

Herstellung von ungesättigten Lactonen der Steroid-Reihe, II¹⁾

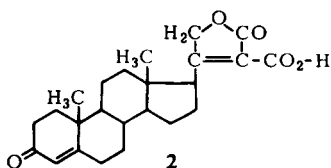
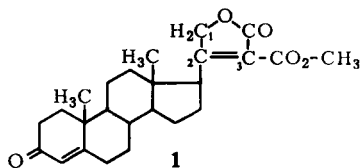
von *Werner Fritsch* ^{*)}, *Ulrich Stache* und *Heinrich Ruschig*

Aus den Farbwerken Hoechst AG, vormals Meister Lucius und Brüning,
Frankfurt (Main)-Hoechst

Eingegangen am 1. April 1966

Durch Einwirkung von Malonsäurebenzylhalbesterschlorid auf 21-Hydroxy-pregnane (z. B. **3** oder **6**) werden über die entsprechenden 21-Benzylloxycarbonylacetate **5** und **7** durch Einwirkung von Alkali die Androsten-butenolide **9** und **10** erhalten. — Methoxycarbonylmethyldiäthylphosphonat-ylid (**21**) reagiert mit Progesteron (**20**) unter nicht prototropen Reaktionsbedingungen zum 3-Methoxycarbonylmethylen- Δ^4 -pregnenon-(20) (**22**). Prototrope Bedingungen führen zum 3-Methoxycarbonylmethyl- $\Delta^{3,5}$ -pregnadienon-(20) (**23**). Ein Angriff der 20-Keto-Gruppe findet hier nicht statt. Die Lactone **19** und **17** können durch selektive Einwirkung von **21** auf die 20-Ketogruppe der Ketole **3** und **6** unter nicht-prototropen Reaktionsbedingungen erhalten werden.

2-[Androstenyl-(17)]-3-acetyl-butenolide-(2) wurden durch innere Kondensation von 21-Estern der Pregnanol-(21)-on-(20)-Reihe synthetisiert¹⁾, deren Säurekomponente in α -Stellung zur Carboxyl-Gruppe eine saure Methylengruppe trägt. — So konnte der aus Malonsäuredimethylester und Desoxycorticosteron (Cortexon **6**) erhaltene Malonsäure- $[\Delta^4$ -pregnendion-(3.20)-yl-(21)]-methylester mit Natriummethylat in das 2- $[\Delta^4$ -Androstenon-(3)-yl-(17)]-3-methoxycarbonyl-butenolid-(2) (**1**) übergeführt werden. Es gelang damals jedoch nicht, durch alkalische Verseifung von **1** die freie Carbonsäure **2** zu erhalten:



Die Synthese der Carboxy-butenolide gelang schließlich mit Hilfe des Malonsäurebenzylhalbesters.

Carboxybutenolide scheinen Zwischenprodukte der Biosynthese von Cardenoliden zu sein und müßten sehr leicht unter CO_2 -Abspaltung in die unsubstituierten, ungesättigten Lactone,

^{*)} Herrn Prof. Dr. H. H. Inhoffen zum 60. Geburtstag gewidmet.

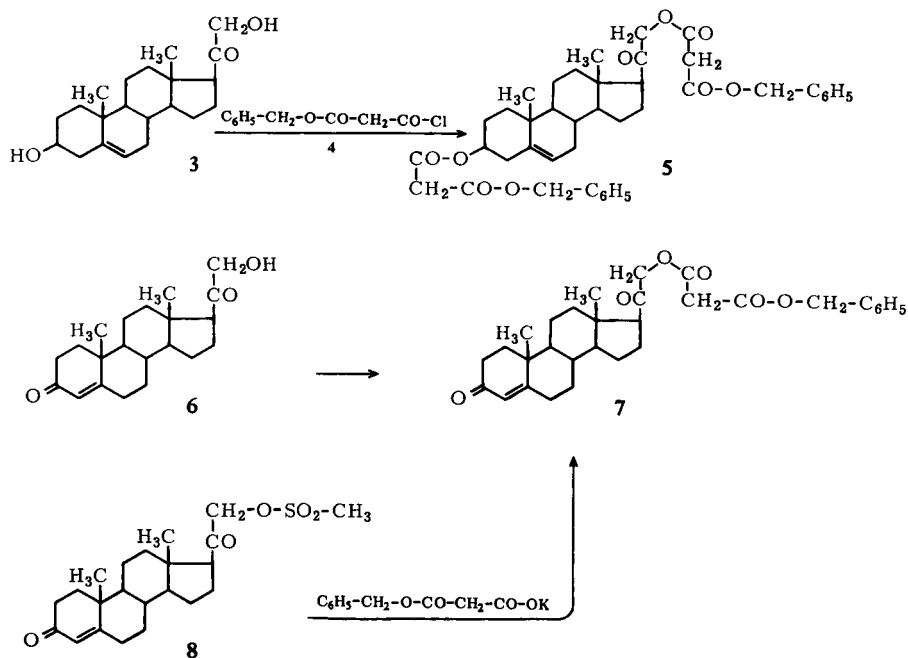
¹⁾ W. Fritsch und H. Ruschig, Liebigs Ann. Chem. **655**, 39 (1962).

wie sie auch in den Herzgiften vorliegen, übergehen. Aus jüngsten Versuchen^{2,3)} geht hervor, daß von der Pflanze zunächst ein Pregnanderivat aufgebaut wird und daß aus diesem durch Einwirkung „aktivierter“ Essigsäure (Acetyl-CoA) der Butenolidring entsteht.

Der noch nicht beschriebene Halbestere läßt sich durch Umsatz von Malonsäurehalbchlorid mit Benzylalkohol leicht herstellen. Es ist vorteilhaft, wenn man vom rohen Malonsäurehalbchlorid ausgeht, da beim Umkristallisieren nach der Vorschrift von *Staudinger*⁴⁾ besonders bei größeren Ansätzen starke Zersetzung eintritt.

