

Neue, C-18-funktionelle Derivate des Desoxycorticosterons

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

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

Eingegangen am 15. Juni 1979

Die Synthesen von 21-Hydroxy-18-hydroxymethyl-4-pregnen-3,20-dion und des entsprechenden 19-Nor-Analogen werden beschrieben, wobei als Schlüsselschritt ein verbessertes Verfahren zur radikal-induzierten Nitrilübertragung von C-20 nach C-18 zur Anwendung kommt.

New, C-18-Functional Derivatives of Deoxycorticosterone

The syntheses of 21-hydroxy-18-hydroxymethyl-4-pregnene-3,20-dione and of its 19-nor analogue are described. As a key step the known procedure for C-18 functionalization by radical-induced transfer of a C-20 nitrile group is modified and improved.

18-Hydroxy-desoxycorticosteron ist als Metabolit des Desoxycorticosterons (DOC) seit einigen Jahren bekannt¹⁾ und auch durch die Synthese von *Kirk* und *Rajagopalan*²⁾ synthetisch zugänglich. Dennoch ist bisher über pharmakologische Wirkungen in der Klasse 18-funktioneller Derivate des DOC wenig bekannt, obwohl auch die nahe chemische Verwandtschaft zum Mineralcorticoid Aldosteron die Synthese solcher Verbindungen lohnenswert erscheinen läßt.

Wir beschreiben hier die Synthese von 21-Hydroxy-18-hydroxymethyl-19-nor-4-pregnen-3,20-dion und seinem 10-Methyl-Analogen, einem Homologen des zuvor erwähnten Metaboliten.

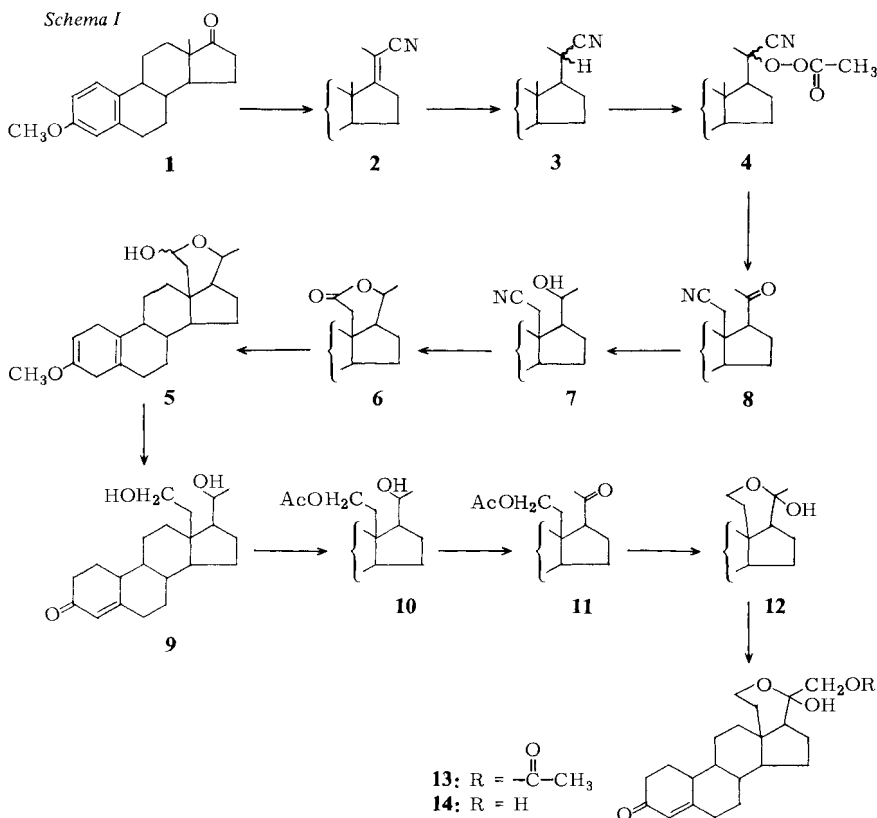
1. 21-Hydroxy-18-hydroxymethyl-19-nor-4-pregnen-3,20-dion (18a,20-Hemiketal 14)

Schema I skizziert den Verlauf der Synthese, ausgehend von Östronmethylether (**1**). Einer der Schlüsselschritte zu Beginn der Sequenz ist die radikal-induzierte Übertragung einer Nitrilgruppe von C-20 nach C-18, eine Reaktion, für die grundsätzlich die Verfahren von *Kalvoda* et al.³⁾ (Hypoiodit-Methode) und *Watt* et al.⁴⁾ (Peracetoxy-Nitril-Photolyse) zur Verfügung stehen. Da die Hypoiodit-Methode jedoch in Anwesenheit eines elektronenreichen Aromaten nicht problemlos anwendbar ist⁵⁾, entschieden wir uns für das Verfahren von *Watt*⁴⁾ und stellten zunächst auf dem bekannten Wege das Peracetoxy-nitril **4** her. Angesichts der Notwendigkeit, größere Substanzmengen zur Verfügung zu bekommen, schien uns die von *Watt* beschriebene photochemische Umwandlung **4** → **8** jedoch hinsichtlich der Verfahrensweise und der Ausbeute verbesserungsbedürftig. So ersetzen wir das photochemische durch ein thermisches, metallionen-katalysiertes Verfahren, konnten auf diese Weise die Ausbeute wesentlich erhöhen (von 39 auf 80%) und die Produktisolierung vereinfachen.

