

219. Synthese eines 17 β -homologen 3 β -Hydroxy-card-5,22-dienolids

Partialsynthetische Versuche in der Reihe der Herzgifte, 8. Mitteilung¹⁾

von **Theodor W. Güntert**²⁾, **Horst H. A. Linde**, **Mohamed S. Ragab**
und **Sigrid Spengel**

Pharmazeutisches Institut der Universität Basel, Totengässlein 3, 4051 Basel

(27. II. 1976)

Synthesis of a homologous 3 β -hydroxycard-5,22-dienolide. – *Summary.* We describe the synthesis of 4'-[(3 β -hydroxy-androst-5-en-17 β -yl)methyl]-2'(5')-furanone (**22**) starting from 3 β -acetoxy-androst-5-ene-17 β -carboxylic acid (**5**).

Ziel dieser Arbeit war es, durch partialsynthetische Abwandlungen funktioneller Gruppen am Steroidgerüst zu neuen herzaktiven Substanzen zu kommen. Durch solche Strukturänderungen und nachfolgende pharmakologische Durchmusterung können möglicherweise neue Struktur-Wirkungs-Beziehungen gefunden und Beiträge geleistet werden an die noch immer mit grosser Intensität vorangetriebene Suche nach dem Wirkungsmechanismus [2] und nach einem oder mehreren Digitalisrezeptoren. Die vorliegende Arbeit kann dabei nur als Teil eines grösseren Forschungsprojektes aufgefasst werden [1].

Das Ausgangsmaterial 3 β -Acetoxy-androst-5-en-17 β -carbonsäure (**5**) konnte durch Verseifung mit Natriumcarbonat in die entsprechende 3 β -Hydroxy-Verbindung **4** [3] übergeführt werden. Andererseits ist **4** auch aus Pregn-5-en-3 β -ol-20-on-acetat (**1**) über 3 β ,21-Diacetoxy-pregn-5-en-20-on (**2**) und **3** herstellbar³⁾ [4] [1].

Nach Bereitung von 3 β -Hydroxy-androst-5-en-17 β -carbonsäuremethylester (**6**) aus **4** mit Diazomethan wurde der Tetrahydropyranyl-Äther **7** durch Umsetzung von **6** mit 3,4-Dihydro-2*H*-pyran und *p*-Toluolsulfosäure in Methylenchlorid synthetisiert (vgl. [5]). Durch Reduktion der Esterfunktion von **7** mit Lithiumaluminiumhydrid [6] konnte zu 97% 3 β -[(Tetrahydro-2'*H*-pyran-2'-yl)oxy]androst-5-en-17 β -methanol (**8**) gewonnen werden. Veresterung der primären Hydroxylgruppe von **8** mit *p*-Toluolsulfosäure [7] ergab 3 β -[(Tetrahydro-2'*H*-pyran-2'-yl)oxy]-17 β -[(tosyloxy)methyl]androst-5-en (**9**).

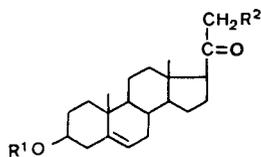
Nach vergeblichen Versuchen **11** über eine metallorganische Verbindung aus der aus **9** bereiteten Jodverbindung und anschliessender Carboxylierung herzustellen³⁾, bot sich eine Reaktionsfolge über das Nitril **10** an. Durch Erhitzen von **9** mit Natriumcyanid in wasserfreiem Dimethylsulfoxid (nach [8]) bildete sich in guter Ausbeute **10**. Da im verwendeten DC. Ausgangsmaterial **9** und Reaktionsprodukt **10** gleiche Polarität aufwiesen, konnte eine Kontrolle der Reaktion nur durch sorgfältigen Farbvergleich und Mischfleck erfolgen: Der Fleck des Tosylats **9** färbte sich nach Besprühen mit konz. Schwefelsäure/Äthanol 1:1 allmählich violett, der Fleck des Nitrils **10** gelbgrün.

¹⁾ 7. Mitt. siehe [1].

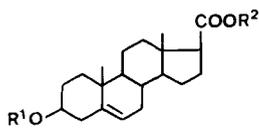
²⁾ Auszug aus der Dissertation *T. W. Güntert*, Basel 1975; Korrespondenz bitte an diesen Autor richten.

³⁾ Im exper. Teil nicht beschrieben.

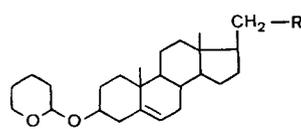
Schema



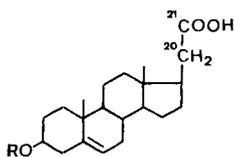
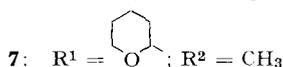
- 1:** R¹ = Ac; R² = H
2: R¹ = Ac; R² = OAc
3: R¹ = H; R² = OH



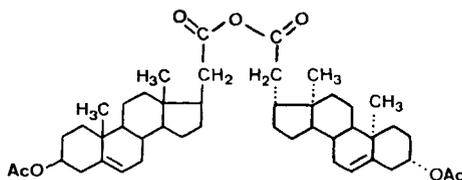
- 4:** R¹ = R² = H
5: R¹ = Ac; R² = H
6: R¹ = H; R² = CH₃



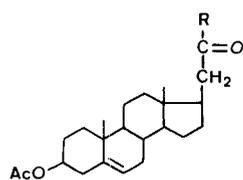
- 8:** R = OH—
9: R = OTs
10: R = CN



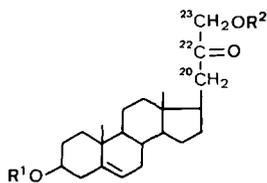
- 11:** R =
12: R = H



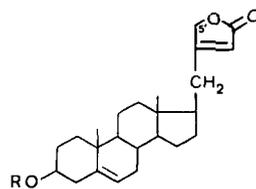
13



- 14:** R = OH
15: R = Cl
16: R = CHN₂
17A: R = CH₂Cl
17B: R = OCH₃



- 18:** R¹ = R² = Ac
19: R¹ = Ac; R² = H
21: R¹ = R² = H



- 20:** R = Ac
22: R = H

10 wurde durch 5- bis 6stündiges Erhitzen (200°) in Diäthylenglykol und 50% Kalilauge verseift (nach [9] [10]). Neben 82% **11** konnten 16% polareres, schwer lösliches Produkt isoliert werden, das sich aufgrund der physikalischen Daten leicht als β -Hydroxy-pregn-5-en-21-säure (**12**) [11] identifizieren liess. Ihr IR.-Spektrum zeigte bei ungefähr 3354 cm⁻¹ ein starkes, breites Signal von $\tilde{\nu}$ OH (starke Wasserstoffbrückenbildung) und bei 1688 cm⁻¹ eine starke Carbonylschwingung. Im NMR.-Spektrum fehlten die für Tetrahydropyranyläther typischen Charakteristika; dafür trat bei 4,52 ppm eine mit D₂O austauschbare OH-Gruppe auf. Durch den Molekel-Pik im MS. bei *m/e* 332, entsprechend C₂₁H₃₂O₃, und durch das Fehlen eines Piks bei *m/e* 85 wurde die Struktur des Nebenproduktes **12** zusätzlich gesichert.

Bedingt durch die Säurelabilität der Tetrahydropyranyl-Schutzgruppe war es nicht möglich, β -[(Tetrahydro-2'-H-pyran-2'-yl)oxy]pregn-5-en-21-säure (**11**) in das der Verbindung **16** entsprechende Diazoketon überzuführen⁴⁾.

⁴⁾ Siehe dazu [12].

Bei der Spaltung des Tetrahydropyranyläthers **11** mit *p*-Toluolsulfosäure in Äthanol/Wasser (nach [13] [14]) konnte 98% 3 β -Hydroxy-pregn-5-en-21-säure (**12**) erhalten werden. Die so gewonnene Säure erwies sich nach Misch-Schmelzpunkt und Misch-DC. als identisch mit dem oben beschriebenen Nebenprodukt, das bei der Herstellung von **11** aus **10** entstanden war.

Die Acetylierung von **12** bereitete anfänglich Schwierigkeiten, indem nach üblicher Methode (Acetylierung in Essigsäureanhydrid/Pyridin) und Aufarbeitung nur wenig acetyliertes Produkt **14** zur Hauptsache aber 3 β -Acetoxy-pregn-5-en-21-säureanhydrid (**13**) entstand, das sich aber auf einfache Weise durch Zugabe von Wasser in die Mischung Essigsäureanhydrid/Pyridin spalten liess (vgl. [15]).

3 β -Acetoxy-pregn-5-en-21-säure (**14**) wie auch die Acetate **16**, **18** usw. zeigten im MS. die Eigenschaft, so leicht Essigsäure abzuspalten, dass kein Molekel-Ion gefunden werden konnte. Die nachfolgenden Fragmentierungen erfolgten an der C(17)-Seitenkette. Es musste also eine Ladungswanderung über das Steroidgerüst stattfinden. Bedingungen für solche Ladungswanderungen und Zerfälle an zwei verschiedenen Stellen des Steroidgerüsts sind von *Vetter et al.* [16] untersucht worden.