Androstenbutenolide

Malonsäurebenzylhalbestere wird zunächst mit Oxalylchlorid in einem inerten Lösungsmittel in das Malonsäurebenzylesterhalbchlorid (**4**) übergeführt, das man ohne vorherige Isolierung, aber nach Entfernung des überschüssigen Oxalylchlorids durch Destillation mit einer Lösung der 21-Hydroxy-20-oxo-steroiden **3** bzw. **6** in Anwesenheit eines tertiärenamins zur Reaktion bringt. Andere am Steroidgerüst vorhandene sekundäre Hydroxylgruppen werden dabei mit verestert. **7** wird auch aus 21-Methansulfonsäureester **8** und dem Kaliumsalz des Malonsäurebenzylhalbesters in Dimethylformamid erhalten.



²⁾ R. Tschesche und G. Lilienweis, Z. Naturforsch. **19b**, 265 (1964).

³⁾ E. Leete, H. Gregory und E. G. Gros, J. Amer. chem. Soc. **87**, 3475 (1965).

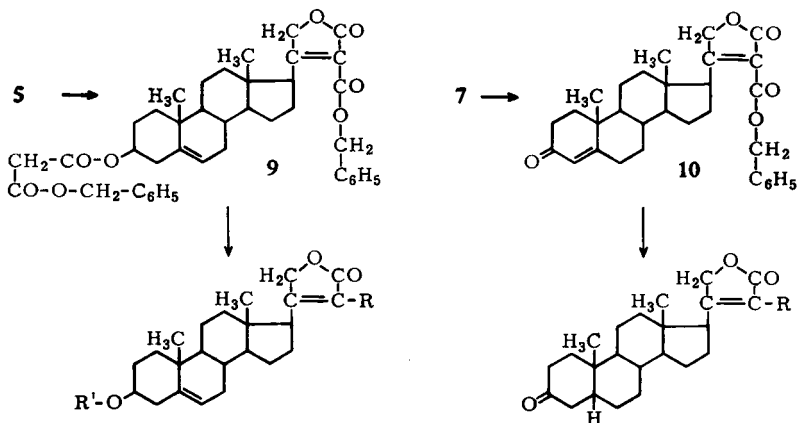
⁴⁾ H. Staudinger und E. Ott, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 2211 (1908).

Der Ringschluß zum 2-[Δ^5 -Androstenol-(3 β)-benzyloxycarbonylacetat-(3)-yl-(17)]-3-benzyloxycarbonyl-butenolid-(2) (**9**) bzw. zum 2-[Δ^4 -Androstenon-(3)-yl-(17)]-3-benzyloxycarbonyl-butenolid-(2) (**10**) erfolgt unter den üblichen Bedingungen¹⁾ durch kurze Einwirkung von Natriummethylat in Methanol bei niedrigen Temperaturen oder besonders schonend durch Einwirkung von basischen Aluminiumoxid auf die Ester **5** und **7**. Unter diesen Bedingungen wird Hydrolyse zu den Ausgangsketolen **3** und **6** vermieden.

Im IR-Spektrum von **9** ist die Bande bei 1768 cm^{-1} der Carbonylschwingung der α,β -ungesättigten Lactongruppierung zuzuordnen, die —C=C— -Valenzschwingung der Lacton-Doppelbindung liegt bei 1625 cm^{-1} . Der —C=C— -Valenzschwingung des Phenylrestes entspricht die Bande bei 1498 cm^{-1} , während die aromatischen CH-Banden bei 800, 750 und 700 cm^{-1} liegen. In dem Δ^4 -3-Ketoderivat **10** liegen dieselben charakteristischen Banden vor. Die bei 1670 cm^{-1} neuauftretende Bande ist der Valenzschwingung der α,β -ungesättigten 3-Ketogruppe zuzuordnen. Im UV wurde bei $\lambda_{\text{max}} = 239\text{ m}\mu$ eine Extinktion von $\epsilon = 26500$ gemessen.

Die Benzylester **9** und **10** werden zur Abspaltung der Benzylgruppen mit Palladium-Aktivkohle hydriert. Hierbei nimmt das Δ^5 -Derivat **9** 2 Mol-Äquivv. Wasserstoff auf. Die Doppelbindung im Lactonring wird hierbei nicht angegriffen. Es entsteht die Dicarbonsäure **11**. Die Δ^4 -Verbindung **10** nimmt unter gleichzeitiger Absättigung der 4,5-Doppelbindung ebenfalls 2 Mol-Äquivv. Wasserstoff auf. Es entsteht das 5β -Pregnanderivat **12** und nicht das 5α -Derivat, wie zu erwarten war. Die *cis*-Verknüpfung der Ringe A/B wird mit Hilfe des Zirkulardichroismus (s. S. 198) bewiesen.

Zum Schutze der 4,5-Doppelbindung wird das 3-Oxo- Δ^4 -butenolid **10** mit Neopentylglykol zu **13** ketalisiert. Nach erfolgter Hydrogenolyse wird das erhaltene Ketal des Carboxybutenolids **14** sauer zum Δ^4 -3-Oxo-carboxybutenolid **2** gespalten.



