

## Zur Synthese von 20-Ketopregnan-21-säureestern aus 17-Ketosteroiden

Gregor Haffer\*, Ulrich Eder, Günter Neef, Gerhard Sauer und  
Rudolf Wiechert

Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin/Bergkamen,  
Müllerstr. 170–178, D-1000 Berlin 65

Eingegangen am 25. Juli 1977

---

Eine Methode, aus 17-Ketosteroiden in drei Reaktionsschritten die 20-Ketopregnan-21-säureester-Seitenkette aufzubauen, wird beschrieben.

### Synthesis of 20-Ketopregnan-21-oic Acid Esters from 17-Ketosteroids

A method is described whereby the 20-ketopregnan-21-oic acid ester side chain is prepared in three steps starting from the corresponding 17-ketosteroids.

---

Über die antiinflammatorische Wirkung der durch Oxidation von 21-Hydroxy-20-ketosteroiden dargestellten 20-Ketopregnan-21-säureester ist von *Laurent, Gerhards* und *Wiechert*<sup>1a, b)</sup> berichtet worden.

Eine Möglichkeit, diese Seitenkette in drei Reaktionsschritten, ausgehend von 17-Ketosteroiden aufzubauen, wird hier beschrieben.

Die  $\alpha$ -Cyanacrylester **2** sind durch Knoevenagel-Cope-Kondensation von 17-Ketosteroiden mit Cyanessigsäureestern in guten Ausbeuten zugänglich<sup>2, 3a)</sup>. Die Kondensation führt praktisch zu einer diastereomeren Form, deren sichere Zuordnung aus den NMR-Daten nicht möglich ist<sup>3b)</sup>. Als Katalysatoren für die Knoevenagel-Reaktion haben sich neben Kaliumfluorid<sup>4a)</sup> (bei **1c**) insbesondere  $\beta$ -Alanin/Eisessig<sup>4b)</sup> (bei **1a**, **1b**, **1d**) bewährt.

Während bei dem  $\Delta^{1,4}$ -3,17-Diketosteroid **1d** noch bevorzugt das 17-Keton reagiert – längere Reaktionszeiten und größere Cyanessigsäureesterüberschüsse führen zu Bis-kondensationsprodukten –, wird bei  $\Delta^4$ -3,17-Diketosteroiden zuerst das 3-Keton angegriffen. Zum Beispiel kondensiert 4-Androsten-3,17-dion mit Cyanessigsäure-ethylester

---

1) 1a) *H. Laurent, E. Gerhards* und *R. Wiechert*, *Angew. Chem.* **87**, 70 (1975); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **14**, 65 (1975). – 1b) *H. Laurent, E. Gerhards* und *R. Wiechert*, *J. Steroid Biochem.* **6**, 185 (1975).

2) *D. K. Patel, V. Petrow, R. Royer* und *I. A. Stuart-Webb*, *J. Chem. Soc.* **1952**, 161.

3) 3a) *Roussel-Uclaf* (Erf. *D. Bertin* und *L. Nedelec*) US-Pat. 3079385 (26.2.1963) [*Chem. Abstr.* **59**, 2913h (1963)]. – 3b) *Bertin* und *Nedelec* erhielten durch Kondensation von 3 $\alpha$ -Acetoxy-5 $\beta$ -androstan-11,17-dion mit Cyanessigsäure-ethylester als Hauptprodukt die *E*-Form, deren Zuordnung über die mögliche Interaktion der 11-Ketogruppe mit der Nitrilgruppe im CD-Spektrum erfolgte (*Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 1555; **1963**, 409). Für den analogen Methyl-ester von **2a** wurde durch Folgereaktionen die *E*-Form wahrscheinlich gemacht (*K. Annen*, Schering AG, Chem. Ber., in Vorbereitung).

4) 4a) *L. Rand, J. V. Swisher* und *C. J. Cronin*, *J. Org. Chem.* **27**, 3505 (1962). – 4b) *F. S. Prout*, ebenda **18**, 928 (1953).

selektiv zu (*E*)-3-(Cyan-ethoxycarbonyl-methylen)-4-androsten-17-on [Schmp. 165 °C (aus Ethanol),  $[\alpha]_D^{25} = +299^\circ$  ( $c = 1$  in Chloroform)]. Als guter Schutz der 3-Keto- $\Delta^4$ -Gruppe erweist sich das Acetal (**1c**).