Aus **14** konnte mit Oxalylchlorid ohne Schwierigkeiten 3 β -Acetoxy-pregn-5-en-21-oylchlorid (**15**) hergestellt werden. Im IR. von **15** zeigten sich erwartungsgemäss zwei Carbonylbanden: bei 1798 cm⁻¹ die starke Carbonylstreckschwingung aus der Säurechlorid-Gruppe und bei 1728 cm⁻¹ die aus dem Ester. Die Halogenverbindung wurde ohne weitere Reinigung in wasserfreiem Benzol aufgenommen und mit Diazomethan zum 3 β -Acetoxy-23-diazo-21,24-dinorchol-5-en-22-on (**16**) umgesetzt [17]. Durch die Säurelabilität des Diazoketons entsteht aber stets in kleinen Mengen auch das α -Halogenmethylketon **17A** und der Methylester **17B**. Das IR. des Diazoketon-Derivates **16** zeigte verschiedene typische Banden: Die C–H-Schwingung aus dem CO–CHN₂ erschien bei 3087 cm⁻¹, die $\tilde{\nu}_{as}$ der Diazogruppe bei 2095 cm⁻¹. Die Carbonylstreckschwingung lag als scharfe Bande bei 1643 cm⁻¹. Die Absorption bei 1387 cm⁻¹ und 1373 cm⁻¹ ist nach *Yates et al.* [18] und nach *Wolfrom et al.* [19] charakteristisch für Diazoketone. Im UV. waren Absorptionsmaxima bei 247 nm ($\epsilon = 9430$), 204 nm ($\epsilon = 5590$) und eine Schulter bei ca. 265 nm ($\epsilon = 8000$) sichtbar (vgl. Angaben von *Ruzicka et al.* [20]). Im Massenspektrum von **16** wurde je nach Aufnahmebedingungen entweder zuerst Essigsäure abgespalten und anschliessend Stickstoff (250°), oder aber zuerst Stickstoff und erst dann Essigsäure (300°). Möglicherweise ist die Stickstoffeliminierung thermisch bedingt.

Die Umsetzung von **16** mit Essigsäure [21] [17] zu **18** verlief in glatter Reaktion.

Nach Vorversuchen³) und Literaturstudien (Übersicht über verschiedene Lactonsynthesen bei [22] [23]) entschlossen wir uns, die Lactonseitenkette mit Phosphonoessigsäure-triäthylester herzustellen. Durch partielle Verseifung der C(23)-Acetatgruppe von **18** mit Ammoniak in Methanol zu **19** und anschliessender Lactonsynthese konnte **20** bereitet werden. Nachfolgende saure Verseifung der 3 β -Acetoxygruppe zu **22** verlief in guter Ausbeute. Andererseits war es möglich, durch Verseifung von **18** mit Salzsäure in Methanol zu 3 β ,23-Dihydroxy-21,24-dinorchol-5-en-22-on (**21**) und anschliessender Umsetzung mit Phosphonat-Ylid in mässiger Ausbeute zu **22** zu gelangen. Nach dieser Methode von *Fritsch et al.* [23] konnte die Bildung von Nebenprodukten mit gesättigtem Lacton, wie sie bei anderen Synthesen [1] [24] [25] auftraten, vermieden werden.

Der ungesättigte Butenolidring von **22** zeigte eine UV.-Absorption bei λ_{\max} 207 nm ($\epsilon = 14700$), die etwas tiefer ist als bei Herzglykosiden vom Typ des Digitoxigenins⁵⁾. Im NMR.-Spektrum von **22** (vgl. Fig. 1) zeigt sich das für ungesättigte Lactone in Herzglykosiden typische *ABX*-Spektrum [26] vereinfacht als *A₂X*-Spektrum. Die 2H-C(2') des 2'(5'*H*)-Furanons erscheinen als Dublett bei 4,73 ppm, aufgespalten durch das Vinylproton an C(3') (weitreichende Kopplung). Dieses Proton weist eine Verschiebung von 5,83 ppm auf und gibt Anlass zu einem schlecht ausgebildeten Triplett, die Kopplungskonstante beträgt 1,5 Hz, was in guter Überein-

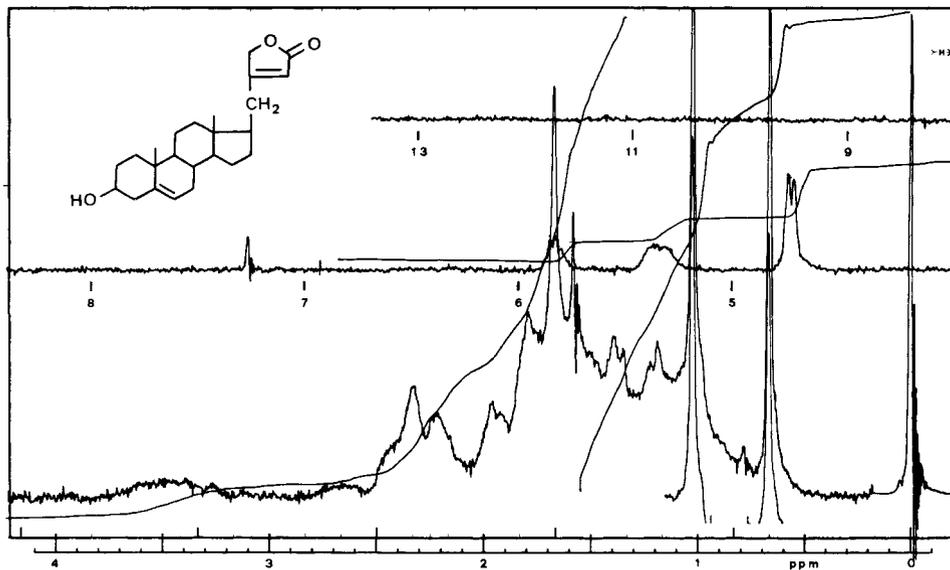


Fig. 1. 60-MHz-NMR.-Spektrum von 4'-[(3 β -Hydroxy-androst-5-en-17 β -yl)methyl]-2'(5'*H*)-furanon (**22**) in CDCl_3

stimmung mit der Literatur [26] steht. Im IR. von **22** (vgl. Fig. 2) zeigt sich bei 1783 cm^{-1} und 1747 cm^{-1} das Dublett der Carbonylschwingung, das typisch ist für α,β -ungesättigte Lactone mit einem α -ständigen Wasserstoffatom [27], und bei 1637 cm^{-1} die C=C-Streckschwingung. Mit **22** wurde in *ca.* 9% Ausbeute (berechnet auf die Schritte **4** \rightarrow **22**) eine Verbindung synthetisiert, bei der zwischen C(17) und dem für Herzglykoside vom Cardenolid-Typ charakteristischen Lacton eine CH_2 -Einheit eingeschoben ist. Dadurch wird der Abstand zwischen dem Steroidskelett und den nucleophilen Zentren der Estergruppierung in der C(17)-Seitenkette grösser. Dieser Unterschied gegenüber dem «normalen» Abstand bei Herzglykosiden vom Digitoxigenin-Typ gestattet eine Überprüfung der Regel, wonach für eine optimale Wirksamkeit herzaktiver Glykoside diese Distanz nicht vergrössert werden darf, da sie in engem Zusammenhang mit der Struktur des Rezeptors stehe [28].

Als weitere Folge des verlängerten Abstandes zwischen C(17) des Steroidanteiles und C(4) des 2(5'*H*)-Furanons resultiert auch eine freiere Drehbarkeit des Butenolidringes in der homologen Verbindung. Da ihr eine grosse Bedeutung für eine hohe

⁵⁾ UV. von Digitoxigenin: λ_{\max} 217 nm ($\epsilon = 15100$).

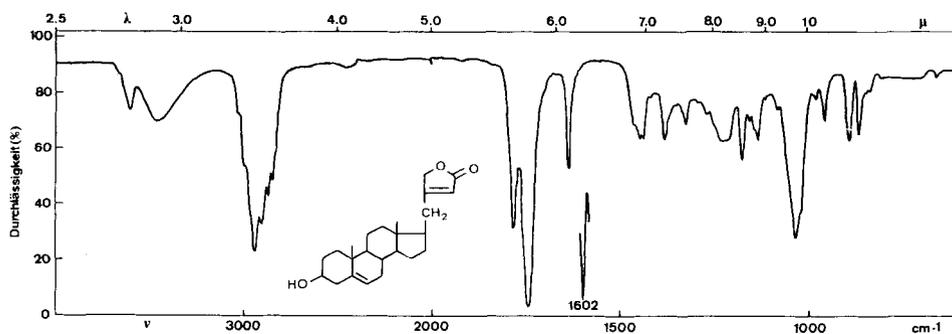


Fig. 2. IR-Spektrum von 4'-[(3 β -Hydroxy-androst-5-en-17 β -yl)methyl]-2'(5'*H*)-furanon (**22**) in CHCl_3

Herzwirksamkeit zukommen soll [29], wird es interessant sein, nach Änderung der Substituenten des A-Ringes die Auswirkung der veränderten Drehbarkeit und des verlängerten Abstandes auf die pharmakologische Wirksamkeit durch Vergleich mit den entsprechenden, von der Fa. *Hoechst* AG. synthetisierten Verbindungen [30] zu prüfen.

Wir danken dem Stipendienfonds der Basler Chemischen Industrie zur Unterstützung von Doktoranden auf dem Gebiet der Chemie sowie dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die finanzielle Hilfe bei dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Smp. wurden auf dem Kofler-Block bestimmt und sind korrigiert. Die Fehlergrenze beträgt ca. $\pm 2^\circ$. Dünnschichtchromatographie (DC.): Kontrolle der Reaktionen und Säulenchromatographien erfolgte durch DC. Dazu dienten Fertigfolien (40 \times 80 mm) Polygram® Sil G/UV²⁵⁴ mit einer Schichtdicke von 0,25 mm (*Macherey Nagel & Co.*) unter Verwendung des jeweils angegebenen Laufmittels (Angabe in *v/v*). Sichtbarmachung der Substanzen erfolgte zuerst unter UV 254 nm, dann durch Besprühen mit konz. Schwefelsäure/Äthanol 1:1 und nachfolgendes Erhitzen unter einem Heissluftstrom.

