

Überführung von 17 α -Ethinyl-17 β -nitrooxy-Steroiden in 17 α -Hydroxy-20-oxopregnan-Derivate

Helmut Hofmeister*, Klaus Annen, Henry Laurent und Rudolf Wiechert

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

Eingegangen am 19. Dezember 1977

Die 17 α -Ethinyl-Steroide **1a**, **b** und deren 17 β -Acetate **1c**, **d** lassen sich in alkoholischer Lösung unter Quecksilbersalzkatayse in die 20-Oxoisopregnene **2a–d** überführen. Dagegen reagieren die 17 β -Nitrooxy-Steroide **3a**, **b** bei analogen Reaktionsbedingungen unter Inversion der Seitenkette zu den 17 α -Alkoxy-20-ketonen **4a–c**. Mit Ameisen- oder Essigsäure werden aus **3a**, **b** die 17-Acyloxy-20-ketone **4d**, **e** und **h** erhalten, die sich zu den 17-Hydroxy-Verbindungen **4f** und **g** verseifen lassen. Verwendet man Silberacetat als Katalysator, so bilden sich im Ameisensäure/Hexamethylphosphorsäuretriamid-Gemisch aus **3a** und **b** die 17 β -Ethinyl-17 α -formyloxy-Steroide **6a** und **b**, die mit Quecksilber(II)-acetat zu den 20-Ketonen **4d** und **e** hydratisieren.

Conversion of 17 α -Ethinyl-17 β -nitrooxy Steroids into 17 α -Hydroxy-20-oxopregnane Derivatives

Treatment of the 17 α -ethinyl steroids **1a**, **b** and their 17 β -acetates **1c**, **d** in alcoholic solution in the presence of mercury salt catalysts leads to the formation of 20-oxoisoprenenes **2a–d**. Under the same conditions, 17 β -nitrates **3a** and **b** react with inversion of the side chain to yield the 17 α -alkoxy-20-ketones **4a–c**. In formic or acetic acid solution from **3a**, **b** the 17-acyloxy-20-ketones **4d**, **e**, and **h** are obtained which can be converted into the 17 α -hydroxy derivatives **4f**, **g** by saponification. When silver acetate is used as catalyst in formic acid/hexamethylphosphoric triamide solutions, from **3a** and **b** the 17 β -ethinyl-17 α -formyloxy compounds **6a** and **b** are formed which can be hydrated to the 20-ketones **4d** and **e** by subsequent treatment with mercury acetate.

Die synthetisch leicht zugänglichen 17 α -Ethinyl-Steroide **1a**¹⁾, **1b**²⁾ sowie deren 17 β -Acetate **1c**³⁾, **1d**⁴⁾ reagieren in alkoholischer Lösung unter Quecksilbersalzkatayse zu den biologisch inaktiven 20-Oxoisopregnenen **2a**⁵⁾, **2b**⁶⁾ bzw. **2c**⁵⁾, **2d**⁷⁾.

Setzt man jedoch unter den gleichen Bedingungen die aus **1a** und **b** mit Acetylnitrat herstellbaren 17 β -Nitrate **3a** und **b**⁸⁾ um, so isoliert man statt der zu **2** analogen 17 β -Nitrooxy-20-ketone **7a** und **b** die 17 α -Alkoxypregnene **4a–c**. Bei dieser Reaktion er-

¹⁾ H. H. Inhoffen, W. Logemann, W. Hohlweg und A. Serini, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **71**, 1024 (1938).

²⁾ H. Ueberwasser, K. Heusler, J. Kalvoda, C. Meystre, P. Wieland, G. Anner und A. Wettstein, Helv. Chim. Acta **46**, 344 (1963).

³⁾ J. Yamada, Yakugaku Zasshi **79**, 852 (1959) [Chem. Abstr. **53**, 22081 (1959)].

⁴⁾ J. Iriarte, C. Djerassi und H. J. Ringold, J. Am. Chem. Soc. **81**, 436 (1959).