Die genannten Vorteile erzielen wir durch kurzzeitiges Erwärmen des α -Peracetonitrils **4** in Pyridin unter Zusatz katalytischer Mengen CuCl_2 . Zusätzliche Experimente zeigten, daß eine Reihe weiterer Metallsalze und -carbonyle (FeCl_3 , NiCl_2 , CoCl_3 , $\text{Mo}(\text{CO})_6$) zur Erzeugung des aus **4** entstehenden Alkoxyradikals dienen können. Auch der Ersatz von Pyridin durch andere tertiäre Amine und Solventien wie *N*-Methyl-2-pyrrolidon ist möglich.

Als Nebenprodukt bei der von uns bevorzugten Variante (CuCl_2 /Pyridin) entsteht in geringen Mengen (2–4%) 17-Chlor-3-methoxy-1,3,5(10)- δ -stratrien als Gemisch der C-17-Isomeren. Die Bildung dieser Nebenprodukte entspricht dem von *Kalvoda*⁶⁾ beschriebenen Verhalten eines C-20-Alkoxy-Radikals.

Die Synthesestufen **8**–**6** wurden in Analogie zu Arbeiten von *Kalvoda*⁶⁾ und *Watt*⁵⁾ durchgeführt. Wie bereits von diesen Autoren beschrieben, bereitet die Verseifung von Keto-nitrilen des Typs **8** erhebliche Schwierigkeiten, einerseits bedingt durch leichte Isomerisierbarkeit an C-17 und andererseits durch geringe Reaktivität der Nitrilgruppe gegenüber externen Nucleophilen. Der Ausweg besteht in der Bildung eines internen Nucleophils durch Reduktion der C-20-Ketogruppe mit Lithium-tri(*tert*-butoxy)aluminiumhydrid zur 20 β -OH-Verbindung und anschließende Behandlung mit methanolischem KOH.



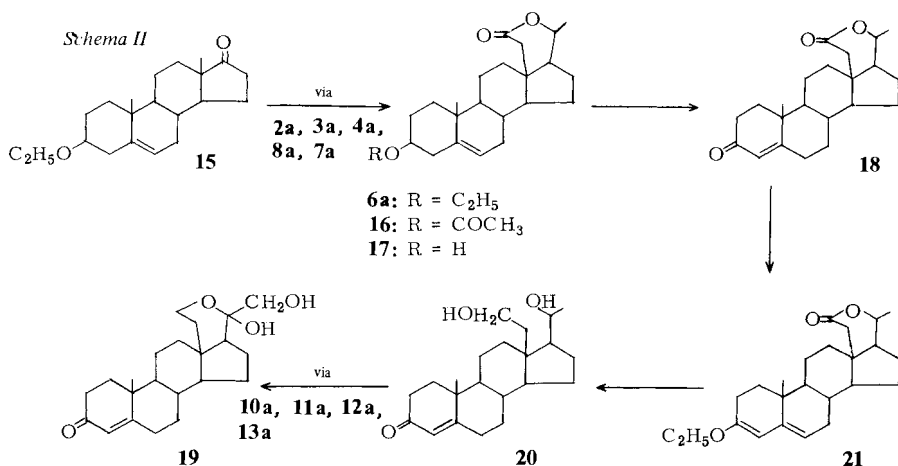
Unter den Bedingungen der Birch-Reduktion wird die Lacton-Gruppierung von **6** nur partiell reduziert; es erfolgt daher eine Nachbehandlung des Rohprodukts mit LiAlH_4 und anschließende saure Hydrolyse zum Diol **9**. Die primäre Hydroxygruppe in **9** wird selektiv acetyliert. Das Acetylierungsprodukt **10** wird ohne weitere Reinigung (Vermeidung von Umesterung) mit Jones-Reagenz oxidiert und anschließend mit K_2CO_3 in Methanol zum Hemiketal **12** verseift.

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren in CDCl_3 und $[\text{D}_5]\text{Pyridin}$ lassen **12** als stereochemisch einheitliche Verbindung erscheinen; die Aufnahme eines Spektrums in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ zeigt jedoch zwei unterschiedliche OH-Signale im ungefähren Verhältnis 9:1. Aus der Lage des Hauptsignals bei $\delta = 5.03$ kann auf eine axiale OH-Gruppe an C-20 geschlossen werden (20*S*-Konfiguration). Diese Zuordnung setzt voraus, daß der Tetrahydropyran-Ring eine Sesselkonformation einnimmt, eine Annahme, die durch Modellbetrachtungen gestützt wird.

Der Einbau der C-21-Sauerstoff-Funktion geschieht in Analogie zu dem Verfahren, das Kirk und Rajagopalan²⁾ bei der Synthese von 18,21-Dihydroxy-4-pregnen-3,20-dion verwendeten. Im Falle des zu **12** analogen Fünfring-Hemiketals fanden sie eine bemerkenswerte Reaktivität an C-21 gegenüber Elektrophilen, eine Tatsache, die sie auf das postulierte Gleichgewicht von Hemiketalform und exocyclischem Enoether zurückführten. Wir beobachteten den gleichen Effekt im Falle des Sechsring-Analogen. Umsetzung von **12** mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ in Eisessig ergibt in 82prozent. Ausbeute die 21-Acetoxy-Verbindung **13**, die nach Verseifung mit $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{Methanol}$ in die Titelverbindung **14** übergeführt wird.