Säulenchromatographie (SC.): Zur Trennung von Substanzgemischen diente Kieselgel *Woelm* zur Trocken-Säulenchromatographie mit 0,5% anorganischem Fluoreszenz-Indikator für kurzwelliges UV. (254 nm) (nachfolgend als TS-SiO₂ bezeichnet).

Präparative DC.: Die Auftrennung kleiner Substanzmengen erfolgte auf Glasplatten (20 \times 20 cm), die mit Kieselgel DF-5 der Firma *Camag* in einer Schichtdicke von ca. 0,5 mm bestrichen waren. Die Zonen wurden unter UV. 254 nm sichtbar gemacht und nach dem Abkratzen mit Chloroform/Äthanol 9:1 3mal eluiert. Die einzelnen Platten wurden mit höchstens 35–40 mg Substanzgemisch beladen.

Substanzproben für Mikroanalysen und optische Drehungen wurden während 2 Std. bei 30–70° ca. 0,02 Torr (je nach Substanz) getrocknet. Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Labor des Instituts für Organische Chemie Basel (Leitung *E. Thommen*) ausgeführt.

«Übliche Aufarbeitung» bedeutet: Ausschütteln des in einem organischen Lösungsmittel gelösten Produktes der Reihe nach mit 2*N* Salzsäure, Wasser, 2*N* Natriumcarbonatlösung und dest. Wasser bis zur neutralen Reaktion. Die organischen Lösungen wurden immer über Natriumsulfat getrocknet. Eindampfen erfolgte, wenn nichts anderes vermerkt, im Rotationsverdampfer (RV.) im Wasserstrahlvakuum (i. V.) bei einer Badtemperatur von 60°.

Die UV.- und IR.-Spektren wurden mit einem *Beckmann-DB G* bzw. *Perkin Elmer 177* Spektrophotometer, wo nichts anderes angegeben ist, in einer 1-cm- bzw. 0,1-mm-Küvette aufgenommen. Die Lage der IR.-Absorption ist jeweils in cm^{-1} angegeben.

Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte bei 70 eV entweder mit einem *AEI-MS-30*-Gerät im Spektrollabor des Physikalisch-Chemischen Instituts Basel (Leitung *Dr. J. Vogt*) – diese

Tabelle. NMR.-Spektren der Verbindungen 4, 6, 7–14, 16–19, 21–22

	3H—C(18)	3H—C(19)	H—C(6)	H α —C(3)	H α —C(3) 2H—C(6') (THP)	C(20)	H—C(2') (THP)	
4	0,64 s	0,95 s	5,25 BH 8	3–3,5 br. m				OH 4,52 br. m a
6	0,68 s	1,02 s	5,33 BH 9	3,2–3,8 br. m		—OMethyl 3,68 s		
7	0,68 s	1,02 s	5,33 BH 9		3,2–4,2 br. m	—OMethyl 3,68 s	4,71 BH 6	
8	0,67 s	1,03 s	5,33 BH 9		6H 3,2–4,2 br. m		4,72 BH 5	
9	0,58 s	1,00 s	5,33 BH 8		5H 3,2–4,3 br. m		4,71 BH 6	Ar—CH ₃ : 2,45 s Aromat (AA'BB'): 7,79; 7,33; J = 8 Hz
10	0,65 s	1,03 s	5,33 BH 9		5H 3,0–4,2		4,71 BH 6	
11	0,62 s	1,02 s	5,33 BH 9		3,2–4,2 br. m		4,73 BH 6	—COOH: 1H 9,33 br., a
					C(3)— β OAc	C(23) ^{a)}		
12	0,58 s	0,96 s	5,27 BH 7					OH 4,52 BH 7 a Andere Signale nicht lokalisierbar, da Sub- stanz schlecht löslich
13	0,63 s	1,03 s	5,37 BH 9	4,2–4,9 br. m	2,03 s			
14	0,63 s	1,03 s	5,37 BH 8	4,2–4,9 br. m	2,03 s			—COOH: 1H 8,66 br.
16	0,62 s	1,03 s	5,36 BH 9	4,3–4,9 br. m	2,03 s	—H 5,20 s		
17A	0,63 s	1,03 s	5,38 BH 9	4,3–4,9 br. m	2,03 s	—2H 4,06 s		
17B	0,62 s	1,03 s	5,36 BH 9	4,3–4,9 br. m	2,03 s			C(21)—OMethyl: 3,64 s
18	0,62 s	1,03 s	5,37 BH 9	4,2–4,9 br. m	2,03 s	—OAc 2,16 s —2H 4,64 s		
19	0,62 s	1,03 s	5,38 BH 8	4,3–4,9 br. m	2,02 s	—2H 4,23 d J = 4,5 nach Austausch mit D ₂ O \rightarrow s		C(23)—OH: 3,10 t a J = 4,5
21	0,63 s	1,02 s	5,33 BH 9	3,2–3,8 br. m		—2H 4,23 s		
22	0,67 s	1,03 s	5,35 BH 9	3,2–3,8 br. m				2'(5'H)-Furanon: C(5')—2H: 4,73 d J = 1,5 A ₂ -Teil des A ₂ X C(3')—H: 5,83 t BH 4 X-Teil des A ₂ X (vgl. [26])

Fussnote zur Tabelle.

a) Beachte die Nomenklatur: Es handelt sich um Derivate von 21,24-Dinorchol-5-en-22-on.

Die Aufnahme der 60-MHz-Spektren erfolgte mit einem *Varian-T60*-Spektrometer, unter Verwendung von CDCl_3 [Ausnahmen: **4**, **12** in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] als Lösungsmittel. – Die Werte geben die chemische Verschiebung in ppm an, bezogen auf internes Tetramethylsilan (3 v/v %) ($\delta = 0$), die Fehlergrenze liegt bei 0,02 ppm, Feldänderungsgeschwindigkeiten betragen durchweg 1 Hz/s. Die Kopplungen (J) werden in Hz angegeben. Ausmessung der Signalfrequenzen erfolgte mehrmals mit dem Millimetermasstab.

Es bedeuten: a = austauschbar mit D_2O , br. = breit, BH = Breite bei halber Höhe (Hz), J = Kopplungskonstante, s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett.

Spektren werden nachfolgend mit PC gekennzeichnet – oder einem *AEI-MS-9*-Gerät in der Firma *Hoffmann-La Roche & Co. AG* Basel⁶⁾ – diese Spektren tragen die Bezeichnung RO. Die aufgeführten Zerfälle spiegeln das Fragmentierungsbild nicht vollständig wieder. Die in Klammern angegebenen %-Werte der Zerfallsintensitäten stellen nur approximative Grössen dar.

Abkürzungen: Es bedeuten DMSO = Dimethylsulfoxid, Frakt. = Fraktion(en), ML. = Mutterlauge, Smp. = Schmelzpunkt, THF = Tetrahydrofuran, THP = Tetrahydropyranyl-, HV. = Hochvakuum, RT. = Raumtemperatur. Bei IR.-Angaben bedeuten: as = asymmetrisch, sym = symmetrisch, m = mittel, s = stark, *schw* = schwach, $\tilde{\nu}$ = Streckschwingung. Abkürzungen zur Charakterisierung von NMR.-Spektren siehe NMR.-Tabelle.

3 β -Hydroxy-androst-5-en-17 β -carbonsäure (4) aus **5**. 11,0 g (30,58 mmol) **5** wurden in 825 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 11,43 g (92 mmol) $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ in 424 ml Wasser unter ständigem Umrühren versetzt. Die klare Lösung wurde 19 Std. bei 20° gerührt, dann mit 2N Salzsäure neutralisiert und anschliessend i. V. bei 60° vom Methanol befreit. Der Niederschlag wurde abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Aus Methanol wurden 8,98 g (92,7%) flache Prismen vom Smp. 271–274° (Zers.) [3], sowie 1,21 g (12,5%) vom Smp. 266–270° von **4** erhalten, die nach DC. (Chloroform/Methanol 95:5) einheitlich waren. Beim Trocknen im HV. ging das Gewicht um 6% zurück. – $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -32,67^\circ$ ($c = 0,85$, Pyridin). – IR. (KBr, Nujol): 3650–2400 s ($\tilde{\nu}$ (OH) Säure); 1725 s ($\tilde{\nu}$ (C=O) monomer); 1695 s ($\tilde{\nu}$ (C=O) dimer). – NMR.: vgl. Tabelle. – MS. (PC): M^+ bei m/e 318 (1%, entspr. $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3$), m/e 303 (<1%, 318– CH_3), m/e 300 (1%, 318– H_2O), m/e 285 (2%, 300– CH_3), m/e 83 (100%).