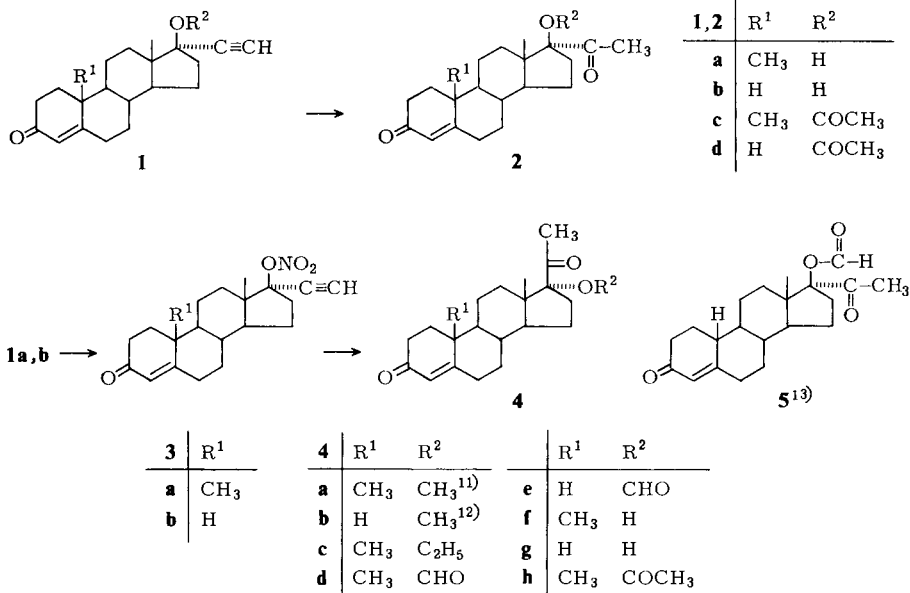
⁵⁾ A. A. Akhrem, T. K. Ustynyuk, I. I. Voznesenskaya, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1973**, 639 [Chem. Abstr. **79**, 5497h (1973)].

⁶⁾ P. Toft, B. A. Lodge und M. B. Simard, Can. J. Pharm. Sci. **7**, 53 (1972).

⁷⁾ J. S. Mills, H. J. Ringold und C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc. **80**, 6118 (1958).

⁸⁾ G. Snatzke, H. Laurent und R. Wiechert, Tetrahedron **25**, 761 (1969).

folgte neben Hydratisierung der Dreifachbindung zusätzlich Substitution der tertiären Nitrooxy- durch die Alkoxygruppe unter Inversion der Seitenkette. Als Nebenprodukte traten im Falle von **3a** \rightarrow **4c** 4-Androsten-3,17-dion⁹⁾ und 4,16-Pregnadien-3,20-dion auf¹⁰⁾.



Für die Synthese der biologisch wichtigen Steroide 17 α -Hydroxyprogesteron (**4f**)¹⁴⁾ und 17 α -Hydroxy-19-norprogesteron (**4g**)¹⁵⁾ eignen sich allerdings die 17-Alkoxy-Steroide **4a**–**c** als Zwischenverbindungen nicht, da 17-Alkoxygruppen nur schwer spaltbar sind. Daher wurde untersucht, ob Carbonsäuren entsprechend mit den 17 β -Nitrat- zu den 17 α -Acyloxy-20-ketonen reagieren. Tatsächlich entsteht aus **3a** mit Ameisensäure und Quecksilber(II)-acetat das gewünschte 17 α -Formiat **4d**¹⁶⁾ neben 4-Androsten-3,17-dion und weiteren, nicht aufgeklärten Produkten. Fügt man jedoch der Ameisensäure ein basisches Reagenz wie Hexamethylphosphorsäuretriimid, Triethylamin oder Dimethylformamid zu, so verläuft die Reaktion wesentlich einheitlicher, und man kann aus den 17 β -Nitrooxy-Verbindungen **3a** und **b** in kurzer Reaktions-

⁹⁾ F. Alvarez, *Steroids* **2**, 393 (1963).

¹⁰⁾ R. E. Marker, T. Tsukamoto und D. L. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **62**, 2525 (1940).

¹¹⁾ E. R. Glazier, *J. Org. Chem.* **27**, 4397 (1962).

¹²⁾ Merck u. Co. Inc. (Erf. R. E. Beyler), US-Pat. 3 105 840 (1963) [*Chem. Abstr.* **60**, 3056b (1964)].

¹³⁾ Schmp. 162.5°C (Methanol), $[\alpha]_D^{25} = +16^\circ$ (Chloroform). UV: $\lambda_{\max} = 239 \text{ nm}$ ($\epsilon = 17300$). – IR: 1720 (O–C=O), 1710 (CH=O), 1665 (C=O), 1620 (C=C), 1185 cm^{-1} (C–O). – ¹H-NMR: $\delta = 1.09$ (s, 3H, 18-H), 2.09 (s, 3H, CH₃CO), 5.79 (m, $W_{1/2} = 4 \text{ Hz}$, 1H, 4-H), 8.09 (s, 1H, CHO). Schering AG, unveröffentlichte Versuche.

¹⁴⁾ H. J. Ringold, B. Löken, G. Rosenkranz und F. Sondheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 816 (1956).