11: $\text{R} = \text{CO}_2\text{H}$; $\text{R}' = \text{COCH}_2\text{CO}_2\text{H}$

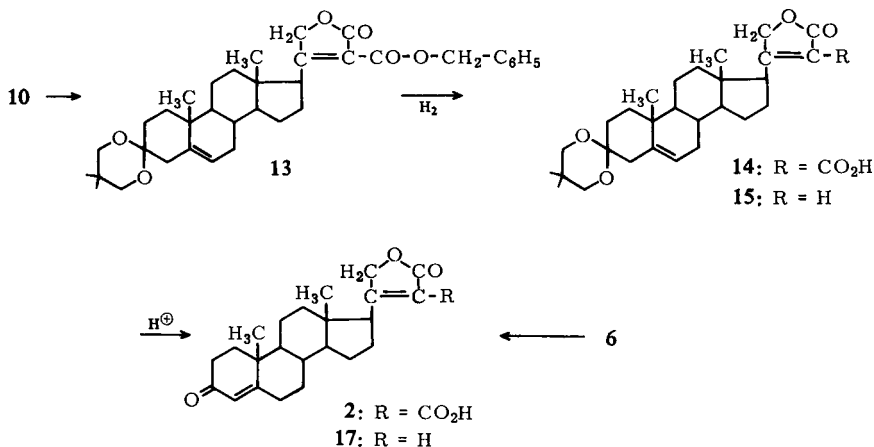
18: $\text{R} = \text{H}$; $\text{R}' = \text{COCH}_2\text{CO}_2\text{H}$

19: $\text{R} = \text{R}' = \text{H}$

12: $\text{R} = \text{CO}_2\text{H}$

16: $\text{R} = \text{H}$

Die neuen Carbonsäuren zeigen im IR die breite OH-Valenzschwingung der Carboxylgruppe im Gebiet von 3300 bis 2500 cm^{-1} . Beim 5β -Pregnanderivat **12** ist die Carbonylschwingung der Δ^4 -3-Ketogruppe bei 1670 cm^{-1} verschwunden, dafür ist die $-\text{C}=\text{C}-$ Valenzschwingung der Lacton-Doppelbindung bei 1625 cm^{-1} deutlich ausgeprägt. Die Carbonylschwingungen der α,β -ungesättigten Lactongruppierungen um 1765 cm^{-1} tritt bei allen



Derivaten auf. **13** und **14** zeigen die für Ketale charakteristische CO-Valenzschwingung bei 1100 cm^{-1} . — Im UV haben die Verbindungen **11**, **12** und **14** ein Absorptionsmaximum bei $\lambda = 228 \text{ m}\mu$ mit einer Extinktion zwischen $\epsilon = 10200$ und 11300.

Die Verbindungen **14**, **12**, **2** und **11** decarboxylieren äußerst leicht zu den Butenoliden **15**, **16**, **17** und **18**, in einem Fall bereits beim Umkristallisieren aus siedendem Aceton. **17** kann auch durch Ketalspaltung von **15** erhalten werden. Im allgemeinen kann thermisch (Erhitzen bis zum Schmelzen) oder durch Einwirkung von Natriumbicarbonat oder Pyridin Kohlensäure abgespalten werden. — Aus **11** wurde nach Decarboxylierung zu **18**, wobei die Carboxylgruppe des 3-Hemimalonates bei der Behandlung mit Pyridin zunächst erhalten bleibt, und alkalischer Verseifung in 3-Stellung das 3-Hydroxy- Δ^5 -Derivat **19** erhalten.

Im IR ist die Carbonylschwingung des Lactons aufgespalten, wobei die eine Bande deutlich nach kürzeren Wellenlängen verschoben ist. Die neuen Banden liegen bei 1750 und 1790 cm^{-1} . Auch im UV der Butenolide **16** und **19** ist eine hypsochrome Verschiebung der Maxima nach $\lambda_{\text{max}} = 217 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 15000$) eingetreten. Die 5β -Konfiguration von **16** und damit auch von **12** ergibt sich durch Messung*) der Rotationsdispersion (ORD) und des Zirkulardichroismus (ZD). So zeigt die ORD den negativen Cottoneneffekt bei 290 $\text{m}\mu$ und die negative ZD-Bande mit Maximum bei 292 $\text{m}\mu$ und $\Delta\epsilon = -0.334$, wie er für 3-Keto- 5β -sterioide charakteristisch

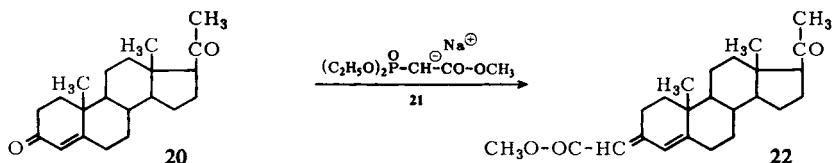
*) Wir danken Herrn Dr. W. Wolf, Organisch-Chem. Institut der Techn. Hochschule Braunschweig, für die Aufnahme der Spektren.

ist⁵⁾. Die kürzerwellige Cotton-Effektcurve (1. Extremum bei 255 m μ , 2. Extremum bei 226 m μ) ist ebenfalls negativ und durch den α,β -ungesättigten Lactonchromophor bedingt. — Bei der entsprechenden ZD-Bande wird das gerade nicht mehr meßbare negative Maximum bei 240 m μ fast erreicht.

Die große Tendenz zum Lacton-Ringschluß ermutigte uns, nach weiteren Methoden zu suchen, die in einem Schritt aus 20-, 21-Ketolen, wie **3** oder **6**, zu Butenoliden, wie **19** oder **17**, führen.

Umsetzung mit Alkoxycarbonylmethyl-dialkylphosphonaten

Bekanntlich⁶⁾ können gesättigte 3-Oxo-steroidderivate der Cholestan- und Androstanreihe mit Alkoxycarbonylmethyl-dialkylphosphonaten in Gegenwart von Basen, d.h. unter den Bedingungen der PO-aktivierten Olefinierung nach *Horner*⁷⁾ sich zu den entsprechenden 3-Alkoxycarbonylmethylen-steroiden umsetzen. Jedoch konnte eine Umsetzung der 20-Keto-Gruppe des Pregnenolons sowie eine Umsetzung von ungesättigten Δ^4 -3-Ketogruppen mit Äthoxycarbonylmethyl-diäthylphosphonat unter den üblichen Reaktionsbedingungen nicht erreicht werden⁶⁾. Unter bestimmten Bedingungen (s. S. 204) ist es aber ganz allgemein möglich, in 4.5-Stellung ungesättigte 3-Ketosteroide mit Alkoxycarbonylmethyl-dialkylphosphonat-yliden annähernd quantitativ in die entsprechenden 3-Alkoxycarbonylmethylen- Δ^4 -steroid-Derivate überzuführen. So konnten wir z. B. Progesteron (**20**) partiell in 3-Stellung mit dem Phosphonat-ylid (**21**) zur Reaktion bringen, wobei die 20-Ketogruppe unverändert bleibt.