3 β -Hydroxy-androst-5-en-17 β -carbonsäure-methylester (6) aus **4**. 9,95 g (31,2 mmol) **4** wurden in 200 ml Methanol suspendiert und bei 0° eine ätherische Lösung von Diazomethan zugegeben, bis die entstandene Lösung gelb blieb und sich bei weiterer Zugabe von Diazomethan kein Stickstoff mehr entwickelte. Nach Rühren der Lösung während 15 Min. bei 0° und anschliessendem vorsichtigem Einengen i. V. hinterblieben 10,27 g rohes **6**. Das Rohprodukt wurde aus Methylchlorid/Hexan kristallisiert: 9,21 g (89%) nach DC. (Chloroform/Methanol 95:5) einheitliche Kristalle von **6**. Abtrennung der unpolaren Nebenprodukte aus der ML. erfolgte durch Chromatographie an 22 g TS– SiO_2 (Säule: innerer \varnothing 16 mm). Als Eluierungsmittel diente Chloroform/Methanol 99:1, die Fraktionengrösse betrug 3–6 ml. Es konnten so nochmals 507 mg (5%) nach DC. einheitliches **6** gewonnen werden. Smp. 177–193° (Zers.) (feine, farblose Nadelchen). – $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -20,14^\circ$ ($c = 1,20$, Chloroform). – IR. (Chloroform): 3612 *schw*, ca. 3455 br. ($\tilde{\nu}$ (OH)); 1728 s (schwache Schultern bei 1738, 1719) ($\tilde{\nu}$ (C=O)); 1198 m ($\tilde{\nu}_{\text{as}}$ (C–O–C)). – NMR.: vgl. Tabelle. – MS. (PC): M^+ bei m/e 332 (39%, entspr. $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$), m/e 317 (16%, 332– CH_3), m/e 314 (44%, 332– H_2O), m/e 301 (11%, 332– OCH_3), m/e 299 (28%, 314– CH_3), m/e 32 (100%, ?).

3 β -[(Tetrahydro-2'H-pyran-2'-yl)oxy]androst-5-en-17 β -carbonsäure-methylester (7) aus **6** (nach [5]). 8,19 g (24,8 mmol) **6** wurden in 62 ml Methylchlorid unter leichtem Erwärmen gelöst und nacheinander 2,28 g (27,1 mmol) 3,4-Dihydro-2H-pyran und 21 mg (0,11 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat zugegeben. Die Lösung wurde 5 Std. bei 23° gerührt, dann mit 250 ml Äther versetzt und 5mal mit je 10 ml 2N Na_2CO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Die übliche Aufarbeitung erbrachte 9,93 g rohen Pyranyläther. Aus dem Rohprodukt konnten aus Aceton 7,88 g Kristalle gewonnen werden. Die 1,92 g ML., die neben dem Pyranyläther **7** u. a. noch Ausgangsmaterial **6**

⁶⁾ Wir danken den Herren *B. Meier*, *W. Meister* und *Dr. W. Vetter* bestens für die Aufnahme der Spektren und die Hilfe bei deren Interpretation.

enthielten, wurden an 60 g TS—SiO₂ (Säule: innerer \varnothing 21 mm) aufgetrennt. Als Eluierungsmittel von Frakt. 1–23 diente Benzol/Chloroform/Methanol 80:19,5:0,5, ab Frakt. 24 Benzol/Chloroform/Methanol 50:48,7:1,3, die Fraktionengrösse betrug 3–6 ml. DC. (Chloroform/Methanol 97,5:2,5). Frakt. 1–5: 41 mg unpolare Nebenprodukte; Frakt. 6–22: 838 mg **7**; Frakt. 23–32: 72 mg Nebenprodukte polarer als **7**, aber unpolarer als **6**; Frakt. 33–44: 781 mg **6** neben unpolareren und schwach polareren Produkten; Frakt. 45–60: 116 mg Nebenprodukte polarer als **6**. Die 781 mg verunreinigtes **6** (Frakt. 33–44) wurden nochmals wie oben mit 232 mg 3,4-Dihydro-2*H*-pyran und 2 mg *p*-Toluolsulfosäure in 5,2 ml Methylenchlorid veräthert und ergaben nach der Aufarbeitung 901 mg neutrale Anteile. Nach der Chromatographie an 15 g TS—SiO₂ (Säule: innerer \varnothing 1 cm) konnten weitere 138 mg Pyranyläther isoliert werden. Kristallisation der einheitlichen Fraktionen von **7** aus den beiden Chromatographien lieferte 851 mg Kristalle neben 92 mg schwach verunreinigter ML. Gesamtausbeute an kristallisiertem, einheitlichem **7**: 8,73 g (85%) neben 92 mg (1%) aus ML. Smp. 153,5–155,5° (feine, prismatische Nadelchen aus Aceton). – $[\alpha]_D^{23} = -12,82^\circ$ ($c = 1,26$, Chloroform). – IR. (Chloroform): 1728 *s* (schwache Schultern bei 1738, 1719) ($\tilde{\nu}$ (C=O)); 1198 ($\tilde{\nu}_{as}$ (C—O—C)); 1135 *m*, 1112 *m*, 1077 *m*, 1057 *m*, 1025 *s* ($\tilde{\nu}$ (C—O) Pyranyläther [31]). – NMR.: vgl. Tabelle. – MS. (PC): M^+ bei *m/e* 416 (< 1%), entspr. C₂₆H₄₀O₄), *m/e* 401 (< 1%, 416—CH₃), *m/e* 398 (< 1%, 416—H₂O), *m/e* 385 (3%, 416—OCH₃), *m/e* 332 (34%, 416—C₅H₈O), *m/e* 317 (10%, 332—CH₃), *m/e* 314 (100%, 332—H₂O), *m/e* 299 (26%, 314—CH₃), *m/e* 85 (24%, C₅H₉O).

3 β -[(Tetrahydro-2'*H*-pyran-2'-yl)oxy]androst-5-en-17 β -methanol (**8**) aus **7** (nach [6]). 8,61 g (20,65 mmol) **7** wurden in 69 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran und 34,5 ml wasserfreiem Äther gelöst und unter N₂ (mit Fieser-Lösung von O₂, dann mit konz. Schwefelsäure von Feuchtigkeit befreit) zu einer Lösung von 2,73 g (72 mmol) LiAlH₄ in 228 ml wasserfreiem Äther zugetropft. 1 Std. wurde bei RT. gerührt, dann das überschüssige LiAlH₄ durch vorsichtige Zugabe von Wasser unter Eiskühlung zerstört und die Mischung nach Verdünnen mit 300 ml Äther/Methylenchlorid 4:1 6mal mit je 10–15 ml 5proz. Natronlauge ausgezogen. Nach Neutralwaschen mit Wasser, Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen unter vermindertem Druck (60°) hinterblieben 8,00 g rohes **8**. Durch Kristallisation aus Aceton konnten nacheinander 5,46 g und dann 1,75 g **8** gewonnen werden. Die stark mit polareren Produkten verunreinigte ML., an 15 g TS—SiO₂ (Säule: innerer \varnothing 1 cm) chromatographiert, ergab neben 547 mg einheitlichem **8** 235 mg polarere Produkte. Kristallisation aus Aceton lieferte 531 mg Kristalle neben 16 mg aus ML., beide in DC. (Chloroform/Methanol 97,5:2,5) einheitlich. Die Gesamtausbeute an kristallisiertem **8** betrug 7,74 g (96,5%) neben 16 mg aus ML. Smp. 152–155,5° (feine, farblose Kristallnadeln aus Aceton). – $[\alpha]_D^{23} = -51,14^\circ$ ($c = 1,23$, Chloroform). – IR. (Chloroform): 3628 *schw*, 3457 *br*. ($\tilde{\nu}$ (OH)); 1137 *m*, 1113 *m*, 1077 *m*, 1058 *m*, 1027 *s* ($\tilde{\nu}$ (C—O) Pyranyläther [31]). – NMR.: vgl. Tabelle. – MS. (PC): M^+ bei *m/e* 388 (3%, entspr. C₂₅H₄₀O₃), *m/e* 370 (6%, 388—H₂O), *m/e* 304 (53%, 388—C₅H₈O), *m/e* 289 (25%, 304—CH₃), *m/e* 286 (100%, 304—H₂O), *m/e* 271 (43%, 286—CH₃, 289—H₂O), *m/e* 253 (14%, 271—H₂O), *m/e* 85 (30%, C₅H₉O), *m/e* 84 (43%, C₅H₈O).

3 β -[(Tetrahydro-2'*H*-pyran-2'-yl)oxy]-17 β -[(tosyloxy)methyl]androst-5-en (**9**) aus **8** (nach [7]). 7,72 g (19,85 mmol) **8** wurden in 80 ml Pyridin gelöst, auf 0° abgekühlt, eine eiskalte Lösung von 7,62 g (38,8 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid in 20 ml Pyridin zugegeben und über Nacht im Eisschrank bei 4° belassen. Dann wurde wenig Wasser zugefügt und mit insgesamt 150 ml Methylenchlorid ausgezogen. Nach dem Verdünnen der organischen Phase mit 600 ml Äther folgten Extraktionen mit 2*N* HCl, bis die Auszüge sauer reagierten. Nach der üblichen Aufarbeitung hinterblieben 10,74 g Neutralteil. Durch Kristallisation aus Aceton wurden aus dem Rohprodukt 10,03 g einheitliche Kristalle von **9** gewonnen. Die 700 mg stark verunreinigte ML. wurden an 15 g TS—SiO₂ aufgetrennt (Säule: innerer \varnothing 1 cm). Als Eluierungsmittel diente Chloroform/Methanol 99,5:0,5, die Fraktionengrösse betrug 4–9 ml. Die Chromatographie konnte im DC. (Chloroform/Methanol 98,75:1,25) verfolgt werden: Frakt. 2–8 605 mg **9**; Frakt. 9–16 100 mg polarere Produkte. Nach Kristallisation der Frakt. 2–8 konnten 451 mg einheitliche Kristalle neben 153 mg (schwach verunreinigt) aus ML. erhalten werden. Die Gesamtausbeute an kristallisiertem **9** betrug 10,48 g (97,5%) neben 153 mg (1,4%) aus ML. Smp. 147–150° (farblose Kristallplättchen aus Aceton). – $[\alpha]_D^{23} = -18,84^\circ$ ($c = 1,08$, Chloroform). – UV. (Äthanol): λ_{max} 223 nm, $\epsilon = 12500$, $\lambda_{max} \approx 203$ nm, $\epsilon \approx 7000$. – IR. (Chloroform): 1600 *schw*, 1496 *schw* (aromat. $\tilde{\nu}$ (C=C)); 1362 *s* ($\tilde{\nu}_{as}$ (SO₂)); 1189 *m*, 1176 *s* (ν_{sym} (SO₂)); 1132 *m*, 1113 *m*, 1075 *m*, 1057 *m*, 1027 *s* (Schulter bei 1021) ($\tilde{\nu}$ (C—O) Pyranyläther [31]). – NMR.: vgl. Tabelle. – MS. (PC): *m/e* 458 (4%, entspr.