2. 21-Hydroxy-18-hydroxymethyl-4-pregnen-3,20-dion (18a,20-Hemiketal 19)

Die Synthese von **19** vollzieht sich im wesentlichen nach dem Schema der 19-Nor-Reihe. Ausgangsmaterial ist das Androsten-Derivat **15**, das durch mikrobiologischen Abbau eines entsprechenden Phytosterin-Vorläufers in großen Mengen zugänglich ist⁷⁾. Die Sequenz verläuft zunächst über fünf zum Schema I analoge Stufen zu **6a**, anschließend erfolgen Etherspaltung mit BF_3 -Etherat/Acetanhydrid zu **16**, Verseifung



des 3-Acetats mit K_2CO_3 /Methanol zur 3-Hydroxyverbindung **17** und Oppenauer-Oxidation zum bereits von *Watt*⁵⁾ beschriebenen Lacton **18**. Nach dem Schutz des 3-Ketons durch Dienoletherbildung, Reduktion des Lactons zum Diol und Entfernung der Schutzgruppe erhält man **20**, aus dem über vier weitere, im Schema I skizzierte Stufen die Zielverbindung **19** erhalten wird.

Herrn Dr. A. Seeger danken wir für die Aufnahme und Diskussion der NMR-Spektren. Den Herren G. Ast und H. Vierhufe gilt unser besonderer Dank für geschickte präparative Mitarbeit. Die Elementaranalysen wurden in unserem Fachbereich für Analytik und Qualitätskontrolle angefertigt.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztisch. – NMR-Spektren: HA 100 der Fa. Varian, TMS als interner Standard. – IR-Spektren: Perkin-Elmer Modell 621. – UV-Spektren: Beckman DK 1A, in Methanol.

1. *3-Methoxy-19-nor-1,3,5(10),17(20)-pregnatetraen-20-carbonitril (2)*: Das Verfahren von *Watt*⁴⁾ ergab aus 58 g Östronmethylether (**1**) nach Kristallisation des Rohproduktes aus Methylenchlorid/Diisopropylether 52.4 g **2** (80%), übereinstimmend in allen Daten mit den Angaben von *Watt*⁴⁾.

2. *3-Methoxy-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-carbonitril (3)*: Das Verfahren von *Watt*⁴⁾ wurde modifiziert. Eine Suspension von 48 g **2** in 1450 ml absol. Methanol wird zum Sieden erhitzt und portionsweise im Laufe von 6–7 h mit 96 g Magnesium versetzt. Nach Zugabe läßt man abkühlen, überführt die halb feste Reaktionsmischung in ca. 3 l 6 N HCl und extrahiert mit Methylenchlorid. Die CH_2Cl_2 -Extrakte werden mit Wasser und gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird in ca. 300 ml Ether aufgenommen und 60 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen filtriert man und erhält 42.0 g **3** (87%) als 1:1-Gemisch der C-20-Isomeren. Die physikalischen Daten des Produkts stimmen mit den Angaben von *Watt*⁴⁾ überein.

3. *3-Methoxy-20-peracetoxy-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-carbonitril (4)*: Die Vorschrift von *Watt*⁴⁾ wurde geringfügig modifiziert. Eine Lösung von 12.8 ml Diisopropylamin in 140 ml absol. THF wird bei 0°C unter Argon tropfenweise mit 35.5 ml einer 15proz. Lösung von n-Butyllithium in Hexan versetzt. Nach dem Zutropfen rührt man 15 min bei Raumtemp. (20°C), kühlt anschließend auf –78°C (Aceton/ CO_2) und gibt im Verlaufe von 60 min eine Lösung von 22 g **3** in 160 ml absol. THF, 91 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid und 39 ml absol. Pyridin hinzu. Nach Zugabe rührt man noch 20 min bei –78°C, leitet anschließend über eine Periode von 45 min O_2 (400 ml/min) bei –78°C ein und tropft danach 17.6 ml Acetylchlorid zur Reaktionslösung. Es wird weitere 15 min bei –78°C gerührt, in ca. 2 l Wasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die CH_2Cl_2 -Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Wasserstrahlvak. (14 Torr) bei 35°C Badtemp. eingeengt. Das Rohprodukt wird in 50 ml Methylenchlorid und 200 ml Ether gelöst und über Nacht bei –15°C zur Kristallisation belassen. Nach Umkristallisation aus CH_2Cl_2 /Diisopropylether erhält man 14.2 g **4** (53%) übereinstimmend mit den Literaturangaben⁴⁾. Die Säulenchromatographie des Produkts an Kieselgel mit Benzin/Essigester ist ebenfalls problemlos möglich. Die Ausbeute erhöht sich dadurch auf 62%.

4. *3-Methoxy-20-oxo-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-18-carbonitril (8)*: Eine Lösung von 12 g **4** in 100 ml Pyridin wird nach Zusatz von 100 mg $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ 10 min bei 100°C unter Argon gerührt. Nach dem Abkühlen gießt man in ca. 300 ml 4 N HCl und extrahiert mit CH_2Cl_2 . Kristallisation des Rohproduktes aus CH_2Cl_2 /Diisopropylether ergibt 8.2 g **8** (80%), übereinstimmend mit der Verbindung von *Watt*⁴⁾, Schmp. 214–216°C, $[\alpha]_D = +106.4^\circ$ ($CHCl_3$, $c = 0.515$).