In einem prototropen System⁸⁾ löst sich das bewegliche Proton ab. In dem dadurch entstehenden Anion wird die negative Ladung auf zwei oder mehrere Rekombinationsstellen verteilt. So können in ungesättigten Systemen Umlagerungen eintreten.

Unter nichtprototropen Reaktionsbedingungen, also mit indifferenten Lösungsmitteln, wie Äther, Dioxan, Tetrahydrofuran oder auch Kohlenwasserstoffen sowie mit solchen wasserfreien Basen, deren Basenreste während der Reaktion mit Alkoxycarbonylmethyl-dialkylphosphonaten keine prototrop wirksamen Verbindungen bil-

⁵⁾ L. Velluz und M. Legrand, *Angew. Chem.* **73**, 603 (1961).

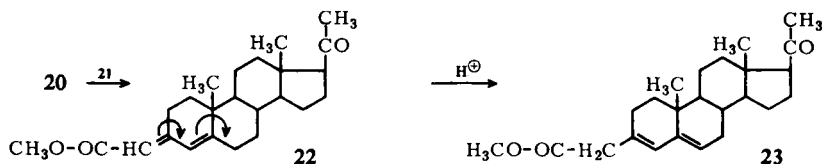
⁶⁾ A. K. Bose und R. T. Dahill jr., *J. org. Chemistry* **30**, 505 (1965).

⁷⁾ L. Horner, H. Hoffmann, W. Klink, H. Ertel und V. G. Toscano, *Chem. Ber.* **95**, 581 (1962); **96**, 3133 (1963).

⁸⁾ J. W. Baker, *Elektronentheorie der organischen Chemie*, Verlag G. Thieme, Stuttgart 1960, S. 112–113 und 116.

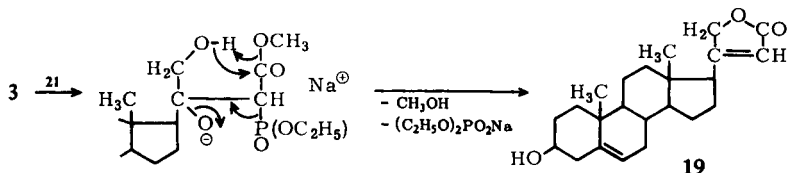
den, wie Natriumhydrid, wird **22** als *cis/trans*-Isomerengemisch in über 90-proz. Ausbeute erhalten. **22** zeigt im UV eine Absorption von $\lambda_{\max} = 280 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 23500$).

Unter prototropen Reaktionsbedingungen, also mit Lösungsmitteln wie Wasser oder Äthanol, die zugleich Protonenacceptor und -donator sein können, sowie mit Basen, die bei der Reaktion mit Alkoxycarbonylmethyl-dialkylphosphonaten Wasser oder Alkohol bilden, wie z. B. Alkalihydroxide oder Alkalialkoholate, entsteht hauptsächlich über die Stufe **22** unter Dekonjugation des primär entstehenden Diensystems das entsprechende, thermodynamisch stabilere 3-Methoxycarbonylmethyl- $\Delta^{3,5}$ -pregnadienon-(20) (**23**). **23** gibt mit **22** eine starke Schmelzpunktdepression. Das UV-Maximum von **23** ist nach $\lambda_{\max} = 238 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 20300$) verschoben.



Auf diesen Erfahrungen aufbauend brachten wir 21-Hydroxy-pregnenolon (**3**) unter nichtprototropen Reaktionsbedingungen mit dem Phosphonat-ylid **21** (aus Methoxycarbonylmethyl-diäthylphosphonat und Natriumhydrid in Tetrahydrofuran) zur Reaktion. Nach dem Aufarbeiten konnte das ungesättigte Lacton **16** isoliert werden.

Anscheinend tritt der energetisch besonders begünstigte Ringschluß zum Butenolid **16** nach zunächst erfolgter PO-aktivierter Olefinierung der 20-Ketofunktion unter Abspaltung von Methanol unter der Beteiligung der sterisch günstig angeordneten 21-Hydroxylgruppe



in exothermer Reaktion sehr rasch ein. Unter stark prototropen Bedingungen wurde nur ein amorphes uneinheitliches Präparat erhalten, das im IR zwar eine Lacton-Carbonylschwingung bei 1750 cm^{-1} aufweist, jedoch fehlt im UV die charakteristische Absorption bei $217 \text{ m}\mu$.

Die Tendenz zur Ringbildung ist so groß, daß Δ^4 -Pregnenol-(21)-dion-(3.20) (**6**) bevorzugt mit dem Phosphonat-ylid **21** in 20-Stellung reagiert, wobei die Δ^4 -3-Ketogruppe erhalten bleibt. So entsteht in überraschend glatter Reaktion das ungesättigte Lacton **17** (s. S. 198).

Beschreibung der Versuche

Die *Schmelzpunkte* wurden auf der Kofler-Bank bestimmt. — Die *IR-Spektren* der Steroid-derivate wurden in KBr aufgenommen, die *UV-Spektren* in Methanol.

Ausgangsverbindungen

Malonsäurebenzylhalbester. — 120 g fein gepulverte *Malonsäure* werden in 50 ccm *Thionylchlorid* 75 Min. gekocht und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird in 1 l Dioxan und 108 ccm *Benzylalkohol* gelöst und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird mit wäßr. NaHCO_3 schwach basisch gemacht und mit Äther 2 mal ausgeschüttelt. Die wäßr. Phase wird mit Salzsäure angesäuert und 2 mal mit Äther ausgeschüttelt. Die letzten Ätherextrakte werden mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisiert nach dem Animpfen bei 0°. Er wird scharf abgesaugt und über Ton getrocknet. Ausbeute 151 g (68 %); Schmp. 49–52°. — 5 g des Halbesters in 75 ccm Methanol werden mit 0.5 n alkohol. KOH titriert. Nach Zugabe von 1.00 Mol-Äquiv. bei pH 6 wird das ausgefallene K-salz abfiltriert und i. Hochvak. bei 80° getrocknet.