Tab.: Darstellung steroidaler  $\alpha$ -Ketocarbonsäureester

	Verb.	%Ausb.	R
	<b>2a</b> <b>3a</b> <b>4a</b>	84 98 74	$C_2H_5$
	<b>2b</b> <b>3b</b> <b>4b</b>	90 <sup>2)</sup> 92 68	$C_2H_5$
	<b>2c</b> <b>3c</b> <b>4c</b>	88 91 62 <sup>3)</sup>	$C_2H_5$
	<b>2d</b> <b>3d</b> <b>4d</b>	57 71 76	$CH_3$

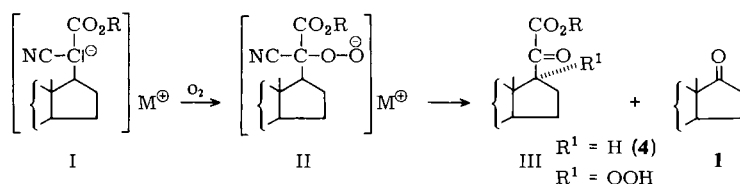
a) Ausb. bezieht sich auf 3,20-Dioxo-4-pregnen-21-säure-ethylester (s. exp. Teil **4c**).

Die erhaltenen  $\alpha$ -Cyanacrylester **2** lassen sich entweder durch katalytische Hydrierung<sup>3a)</sup> oder durch Natriumborhydrid-Reduktion<sup>5)</sup> in die entsprechenden gesättigten  $\alpha$ -Cyan-carbonsäureester **3** als 20-*R,S*-Epimerengemische überführen. Da die Stereochemie an C-20 für die Autoxidation zu **4** ohne Bedeutung ist, sind die *R,S*-Verhältnisse der Rohprodukte **3a–d** nicht bestimmt worden. Die Gemische sind zum Teil vor der weiteren Umsetzung zu **4** kristallisiert worden. Die *R,S*-Zuordnung dieser Kristallisate folgt aus der Lage und insbesondere der Kopplungskonstanten des Protons an C-20 im NMR. Bei der *R*-Form ist die Signallage dieses Protons gegenüber der *S*-Form zu höherem Feld verschoben, und die Kopplungskonstante des Dubletts liegt z. B. bei **3a** bei 11 Hz gegenüber 7.5 Hz bei der *S*-Form. Dieser Befund steht im Einklang mit den 20-H-NMR-Daten

<sup>5)</sup> J. A. Marshall und R. D. Carroll, J. Org. Chem. **30**, 2748 (1965); T. Kametani, M. Kajiwara und K. Fukumoto, Chem. Ind. (London) **1973**, 1165.

entsprechender epimerer 20-Hydroxypregnan-21-säureester. Bei diesen Verbindungen sind die Unterschiede der Kopplungskonstanten (*S*-Form 9 Hz bzw. *R*-Form 3.5 Hz) noch ausgeprägter<sup>1b)</sup>.

Für die autoxidative Überführung von **3** → **4** wird folgender Reaktionsverlauf angenommen.



Die von *Rabjohn* und *Harbert* für  $\beta$ -trisubstituierte  $\alpha$ -Cyanocarbonsäureester angegebenen Bedingungen der Autoxidation<sup>6)</sup> ( $M =$  Kalium, Sauerstoff, Dimethylformamid) lassen sich praktisch nicht auf die  $\beta$ -disubstituierten (20*R,S*)-20-Cyanpregnan-21-säureester übertragen. Man erhält die gewünschten 20-Oxopregnan-21-säure-Derivate **4** (Typ III,  $R^1 = H$ ) nur in schlechten Ausbeuten, da das sich zum Teil bildende Enolat von **4** eine Funktionalisierung zum Hydroperoxid (Typ III,  $R^1 = OOH$ ) zuläßt, die wiederum die beobachtete Seitenkettenabspaltung zum 17-Keton **1** erklärt. Die thermische Seitenkettenabspaltung von 17 $\alpha$ -Hydroperoxy-20-ketopregnanen mit Basen wie Kalium-*tert*-butylat wird sogar als präparatives Verfahren beschrieben<sup>7)</sup>. Die Deprotonierung des  $\alpha$ -Ketoesters **4** erfolgt unter den Reaktionsbedingungen von *Rabjohn* und *Harbert* entweder durch das sich bildende Kaliumcyanat bzw. Kaliumcyanid<sup>6)</sup> oder durch Umprotonierung mit dem Anion I.