$C_{32}H_{46}O_3S - C_5H_8O$, m/e 440 (36%, 458 - H_2O), m/e 425 (4%, 440 - CH_3), m/e 286 (8%, 458 - p -TsOH), m/e 268 (100%, 286 - H_2O), m/e 253 (98%, 268 - CH_3).

3β -[(Tetrahydro-2'-H-pyran-2'-yl)oxy]pregn-5-en-21-nitril (**10**) aus **9** (nach [8]). Die Lösung von 10,55 g (19,42 mmol) **9** in 262 ml wasserfreiem DMSO wurde unter N_2 (durch Waschen mit konzentrierter Schwefelsäure von Feuchtigkeit befreit) auf 90° erhitzt, 3,67 g (73,5 mmol) Natriumcyanid (5 Std. bei 80° i.HV. getrocknet) in einer Portion zugefügt und unter Rückfluss und Stickstoffbegasung die Temperatur während 6 Std. auf 90 - 100° gehalten. Nach dem Abkühlen auf RT. wurde das Gemisch in eiskaltes Wasser gegeben und mit NaCl gesättigt. Erschöpfendes Ausziehen mit insgesamt 750 ml Äther/Methylenchlorid 4:1 und Trocknen mit Natriumsulfat sowie Eindampfen bei 60° unter vermindertem Druck ergaben 7,67 g rohes **10** als Schaum. Als Hauptnebenprodukt erschien im DC. (Benzol/Chloroform/Methanol 50:49,4:0,6) ein unpolarerer, nach Besprühen der Platte mit konz. Schwefelsäure/Äthanol 1:1 im UV. 366 nm stark fluoreszierender Fleck. Durch Kristallisation aus Äthanol wurden 7,08 g schwach mit unpolarerem Produkt verunreinigtes **10** erhalten, Umkristallisation aus Aceton lieferte daraus 6,30 g einheitliche Kristalle. Die 1,37 g aus ML. wurden an 40 g TS-SiO₂ aufgetrennt (Säule: innerer \varnothing 2,2 cm; Eluierungsmittel: Benzol/Chloroform/Methanol 80:19,8:0,2; Fraktionengrösse 3-8 ml). Kontrolle der Chromatographie erfolgte im DC. Frakt. 2-3: 172 mg unpolares Nebenprodukt und wenig **10**; Frakt. 4: 32 mg **10**, schwach verunreinigt mit unpolarerem Produkt; Frakt. 5-20: 955 mg einheitliches **10**; Frakt. 21-26: 9 mg polare Produkte. Kristallisation der Frakt. 5-20 aus Aceton ergab weitere 857 mg Kristalle neben 84 mg aus ML. (Spur Verunreinigung), so dass sich die Gesamtausbeute auf 7,15 g (93%) kristallisiertes **10** neben 84 mg ($\sim 1\%$) aus ML. erhöhte. Smp. 165 - 169° (feine, farblose Nadeln aus Aceton). - $[\alpha]_D^{21} = -99,43^\circ$ ($c = 1,36$, Chloroform). - IR. (Chloroform): 2255 *schw* ($\tilde{\nu}$ (C \equiv N)), 1133 *m*, 1113 *m*, 1076 *m*, 1057 *m*, 1027 *s* ($\tilde{\nu}$ (C-O) Pyranyläther [31]). - NMR.: vgl. Tabelle. - MS. (PC): m/e 313 (9%, entspr. $C_{26}H_{39}NO_2 - C_5H_8O$), m/e 295 (38%, 313 - H_2O), m/e 280 (21%, 295 - CH_3), m/e 85 (100%, C_5H_9O), m/e 84 (63%, C_5H_8O).

3β -[(Tetrahydro-2'-H-pyran-2'-yl)oxy]pregn-5-en-21-säure (**11**) und **12** aus **10** (nach [10]). 5,12 g (12,82 mmol) **10**, 118 ml Diäthylenglykol und 137 ml (1,2 mol) 50proz. Kalilauge wurden ohne Rückflusskühler während 150 Min. auf 180 - 200° erhitzt, nach dem Aufhören der starken Schaumbildung mit weiteren 50 ml Diäthylenglykol versetzt, der Kolben darauf mit einem Rückflusskühler versehen und 3 weitere Std. auf 180 - 200° erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 20° wurde das Gemisch mit wenig eiskaltem Wasser versetzt und mit konz. Salzsäure unter Eiskühlung angesäuert. Ausziehen der Mischung mit Äther/Methylenchlorid 4:1 und übliche Aufarbeitung erbrachten 5,51 g rohe Säure. Im DC. (Chloroform/Methanol 95:5) war neben dem Hauptprodukt **11** noch ein polarerer Produkt zu erkennen. Die Auftrennung des Rohproduktes erfolgte an 80 g TS-SiO₂ (Säule: innerer \varnothing 2,2 cm), als Eluierungsmittel diente von Frakt. 1-33 Chloroform/Methanol 99,8:0,2, von Frakt. 34-55 Chloroform/Methanol 95:5; die Fraktionengrösse betrug 4-10 ml. Kontrolle der Chromatographie geschah im DC. Frakt. 1-4: 22 mg unpolare Produkte; Frakt. 5-21: 4,05 g **11**; Frakt. 22-27: 440 mg **11** mit wenig polarerem Produkt; Frakt. 28-55: 867 mg **12** (schwer löslich!), schwach verunreinigt. Kristallisation der Frakt. 5-27 aus Aceton lieferte 4,07 g nach DC. einheitliche Kristalle, neben 420 mg schwach verunreinigter aus ML. Die ML. wurde analog oben an 14 g TS-SiO₂ nochmals aufgetrennt (Säule: innerer \varnothing 1 cm), wodurch aus den entsprechenden Fraktionen weitere 260 mg Kristalle und 85 mg aus ML. erhalten wurden. Gesamthaft betrug die Ausbeute an kristallisiertem **11** also 4,33 g (81%) neben 85 mg (1,6%) aus ML. Smp. $164,5$ - 169° (farblose, prismatische Nadeln aus Aceton). - $[\alpha]_D^{23} = -51,28^\circ$ ($c = 1,28$, Chloroform). - IR. (Chloroform): ca. 3400-2500 ($\tilde{\nu}$ (OH) Säure); 1708 *s* (schwache Schultern bei 1722, 1702, 1698) ($\tilde{\nu}$ (C=O)); 1133 *m*, 1112 *m*, 1076 *m*, 1057 *m*, 1025 *s* ($\tilde{\nu}$ (C-O) Pyranyläther [31]). - NMR.: vgl. Tabelle. - MS. (PC): m/e 332 (12%, entspr. $C_{26}H_{40}O_4 - C_5H_8O$), m/e 314 (63%, 332 - H_2O), m/e 299 (13%, 314 - CH_3), m/e 85 (100%, C_5H_9O). - Analyse: Für die Elementaranalyse wurde durch Umsetzung mit Diazomethan der Methylester von **11** hergestellt.

$C_{27}H_{42}O_4$ (430,6) Ber. C 75,31 H 9,83% Gef. C 75,35 H 9,68%

Die Frakt. 28-55 wurden aus Methanol kristallisiert und umkristallisiert. Es konnten 499 mg Kristalle neben 219 mg aus ML. erhalten werden. Die Reinigung des ML.-Rückstandes erfolgte an 9 g TS-SiO₂ (Säule: innerer \varnothing 1 cm). Als Eluierungsmittel diente Chloroform/Methanol 97,5:2,5, die Fraktionengrösse betrug 3-5 ml. Dadurch konnten die Spuren von unpolaren und polaren Nebenprodukten abgetrennt werden, Kristallisation der einheitlichen Fraktionen aus Methanol lieferte 134 mg Kristalle und 79 mg aus ML. Die Gesamtausbeute an einheitlichem **12**

erhöhte sich damit auf 633 mg (14,7%) Kristalle neben 79 mg (2%) aus ML. Smp. 220–229° (Sintern ab 205°, farblose, lange prismatische Nadeln aus Methanol [11]). – $[\alpha]_D^{25} = -49,81^\circ$ ($c = 1,21$, Methanol). – IR. (KBr): *ca.* 3600–2400 ($\tilde{\nu}$ (OH)); 1688 *s* ($\tilde{\nu}$ (C=O) dimer) (starke Schulter bei 1715: $\tilde{\nu}$ (C=O) monomer). – NMR.: vgl. Tabelle. – MS. (PC): M^+ bei *m/e* 332 (80%, entspr. C₂₁H₃₂O₃), *m/e* 317 (35%, 332 – CH₃), *m/e* 314 (93%, 332 – H₂O), *m/e* 299 (100%, 314 – CH₃). – Analyse: Für die Elementaranalyse wurde durch Umsetzung mit Diazomethan der Methylester von **12** hergestellt, Kristallisation aus Äther/Petroläther, Smp. 131–133°.