¹⁵⁾ A. Zaffaroni, H. J. Ringold, G. Rosenkranz, F. Sondheimer, G. H. Thomas und C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 6210 (1954).

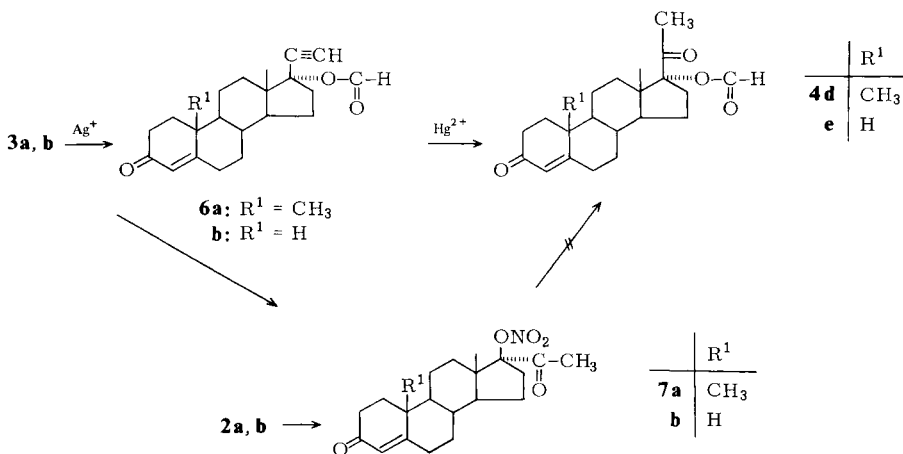
¹⁶⁾ Upjohn Co. (Erf. J. C. Babcock, J. A. Campbell und J. A. Hogg), US-Pat. 2 838 496 (1958) [*Chem. Abstr.* **53**, 3289i (1959)].

zeit bei Raumtemperatur die 17 α -Formiate **4d** und **e** in 50–70proz. Ausbeute herstellen. Diese lassen sich leicht zu den 17 α -Hydroxy-Steroiden **4f** und **g** verseifen. Nebenprodukt der Reaktion **3b** \rightarrow **4e** ist das 17 β -Formiat **5**¹³⁾, das durch dünnschichtchromatographischen Vergleich identifiziert werden konnte. Dagegen ließ sich das zu **4d** isomere 17 β -Formiat bei der Umsetzung **3a** \rightarrow **4d** nicht nachweisen.

Wegen der therapeutischen Bedeutung von 17-Carbonsäureestern des 17-Hydroxyprogesterons und der entsprechenden 19-Nor-Verbindung **4g** war es von Interesse festzustellen, ob neben der Ameisensäure auch die homologen Carbonsäuren mit den 17-Nitraten direkt reagieren. Setzt man Eisessig als Reagenz ein, so entsteht aus **3a** mit Quecksilber(II)-acetat nach langer Reaktionszeit in nur 6proz. Ausbeute das 17 α -Acetoxyprogesteron **4h**¹⁷⁾. Auch der Zusatz von Hexamethylphosphorsäuretriamid verbessert die Ausbeute nicht. Läßt man auf **3a** unter analogen Bedingungen Propionsäure oder Capronsäure einwirken, werden weder das 17 α -Propionat noch das 17 α -Capronat gebildet. Vielmehr ließ sich im Reaktionsgemisch dünnschichtchromatographisch 4-Androsten-3,17-dion neben weiteren, unaufgeklärten Verbindungen nachweisen. Diese Befunde zeigen, daß für die Überführung der 17-Nitrate **3a, b** in die 17 α -Acyloxy-20-ketone nur Ameisensäure ein geeignetes Reagenz ist.

Als Quecksilberkatalysatoren können alle gut dissoziierenden Quecksilber(I)- und Quecksilber(II)-Salze, wie z. B. die Acetate, Nitrate, Sulfate und Trifluoracetate, verwendet werden. Die Quecksilbersalzmenge muß aber mindestens 1/10 mol, bezogen auf den eingesetzten Nitraterster, betragen, da ein Teil des Katalysators im Laufe der Reaktion zu elementarem Quecksilber reduziert wird.