Neben den zur Deprotonierung von **1** untersuchten Basen wie Lithiumhydrid, Thallium(I)-ethylat wäre besonders das noch mehr homöopolare Kupfer(I)-*tert*-butylat<sup>8)</sup> geeignet. Da aber hier die Handhabung wegen der Unbeständigkeit schwierig ist, wird das Anion I mit Lithiumhydrid unter Luftausschluß erzeugt und anschließend mit wasserfreien Kupfer(I)-Salzen versetzt. Es kommen hauptsächlich Kupfer(I)-chlorid, -bromid und -iodid in Frage. Nach der Luftoxidation ist eine reduktive Aufarbeitung nicht erforderlich, da das sich aus I bildende Hydroperoxid II in den  $\alpha$ -Ketocarbonsäureester III ( $R^1 = H$ ) zerfällt. Die Verbindung **4b** wird in wasserfreiem Ethanol mit einer Spur Natriumethylat zu 3 $\beta$ -Hydroxy-20-oxo-5-pregnen-21-säure-ethylester [Schmp. 84°C (aus Diisopropylether),  $[\alpha]_D^{25} = +28^\circ$  ( $c = 0.5$  in Chloroform)] bei Raumtemperatur verseift, mit Jones-Lösung bei 0°C titriert und mit Kalium-*tert*-butylat in Ethanol zu 3,20-Dioxo-4-pregnen-21-säure-ethylester<sup>9)</sup> isomerisiert, während **4c** ohne Reinigung durch Ketalspaltung in Aceton in dieselbe Verbindung übergeführt wird.

Den Herren Drs. *G. Cleve* und *D. Rosenberg* danken wir für die Interpretation der spektrometrischen Daten, Fräulein *G. Werner* sei für die geschickte präparative Arbeit gedankt. Die Elementaranalysen sind in unserem Fachbereich für Analytik und Qualitätskontrolle (Leitung Dipl.-Ing. *J. Huber*) ausgeführt worden.

<sup>6)</sup> *N. Rabjohn* und *C. A. Harbert*, *J. Org. Chem.* **35**, 3240 (1970).

<sup>7)</sup> *J. B. Siddall*, *G. V. Baddeley* und *J. A. Edwards*, *Chem. Ind. (London)* **1966**, 25.

<sup>8)</sup> *T. Tsuda*, *T. Hashimoto* und *T. Saegusa*, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 658 (1972).

<sup>9)</sup> Die Verbindung ist mit der identisch, die von *H. Laurent* (Schering AG) auf anderem Weg dargestellt worden ist (unveröffentlicht).

## Experimenteller Teil

UV-Spektren: Cary Mod. 14 (in Methanol). – IR-Spektren: Perkin-Elmer PE 621 (in KBr). – NMR-Spektren: Varian HA 100 (TMS als interner Standard; in  $\text{CDCl}_3$ ). – Optische Drehungen: Perkin-Elmer-Polarimeter Mod. 141. CD-Spektren: Jouan Dichrographie CD 185. Schmelzpunkte: Mikroskopheiztisch der Fa. Reichert (unkorr.) bzw. FP 11 der Fa. Mettler. – Säulenchromatographie nach der Gradientenmethode.

### Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von $\alpha$ -Cyanacrylsäureestern **2** aus 17-Ketosteroiden **1**

**Methode A:** 105 mmol **1**, 65 ml absol. Benzol, 40 ml Eisessig, 210 mmol Cyanessigsäure-ethylester und 56 mmol  $\beta$ -Alanin erhitzte man unter Rückfluß. Das Reaktionswasser wurde durch einen mit 4 Å-Molekularsieb gefüllten und gekühlten Wasserabscheider entfernt. Der i. Vak. erhaltene Eindampfrückstand wurde in Methylenechlorid aufgenommen, mit Wasser, gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung sowie erneut mit Wasser gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet.