3.21-Dibenzoyloxycarbonylacetoxy- Δ^5 -pregnenon-(20) (5). — 9.7 g *Malonsäurebenzylhalbester* in 50 ccm Benzol werden nach Zugabe von 4.25 ccm *Oxalylchlorid* 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren nichtumgesetzten Oxalylchlorids wird bei 10° mit 8.13 g 21-Hydroxy-pregnenolen (3) in 35 ccm Methylenchlorid und 40 ccm Tetrahydrofuran, das 7.83 ccm Diäthylanilin enthält, versetzt. Nach 1.5stdg. Rühren bei 20° wird mit Wasser, verd. Salzsäure und Wasser neutral gewaschen und nach dem Trocknen über Na_2SO_4 i. Vak. eingedampft. Durch Verreiben mit wenig Methanol erhält man Kristalle. Ausbeute 9.85 g (59 %) **5** vom Schmp. 61–71°.

$\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{O}_9$ (684.8) Ber. C 71.91 H 7.07 Gef. C 72.18 H 7.35

Androstenbutenolide

2-[3 β -Benzyloxycarbonylacetoxy- Δ^5 -androstenyl-(17)]-3-benzyloxycarbonyl-butenolid-(2) (9). — 4.0 g **5** in 40 ccm Aceton werden auf eine Säule aus 80 g Al_2O_3 (Woelm basisch, Akt.-St. I) aufgezogen. Nach 3 Stdn. wird mit Methylenchlorid eluiert. Die Eluate werden eingedampft und der Rückstand aus Methylenchlorid/Methanol umkristallisiert. Ausbeute 2.32 g (59 %) **9** vom Schmp. 141–143°. — *IR-Spektrum*: 1770, 1725 (CO in und am Lactonring) und 1625 cm^{-1} . *UV*: λ_{max} = 208 und 238 m μ , ϵ = 22400 und 9700.

$\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{O}_8 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ (675.8) Ber. C 72.89 H 7.02 O 20.13 H_2O 1.33
Gef. 72.46 7.26 20.25 1.3

2-[Δ^4 -Androstenon-(3)-yl-(17)]-3-benzyloxycarbonyl-butenolid-(2) (10). — a) 97 g *Malonsäurebenzylhalbester* in 500 ccm Benzol werden wie üblich mit 42.5 ccm *Oxalylchlorid* und danach mit 162.5 g *Desoxycorticosteron* (*Cortexon 6*) und 78.3 ccm Diäthylanilin in 250 ccm Tetrahydrofuran umgesetzt. Es wird mit Äther verdünnt, mit verd. Salzsäure gewaschen und nach dem Trocknen über Na_2SO_4 i. Vak. eingedampft. Das so erhaltene amorphe *21-Benzyloxycarbonylacetoxy- Δ^4 -pregnendion-(3.20) (7)* wird ohne weitere Reinigung in 350 ccm Methanol aufgenommen und unter Rühren und unter leichter Kühlung innerhalb von 5 Min. mit 185 ccm einer Natriummethylat-Lösung (60.4 mg Na/ccm) versetzt. Nach 11 Min.

werden 250 ccm 2*n* HCl eingerührt. Das Rohprodukt wird noch feucht aus Aceton umkristallisiert. Ausbeute 152.6 g (79%) **10** vom Schmp. 179–180°. — *UV*: $\lambda_{\max} = 239 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 27500$. — *IR-Banden*: 1770, 1720 (CO in und am Lactonring) und 1670 cm^{-1} (3-CO). $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{O}_5 \cdot 0.06 \text{H}_2\text{O}$ (489.6) Ber. C 76.05 H 7.43 H_2O 0.2 Gef. C 75.84 H 7.49 H_2O 0.2

b) Zu 4 g **6** in 25 ccm Aceton und 7.5 ccm Pyridin werden bei 0° 3.7 ccm *Methansulfonsäurechlorid* eingerührt. Nach 5 stdg. Rühren bei 0° wird mit 65 ccm Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen über Na_2SO_4 wird i. Vak. eingedampft. Das rohe *Cortexon-mesylat* (**8**) wird zu einer bei 60° gerührten Suspension von 4.4 g *Kaliumsalz des Malonsäurebenzylhalbesters* in 22 ccm Dimethylformamid gegeben. Nach 2 Stdn. wird mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen über Na_2SO_4 wird i. Vak. eingedampft. Die Lösung des Rückstandes in 9 ccm Methanol wird 10 Min. nach Zugabe von 4.54 ccm Natrium-methylat-Lösung (60.5 mg Na/ccm) mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Methylenchlorid/Methanol umkristallisiert. Ausbeute 2.55 g (44%) **10** vom Schmp. 180°. — Nach Mischprobe und IR-Spektrum mit dem unter a) erhaltenen **10** identisch.

2-[3 β -Carboxyacetoxy- Δ^5 -androsteryl-(17)]-3-carboxy-butenolid-(2) (**11**). — 2.2 g **9** in 30 ccm Tetrahydrofuran und 25 ccm Methanol werden mit 600 mg vorhydrierten 9-proz. Palladium-Aktivkohle-Katalysator *hydriert*. Nach Aufnahme von 2 Mol-Äquiv. H_2 in 10 Min. wird abfiltriert und i. Vak. eingedampft. Durch Verreiben mit Äther werden 965 mg (60%) **11** vom Schmp. 188° erhalten. — *IR-Spektrum*: 3300–2500 (OH-Valenzschwingung von CO_2H), 1765, 1725 (CO in und am Lactonring), und 1630 cm^{-1} (C=C, im Lactonring).