C₂₂H₃₄O₃ (346,5) Ber. C 76,26 H 9,89% Gef. C 76,28 H 10,07%

3 β -Hydroxy-pregn-5-en-21-säure (12) aus 11. Zu einer Lösung von 5,30 g (12,7 mmol) **11** in 265 ml Äthanol erfolgte die Zugabe von 90 ml Wasser, dann von 2,65 g (13,9 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat, wobei der leichte Niederschlag, der nach der Wasserzugabe schon aufgetreten war, sich noch verstärkte. Unter Erwärmen der Mischung während 1½ Std. auf 47–50° löste sich der Niederschlag, so dass weitere 100 ml Wasser zugefügt werden konnten. Nach beendeter Reaktion und Zugabe von weiteren 130 ml Wasser wurde zuerst 2mal mit Methylenchlorid, dann mit Methylenchlorid/Äthanol 4:1 erschöpfend ausgezogen und wie üblich aufgearbeitet: 4,25 g Trockenrückstand. Kristallisation des Rohproduktes aus Äthanol lieferte 3,90 g Kristalle von **12**, neben 347 mg (verunreinigt) aus ML., die erneut durch Chromatographie an 9 g TS-SiO₂ (Säule: innerer \varnothing 1 cm; Elutionsmittel: Chloroform/Methanol 99,8:0,2; Fraktionengrösse 2–6 ml) aufgetrennt wurden. Nach Kristallisation der entsprechenden Fraktionen wurden weitere 207 mg einheitliche Kristalle neben 66 mg aus ML. (Spur Verunreinigung) gewonnen. Die Gesamtausbeute an kristallisiertem **12** betrug demnach 4,107 g (97%) neben 66 mg aus ML. (1,6%). Smp. 220–229° (Sintern ab 210°, farblose, lange prismatische Nadeln aus Methanol). Identität des Produktes mit **12** aus **10** (s.o.) wurde durch Misch-DC. und Misch-Smp. (222–231°, Sintern ab 210°) festgestellt.

3 β -Acetoxy-pregn-5-en-21-säure (14) aus 12 über 13. 4,59 g (13,5 mmol) **12** wurden in 92 ml Pyridin gelöst, 46 ml Essigsäureanhydrid zugegeben und über Nacht bei 37° belassen. Es entstand v.a. das Anhydrid **13** (s.u.), das sich durch Zugabe von 46 ml Wasser unter Kühlung zersetzen liess. Nach 30 Min. wurde die Mischung in 350 ml Äther/Methylenchlorid 4:1 aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Dies erbrachte 5,36 g Rohprodukt, das aus Methylenchlorid/Hexan 4,82 g einheitliche Kristalle neben 282 mg (verunreinigt) aus ML. lieferte. Auftrennung des ML.-Rückstandes fand an 9 g TS-SiO₂ (Säule: innerer \varnothing 1 cm) statt, als Eluierungsmittel diente Chloroform/Methanol 99,5:0,5, die Fraktionengrösse betrug 2–4 ml. Kontrolle der Chromatographie erfolgte im DC. (Chloroform/Methanol 98,8:1,2). Frakt. 2–4: 39 mg **13**; Frakt. 5–8: 233 mg **14**, mit wenig unpolarerem Produkt verunreinigt; Frakt. 9–12 wenig polarerer Produkt. Durch Kristallisation der Frakt. 5–8 wurden weitere 110 mg einheitliche Kristalle neben 96 mg aus ML. gewonnen. Die Gesamtausbeute an kristallisiertem **14** betrug 4,93 g (95,6%) neben 96 mg (1,8%, schwach verunreinigt) aus ML. Smp. 180–183° (farblose, prismatische Nadeln aus Methylenchlorid/Hexan). – $[\alpha]_D^{25} = -62,28^\circ$ ($c = 1,17$, Chloroform). – IR. (Chloroform): *ca.* 3500–2400 ($\tilde{\nu}$ (OH) Säure); 1734 *s* ($\tilde{\nu}$ (C=O)), 1711 *s* ($\tilde{\nu}$ (C=O) dimere Säure) (schwache Schultern bei 1737, 1700, 1697); 1255 *s* ($\tilde{\nu}_{\text{as}}$ (C–O–C)), 1029 *s* ($\tilde{\nu}_{\text{sym}}$ (C–O–C)). – NMR.: vgl. Tabelle. – MS. (PC): *m/e* 375 (<1%, $M^+ + 1$), *m/e* 314 (100%, entspr. C₂₃H₃₄O₄ – CH₃COOH), *m/e* 299 (34%, 314 – CH₃), *m/e* 255 (3%, 299 – CO₂).

Das bei der Acetylierung entstandene Zwischenprodukt **13** konnte gewonnen werden, indem das Reaktionsgemisch von **12** mit Acetanhydrid/Pyridin in Äther/Methylenchlorid 4:1 aufgenommen wurde. Normale Aufarbeitung und Reinigung der neutralen Anteile an TS-SiO₂ (Eluierungsmittel: Benzol/Chloroform/Methanol 75:24,7:0,3) sowie Kristallisation aus Äthanol/Methylenchlorid ergaben farblose, flache Prismen von **13**. Smp. 179–183°. – $[\alpha]_D^{25} = -59,17^\circ$ ($c = 1,17$, Chloroform). – IR. (Chloroform): 1822 *s* ($\tilde{\nu}_{\text{as}}$ (C=O)), 1727 *s* (schwache Schultern bei 1718, 1736) ($\tilde{\nu}_{\text{sym}}$ (C=O)); 1254 *s* ($\tilde{\nu}_{\text{as}}$ (C–O–C)), 1028 *s* ($\tilde{\nu}_{\text{sym}}$ (C–O–C)). – NMR.: vgl. Tabelle. – MS. (PC): *m/e* 610 (<1%, entspr. C₄₆H₆₆O₇ – 2mal CH₃COOH), *m/e* 357 (1%, C₂₃H₃₃O₃), *m/e* 342 (3%, 357 – CH₃), *m/e* 314 (100%, 610 – C₂₁H₂₈O), *m/e* 299 (34%, 314 – CH₃), *m/e* 296 (54%, 314 – H₂O), *m/e* 281 (8%, 296 – CH₃), *m/e* 268 (8%, 296 – CO).

3 β -Acetoxy-23-diazo-21, 24-dinorchol-5-en-22-on (16) und 17A, 17B aus 15 (bzw. 14) (nach [17]). Zu einer auf 0° abgekühlten Suspension von 1 g (2,69 mmol) **14** in 38 ml wasserfreiem Benzol (über Natriumdraht getrocknet und destilliert) erfolgte unter N₂ (mit konz. Schwefelsäure getrocknet) die Zugabe von 3,4 ml (39,6 mmol) dest. Oxalylchlorid. Nach Beginn der Gasentwick-

lung wurde das Eisbad entfernt, nach Beendigung der Reaktion noch 25 Min. bei 20° gerührt und die Lösung dann bei 33° i. V. eingedampft. Die 1,06 g Rückstand an rohem 3 β -Acetoxy-pregn-5-en-21-oylchlorid (**15**) [IR. (KBr): 1798 s $\tilde{\nu}$ (C=O von –COCl)] in 13 ml wasserfreiem Benzol gelöst, wurden langsam in eine auf –10 bis –20° gekühlte ätherische Diazomethanolösung (aus 27,2 g *p*-Tolylsulfonylethylmethyl-nitrosamid) (3 Std. über fester Kalilauge, dann 1 Std. über Natriumdraht getrocknet) eingerührt. Dabei fiel ein feiner gelblicher Niederschlag aus. Nach weiterem Rühren während 2 Std. bei 20° und Eindampfen bei einer Badtemp. von 40° wurden 1,09 g rohes **16** gewonnen. Die Reinigung erfolgte an 18 g TS-SiO₂ (Säule: innerer \varnothing 1,7 cm). Als Eluierungsmittel diente Benzol/Chloroform/Methanol 66:33:0,4, die Fraktionengrösse betrug 3–6 ml. Die Chromatographie konnte im DC. (Chloroform/Methanol 98,8:1,2) verfolgt werden. Frakt. 4: 14 mg **17** (A+B); Frakt. 5: 320 mg **17** (A+B) und **16**, im Verhältnis ca. 1:1; Frakt. 6–15: 675 mg **16**, Spuren von **17** (A+B); Frakt. 16–18: 61 mg **16** neben Spuren von polaren Produkten. Die weitere Auftrennung der Frakt. 5 sowie 16–18 erfolgte analog durch eine zweite Säulenchromatographie an 12 g TS-SiO₂ (Säule: innerer \varnothing 11 mm), wobei in Frakt. 2–6 155 mg **17** (A+B), in Frakt. 7 18 mg **16** neben wenig **17** (A+B), in Frakt. 8–16 149 mg einheitliches **16** und in Frakt. 17 19 mg zur Hauptsache polare Nebenprodukte nachweisbar waren. Nach Kristallisation der entsprechenden Fraktionen aus Aceton konnten 781 mg (73,5%) **16** neben 43 mg (4%, verunreinigt) aus ML. gewonnen werden. Smp. 165–166° (Zers. unter Gasentwicklung) (gelbgrüne Nadeln aus Aceton). – $[\alpha]_D^{23} = -65,01^\circ$ ($c = 1,28$, Chloroform). – IR. (KBr): 3087 s (CO–CHN₂); 2095 s ($\tilde{\nu}_{as}$ (CN₂)); 1718 s ($\tilde{\nu}$ (C=O) Acetat); 1643 s (schwache Schultern bei 1648, 1635) ($\tilde{\nu}$ (C=O) Diazoketon); 1387 s, 1373 s (nach [18] charakteristisch für Diazomethylketone); 1259 s ($\tilde{\nu}_{as}$ (C–O–C)), 1030 s ($\tilde{\nu}_{sym}$ (C–O–C)). – UV. (Äthanol): λ_{max} 247 nm, $\epsilon = 9430$, Schulter bei 265 nm ($\epsilon = 8000$), vgl. [20], λ_{max} 204 nm, $\epsilon = 5590$. – NMR.: vgl. Tabelle. – MS. (PC): Bei 250°: *m/e* 338 (100%, entspr. C₂₄H₃₄N₂O₃–CH₃COOH), *m/e* 310 (90%, 338–N₂), *m/e* 295 (30%, 310–CH₃). Bei 300°: *m/e* 370 (9%, entspr. C₂₄H₃₄N₂O₃–N₂), *m/e* 352 (22%, 370–H₂O), *m/e* 310 (21%, 370–CH₃COOH), *m/e* 395 (15%, 310–CH₃), *m/e* 44 (100%).