**Methode B:** 35 mmol **1**, 525 mmol Kaliumfluorid, 350 mmol Cyanessigsäure-ethylester und 250 ml Ethanol erhitzte man bei 110°C im Rollautoklaven. Der mit Aktivkohle und Essigester kurz zum Sieden erwärmte Rückstand wurde eingeeengt und über 100 g bas.  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Akt.-St. I) mit Essigester filtriert.

(20E)-20-Cyan-3-methoxy-19-nor-1,3,5(10),17(20)-pregnaten-21-säure-ethylester (**2a**) erhielt man aus **1a** nach Methode A (Reaktionszeit 25 h, Kristallisation aus Ethanol) in 84proz. Ausb. Eine Analysenprobe, aus Ethanol umkristallisiert, schmolz bei 151.8°C;  $[\alpha]_D^{20} = +49.5^\circ$  ( $c = 1$  in Chloroform).

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 231 (19900), 276 (2500), 287 nm (1960). – IR: 3060 (=CH), 2220 (CN), 1725 (C=O, Ester), 1605, 1500 (C=C, Aromat,  $\Delta^{17(20)}$ ), 1240 (CO–O, Ester), 1030 (C–O), 815  $\text{cm}^{-1}$  (C–H). –  $^1\text{H-NMR}$ :  $\tau = 8.95$  (3H, s, 18-H), 8.65 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 6.23 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 5.73 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.42 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz, 4-H), 3.32 (1H, dd,  $J = 9$  und 2.5 Hz, 2-H), 2.83 (1H, d,  $J = 9$  Hz, 1-H).

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_3$  (379.5) Ber. C 75.96 H 7.70 N 3.69 Gef. C 75.71 H 8.06 N 3.70

### 5,5'-Dimethylspiro[5-androsten-3,2'-[1,3]dioxan]-1 $\beta$ -on (**1c**)

a) 26.4 g Testosteronacetat, 50 g 2,2-Dimethyl-1,3-propanediol, 500 mg wasserfreie *p*-Toluolsulfonsäure, 40 ml Orthoameisensäure-triethylester und 250 ml absol. Methylenechlorid hielt man 6 h unter Argon am Rückfluß. Man erhielt 32.2 g (96.8%) 17 $\beta$ -Acetoxy-5,5'-dimethylspiro[5-androsten-3,2'-[1,3]dioxan]. Schmp. 195.7°C (aus Aceton und einer geringen Menge Pyridin);  $[\alpha]_D^{20} = -49^\circ$  ( $c = 1$  in Chloroform),  $[\alpha]_D^{20} = -29.5^\circ$  ( $c = 1$  in Dioxan).

IR: 1730 (C=O), 1665 (C=C), 1250 (CO–O), 1100 (C–O, Ketal), 1035  $\text{cm}^{-1}$  (C–O, Ester). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ):  $\tau = 9.19$  (3H, s, 18-H), 9.09 (6H, s,  $\text{CH}_3\text{--C--CH}_3$ ), 9.00 (3H, s, 19-H), 8.01 (3H, s, OAc), 6.40–6.55 (4H, m,  $\text{OCH}_2\text{--C--CH}_2\text{O}$ ), 5.30 (1H, t,  $J = 8$  Hz, 17-H), 4.63 (1H, m,  $W_{1,2} = 8$  Hz, 6-H).

$\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_4$  (416.6) Ber. C 74.96 H 9.68 Gef. C 75.09 H 9.79

b) 23.2 g des unter a) beschriebenen Neopentylketalen wurden mit 1 g  $\text{NaOCH}_3$  in 65 ml Methanol zur 17 $\beta$ -Hydroxyverbindung verseift. Abdampfen des Ethanols und Kristallisation des Rückstandes aus Chloroform/Methylenechlorid unter Pyridinzusatz lieferten 17.2 g (82.5%) der 17 $\beta$ -Hydroxyverbindung. Eine aus Methylenechlorid umkristallisierte Analysenprobe schmolz bei 216°C;  $[\alpha]_D^{20} = -3.5^\circ$  ( $c = 1$  in Methanol).

IR: 3540 (OH), 1667 (C=C), 1100 (C–O, Ketal), 1020  $\text{cm}^{-1}$  (C–O, OH). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ):  $\tau = 9.09$  (3H, s, 18-H), 9.05, 9.09 (6H, s,  $\text{CH}_3\text{--C--CH}_3$ ), 8.96 (3H, s, 19-H), 6.40–6.64 (4H, m,  $\text{OCH}_2\text{--C--CH}_2\text{O}$ ), 6.18 (1H, t,  $J = 8.5$  Hz, 17-H), 4.60 (1H, m,  $W_{1,2} = 9$  Hz, 6-H).