$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_8 \cdot 0.3 \text{H}_2\text{O}$ (491.9) Ber. C 65.98 H 7.10 O 27.01 H_2O 1.1
Gef. 65.93 7.46 26.44 1.1

2-[5 β -Androstanon-(3)-yl-(17)]-3-carboxy-butenolid-(2) (**12**). — 8.35 g **10** in 115 ccm Tetrahydrofuran und 25 ccm Methanol werden mit 2.1 g vorhydriertem 9-proz. Pd-Aktivkohle *hydriert* (2 Mol-Äquiv. in 30 Min.). Es wird abgesaugt und i. Vak. eingedampft. Durch Verreiben mit Aceton werden 5.01 g (73%) **1** erhalten; Zers.-P. 200–205°, dann Rekristallisation bis zum Schmp. 215–218°. — *UV*: $\lambda_{\max} = 226 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 11600$. — *IR-Spektrum*: Breite Bande bei 3300–2500 (OH-Valenzschwingung von CO_2H), 1765, 1715 (CO in und am Lactonring), 1625 cm^{-1} (C=C, im Lactonring).

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (400.5) Ber. C 71.96 H 8.02 O 19.97 Gef. C 71.94 H 8.15 O 19.71

Beim Umkristallisieren aus siedendem Aceton konnten aus der 1. Fraktion 34% d. Th. decarboxyliertes Butenolid **16** erhalten werden. Nach Mischprobe und IR-Spektrum mit dem auf S. 203 erhaltenen **16** identisch.

2-{3,3-[2,2-Dimethyl-propandioxy-(1,3)]- Δ^5 -androsteryl-(17)]-3-benzoyloxycarbonyl-butenolid-(2) (**13**). — 71 g **10**, 31 g *Neopentylglykol* [2,2-Dimethyl-propandiol-(1,3)], 1.6 g *p-Toluolsulfonsäure* werden in 480 ccm Benzol 2.5 Stdn. am Wasserabscheider gekocht (Wasserabscheidung: 2.65 ccm entspr. 1 Mol-Äquiv.). Es wird mit 260 ccm NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und nach Zusatz von wenig Pyridin i. Vak. eingedampft. Es werden 54 g (67%) **13** vom Schmp. 217–218° (aus Methylenchlorid/Methanol) erhalten. — *IR-Spektrum*: 1774, 1715 (CO in und am Lactonring), 1637 (C=C) und 1098 cm^{-1} (Ketal-CO-Valenzschwingung). — *UV*: $\lambda_{\max} = 231 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 12000$.

2-{3,3-[2,2-Dimethyl-propandioxy-(1,3)]- Δ^5 -androsteryl-(17)}-3-carboxy-butenolid-(2) (14). — 70 g **13** in 800 ccm Tetrahydrofuran und 100 ccm Methanol werden mit 26 g vorhydriertem Pd an Aktivkohle hydriert (1 Mol-Äquiv. in 15 Min.); es wird abgesaugt und i. Vak. eingedampft. Durch Verreiben mit wenig Äther werden 54,2 g (85%) **14** vom Zers.-P. 252–254° erhalten. — *IR-Spektrum*: 3300–2300 (CO₂H) 1765, 1720 (C=O), 1626 (C=C) und 1105 cm⁻¹. — *UV*: $\lambda_{\max}$ = 227, ϵ = 11 300.

C₂₉H₄₀O₆ (484.6) Ber. C 71.90 H 8.32 O 19.82 Gef. C 71.97 H 8.38 O 19.73

2-[Δ^4 -Androstenon-(3)-yl-(17)]-3-carboxy-butenolid-(2) (2). — 22,4 g **14** in 260 ccm Eisessig werden unter Rühren mit 18 ccm 68,8-proz. Perchlorsäure versetzt. Es geht alles in Lösung; nach insgesamt 16 Min. bei 20° wird 17,5 g Natriumacetat in 500 ccm Wasser eingegossen. Man filtriert die Kristalle ab, wäscht mit Wasser und trocknet i. Vak. bei 40°. Ausbeute 17,8 g (97%) **2**; Zers.-P. 221–224°. — *IR-Spektrum*: 3300–2300 (CO₂H), 1763, 1715 (Lactonring) und 1645, 1625 cm⁻¹ (3-Keto- und C=C). — *UV*: $\lambda_{\max}$ = 238 m μ , ϵ = 27 000.

C₂₄H₃₀O₅ · 0,27 H₂O (403,3) Ber. C 71,49 H 7,64 O 20,90 H₂O 1,2
Gef. 71,04 7,85 20,73 1,2

2-{3-[2,2-Dimethyl-propandioxy-(1,3)]- Δ^5 -androsteryl-(17)}-butenolid-(2) (15). — 2,5 g **14** in 12,5 ccm Pyridin werden 6 Min. lang auf dem Dampfbad erwärmt, anschließend abgekühlt und mit Wasser versetzt. Nach Abfiltrieren des ausgefallenen Kristallisates, Waschen mit Wasser und Trocknen werden 2,19 g (96%) **15** vom Schmp. 210° erhalten. — *IR-Spektrum*: 1795, 1782 (Schulter), 1750 (Lacton), 1627 (C=C) und 1103 cm⁻¹ (Ketal-CO—).

2-[Δ^4 -Androstenon-(3)-yl-(17)]-butenolid-(2) (17). — 1,84 g **15** in 25 ccm Eisessig werden mit 1,7 ccm 68,8-proz. HClO₄ 16 Min. bei 20° gerührt. Nach Zugabe von 1,75 g Natriumacetat in 50 ccm Wasser werden die resultierenden Kristalle gesammelt, mit Wasser gewaschen und aus Methylenchlorid/Methanol umkristallisiert. Ausbeute 1,27 g (86%) **17** vom Schmp. 242–244°. — *IR-Spektrum*: 1792, 1780 (Schulter), 1755 (Lacton), 1663 (3-CO) 1629 und 1615 cm⁻¹ (C=C). — *UV*: $\lambda_{\max}$ = 225 m μ , ϵ = 23 000.

