nacheinander mit 5proz.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung sowie mit gesätt. NaCl-Lösung. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird i. Vak. zur Trockne eingengt. Aus Essigester 3.2 g (28%), Schmp. 90–93°C.

IR (KBr): 1150,  $1325\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ). — NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.21$  ppm (s,  $\text{CH}_3\text{SO}_2$ ),  $\int 3.7$  (d,  $\text{CH}_2\text{P}$ ,  $J_{\text{P,H}} = 17$  Hz).

[461/73]