$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_3$  (374.6) Ber. C 76.96 H 10.23 O 12.81 Gef. C 76.73 H 10.49 O 12.73

c) Zu einem Gemisch aus 33 ml absol. Pyridin und 250 ml absol. Methylenchlorid gab man portionsweise unter Eiswasserkühlung 20.6 g über  $P_2O_5$  i. Vak. getrocknetes Chromtrioxid und rührte 15 min bei Raumtemp. nach<sup>10)</sup>. Nun wurden 17.2 g der 17 $\beta$ -Hydroxyverbindung (s. unter b)) in 50 ml absol. Methylenchlorid zugetropft. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemp. wurde der Eindampfdruckstand in Essigester aufgenommen, von unlöslichen Chromsalzen abfiltriert, nacheinander mit 1 N KOH sowie Wasser gewaschen und über  $MgSO_4$  getrocknet. Man erhielt durch Kristallisation aus Methylenchlorid/Aceton 13.6 g **1c** (79.5%). Schmp. 205.1°C;  $[\alpha]_D^{20} = +9.8^\circ$  ( $c = 1$  in Chloroform),  $[\alpha]_D^{20} = +27.5^\circ$  ( $c = 1$  in Dioxan).

IR: 1735 (17-C=O), 1665 (C=C), 1100  $cm^{-1}$  (C-O, Ketal). <sup>1</sup>H-NMR ( $C_5D_5N$ ):  $\tau = 9.24$  (3H, s, 18-H), 9.09, 9.11 (6H, s,  $CH_3-C-CH_3$ ), 9.02 (3H, s, 19-H), 6.42–6.66 (4H, m,  $OCH_2-C-CH_2O$ ), 4.62 (1H, m,  $W_{1,2} = 8$  Hz, 6-H).

$C_{24}H_{36}O_3$  (372.6) Ber. C 77.38 H 9.74 O 12.88 Gef. C 77.10 H 10.06 O 12.72

(20E)-20'-Cyan-5,5-dimethylspiro[1,3-dioxan-2,3'-5',17'(20')-pregnadien]-21'-säure-ethylester (**2c**): **1c** lieferte nach Methode B (Reaktionsdauer 3 Tage) ein Produkt (Ausb. 88%) vom Schmp. 188°C (aus Diisopropylether).  $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$  ( $c = 0.5$  in Dioxan),  $[\alpha]_D^{20} = -15.3^\circ$  ( $c = 1$  in Chloroform). Wegen der Stabilität des Ketals **1c** ließ sich **2c** auch nach Methode A (96%; Schmp. 185.3°C) herstellen.

UV:  $\lambda_{max}(\epsilon) = 238$  nm (12300). – IR: 2230 (CN), 1730 (C=O, Ester), 1605 (exocycl. C=C), 1230, 1255 (CO–O, Ester), 1100 (C–O, Ketal), 1015  $cm^{-1}$  (C–O, Ester). – <sup>1</sup>H-NMR:  $\tau = 9.10$  (3H, s, 18-H), 8.98, 9.00 (6H, s,  $CH_3-C-CH_3$ ), 8.98 (3H, s, 19-H), 8.66 (3H, t,  $J = 7$  Hz,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 6.33–6.60 (4H, m,  $OCH_2-C-CH_2O$ ), 5.74 (2H, q,  $J = 7$  Hz,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 4.66 (1H, m,  $W_{1,2} = 8$  Hz, 6-H).

$C_{29}H_{41}NO_4$  (467.7) Ber. C 74.48 H 8.84 N 2.99 O 13.69

Gef. C 73.97 H 9.01 N 3.32 O 13.90

(20E)-20-Cyan-3-oxo-1,4,9(11),17(20)-pregnaten-21-säure-methylester (**2d**): Die Umsetzung von **1d** nach Methode A (Reaktionszeit 25 h) führte nach chromatographischer Reinigung und Kristallisation aus Diisopropylether zu **2d** (57%) vom Schmp. 192–199°C,  $[\alpha]_D^{20} = +133^\circ$  ( $c = 1$  in Chloroform).