Analyse: Ber. C 72,33 H 8,60 N 7,03% Gef. C 72,08 H 8,52 N 7,01%

Die bei der Reaktion entstandenen unpolaren Nebenprodukte, nach DC. (Benzol/Chloroform/Methanol 50:49,4:0,6) und Kristallisation (Smp. 176–180°, weisse Kristallnadeln) einheitlich, erwiesen sich nach MS. und NMR. als ein Gemisch von **17A** und **17B**. Zur Identifizierung der Komponenten wurden 80 mg Gemisch durch PDC. (Platten 3mal laufen lassen in Benzol/Chloroform/Methanol 95:4,94:0,06 so weit wie möglich aufgetrennt und, da im UV. 254 nm keine zwei Zonen sichtbar waren, der oberste Teil der Zone (Teil A) vom Rest (Teil B) abgetrennt und die beiden Teile je mit Chloroform/Äthanol 9:1 extrahiert. – Teil A (30 mg) erwies sich als einheitliches **17A**. Smp. 186–191° (Sintern ab 180°, farblose, prismatische Nadeln aus Äthanol). – IR. (Chloroform): 1725 s (schwache Schulter bei 1737) ($\tilde{\nu}$ (C=O)); 1255 s ($\tilde{\nu}_{as}$ (C–O–C)), 1029 s ($\tilde{\nu}_{sym}$ (C–O–C)). – NMR.: vgl. Tabelle. – MS. (PC): *m/e* 357 (1%, entspr. C₂₄H₃₅ClO₃–CH₂Cl), *m/e* 346 (14%, C₂₄H₃₅ClO₃–CH₃COOH) [348: 1/3 der Intensität von 346], *m/e* 342 (4%, 357–CH₃), *m/e* 331 (5%, 346–CH₃) [333: 1/3 der Intensität von 331], *m/e* 310 (3%, 346–HCl), *m/e* 297 (3%, 346–CH₂Cl), *m/e* 295 (3%, 331–HCl), *m/e* 43 (100%). – Teil B (46 mg) war noch ein Gemisch von **17B** und wenig **17A**. Durch Umsetzung mit 1 ml Pyridin und 0,7 ml Essigsäureanhydrid – über Nacht bei 37° – ging **17A** in stark polare, braun gefärbte Produkte über. Nach Eindampfen der Lösung i. V. bei 60° wurden durch Chromatographie an 5 g TS-SiO₂ (Säule: innerer \varnothing 1 cm, Eluierungsmittel: Benzol, Fraktionengrösse 4–6 ml) 27 mg einheitliches **17B** gewonnen. Smp. 123–130° (farblose, prismatische Kristallnadeln aus Äthanol). – IR. (Chloroform): 1725 s (schwache Schulter bei 1736) ($\tilde{\nu}$ (C=O)); 1255 s ($\tilde{\nu}_{as}$ (C–O–C)), 1029 s ($\tilde{\nu}_{sym}$ (C–O–C)). – NMR.: vgl. Tabelle. – MS. (PC): *m/e* 357 (4%, entspr. C₂₄H₃₆O₄–OCH₃), *m/e* 342 (18%, 357–CH₃), *m/e* 328 (100%, C₂₄H₃₆O₄–CH₃COOH), *m/e* 313 (25%, 328–CH₃).

3 β ,23-Diacetoxy-21,24-dinorchol-5-en-22-on (**18**) aus **16** (nach [21] [17]). 734 mg (1,84 mmol) **16** wurden 30 Min. mit 5,5 ml Eisessig unter Rückfluss erhitzt, nach dem Abkühlen in einer eisgekühlten Mischung von Äther/Methylenchlorid 4:1 aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet: 786 mg Rohprodukt von **18**. Durch Chromatographie an 21 g TS-SiO₂ (Säule: innerer \varnothing 1,1 cm; Eluierungsmittel: Benzol/Chloroform/Methanol 60:39,8:0,2; Fraktionengrösse 2–5 ml) wurden 721 mg einheitliches **18** isoliert neben 14 mg unpolaren und 22 mg polaren Nebenprodukten. Kristallisation aus Äthanol ergab 702 mg (88,6%) Kristalle von **18** neben 19 mg (2,4%, schwach

verunreinigt) aus ML. Smp. 146–148° (farblose, prismatische Nadeln). – $[\alpha]_D^{21} = -50,22^\circ$ ($c = 1,24$, Chloroform). – IR. (Chloroform): 1728 s (Schultern bei 1749, schwach bei 1738, 1718) ($\tilde{\nu}$ (C=O)); 1253 s ($\tilde{\nu}_{as}$ (C–O–C)), 1030 s ($\tilde{\nu}_{sym}$ (C–O–C)). – NMR.: vgl. Tabelle. – MS. (PC): m/e 431 (<1%, $M^+ + 1$), m/e 370 (100%, entspr. $C_{26}H_{38}O_5 - CH_3COOH$), m/e 355 (31%, 370 – CH_3), m/e 328 (5%, 370 – $CH_2 = C=O$), m/e 310 (3%, 328 – H_2O), m/e 269 (8%, 370 – $COCH_2OAc$), m/e 254 (19%, 355 – $COCH_2OAc$).

3 β -Acetoxy-23-hydroxy-21,24-dinorchol-5-en-22-on (19) aus 18. Die Suspension von 480 mg (1,1 mmol) **18** in 56 ml Methanol wurde mit 2,3 ml (34 mmol) 25proz. wässriger Ammoniaklösung versetzt und bei 20° während 4 $\frac{1}{2}$ Std. gerührt. Die entstandene klare Lösung wurde mit 12proz. Salzsäure neutralisiert, durch Abdestillieren von Methanol befreit und in Äther/Methylenchlorid 4:1 aufgenommen. Übliche Aufarbeitung ergab 441 mg Rohprodukt, aus dem durch Chromatographie an 7 g TS-SiO₂ (Säule: innerer \varnothing 1 cm; Eluierungsmittel: Benzol/Chloroform/Methanol 50:49,3:0,7; Fraktionengrösse 2–4 ml) 330 mg (76%) nach DC. (Chloroform/Methanol 98,75:1,25) einheitliches **19** gewonnen wurden. Smp. 188–192° (weisse, prismatische Nadeln aus Chloroform/Äther). – $[\alpha]_D^{21} = -54,74^\circ$ ($c = 1,37$, Chloroform). – IR. (Chloroform): 3500 m br. ($\tilde{\nu}$ (OH)); 1720 s ($\tilde{\nu}$ (C=O)); 1253 s ($\tilde{\nu}_{as}$ (C–O–C)); 1030 s ($\tilde{\nu}_{sym}$ (C–O–C)). – NMR.: vgl. Tabelle. – MS. (PC): m/e 328 (67%, entspr. $C_{24}H_{36}O_4 - CH_3COOH$), m/e 313 (27%, 328 – CH_3), m/e 297 (8%, 328 – CH_2OH), m/e 269 (12%, 297 – CO), m/e 254 (18%, 328 – $C_3H_6O_2$), m/e 239 (21%, 254 – CH_3 und/oder 313 – $C_3H_6O_2$), 146 (100%).

4'-[(3 β -Acetoxy-androst-5-en-17 β -yl)methyl]-2'(5'H)-furanon (20) aus 19. Zu 120 mg (2,5 mmol) 50% Natriumhydrid-Dispersion in 1,6 ml wasserfreiem THF (frisch von LiAlH₄ destilliert) erfolgte unter N₂ (mit Fieser-Lösung von O₂, dann mit konz. Schwefelsäure von Feuchtigkeit befreit), unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise die Zugabe von 720 mg (0,66 ml, 3,2 mmol) Phosphonoessigsäure-triäthylester. 0,9 ml des so bereiteten Phosphonat-Ylids wurden zu einer 60° warmen Lösung von 143 mg (0,37 mmol) **19** in 2,1 ml wasserfreiem THF unter N₂ zugetropft, 3 $\frac{1}{2}$ Std. bei RT. gerührt, in 10 ml 0,2N Salzsäure gegeben und mit Methylenchlorid/Äthanol 4:1 ausgeschüttelt. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 360 mg honigartiger Rückstand gewonnen, aus dem durch Chromatographie an 9 g TS-SiO₂ (Säule: innerer \varnothing 1 cm; Eluierungsmittel: Benzol/Chloroform/Methanol 50:49,4:0,6; Fraktionengrösse: 2–5 ml) 48 mg **20** (31%) isoliert wurden. – IR. (Chloroform): 1783 m, 1745 s (Schulter bei 1725) (Dublett für $\tilde{\nu}$ (C=O) in α, β -unges. Lacton, Ester); 1637 m ($\tilde{\nu}$ (C=C) Lacton); 1253 s ($\tilde{\nu}_{as}$ (C–O–C)), 1029 ($\tilde{\nu}_{sym}$ (C–O–C)).