5. *20 β -Hydroxy-3-methoxy-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-18-carbonitril (7)*: Eine Suspension von 8.0 g **8** in 200 ml absol. THF wird bei Raumtemp. portionsweise mit 10.8 g Lithium-tri(*tert*-butoxy)aluminiumhydrid versetzt. Man rührt 1.5 h bei Raumtemp., tropft anschließend ca. 40 ml gesätt. NH₄Cl-Lösung hinzu, filtriert, gießt das Filtrat in ca. 800 ml Wasser und extrahiert mit CH₂Cl₂. Nach Umkristallisation des Rohprodukts aus CH₂Cl₂/Ether erhält man 7.8 g **7** (97%), Schmp. 192–194 °C, [α]_D = +3.8° (CHCl₃, *c* = 0.52).

NMR (CDCl₃): δ = 1.19 (d, *J* = 6 Hz, 3H, 21-H), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.95 (m, 1H, 20-H). – IR (KBr): 3475 cm⁻¹ (OH), 2225 (CN).

C₂₂H₂₉NO₂ (339.5) Ber. C 77.84 H 8.61 N 4.13 O 9.43
Gef. C 78.01 H 8.58 N 4.07 O 9.35

6. *3-Methoxy-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-18,20 β -carbolacton (6)*: Eine Suspension von 2.7 g **7** in 45 ml Methanol und 4.5 g KOH wird 16 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man in 150 ml 4 N HCl, rührt 60 min bei Raumtemp. und extrahiert anschließend mit CH₂Cl₂. Nach Kristallisation aus CH₂Cl₂/Diisopropylether erhält man 2.45 g Lacton **6** (91%), Schmp. 193–196 °C, [α]_D = +132.3° (CHCl₃, *c* = 0.51).

NMR (CDCl₃): δ = 1.38 (d, *J* = 6 Hz, 3H, 21-H), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.01 (m, 1H, 20-H). – IR (KBr): 1738 cm⁻¹ (C=O).

C₂₂H₂₈O₃ (340.4) Ber. C 77.61 H 8.29 O 14.10 Gef. C 77.54 H 8.30 O 14.13

7. *20 β -Hydroxy-18-hydroxymethyl-19-nor-4-pregnen-3-on (9)*

a) Eine Lösung von 2.3 g **6** in 50 ml THF und 5 ml *tert*-Butylalkohol wird bei –50 °C zu 100 ml NH₃ getropft. Nach portionsweiser Zugabe von 1.2 g Lithium innerhalb von 15 min rührt man 3.5 h bei –40 °C. Anschließend tropft man 15 ml Ethanol zur Reaktionslösung, läßt NH₃ über Nacht verdampfen, gießt in Wasser und extrahiert mit CH₂Cl₂.

b) Das Rohprodukt (2.25 g) wird in 50 ml absol. THF gelöst und unter Eiswasserkühlung zu einer Suspension von 1.2 g LiAlH₄ in 40 ml THF getropft. Man rührt 30 min bei 5 °C, gibt anschließend tropfenweise zunächst 5 ml Essigester, dann 10 ml Wasser hinzu, gießt in ca. 200 ml eines 1:1-Gemisches aus Methanol/Methylenchlorid, erwärmt 15 min auf dem Wasserbad, filtriert über eine mit Na₂SO₄ bedeckte Fritte und engt ein.

c) Das Rohprodukt nach b) (2.1 g) wird in 50 ml Methanol und 5 ml 4 N HCl 20 min bei 50 °C gerührt. Danach gießt man in Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Nach Kristallisation aus Essigester erhält man 1.5 g **9** (66%), Schmp. 235–237 °C, [α]_D = +30.8° (CHCl₃, *c* = 0.505).

NMR ([D₅]Pyridin): δ = 1.22 (d, *J* = 6 Hz, 3H, 21-H), 3.96 (m, 1H, 20-H), 5.86 (s, 1H, 4-H). – IR (KBr): 3460, 3395 cm⁻¹ (OH), 1660 (C=O), 1618 (C=C).

C₂₁H₃₂O₃ (332.5) Ber. C 75.86 H 9.70 O 14.44 Gef. C 75.72 H 9.61 O 14.46

8. *18-Acetoxymethyl-20 β -hydroxy-19-nor-4-pregnen-3-on (10)*: Eine Lösung von 4.3 g **9** in 46 ml DMF, 8.6 ml Acetanhydrid und 430 mg Pb(OAc)₂ wird 3.5 h bei 50 °C gerührt. Anschließend gießt man in ca. 200 ml Wasser und rührt weitere 15 min bei 50 °C. Nach dem Abkühlen extrahiert man mit Methylenchlorid, trocknet über Na₂SO₄ und erhält nach dem Einengen 4.35 g **10** (90%) als farbloses Öl.

NMR (CDCl₃): δ = 1.16 (d, *J* = 6 Hz, 3H, 21-H), 2.04 (s, 3H, OCOCH₃), 3.45–4.01 (m, 1H, 20-H), 4.06–4.63 (m, 2H, 18a-H), 5.81 (s, 1H, 4-H). Das Produkt wird ohne weitere Reinigung in die Folgestufe eingesetzt.