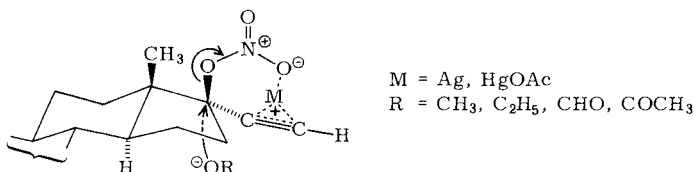
Auf der Suche nach weiteren, möglichst umweltfreundlichen Katalysatoren für die Reaktionen **3a, b** \rightarrow **4d, e** fanden wir, daß auch Silbersalze im System Ameisensäure/Hexamethylphosphorsäuretriamid katalytisch wirksam sind. In diesem Fall nimmt die Reaktion jedoch einen anderen Verlauf als bei der quecksilberkatalysierten Umsetzung. Statt der 17 α -Formyloxy-20-ketone **4d** und **e** entstehen aus den 17-Nitraten **3a** und **b** die 17 β -Ethinyl-17 α -formyloxy-Verbindungen **6a** und **b**, die sich aber nach-



¹⁷⁾ R. B. Turner, J. Am. Chem. Soc. **75**, 3489 (1953).

träglich durch Zugabe von Quecksilber(II)-acetat in die 20-Ketone **4d** und **e** überführen lassen. Die Reaktionsfolge **3a, b** \rightarrow **6a, b** \rightarrow **4d, e** gibt unseres Erachtens den Reaktionsablauf bei der Umsetzung der 17-Nitrate in die 17 α -Formiate wieder. Damit wäre auch bewiesen, daß Substitution der Nitrooxygruppe und Epimerisierung der Ethynylgruppe vor der Hydratisierung der Dreifachbindung erfolgen müssen. Denn die andere Möglichkeit, daß **3a** und **b** zuerst zu den 20-Ketonen **7a** und **b** hydratisiert werden und anschließend zu den 17 α -Formyloxy-Steroiden reagieren, ist auszuschließen, da die aus **2a** und **b** synthetisierten 17 β -Nitrooxy-20-ketone **7a** und **b** nicht in die 17-Formiate **4d** und **e** übergeführt werden können.

Als Mechanismus dieser Reaktionen nehmen wir an, daß die Quecksilber- bzw. Silber-Ionen über einen π -Komplex^{18, 19)} derart an die Dreifachbindung gebunden sind, daß sie durch Wechselwirkung mit einem Sauerstoffatom der Nitrooxygruppe diese genügend lockern, um an C-17 eine Substitution zu ermöglichen. Die Annahme einer Komplexbildung stützt sich auf die Beobachtung, daß beim Zusammengeben der Reaktanten eine gelbe Lösung entsteht. Bei den 17 β -Acetaten **1c, d** erfolgt wahrscheinlich deshalb keine Substitution an C-17, weil die Acetoxygruppe eine schlechtere Fluchtgruppe als die Nitrooxygruppe ist²⁰⁾. Daß sich die Substitution der Nitrooxygruppe hauptsächlich nur auf die Formyloxy- und Methoxygruppe beschränkt, liegt möglicherweise daran, daß für länger-kettige Carbonsäuren bzw. Alkohole der α -seitige Angriff an C-17 aus sterischen Gründen sehr erschwert oder unmöglich ist.



Frau J.-M. Hortleder und Herrn S. Wegner danken wir für präparative Mitarbeit. Den Herren Dr. G. Cleve und Dr. A. Seeger gilt unser Dank für die Aufnahme und Mithilfe bei der Interpretation der Spektren. Herrn Prof. Dr. E. Winterfeldt (Technische Universität Hannover) möchten wir für wertvolle Diskussionsbeiträge danken.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Mettler FP1. – Optische Drehungen: 25°C, 0,5proz. Lösungen in Chloroform. – UV-Spektren: in Methanol, Cary 14. – IR-Spektren: getemperte KBr-Tabletten, Perkin-Elmer 621. – ¹H-NMR-Spektren: in CDCl₃, Varian HA 100, Tetramethylsilan interner Standard. – Chromatographiert wurde an der 50–100fachen Menge Kieselgel (Korngröße 0,2–0,5 mm, Merck) nach der Gradienten-Methode. – Elementaranalysen wurden in unserem Fachbereich für Analytik und Qualitätskontrolle ausgeführt.

Unter Aufarbeitung ist zu verstehen: Die Lösung wird in Eis/Wasser gegossen, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in Essigester gelöst und die Lösung über Natriumsulfat getrocknet.

¹⁸⁾ H. Schlossarczyk, W. Sieber, M. Hesse, H.-J. Hansen und H. Schmidt, *Helv. Chim. Acta* **56**, 875 (1973).

¹⁹⁾ W. R. Benn, *J. Org. Chem.* **33**, 3113 (1968).

²⁰⁾ H. Hofmeister, H. Laurent, G.-A. Hoyer und R. Wiechert, *Chem. Ber.* **107**, 1235 (1974).