C₂₃H₃₀O₃ (354,5) Ber. C 77,93 H 8,53 O 13,54 Gef. C 77,74 H 8,42 O 13,51

2-[5 β -Androstanon-(3)-yl-(17)]-butenolid-(2) (16). — 50 g **12** werden unter Stickstoff 4 Min. auf 240–245° erhitzt. Nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Methanol werden 3,05 g (68,5%) **16** vom Schmp. 241° erhalten. — *IR-Spektrum*: 1794, 1781 (Schulter), 1750 (Lacton), 1702 (3-CO) und 1627 cm⁻¹ (C=C). — *UV*: $\lambda_{\max}$ = 217 m μ , ϵ = 15 600. — *ORD*: [Φ]₃₂₀ = 0°, [Φ]₃₀₃ = –300°, [Φ]₂₉₂ = 0°, [Φ]₂₈₃ = +215°, [Φ]₂₇₇ = 0°, [Φ]₂₅₅ = –3080°, [Φ]₂₄₆ = 0°, [Φ]₂₂₆ = +3700°, [Φ]₂₁₄ = 0°. — *Zirkulardichroismus*: $\Delta\epsilon$ = 0 (325 m μ), $\Delta\epsilon$ = –0,334 (292 m μ), $\Delta\epsilon$ = –0,303, $\Delta\epsilon$ = 4,85 (240 m μ).

C₂₃H₃₂O₃ · 0,14 H₂O (359,0) Ber. C 76,95 H 9,05 O 13,98 H₂O 0,7
Gef. 76,83 8,95 13,81 0,7

2-[Δ^4 -Androstenon-(3)-yl-(17)]-butenolid-(2) (17) aus **2**. — a) 797 mg **2** in 100 ccm Methanol und 30 ccm Methylenchlorid werden bei 20° mit 19,8 ccm (1,00 Mol-Äquiv.) 0,1 n NaOH und 50 ccm Wasser versetzt (pH 5,5). Es wird i. Vak. abgedampft und der Rückstand nach Zugabe von 84 mg NaHCO₃ 3 Stdn. auf 100° erhitzt. Ausbeute 620 mg (89%) **17**; Schmp. 244–245°; nach Mischprobe und IR-Spektrum mit dem aus **15** erhaltenen Produkt identisch.

b) *Durch Pyrolyse* 500 mg **2** werden in einem Spitzkölbchen unter einem Stickstoffstrom in ein Heizbad von 264° getaucht. Die Verbindung schmilzt rasch unter lebhafter CO₂-Entwicklung (3.5 Min.). Nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Methanol und Aceton werden 220 mg (50%) **17** vom Schmp. 243–245° erhalten (Mischprobe und IR-Spektrum).

c) 1 g **2** wird mit 5 ccm *Pyridin* 6 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Nachdem die CO₂-Entwicklung beendet ist, wird abgekühlt, und die ausgefallenen Kristalle werden aus Methylenchlorid/Methanol umkristallisiert. Ausbeute 815 mg (92%) **17**; Schmp. 244–245° (Mischprobe und IR-Spektrum).

2-[Δ^5 -Androstenol-(3 β)-yl-(17)]-butenolid-(2) (**19**). — a) 490 mg **11**, suspendiert in 60 ccm Methanol und 18 ccm Methylenchlorid, werden bei 20° mit 16.7 ccm (1 Mol-Äquiv.) 0.1*n* NaOH versetzt (pH 6.5). Nach Zugabe von 20 ccm Wasser werden die organischen Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Dann wird mit 145 mg NaHCO₃ versetzt und 3 Stdn. unter Stickstoff auf 100° erhitzt. Die ausgefallenen Kristalle werden geamelt und aus Methylenchlorid/Methanol umkristallisiert. Ausbeute 245 mg (68%) **19**; Schmp. 256–258°. — IR-Spektrum: 1785, 1755 (Lacton) und 1630 cm⁻¹ (C=C). — UV: $\lambda_{\max}$ = 214 m μ , ϵ = 14500.

C₂₃H₃₂O₃ · 0.20 H₂O (360.1) Ber. C 76.71 H 9.07 O 14.22 H₂O 1.00
Gef. 76.25 9.03 14.45 0.95

b) *Durch Pyrolyse*: 500 mg **11** werden unter Stickstoff 5 Min. auf 265–270° erhitzt. Nach erfolgter Schmelze und CO₂-Abspaltung wird das Produkt in 15 ccm Dioxan nach Zugabe von 7.5 ccm 2*n* HCl 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Die durch Zugabe von Wasser erhaltenen Nadelchen werden aus Methylenchlorid/Methanol umkristallisiert. Ausbeute 210 mg (57%) **19**; Schmp. 255–257°; nach Mischprobe und IR-Spektrum mit dem nach a) erhaltenen Produkt identisch.

c) 800 mg **11** werden mit 4 ccm *Pyridin* 6 Min. auf dem Dampfbad erhitzt; nach Beendigung der CO₂-Entwicklung wird mit Wasser verdünnt, mit Salzsäure angesäuert und der hierbei ausfallende Niederschlag mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Waschen mit Wasser wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand durch Verreiben mit Methanol zur Kristallisation gebracht. Ausbeute 520 mg (71%) 2-[3 β -Carboxyacetoxy- Δ^5 -androstenyl-(17)]-butenolid-(2) (**18**); Zers.-P. 220–225°. — IR-Spektrum: 3300–2400 (CO₂H), 1780, 1745 (—CO) und 1625 cm⁻¹ (C=C).

C₂₆H₃₄O₆ · 0.09 H₂O (443.2) Ber. C 70.46 H 8.06 O 21.98 H₂O 0.4
Gef. 70.35 8.04 21.84 0.4

180 mg **18** in 7 ccm Methylenchlorid und 22 ccm Methanol werden mit 4.07 ccm 0.1*n* NaOH (1.00 Mol-Äquiv.) titriert (pH 6–6.5). Nach Zugabe von 140 mg NaHCO₃ in wenig Wasser werden die organischen Lösungsmittel abgedampft und die wäbr. Lösung 3 Stdn. auf 100° erhitzt. Dann wird i. Vak. eingedampft, mit Methylenchlorid extrahiert, der Extrakt mit Wasser gewaschen und i. Vak. eingedampft. Durch Umkristallisieren des Rückstandes aus Methylenchlorid/Methanol werden 62 mg **19** (43%) erhalten; Schmp. 257–259° (Mischprobe und IR-Spektrum).