9. *18-Acetoxymethyl-19-nor-4-pregnen-3,20-dion (11)*: Zu einer Lösung von 1.5 g **10** in 40 ml Aceton tropft man unter Eiskühlung 3.5 ml Jones-Reagenz und rührt weitere 15 min bei 5 °C. Anschließend gießt man in Wasser und extrahiert mit Essigester. Nach Kristallisation des Rohpro-

duktes aus Ether erhält man 1.25 g **11** (83%), Schmp. 147–149 °C, $[\alpha]_D = +131.4^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.5$).

NMR (CDCl_3): $\delta = 2.03$ (s, 3H, OCOCH_3), 2.22 (s, 3H, 21-H), 3.43–4.32 (m, 2H, 18a-H), 5.82 (s, 1H, 4-H). – IR (KBr): 1742, 1695, 1678 cm^{-1} (C=O), 1615 (C=C). – UV (MeOH): λ_{max} 240 nm ($\epsilon = 17900$).

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (372.5) Ber. C 74.16 H 8.66 O 17.18 Gef. C 74.02 H 8.61 O 17.22

10. *18-Hydroxymethyl-19-nor-4-pregnen-3,20-dion (18a,20-Hemiketal 12)*: Eine Suspension von 400 mg **11** und 1.2 g K_2CO_3 in 15 ml Methanol und 1 ml Wasser wird 45 min bei Raumtemp. gerührt. Anschließend gießt man in Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Kristallisation aus Essigester/Diisopropylether ergibt 310 mg **12** (85%), Schmp. 198–202 °C, $[\alpha]_D = +102.1^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.46$).

NMR ($[\text{D}_3]$ Pyridin): $\delta = 1.49$ (s, 3H, 21-H), 3.53–3.75 u. 4.17–4.50 (m, 2H, 18a-H), 5.91 (s, 1H, 4-H). – IR (KBr): 3390 cm^{-1} (OH), 1670 (C=O), 1620 (C=C). – UV (MeOH): λ_{max} 241 nm ($\epsilon = 16400$).

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (330.5) Ber. C 76.32 H 9.15 O 14.53 Gef. C 76.20 H 9.13 O 14.48

11. *21-Acetoxy-18-hydroxymethyl-19-nor-4-pregnen-3,20-dion (18a,20-Hemiketal 13)*: Eine Lösung von 950 mg **12** in 20 ml Eisessig und 1.7 g $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ wird 30 min bei Raumtemp. gerührt. Danach gießt man in Wasser und extrahiert mit CH_2Cl_2 . Die CH_2Cl_2 -Extrakte werden mit gesätt. NaHCO_3 -Lösung und gesätt. NaCl -Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingengt. Man erhält 920 mg **13** (82%) als farbloses Öl.

NMR (CDCl_3): $\delta = 2.16$ (s, 3H, OCOCH_3), 3.33–4.28 (m, 4H, 18a-H und 21-H), 5.80 (s, 1H, 4-H). – IR (Ölfilm): 1746, 1680 cm^{-1} (C=O), 1620 (C=C). – UV (MeOH): λ_{max} 241 nm ($\epsilon = 16470$).

12. *21-Hydroxy-18-hydroxymethyl-19-nor-4-pregnen-3,20-dion (18a,20-Hemiketal 14)*: Eine Suspension von 920 mg **13** und 3.2 g K_2CO_3 in 20 ml Methanol und 2 ml Wasser wird 30 min bei Raumtemp. gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung und Extraktion mit CH_2Cl_2 kristallisiert man aus CH_2Cl_2 /Diisopropylether: 670 mg **14** (82%), Schmp. 208–212 °C, $[\alpha]_D = +111^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.515$).

NMR ($[\text{D}_5]$ Pyridin): $\delta = 3.58$ –3.95 (m, 3H, 18a-H u. 21-H), 4.13–4.47 (m, 1H, 18a-H), 5.90 (s, 1H, 4-H). – IR (KBr): 3480, 3410 cm^{-1} (OH), 1660 (C=O), 1615 (C=C). – UV (MeOH): λ_{max} 241 nm ($\epsilon = 16700$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (346.5) Ber. C 72.80 H 8.73 O 18.47 Gef. C 72.78 H 8.86 O 18.41

13. *3 β -Ethoxy-20-peracetoxy-5-pregnen-20-carbonitril (4a)*

a) Die Umsetzung von 48 g **15** unter den Bedingungen der Herstellung von **2** ergibt nach Kristallisation aus Ether 46.7 g β -Ethoxy-5,17(20)-pregnadien-20-carbonitril (**2a**) (87%) als *E,Z*-Isomerengemisch, Schmp. 152–154 °C (nach einmaliger Umkristallisation aus Essigester/Ether).

NMR (CDCl_3): $\delta = 0.93$ (s, 3H, 18-H), 1.03 (s, 3H, 19-H), 1.19 (t, $J = 7$ Hz, 3H, OCH_2 – CH_3), 1.81 (br. s, 3H, 21-H), 3.52 (q, $J = 7$ Hz, 2H, OCH_2 –), 5.33 (m, 1H, 6-H). – IR (KBr): 2200 cm^{-1} (CN), 1633 (C=C).

b) Die Reduktion von 45 g **2a** analog zur Herstellung von **3** ergibt 42.6 g *3 β -Ethoxy-5-pregnen-20-carbonitril (3a)* (93%) als öliges Gemisch der C-20-Epimeren.