17 β -Hydroxy-17 α -pregn-4-en-3,20-dion (2a): Die Suspension von 250 mg rotem Quecksilberoxid in 4 ml Wasser und 0.2 ml konz. Schwefelsäure wird 30 min bei 65°C gerührt und nach Abkühlen zu 2.0 g (6.4 mmol) 17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-4-androsten-3-on (**1a**)¹⁾ in 30 ml THF und 120 ml Methanol gegeben. Nach 23 h wird filtriert. Die Lösung verdünnt man mit Methylenchlorid, neutralisiert mit NaHCO₃-Lösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Umkristallisieren des Rohproduktes aus Aceton/Hexan Ausb. 1.2 g (57%), Schmp. 186.4°C (Lit.⁵⁾ 190–192°C), $[\alpha]_D^{25} = +93.5^\circ$.

C₂₁H₃₀O₃ (330.5) Ber. C 76.33 H 9.15 O 14.52 Gef. C 75.84 H 9.49 O 14.86

17 β -Hydroxy-19-nor-17 α -pregn-4-en-3,20-dion (2b): 3.0 g (10.1 mmol) 17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-4-östren-3-on (**1b**)²⁾ werden wie vorstehend mit einer Suspension von rotem Quecksilberoxid in schwefelsaurem Wasser umgesetzt. Nach Chromatographieren des Rohproduktes mit 17–22% Aceton/Hexan Ausb. 1.5 g (47%), Schmp. 142.1°C (aus Aceton/Hexan) (Lit.⁶⁾ 151–152°C), $[\alpha]_D^{25} = +36^\circ$.

C₂₀H₂₈O₃ (316.4) Ber. C 75.91 H 8.92 O 15.17 Gef. C 76.14 H 9.17 O 14.96

17 β -Acetoxy-17 α -pregn-4-en-3,20-dion (2c): 13.5 g (38 mmol) 17 β -Acetoxy-17 α -ethinyl-4-androsten-3-on (**1c**)³⁾ werden in Analogie zur Herstellung von **2a** mit einer Suspension von rotem Quecksilberoxid in schwefelsaurem Wasser 1.5 h bei 65°C gerührt. Nach Chromatographieren des Rohproduktes mit 6–8% Aceton/Methylenchlorid isoliert man 10.1 g (71.5%) mit Schmp. 198.9°C (aus Aceton/Hexan) (Lit.⁵⁾ 198–200°C), $[\alpha]_D^{25} = +76.6^\circ$.

C₂₃H₃₂O₄ (372.5) Ber. C 74.16 H 8.66 O 17.18 Gef. C 74.00 H 8.90 O 17.17

17 β -Acetoxy-19-nor-17 α -pregn-4-en-3,20-dion (2d): Zu 6.1 g Quecksilber(II)-sulfat in 35 ml Wasser gibt man 420 ml Methanol und 20.0 g (59 mmol) 17 β -Acetoxy-17 α -ethinyl-4-östren-3-on (**1d**)⁴⁾. Das Gemisch wird unter Rückfluß gerührt. Nach 4 h wird filtriert und das Filtrat i. Vak. eingeeengt. Den Rückstand löst man in Methylenchlorid, wäscht mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Chromatographieren des Rohproduktes mit 20% Essigester/Hexan Ausb. 13.2 g (63%), Schmp. 174.3°C (aus Aceton/Hexan) (Lit.⁷⁾ 173–174°C), $[\alpha]_D^{25} = +29.2^\circ$.

C₂₂H₃₀O₄ (358.5) Ber. C 73.71 H 8.44 O 17.85 Gef. C 73.46 H 8.53 O 18.22

17 α -Ethinyl-17 β -nitrooxy-4-androsten-3-on (3a): Zu einer Suspension von 1.0 g (3.2 mmol) **1a**¹⁾ in 10 ml Acetanhydrid werden bei –20°C langsam 1.5 ml konz. Salpetersäure getropft. Nach 1 h wird aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird aus Aceton/Hexan umkristallisiert. 754 mg (66%), Schmp. 145.8°C (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = +46.5^\circ$.

UV: $\lambda_{\max} = 240 \text{ nm}$ ($\epsilon = 17200$). – IR: 3300 (C≡C–H), 2120 (C≡C), 1665 und 1675 (C=O), 1615 (C=C), 1630 und 1300 (ONO₂), 855 cm^{–1} (ONO₂). – ¹H-NMR: $\delta = 0.96$ (s, 3H, 18-H), 1.20 (s, 3H, 19-H), 2.70 (s, 1H, C≡CH), 5.71 (m, $W_{1/2} = 3 \text{ Hz}$, 1H, 4-H).