3 β ,23-Dihydroxy-21,24-dinorchol-5-en-22-on (21) aus 18. 614 mg (1,43 mmol) **18** wurden in 291 ml Methanol gelöst, langsam unter stetigem Rühren 54 ml (0,18 mol) 12proz. Salzsäure zugegeben, die schwach opaleszente Lösung bei 20° während 28 Std. gerührt und nach Neutralisation mit 2N Na₂CO₃-Lösung i.V. bei 60° von Methanol befreit. Ausschütteln mit Methylenchlorid und übliche Aufarbeitung ergab 522 mg rohes **21**. Das Rohprodukt liess sich an 12 g TS-SiO₂ (Säule: innerer \varnothing 1 cm) auftrennen, Eluierungsmittel: Chloroform/Benzol/Methanol 66,2:33:0,8; Fraktionengrösse: 2–6 ml. Die Chromatographie wurde im DC. (Chloroform/Methanol 97:3) verfolgt. Frakt. 10–11: 31 mg unpolarere Nebenprodukte; Frakt. 12–14: 85 mg **21** neben unpolarem Produkt; Frakt. 15–19: 385 mg einheitliches **21**. Aus den Mischfraktionen 12–14 liessen sich durch präp. DC. weitere 63 mg **21** isolieren. Die Gesamtausbeute an einheitlichem **21** betrug demnach 448 mg (91%). Smp. 158–160° (farblose, flache Prismen aus Aceton). – $[\alpha]_D^{20} = -55,27^\circ$ ($c = 1,36$, Chloroform). – IR. (Chloroform): 3605 schw, 3483 m br. ($\tilde{\nu}$ (OH)); 1712 s (schwache Schultern bei 1719, 1700) ($\tilde{\nu}$ (C=O)). – NMR.: vgl. Tabelle. – MS. (RO): M^+ bei m/e 346 (40%, entspr. $C_{22}H_{34}O_3$), m/e 331 (20%, 346 – CH_3), m/e 328 (65%, 346 – H_2O), m/e 315 (18%, 346 – CH_2OH), m/e 313 (37%, 328 – CH_3), m/e 287 (10%, 315 – CO, m^* bei 261,5), m/e 269 (18%, 287 – H_2O , m^* bei 252,1), m/e 239 (40%, 313 – $C_3H_6O_2$, m^* bei 182,5), m/e 161 (100%).

4'-[(3 β -Hydroxy-androst-5-en-17 β -yl)methyl]-2'(5'H)-furanon (22) aus 21 (nach [23]). 200 mg (0,58 mmol) **21** wurden unter N₂ und Erwärmung auf 40° in 1,5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran (frisch von LiAlH₄ destilliert) gelöst und analog dem Reaktionsschritt **20** aus **19** tropfenweise mit 0,95 ml (1,04 mmol) Ylid versetzt, 3 Std. bei 20° unter N₂ gerührt und als goldgelbe Lösung in 25 ml eiskühles Wasser gegeben. Nach Sättigung mit NaCl fiel ein flockiger Niederschlag aus, der abfiltriert und mit Wasser gewaschen wurde. Der Rückstand, in Chloroform/Äthanol 4:1 aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet, ergab 210 mg neutrales Rohprodukt, das durch Chromatographie an 6 g TS-SiO₂ (Säule: innerer \varnothing 1 cm; Eluierungsmittel: Chloroform/Benzol/

Methanol 60:39,3:0,7; Fraktionengrösse: 3–5 ml) gereinigt wurde. Nach Kristallisation der entsprechenden Fraktionen aus Methanol wurden 54 mg (25,3%) einheitliche Kristalle von **22** neben 18 mg (8,5% schwach verunreinigt) aus ML. gewonnen (DC.: Chloroform/Methanol 97:3). – Smp. 189–191° (farblose, flache Prismen). – $[\alpha]_D^{20} = -49,25^\circ$ ($c = 1,12$, Chloroform). – UV. (Äthanol): λ_{\max} 207 nm, $\epsilon = 14700$. – IR. (Chloroform) (Fig. 2): 3612 *schw*, 3455 *br.* ($\tilde{\nu}$ (OH)); 1783 *m*, 1747 *s* (schwache Schulter bei 1735) (Dublett für C=O in α, β -unges. Lacton mit α -H [27]); 1637 *m* ($\tilde{\nu}$ (C=C) Lacton); 1034 *s* (Schulter bei 1019) ($\tilde{\nu}_{\text{sym}}$ (C—O—C)). – NMR. (Fig. 1): vgl. Tabelle. – MS. (RO): M^+ bei m/e 370 (42%, entspr. $C_{24}H_{34}O_3$), m/e 355 (10%, 370— CH_3), m/e 352 (91%, 370— H_2O), m/e 337 (100%, 370— CH_3 , H_2O), m/e 285 (68%).

4'-[(3 β -Hydroxy-androst-5-en-17 β -yl)methyl]-2'(5'H)-furanon (22) aus 20. 60 mg (0,15 mmol) **20** wurden in 50 ml Methanol gelöst und unter ständigem Umrühren tropfenweise 3 ml 12proz. Salzsäure zugefügt. Nach 21 Std. Rühren bei RT. und Neutralisation mit 2N Na_2CO_3 -Lösung wurde die Mischung i. V. von Methanol befreit und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen lieferte 55 mg Rückstand, aus dem 33 mg (61%) nach DC. (Chloroform/Methanol 97:3) einheitliches **22** gewonnen wurde. Kristallisation aus Methylenchlorid/Petroläther erbrachte 26 mg Kristalle vom Smp. 185–187,5°. Durch Misch-DC. und Bestimmung des Misch-Smp. mit **22** aus **21** (s.o.) konnte die Identität der beiden Produkte nachgewiesen werden: Misch-Smp. 184,5–186,5°.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. Baumgartner, U. Boffo, T. Güntert, H. Handschin, E. Hauser, H. H. A. Linde, M. Ragab, L. Sawlewicz, S. Spengel & A. Tanner, *Pharmac. Acta Helv.* **49**, 31 (1974).
- [2] K. S. Lee & W. Klaus, *Pharm. Rev.* **23**, 193–261 (1971).
- [3] M. Steiger & T. Reichstein, *Helv.* **20**, 1040 (1937).
- [4] J. Fried & J. A. Edwards, *Organic Reactions in Steroid Chemistry*. Van Nostrand Reinhold Company, New York 1972, vol. 2, p. 207.
- [5] E. J. Corey & Shiro Terashima, *Tetrahedron Letters* 1972, 1815.
- [6] A. C. Ott, M. F. Murray & R. L. Pederson, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 1239 (1952).
- [7] Th. W. Gibson & W. F. Erman, *J. Amer. chem. Soc.* **91**, 4771 (1969).
- [8] B. A. Pawson, H. C. Cheung, S. Gurbaxani & G. Saucy, *J. Amer. chem. Soc.* **92**, 336 (1970).
- [9] M. S. Newman & S. Otsuka, *J. org. Chemistry* **23**, 797 (1958).
- [10] H. Shirai, T. Yashiro & T. Sato, *Chem. pharm. Bull.* **17**, 1564 (1969).
- [11] P. A. Plattner & W. Schreck, *Helv.* **22**, 1178 (1939).
- [12] Dissertation T. W. Güntert, Basel 1975.
- [13] W. G. Dauben & H. L. Bradlow, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 559 (1952).
- [14] Siehe [4], vol. 1, p. 414.
- [15] J. v. Euw, A. Lardon & T. Reichstein, *Helv.* **27**, 1287 (1944).
- [16] W. Vetter, W. Meister & W. J. Richter, *Org. Mass Spectrometry* **3**, 777 (1970).
- [17] F. Reber, A. Lardon & T. Reichstein, *Helv.* **37**, 45 (1954).
- [18] P. Yates, B. L. Shapiro, N. Yoda & J. Fugger, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 5756 (1957).
- [19] M. L. Wolfrom & J. B. Miller, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 1678 (1958).
- [20] L. Ruzicka, P. A. Plattner & G. Balla, *Helv.* **25**, 65 (1942).
- [21] P. A. Plattner, L. Ruzicka & A. Fürst, *Helv.* **26**, 2274 (1943).
- [22] F. Sondheimer, *Chemistry in Britain* **1**, 454 (1965).
- [23] W. Fritsch, U. Stache & H. Ruschig, *Liebigs Ann. Chem.* **699**, 195 (1966).
- [24] L. Ruzicka, T. Reichstein & A. Fürst, *Helv.* **24**, 76 (1941).
- [25] L. Ruzicka, P. A. Plattner & A. Fürst, *Helv.* **25**, 79 (1942).
- [26] N. S. Bhacca & D. H. Williams, *Applications of NMR. Spectroscopy in Organic Chemistry*. Holden-Day Inc., San Francisco 1964, p. 45.
- [27] K. Nakanishi, *Infrared Absorption Spectroscopy*. Holden-Day Inc., San Francisco and Nankodo Company Ltd., Tokyo 1962, p. 45.
- [28] J. Boutagy, A. Gelbart & R. Thomas, *Austral. J. pharm. Sci.* **NS2**, 41 (1973).
- [29] K. R. H. Repke, *Pharmazie* **27**, 693 (1972).
- [30] U. Stache, W. Haede, W. Fritsch, K. Radscheit & E. Lindner, DOS 2013032 (1971). *Chem. Abstr.* **76**, 14816b (1972).
- [31] H. Tschamler & R. Leutner, *Mh. Chem.* **83**, 1502 (1952).