NMR (CDCl_3): $\delta = 0.75$ (s, 3H, 18-H), 1.01 (s, 3H, 19-H), 1.29 u. 1.38 (2 d, $J = 7$ Hz, 3H, 21-H der Epimeren), 5.31 (m, 1H, 6-H).

c) Aus 20 g **3a** erhält man unter den Bedingungen der Herstellung von **4** nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit Benzin/Essigester 14.1 g **4a** (58%), Schmp. 152–155 °C (Ether), $[\alpha]_D = -23.6^\circ$ (Benzol, $c = 0.5$).

NMR (CDCl₃): δ = 0.95 (s, 3H, 18-H), 1.01 (s, 3H, 19-H), 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H, OCH₂-CH₃), 1.75 (s, 3H, 21-H), 2.12 (s, 3H, OCOCH₃), 3.50 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH₂-), 5.32 (m, 1H, 6-H). – IR (KBr): 1788 cm⁻¹ (C=O).

C₂₆H₃₉NO₄ (429.6) Ber. C 72.69 H 9.15 N 3.26 O 14.90
Gef. C 72.71 H 9.09 N 3.21 O 14.81

14. *3 β -Ethoxy-20-oxo-5-pregnen-18-carbonitril (8a)*: Das Verfahren zur Herstellung von **8** ergibt aus 12.6 g **4a** 8.0 g **8a** (74%), Schmp. 164–166 °C (CH₂Cl₂/Diisopropylether), $[\alpha]_D = +24.6^\circ$ (CHCl₃, c = 0.5).

NMR (CDCl₃): δ = 1.02 (s, 3H, 19-H), 1.20 (t, J = 7 Hz, 3H, OCH₂-CH₃), 2.29 (s, 3H, 21-H), 3.54 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH₂-), 5.35 (m, 1H, 6-H). – IR (KBr): 1704 cm⁻¹ (C=O).

C₂₄H₃₅NO₂ (369.5) Ber. C 78.00 H 9.55 N 3.79 O 8.66
Gef. C 78.00 H 9.48 N 3.72 O 8.53

15. *3 β -Ethoxy-20 β -hydroxy-5-pregnen-18-carbonitril (7a)*: Die Reduktion analog **8** \rightarrow **7** ergibt aus 7.5 g Keto-nitril **8a** 7.3 g Hydroxy-nitril **7a** (97%), Schmp. 174–175 °C (CH₂Cl₂/Diisopropylether), $[\alpha]_D = -77.8^\circ$ (CHCl₃, c = 0.5).

NMR (CDCl₃): δ = 1.03 (s, 3H, 19-H), 1.19 (d, J = 6 Hz, 3H, 21-H), 1.20 (t, J = 7 Hz, 3H, OCH₂-CH₃), 3.54 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH₂-), 3.95 (m, 1H, 20-H), 2.97–3.33 (m, 1H, 3-H), 5.35 (m, 1H, 6-H). – IR (KBr): 3600 cm⁻¹ (OH), 2230 (CN).

C₂₄H₃₇NO₂ (371.5) Ber. C 77.58 H 10.04 N 3.77 O 8.61
Gef. C 77.45 H 9.98 N 3.70 O 8.56

16. *3 β -Ethoxy-5-pregnen-18,20 β -carbolacton (6a)*: Verseifung analog **7** \rightarrow **6**. Aus 7.1 g **7a** erhält man 6.9 g **6a** (97%), Schmp. 178–181 °C (CH₂Cl₂/Ether), $[\alpha]_D = +26.7^\circ$ (CHCl₃, c = 0.545).

NMR (CDCl₃): δ = 1.04 (s, 3H, 19-H), 1.38 (d, J = 6 Hz, 3H, 21-H), 3.85–4.18 (m, 1H, 20-H), 5.34 (m, 1H, 6-H). – IR (KBr): 1745, 1725 cm⁻¹ (C=O).

C₂₄H₃₆O₃ (372.5) Ber. C 77.37 H 9.74 O 12.88 Gef. C 77.19 H 9.65 O 12.81

17. *3 β -Acetoxy-5-pregnen-18,20 β -carbolacton (16)*: Eine Lösung von 4.5 g Lacton **6a** in 50 ml CH₂Cl₂, 10 ml Acetanhydrid und 1.0 ml BF₃-Etherat wird 90 min unter Argon bei Raumtemp. gerührt. Anschließend gießt man in 200 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung, rührt 20 min bei Raumtemp. und extrahiert mit CH₂Cl₂. Nach Kristallisation aus CH₂Cl₂/Diisopropylether erhält man 4.4 g Acetoxy-lacton **16** (94%), Schmp. 172–174 °C, $[\alpha]_D = +16.4^\circ$ (CHCl₃, c = 0.5).

NMR (CDCl₃): δ = 1.07 (s, 3H, 19-H), 1.38 (d, J = 6 Hz, 3H, 21-H), 2.03 (s, 3H, OCOCH₃), 4.02 (m, 1H, 20-H), 4.60 (m, 1H, 3-H), 5.36 (m, 1H, 6-H). – IR (KBr): 1740 cm⁻¹ (C=O).