C₂₁H₂₇NO₄ (357.4) Ber. C 70.56 H 7.61 N 3.91 O 17.92
Gef. C 70.42 H 7.93 N 3.79 O 17.66

17 α -Ethinyl-17 β -nitrooxy-4-östren-3-on (3b): 15.0 g (50.3 mmol) **1b**²⁾ werden in Analogie zur Herstellung von **3a** mit Salpetersäure in Acetanhydrid umgesetzt. Nach Umkristallisieren des Rohproduktes aus Aceton/Hexan Ausb. 10.0 g (58%), Schmp. 132.2°C (Lit.⁸⁾ 127–129°C), $[\alpha]_D^{25} = -9.2^\circ$.

C₂₀H₂₅NO₄ (343.3) Ber. C 69.95 H 7.34 N 4.08 O 18.63
Gef. C 69.66 H 7.53 N 3.91 O 18.93

17-Methoxy-4-pregnen-3,20-dion (4a): Eine Suspension von 900 mg rotem Quecksilberoxid in 14 ml Wasser und 0.6 ml konz. Schwefelsäure wird 20 min bei 65°C gerührt und nach Abkühlen zu einer Lösung von 3.0 g (8.4 mmol) **3a** in 90 ml Tetrahydrofuran und 35 ml Methanol

gegeben. Es wird bei Raumtemp. gerührt und nach 7 h filtriert. Das Filtrat wird i. Vak. eingengt, der Rückstand in Essigester gelöst, die Lösung mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Chromatographieren des Rohproduktes mit 4–5% Aceton/Hexan werden 400 mg (14%) **4a** isoliert, Schmp. 216.5°C (aus Aceton/Hexan) (Lit.¹¹) 205–208°C, $[\alpha]_D^{25} = +161.1^\circ$.

$C_{22}H_{32}O_3$ (344.5) Ber. C 76.10 H 9.36 O 13.93 Gef. C 76.37 H 9.65 O 14.11

17-Methoxy-19-nor-4-pregnen-3,20-dion (**4b**): 2.5 g (7.3 mmol) **3b** werden wie vorstehend umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit 8–10% Aceton/Hexan chromatographiert. Ausb. 800 mg (33%), Schmp. 151.2°C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25} = +106.8^\circ$.

UV: $\lambda_{max} = 240$ nm ($\epsilon = 17200$). – IR: 1700 (20-C=O), 1675 (3-C=O), 1620 (C=C), 1080 cm^{-1} (C–O). – ¹H-NMR: $\delta = 0.65$ (s, 3H, 18-H), 2.14 (s, 3H, CH₃CO), 3.13 (s, 3H, OCH₃), 5.81 (m, $W_{1/2} = 4$ Hz, 1H, 4-H).

$C_{21}H_{30}O_3$ (330.5) Ber. C 76.33 H 9.15 O 14.52 Gef. C 76.02 H 9.38 O 14.97

17-Ethoxy-4-pregnen-3,20-dion (**4c**): 3.0 g (8.4 mmol) **3a** in 45 ml THF und 180 ml Ethanol werden, wie bei **4a** beschrieben, mit einer Suspension von 900 mg rotem Quecksilberoxid in 16 ml Wasser und 0.7 ml konz. Schwefelsäure 4.5 h bei Raumtemp. gerührt. Das Rohprodukt wird mit 6–7.5% Aceton/Hexan chromatographiert. Ausb. 390 mg (13%), Schmp. 172.0°C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25} = +154.8^\circ$.

UV: $\lambda_{max} = 241$ nm ($\epsilon = 16600$). – IR: 1705 (20-C=O), 1670 (3-C=O), 1620 (C=C), 1090 cm^{-1} (C–O). – ¹H-NMR: $\delta = 0.60$ (s, 3H, 18-H), 1.18 (s, 3H, 19-H), 1.18 (t, $J = 7$ Hz, 3H, Ethyl-CH₃), 2.11 (s, 3H, CH₃CO), 2.82–3.13 m und 3.30–3.60 m (1H, OCH₂), 5.73 (m, $W_{1/2} = 3$ Hz, 4-H).

$C_{23}H_{34}O_3$ (358.5) Ber. C 77.06 H 9.56 O 13.39 Gef. C 77.21 H 9.83 O 13.65

17-Formyloxy-4-pregnen-3,20-dion (**4d**)

a) Aus **3a** mit Quecksilber(II)-acetat: Zu 30.0 g (84 mmol) **3a** in 400 ml konz. Ameisensäure werden unter Eiskühlung 55 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid und 4.0 g Quecksilber(II)-acetat gegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemp. gerührt. Nach 5 h wird aufgearbeitet und das Rohprodukt mit 6–9% Aceton/Methylenchlorid chromatographiert. Ausb. 21.0 g (70%), Schmp. 224.4°C (aus Aceton/Hexan) (Lit.¹⁶) 216–220°C), $[\alpha]_D^{25} = +86.4^\circ$.