UV:  $\lambda_{max}(\epsilon) = 239$  nm (28700). – IR: 3040, 3020 (=CH), 2230 (CN), 1740 (C=O, Ester), 1670 (3-C=O), 1630 (C=C,  $\Delta^4$ ), 1610 (C=C,  $\Delta^1$ ), 1250 (CO–O), 890  $cm^{-1}$  (C–H). – <sup>1</sup>H-NMR:  $\tau = 8.94$  (3H, s, 18-H), 8.58 (3H, s, 19-H), 6.21 (3H, s,  $OCH_3$ ), 4.42 (1H, dm,  $J = 6$  Hz, 11-H), 3.96 (1H, m,  $W_{1,2} = 4$  Hz, 4-H), 3.74 (1H, dd,  $J = 10$  und 2 Hz, 2-H), 2.84 (1H, d,  $J = 10$  Hz, 1-H).

#### Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der $\alpha$ -Cyan-carbonsäureester (**3**)

Methode A: 66 mmol **2** wurden in 125 ml THF mit 2 g Pd/C hydriert. Nach Entfernen des Katalysators filtrierte man den Rückstand über 500 g Kieselgel (Akt.-St. I).

Methode B: 16.5 mmol **2** wurden mit 400 mg gepulvertem Natriumborhydrid bei Eiswasserkühlung in 50–150 ml absol. THF, Ethanol oder Methanol gerührt. Nach beendeter Reduktion fügte man 100 ml gesättigte Natriumdihydrogenphosphat-Lösung hinzu, etherte aus und trocknete die Etherphasen über  $MgSO_4$ .

(20R,S)-20-Cyan-3-methoxy-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-21-säure-ethylester (**3a**): Aus **2a** erhielt man nach Methode A **3a** (98%). Einmaliges Umkristallisieren aus Ethanol/Ether lieferte **3a** vom Schmp. 117.6°C [(20R,S)-Gemisch etwa 1:1 nach NMR], der bei nochmaligem Umkristallisieren stieg (128°C).

UV:  $\lambda_{max}(\epsilon) = 278$  (2050), 287 nm (1930). – IR: 2250 (CN), 1750 (C=O, Ester), 1610, 1570, 1500  $cm^{-1}$  (C=C, Aromat). – <sup>1</sup>H-NMR:  $\tau = 9.21$  (3H, s, 18-H), 8.67 (3H, dt,  $J = 7$  Hz,

<sup>10)</sup> R. Ratcliffe und R. Rodehorst, J. Org. Chem. **35**, 4000 (1970).

$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 6.71 ( $\frac{1}{2}\text{H}$ , d,  $J = 11$  Hz, 20R-H), 6.57 ( $\frac{1}{2}\text{H}$ , d,  $J = 7.5$  Hz, 20S-H), 6.24 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 5.74 (2H, q,  $J = 7$  Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.40 (1H, m,  $W_{1,2} = 5$  Hz, 4-H), 3.34 (1H, dm,  $J = 9$  Hz, 2-H), 2.80–2.91 (1H, m, 1-H).

$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_3$  (381.5) Ber. C 75.56 H 8.19 N 3.67 O 12.58  
Gef. C 75.56 H 8.45 N 3.80 O 12.84

(20R,S)-3- $\beta$ -Acetoxy-20-cyan-5-pregnen-21-säure-ethylester (**3b**): Aus **2b**<sup>2)</sup> erhielt man nach Methode A (THF/Ethanol 3:1) **3b** (92%). Nach Kristallisation aus Aceton/Ethanol schmolz eine Analysenprobe bei 170.3°C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -61.4^\circ$  ( $c = 1$  in Chloroform) [nach NMR:  $\tau = 6.59$  (1H, d,  $J = 7$  Hz, 20S-H)].

$\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_4$  (427.5) Ber. C 73.03 H 8.73 N 3.28 O 14.97  
Gef. C 73.05 H 8.87 N 3.43 O 15.09

(20R,S)-20'-Cyan-5,5-dimethylspiro[1,3-dioxan-2,3'-5'-pregnen]-21'-säure-ethylester (**3c**): Die aus **2c** (Methode B, THF) erhaltenen Kristallisate  $\text{K}_1 - \text{K}_3$  (aus Aceton/Hexan) lieferten eine Ausbeute von 91% **3c**. Eine Analysenprobe (aus Diisopropylether) schmolz bei 168°C;  $[\alpha]_{\text{D}} = -49.8^\circ$  ( $c = 1$  in Chloroform), nach NMR die 20R-Form.