C₂₄H₃₄O₄ (386.5) Ber. C 74.57 H 8.87 O 16.56 Gef. C 74.49 H 8.86 O 16.54

18. *3 β -Hydroxy-5-pregnen-18,20 β -carbolacton (17)*: 3.2 g Acetoxy-lacton **16** werden in 80 ml Methanol, 3 ml Wasser und 15 g K₂CO₃ 60 min bei Raumtemp. gerührt. Danach gießt man vorsichtig in ca. 200 ml 4 N HCl und extrahiert mit CH₂Cl₂. Nach Kristallisation aus Essigester erhält man 2.85 g **17** (100%), Schmp. 222–224 °C, $[\alpha]_D = +19.6^\circ$ (CHCl₃, c = 0.5).

NMR (CDCl₃): δ = 1.02 (s, 3H, 19-H), 1.36 (d, J = 6 Hz, 3H, 21-H), 3.26–3.68 (m, 1H, 3-H), 3.82–4.15 (m, 1H, 20-H), 5.32 (m, 1H, 6-H). – IR (KBr): 3465 cm⁻¹ (OH), 1729 (C=O).

C₂₂H₃₂O₃ (344.5) Ber. C 76.70 H 9.39 O 13.93 Gef. C 76.72 H 9.28 O 13.86

19. *3-Oxo-4-pregnen-18,20 β -carbolacton (18)*: Eine Lösung von 2.6 g **17** in 70 ml Toluol, 7 ml Cyclohexanon und 700 mg Aluminiumisopropylat wird 1.5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man in 200 ml 4 N HCl und extrahiert mit CH₂Cl₂. Kristallisation aus Ether ergibt 2.3 g **18** (89%), Schmp. 232–235 °C (Lit.⁵⁾ 231.5–233 °C), $[\alpha]_D = +183^\circ$ (CHCl₃, c = 0.5). Die spektroskopischen Daten stimmen überein mit den Literaturwerten⁵.

20. *3-Ethoxy-3,5-pregnadien-18,20 β -carbolacton (21)*: Eine Lösung von 3.0 g **18** in 80 ml Toluol, 15 ml Orthoameisensäure-triethylester und 0.5 ml Ethanol wird nach Zugabe von 15 mg *p*-Toluolsulfonsäure 2 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend verdünnt man mit Essigester, wäscht mit gesätt. NaHCO₃-Lösung und Wasser, trocknet über Na₂SO₄ und engt ein. Nach Kristallisation aus Essigester/Diisopropylether erhält man 3.1 g **21** (95%), Schmp. 153–156 °C, [α]_D = –28.5° (Dioxan, *c* = 0.525).

NMR (CDCl₃): δ = 1.01 (s, 3H, 19-H), 1.30 (t, *J* = 7 Hz, 3H, OCH₂–CH₃), 1.38 (d, *J* = 6 Hz, 3H, 21-H), 3.77 (q, *J* = 7 Hz, 2H, OCH₂–), 5.01–5.30 (m, 2H, 4-H u. 6-H). – IR (KBr): 1752 cm^{–1} (C=O), 1658, 1632 (C=C).

C₂₄H₃₄O₃ (370.5) Ber. C 77.80 H 9.25 O 12.96 Gef. C 77.72 H 9.17 O 12.86

21. *20 β -Hydroxy-18-hydroxymethyl-4-pregnen-3-on (20)*

a) Eine Lösung von 3.0 g **21** in 50 ml absol. THF tropft man unter Eiswasserkühlung zu einer Suspension von 0.9 g LiAlH₄ in 50 ml absol. THF. Man rührt 30 min unter Eiskühlung, tropft anschließend nacheinander 5 ml Essigester und 10 ml Wasser hinzu, filtriert über Na₂SO₄ und engt ein.

b) Das Rohprodukt (2.9 g) wird in 30 ml Aceton und 3 ml 2 N H₂SO₄ aufgenommen und 2 h bei 50 °C gerührt. Danach gießt man in Wasser und extrahiert mit CH₂Cl₂. Kristallisation aus Essigester ergibt 2.3 g **20** (82%), Schmp. 197–199 °C, [α]_D = +83° (CHCl₃, *c* = 0.5).

NMR ([D₅]Pyridin): δ = 0.93 (s, 3H, 19-H), 1.23 (d, *J* = 6 Hz, 3H, 21-H), 3.80–4.63 (m, 3H, 18a-H u. 20-H), 5.79 (s, 1H, 4-H). – IR (KBr): 3440 cm^{–1} (OH), 1660 (C=O), 1612 (C=C).

C₂₂H₃₄O₃ (346.5) Ber. C 76.26 H 9.89 O 13.85 Gef. C 76.18 H 9.80 O 13.77

22. *18-Acetoxymethyl-20 β -hydroxy-4-pregnen-3-on (10a)*: Herstellung analog **9** → **10**. Aus 2.1 g **20** erhält man nach Kristallisation aus Essigester/Diisopropylether 2.2 g **10a** (93%), Schmp. 120–121 °C, [α]_D = +95.8° (CHCl₃, *c* = 0.405).

NMR (CDCl₃): δ = 1.17 (d, *J* = 6 Hz, 3H, 21-H), 1.22 (s, 3H, 19-H), 2.04 (s, 3H, OCOCH₃), 3.45–4.00 (m, 1H, 20-H), 4.08–4.65 (m, 2H, 18a-H), 5.70 (s, 1H, 4-H). – IR (KBr): 3490 cm^{–1} (OH), 1748, 1680 (C=O), 1620 (C=C).