$C_{22}H_{30}O_4$ (358.5) Ber. C 73.71 H 8.44 O 17.85 Gef. C 73.46 H 8.44 O 18.06

b) Aus **6a**: 1.3 g (3.8 mmol) **6a** in 15 ml Ameisensäure und 5 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid werden bei Raumtemp. mit 200 mg Quecksilber(II)-acetat gerührt. Nach 1.5 h wird aufgearbeitet. Nach Umkristallisieren des Rohproduktes aus Aceton/Hexan erhält man 900 mg (66%) **4d**. Schmp. 218.6°C, $[\alpha]_D^{25} = +84.7^\circ$. Nach IR- und NMR-Daten ist das Produkt mit dem nach a) erhaltenen identisch.

17-Formyloxy-19-nor-4-pregnen-3,20-dion (**4e**)

a) Aus **3b**: 30.0 g (87 mmol) **3b** in 350 ml konz. Ameisensäure und 50 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid werden mit 3.5 g Quecksilber(II)-acetat bei Raumtemp. gerührt. Nach 5 h wird aufgearbeitet und das Rohprodukt mit 7.5–10% Aceton/Methylenchlorid chromatographiert. Ausb. 15.4 g (51%), Schmp. 214.3°C (Zers.) (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25} = +34.5^\circ$.

UV: $\lambda_{max} = 239$ nm ($\epsilon = 17800$). – IR: 1720 (O–C=O), 1710 (20-C=O), 1660 (3-C=O), 1610 (C=C), 1170 cm^{-1} (C–O). – ¹H-NMR: $\delta = 0.71$ (s, 3H, 18-H), 2.08 (s, 3H, CH₃CO), 5.81 (m, $W_{1/2} = 4$ Hz, 1H, 4-H), 8.04 (s, 1H, CHO).

$C_{21}H_{28}O_4$ (344.5) Ber. C 73.23 H 8.19 O 18.58 Gef. C 72.99 H 8.29 O 18.14

b) Aus **6b**: 800 mg (2.5 mmol) **6b** in 3 ml konz. Ameisensäure und 0.5 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid werden mit 80 mg Quecksilber(II)-acetat bei Raumtemp. gerührt. Nach 1.5 h ver-

dünnt man mit Essigester und filtriert. Das Filtrat wird mit NaHCO_3 -Lösung neutralisiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Umkristallisieren des Rohproduktes aus Aceton/Hexan werden 500 mg (62%) **4e** erhalten. Schmp. 211.0°C (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = +29.6^\circ$. Nach IR- und NMR-Daten ist das Produkt mit dem nach a) erhaltenen identisch.

17-Hydroxy-4-pregnen-3,20-dion (4f): 20.0 g (56 mmol) **4d** werden bei Raumtemp. mit 700 ml 0.2 N methanol. KOH versetzt. Nach 1.5 h engt man i. Vak. ein, nimmt den Rückstand in Methylenchlorid auf, wäscht die Lösung mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Umkristallisieren des Rohproduktes aus Aceton/Hexan Ausb. 14.8 g (80%), Schmp. 220.8°C (Lit.¹⁴) 220 bis 222°C , $[\alpha]_D^{25} = +93.7^\circ$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (330.5) Ber. C 76.33 H 9.15 O 14.52 Gef. C 76.65 H 8.89 O 14.23

17-Hydroxy-19-nor-4-pregnen-3,20-dion (4g): 3.0 g (8.7 mmol) **4e** werden wie vorstehend mit 0.2 N methanol. KOH verseift. Das Rohprodukt wird aus Aceton/Hexan umkristallisiert. Ausb. 1.6 g (58%), Schmp. 201.5°C (Lit.¹⁵) 204 – 206°C , $[\alpha]_D^{25} = +35.1^\circ$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (316.4) Ber. C 75.91 H 8.92 O 15.17 Gef. C 75.58 H 9.35 O 15.36

17-Acetoxy-4-pregnen-3,20-dion (4h): 3.0 g (8.4 mmol) **3a** in 30 ml Eisessig werden bei Raumtemp. mit 500 mg Quecksilber(II)-acetat gerührt. Nach 48 h wird aufgearbeitet und das Rohprodukt mit 12–14% Aceton/Hexan chromatographiert. Ausb. 200 mg (6.4%), Schmp. 246.5°C (aus Aceton/Hexan) (Lit.¹⁴) 245 – 247°C , $[\alpha]_D^{25} = +76.4^\circ$.