IR: 2240 (CN), 1735 (C=O, Ester), 1670 (C=C,  $\Delta^5$ ), 1260 (CO–O, Ester), 1110  $\text{cm}^{-1}$  (C–O). – <sup>1</sup>H-NMR:  $\tau = 9.21$  (3H, s, 18-H), 9.09 (3H, s, 19-H), 8.97, 9.00 (6H, s,  $\text{CH}_3 - \text{C} - \text{CH}_3$ ), 8.69 (3H, t,  $J = 7$  Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 6.74 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz, 20R-H), 6.34–6.60 (4H, m,  $\text{OCH}_2 - \text{C} - \text{CH}_2\text{O}$ ), 5.76 (2H, q,  $J = 7$  Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.67 (1H, m,  $W_{1/2} = 8$  Hz, 6-H).

$\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{NO}_4$  (468.7) Ber. C 74.16 H 9.23 N 2.98 Gef. C 74.07 H 9.47 N 3.06

(20R,S)-20-Cyan-3-oxo-1,4,9(11)-pregnatrien-21-säure-methylester (**3d**): Die  $\text{NaBH}_4$ -Reduktion (Methode B, Methanol) führte mit 71% Ausbeute zu **3d**. Die aus Diisopropylether kristallisierte Probe [Schmp. 164–168°C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25^\circ$  ( $c = 1$  in Chloroform)] ließ sich im NMR-Spektrum als epimere 20R-Form erkennen.

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 238 nm (15700). – IR: 3040 (=CH), 2240 (CN), 1750 (C=O, Ester), 1655 (3-C=O), 1620 (C=C,  $\Delta^4$ ), 1600 (C=C,  $\Delta^1$ ), 880  $\text{cm}^{-1}$  (C–H). – <sup>1</sup>H-NMR:  $\tau = 9.20$  (3H, s, 18-H), 8.60 (3H, s, 19-H), 6.66 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz, 20R-H), 6.22 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4.48 (1H, dm,  $J = 6$  Hz, 11-H), 3.87 (1H, m,  $W_{1/2} = 4$  Hz, 4-H), 3.75 (1H, dd,  $J = 10$  und 2 Hz, 2-H), 2.85 (1H, d,  $J = 10$  Hz, 1-H).

#### Allgemeine Vorschrift der Autoxidation von **3** zu den $\alpha$ -Ketocarbonsäureestern **4**

Eine sauerstofffreie Lösung von 20 mmol **3** in 170 ml wasserfreiem, frisch destilliertem Dimethylformamid erwärmte man nach Zugabe von 190 mg Lithiumhydrid 30 min unter Argon auf 50°C. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. fügte man 3.0 g wasserfreies Kupfer(I)-iodid hinzu und erwärmte erneut 15 min auf 50°C. Mit Hilfe einer G3-Fritte leitete man 1 h lang bei Raumtemp. trockenen Sauerstoff durch die kräftig gerührte Lösung. Die mit Eiswasser gekühlte Lösung versetzt man mit 30 ml 10proz. wäbr. Essigsäure, goß in 500 ml Wasser und extrahierte mit Ether. Das nach Eindampfen erhaltene Rohprodukt wurde 3 h lang bei Raumtemp. i. Ölpumpenvak. von Dimethylformamidspuren befreit und gegebenenfalls chromatographiert bzw. kristallisiert.

3-Methoxy-20-oxo-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-21-säure-ethylester (**4a**): Nach Autoxidation von **3a** isolierte man **4a** in 74proz. Ausbeute. Eine aus Ether/Ethanol kristallisierte Probe schmolz bei 108.5°C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +136^\circ$  ( $c = 1$  in Chloroform).