C₂₄H₃₆O₄ (388.5) Ber. C 74.19 H 9.34 O 16.47 Gef. C 74.05 H 9.20 O 16.27

23. *18-Acetoxymethyl-4-pregnen-3,20-dion (11a)*: Jones-Oxidation analog **10** → **11**. Aus 2.0 g **10a** erhält man nach Kristallisation aus Essigester/Diisopropylether 1.92 g **11a** (97%), Schmp. 163.5–165 °C, [α]_D = +172.3° (CHCl₃, *c* = 0.505).

NMR (CDCl₃): δ = 1.23 (s, 3H, 19-H), 2.06 (s, 3H, OCOCH₃), 2.23 (s, 3H, 21-H), 3.57–3.90 u. 3.98–4.32 (m, 2H, 18a-H), 5.77 (s, 1H, 4-H). – IR (KBr): 1746, 1700, 1680 cm^{–1} (C=O), 1618 (C=C). – UV (MeOH): λ_{\max} 241 nm (ϵ = 17600).

C₂₄H₃₄O₄ (386.5) Ber. C 74.57 H 8.87 O 16.56 Gef. C 74.48 H 8.79 O 16.55

24. *18-Hydroxymethyl-4-pregnen-3,20-dion (18a,20-Hemiketal 12a)*: Verseifung analog **11** → **12**. Aus 1.8 g **11a** erhält man 1.45 g **12a** (90%), Schmp. 192–196 °C (CH₂Cl₂/Diisopropylether), [α]_D = +150.9° (CHCl₃, *c* = 0.51).

NMR (CDCl₃): δ = 1.17 (s, 3H, 19-H), 1.29 (s, 3H, 21-H), 3.39–3.37 u. 3.83–4.20 (m, 2H, 18a-H), 5.72 (s, 1H, 4-H); (in [D₅]Pyridin): 1.02 (s, 3H, 19-H), 1.50 (s, 3H, 21-H), 3.53–3.77 u. 4.18–4.55 (m, 2H, 18a-H), 5.81 (s, 1H, 4-H). – IR (KBr): 3410 cm^{–1} (OH), 1662 (C=O), 1613 (C=C). – UV (MeOH): λ_{\max} 240 nm (ϵ = 16300).

C₂₂H₃₂O₃ (344.5) Ber. C 76.70 H 9.36 O 13.93 Gef. C 76.68 H 9.21 O 13.79

25. *21-Acetoxy-18-hydroxymethyl-4-pregnen-3,20-dion (18a,20-Hemiketal 13a)*: Herstellung analog **12** → **13**. Aus 1.3 g **12a** erhält man nach Kristallisation aus Essigester/Diisopropylether 1.28 g **13a** (84%), Schmp. 147–149 °C, [α]_D = +131.2° (CHCl₃, *c* = 0.560).

NMR (CDCl₃): δ = 1.18 (s, 3H, 19-H), 2.16 (s, 3H, OCOCH₃), 3.35–4.00 (m, 4H, 18a-H u. 21-H), 5.70 (s, 1H, 4-H). – IR (CHCl₃): 1748, 1680 cm⁻¹ (C=O), 1622 (C=C). – UV (MeOH): λ_{\max} 241 nm (ϵ = 17300).

C₂₄H₃₄O₅ (402.5) Ber. C 71.61 H 8.51 O 19.88 Gef. C 71.46 H 8.47 O 19.81

26. *21-Hydroxy-18-hydroxymethyl-4-pregnen-3,20-dion (18a,20-Hemiketal 19)*: Verseifung analog **13** → **14**. Aus 1.15 g **13a** erhält man 920 mg **19** (89%), Schmp. 187–190 °C (CH₂Cl₂/Ether), $[\alpha]_D^{20}$ = +158.5° (CHCl₃, c = 0.51).

NMR ([D₅]Pyridin): δ = 1.03 (s, 3H, 19-H), 3.54–3.90 (m, 3H, 18a-H u. 21-H), 4.15–4.48 (m, 1H, 18a-H), 5.80 (s, 1H, 4-H). – IR (KBr): 3518, 3400 cm⁻¹ (OH), 1665 (C=O), 1619 (C=C). – UV (MeOH): λ_{\max} 241 nm (ϵ = 16300).

C₂₂H₃₂O₄ (360.5) Ber. C 73.30 H 8.95 O 17.75 Gef. C 73.19 H 8.94 O 17.69

Literatur

- ¹⁾ S. Gallant, Steroids **33**, 183 (1979), und dort zitierte Literatur.
- ²⁾ D. N. Kirk und M. S. Rajagopalan, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1975**, 1860.
- ³⁾ Ch. Meystre, K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland, G. Anner und A. Wettstein, Experientia **17**, 475 (1961).
- ⁴⁾ R. W. Freerksen, W. E. Pabst, M. L. Raggio, S. A. Sherman, R. R. Wroble und D. S. Watt, J. Am. Chem. Soc. **99**, 1536 (1977).
- ⁵⁾ R. A. M. Auel, R. W. Freerksen und D. S. Watt, Steroids **31**, 367 (1978).
- ⁶⁾ J. Kalvoda, Ch. Meystre und G. Anner, Helv. Chim. Acta **49**, 424 (1966).
- ⁷⁾ Schering A.-G. (Erf.: U. Eder, G. Sauer, G. Haffer, G. Neef, R. Wiechert, A. Weber, A. Popper, M. Kennecke und R. Müller), Ger. Offen. 2534911 (17. Febr. 1977) [Chem. Abstr. **86**, 187659 n (1977)].

[214/79]