Umsetzungen mit Methoxycarbonylmethyl-diäthylphosphonat (**21**)

3-Methoxycarbonylmethylen- Δ^4 -pregnenon-(20) (**22**). — Zu 300 mg Natriumhydrid in 10 ccm absol. Tetrahydrofuran werden unter Kühlung 3.1 g **21** in 1 ccm absol. Tetrahydrofuran

eingerührt. Nach Beendigung der H_2 -Entwicklung werden 3.14 g Δ^4 -Pregnendion-(3.20) (**20**) in 10 ccm absol. Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 4 Stdn. Rühren bei $50-60^\circ$ und 2.5 Stdn. Rückflußkochen wird in Wasser gegossen, mit Benzol extrahiert, mit Wasser gewaschen und i. Vak. eingedampft. Man erhält 3.3 g **22** (89%) als *cis/trans*-Isomerengemisch in Form eines klaren Öls. — UV: $\lambda_{\max} = 280 \mu$, $\epsilon = 23\,500$. — IR-Spektrum (als Öl): 1715 (Methoxycarbonylmethylen), 1695 (20-CO) und 1630 cm^{-1} ($C=C$). Durch Umkristallisieren aus Äther/Hexan erhält man ein *cis/trans*-Isomeres von **22** in kristallisierter Form (1.1 g), Schmp. 126 bis 128° . — UV- und IR-Spektrum identisch mit dem des öligen **22**.

$C_{23}H_{34}O_3$ (370.5) Ber. C 77.80 H 9.25 O 12.96 Gef. C 77.65 H 9.14 O 12.91

3-Methoxycarbonylmethyl- $\Delta^{3,5}$ -pregnadienon-(20) (**23**). — Zu 1.5 g **20** von 3.5 g **21** in 16 ccm absol. Dimethylformamid wird eine Lösung von 338 mg Natrium in 6.5 ccm absol. Äthanol gegeben. Es wird 3 Stdn. auf 100° erwärmt, in Wasser gegossen, mit Methylenchlorid extrahiert und i. Vak. eingedampft. Das erhaltene Öl, das im UV neben den unten angeführten noch ein Maximum bei 280μ (herrührend von noch nicht dekonjugierten **22**) zeigt, wird aus wenig Äther/Hexan zweimal umkristallisiert. Ausbeute 320 mg (26%) **23**; Schmp. 120 bis 122° . — IR-Spektrum: 1745 (gesättigter Carbonsäureester), 1700 (20-CO), 1655 und 1630 cm^{-1} ($\Delta^{3,5}$ -System). — UV: $\lambda_{\max} = 232, 238$ (20400) und 247μ (Schulter).

$C_{24}H_{34}O_3$ (370.5) Ber. C 77.80 H 9.25 O 12.96 Gef. C 77.61 H 9.14 O 12.94

Einwirkung auf 21-Hydroxy-pregnenolon (**3**): 176 mg Natriumhydrid in 5 ccm absol. Tetrahydrofuran werden bei 0° und unter Rühren mit 2.4 g **21** in 1 ccm absol. Tetrahydrofuran in Lösung gebracht; dann werden 2.22 g **3** in 5 ccm 60° warmem absol. Tetrahydrofuran eingerührt. Es fällt ein gallertartiger Niederschlag aus, der sich bei 60° wieder auflöst. Nach 6 Stdn. Rühren bei 60° , wobei erneut ein Niederschlag ausfällt, wird in 200 ccm Wasser eingerührt. Nach einigem Stehen wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Rohausbeute 2.1 g (95%) **19**; Schmp. $255-256^\circ$ (aus Methylenchlorid/Äther); nach Mischprobe, UV- und IR-Spektrum identisch mit **19** aus **11**.

Umsetzung unter stark prototropen Reaktionsbedingungen: Zu 1.3 g **3** und 1.8 g **21** in 8 ccm absol. Tetrahydrofuran und 5 ccm absol. Äthanol wird innerhalb 25 Min. eine Lösung von 100 mg Natrium in 6 ccm Äthanol eingerührt. Ein hierbei ausfallender Niederschlag löst sich nach wenigen Minuten wieder auf. Nach 2 Stdn. Rühren bei 60° wird wie üblich aufgearbeitet. Das resultierende Öl zeigte im UV kein Maximum im Gebiet um 215μ . — IR-Spektrum: 1750 cm^{-1} .

Einwirkung auf Desoxycorticosteron (Cortexon, **6**): Eine Suspension von 1.92 g Natriumhydrid in 64 ccm absol. Tetrahydrofuran wird bei 0° und unter Rühren portionsweise mit 19.2 g **21** versetzt. Nach Beendigung der H_2 -Entwicklung läßt man eine Lösung von 26.4 g **6** in 80 ccm absol. Tetrahydrofuran zufließen. Die Temperatur steigt infolge der Reaktionswärme anfangs auf $40-50^\circ$ und fällt dann auf ca. 30° ab. Nach insgesamt 35 Min. Rühren ist aus dem schwach alkalischen Reaktionsgemisch ein Teil des Produkts ausgefallen. Man gießt auf 800 ccm Wasser, filtriert ab, wäscht mit Wasser und trocknet i. Vak. über P_2O_5 . Man erhält 25.5 g (90.1%) **17** ($\lambda_{\max} = 225 \mu$, $\epsilon = 21\,000$), nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Äther 18 g **17** vom Schmp. $242-244^\circ$. Nach Mischprobe, UV- und IR-Spektrum mit dem aus **2** erhaltenen Produkt identisch.

[65/66]