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 219 (10400), 229 (7840), 273 (1570), 278 (2010), 287 nm (1870). – CD (in Dioxan):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\Delta\epsilon_{\text{max}}$ ) = 232 (+3.44), [250 (+1.22)], 335 nm (+1.22). – IR: 1725 (C=O, Ester und 20-C=O), 1610, 1575, 1500 (Aromat), 1260 (CO–O, Ester), 1090  $\text{cm}^{-1}$  (C–O). – <sup>1</sup>H-NMR:  $\tau = 9.30$  (3H, s, 18-H), 8.62 (3H, t,  $J = 7$  Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 6.67 (1H, t,  $J = 9$  Hz, 17-H), 6.23 (3H,

s, ArOCH<sub>3</sub>), 5.67 (2H, q,  $J = 7$  Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.41 (1H, d,  $J = 2$  Hz, 4-H), 3.34 (1H, dd,  $J = 9$  und 2 Hz, 2-H), 2.84 (1H, d,  $J = 9$  Hz, 1-H).

C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> (370.5) Ber. C 74.56 H 8.16 Gef. C 74.60 H 8.51

3 $\beta$ -Acetoxy-20-oxo-5-pregnen-21-säure-ethylester (**4b**): Unter den bei **4** angegebenen Bedingungen erhielt man aus **3b** als zähes Öl **4b** (Ausb. 68%), das ohne Reinigung wie auf S.1535 angegeben, in 3,20-Dioxo-4-pregnen-21-säure-ethylester umgewandelt wurde.

IR: 1730 (C=O, Ester), 1243 (CO-O, Ester), 1091, 1078, 1033, 1025 cm<sup>-1</sup> (C-O). - <sup>1</sup>H-NMR:  $\tau = 9.33$  (3H, s, 18-H), 9.00 (3H, s, 19-H), 8.64 (3H, t,  $J = 7$  Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.98 (3H, s, OAc), 6.76 (1H, t,  $J = 8.5$  Hz, 17-H), 5.70 (2H, q,  $J = 7$  Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.40 (1H, m,  $W_{1/2} = 4$  Hz, 4-H), 4.65 (1H, d,  $J = 5$  Hz, 6-H).

5,5-Dimethyl-20'-oxospiro[1,3-dioxan-2,3'-5'-pregnen]-21'-säure-ethylester (**4c**): Das aus **3c** gewonnene Rohprodukt **4c** wurde nach Filtration mit Ether über Kieselgel in wasserfreiem Aceton mit *p*-Toluolsulfonsäure über Nacht gerührt und ergab 3,20-Dioxo-4-pregnen-21-säure-ethylester<sup>9)</sup> (Ausb. 75%), mit zwei gegenüber **4c** polareren Verbindungen geringfügig verunreinigt. Durch Gradientenchromatographie (Hexan/Aceton; 0-20% Aceton) isolierte man 62% des  $\alpha$ -Ketoesters vom Schmp. 105°C;  $[\alpha]_D^{20} = +193^\circ$  ( $c = 1$  in Chloroform).

UV:  $\lambda_{\max} (\epsilon) = 240$  nm (17400). - IR: 1720 (C=O, Ester), 1710 (20-C=O), 1670 (3-C=O), 1615 (C=C,  $\Delta^4$ ), 1260, 1270 (CO-O, Ester), 1080, 1095 cm<sup>-1</sup> (C-O).

3,20-Dioxo-1,4,9(11)-pregnatrien-21-säure-methylester (**4d**): Ausb. 76% **4d** vom Schmp. 194 bis 196°C (aus Diisopropylether);  $[\alpha]_D^{20} = +94^\circ$  ( $c = 1$  in Chloroform).

UV:  $\lambda_{\max} (\epsilon) = 239$  nm (15900). - IR: 3060 (=CH), 1740 (C=O, Ester), 1720 (20-C=O), 1665 (3-C=O), 1630 (C=C,  $\Delta^4$ ), 1610 (C=C,  $\Delta^1$ ), 1260 (CO-O), 1090, 1100 (C-O), 885 cm<sup>-1</sup> (C-H). - <sup>1</sup>H-NMR:  $\tau = 9.33$  (3H, s, 18-H), 8.61 (3H, s, 19-H), 6.71 (1H, t,  $J = 9$  Hz, 17-H), 6.16 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.50 (1H, dm,  $J = 5$  Hz, 11-H), 3.96 (1H, m,  $W_{1/2} = 4$  Hz, 4-H), 3.76 (1H, dd,  $J = 10$  und 2 Hz, 2-H), 2.87 (1H, d,  $J = 10$  Hz, 1-H).

[257/77]