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (372.5) Ber. C 74.16 H 8.66 O 17.18 Gef. C 74.36 H 8.60 O 17.20

17 β -Ethinyl-17 α -formyloxy-4-androsten-3-on (6a): 2.0 g (5.6 mmol) **3a** in 7 ml konz. Ameisensäure werden unter Eiskühlung mit 7 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid und 500 mg Silbernitrat versetzt. Das Gemisch wird bei Raumtemp. unter Lichtausschluß gerührt. Nach 24 h verdünnt man mit Essigester und filtriert. Das Filtrat wird mit NaHCO_3 -Lösung neutralisiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Chromatographieren des Rohproduktes mit 10–12% Aceton/Hexan werden 283 mg (15%) **6a** erhalten. Schmp. 119.2°C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25} = +126.3^\circ$.

UV: $\lambda_{\text{max}} = 240$ nm ($\epsilon = 17000$). – IR: 3310 (C \equiv C–H), 1730 (O–C=O), 1660 (3-C=O), 1615 (C=C), 1170 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.98$ (s, 3H, 18-H), 1.21 (s, 3H, 19-H), 2.73 (s, 1H, C \equiv CH), 5.71 (m, $W_{1/2} = 2$ Hz, 1H, 4-H), 8.28 (s, 1H, CHO).

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (340.5) Ber. C 77.61 H 8.29 O 14.09 Gef. C 77.11 H 8.02 O 14.22

17 β -Ethinyl-17 α -formyloxy-4-östren-3-on (6b): 2.0 g (5.8 mmol) **3b** in 7 ml konz. Ameisensäure werden unter Eiskühlung mit 7 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid und 1.0 g Silberacetat versetzt. Es wird bei Raumtemp. unter Lichtausschluß gerührt und nach 3 h aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird aus Aceton/Hexan umkristallisiert. Ausb. 900 mg (47.5%), Schmp. 196.1°C , $[\alpha]_D^{25} = +72^\circ$.

UV: $\lambda_{\text{max}} = 240$ nm ($\epsilon = 16900$). – IR: 3260 (C \equiv C–H), 2110 (C \equiv C), 1740 (O–C=O), 1660 (3-C=O), 1610 (C=C), 1130 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.98$ (s, 3H, 18-H), 2.68 (s, 1H, C \equiv CH), 5.79 (m, $W_{1/2} = 4$ Hz, 1H, 4-H), 8.25 (s, 1H, CHO).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (326.4) Ber. C 77.27 H 8.03 O 14.70 Gef. C 77.18 H 8.46 O 14.88

17 β -Nitrooxy-17 α -pregn-4-en-3,20-dion (7a): 800 mg (2.4 mmol) **2a** in 10 ml Acetanhydrid werden bei -20°C tropfenweise mit 1.5 ml konz. Salpetersäure versetzt. Nach 1.5 h wird aufgearbeitet. Nach Umkristallisieren des Rohproduktes aus Aceton/Hexan Ausb. 446 mg (49.6%), Schmp. 153.2°C , $[\alpha]_D^{25} = +100.9^\circ$.

UV: $\lambda_{\max} = 240 \text{ nm}$ ($\epsilon = 17600$). — IR: 1720 (20-C=O), 1665 (3-C=O), 1630 und 1300 (ONO_2), 1610 (C=C), 850 cm^{-1} (ONO_2). — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.09$ (s, 3 H, 18-H), 1.18 (s, 3 H, 19-H), 2.16 (s, 3 H, $\text{CH}_3\dot{\text{C}}\text{O}$), 5.70 (m, $W_{1/2} = 3 \text{ Hz}$, 1H, 4-H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ (375.5) Ber. C 67.18 H 7.79 N 3.73 O 21.31
Gef. C 67.40 H 8.10 N 3.76 O 20.80

17 β -Nitrooxy-19-nor-17 α -pregn-4-en-3,20-dion (**7b**): 1.4 g (4.4 mmol) **2b** werden wie vorstehend umgesetzt. Nach Chromatographieren des Rohproduktes mit 11–12% Aceton/Hexan Ausb. 700 mg (44%), öliges Produkt, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +47^\circ$.

UV: $\lambda_{\max} = 239 \text{ nm}$ ($\epsilon = 16500$). — IR: 1720 (20-C=O), 1670 (3-C=O), 1630 und 1300 (ONO_2), 1615 (C=C), 850 cm^{-1} (ONO_2). — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.11$ (s, 3 H, 18-H), 2.18 (s, 3 H, CH_3CO), 5.18 (m, $W_{1/2} = 4 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ (361.4) Ber. C 66.46 H 7.53 N 3.88 O 22.13
Gef. C 66.40 H 7.82 N 3.65 O 21.85

[438/77]