

Aufbau der Corticoid-Seitenkette aus 17 α -(Halogenethinyl)-17 β -(nitrooxy)androstenen

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

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

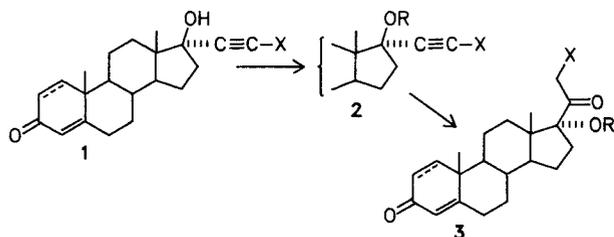
Eingegangen am 1. Dezember 1986

Die 17 α -(Bromethinyl)- und 17 α -(Chlorethinyl)-17 β -(nitrooxy)-androstene-Derivate **2c–f** setzen sich in Ameisensäure/*N*-Methyl-2-pyrrolidon bei Raumtemperatur mit Silbersalzen zu den 21-Halogen-17 α -(formyloxy)-20-ketopregnanen **3a–d** um, aus denen über die 17 α -Hydroxy-Verbindungen **3a–h** die 21-Acetoxy-17 α -hydroxy-20-ketone **3i** und **3j** erhalten werden. – Während die zu **2c** analogen 17 α -(Bromethinyl)-17 β -benzoate **2k** und **2l** mit Silbersalzen nicht reagieren, lassen sich die 17 α -(Bromethinyl)-17 β -trihaloacetate **2m** und **2n** bei erhöhter Temperatur in das 21-Brom-17 α -(formyloxy)-20-keton **3a** überführen. Nebenprodukt der Reaktionen **2c** \rightarrow **3a** und **2m, n** \rightarrow **3a** ist das Δ^{13} -Steroid **4**.

Synthesis of the Corticoid Side Chain from 17 α -(Haloethinyl)-17 β -(nitrooxy)androstenes

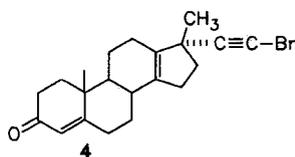
Treatment of the 17 α -(bromoethinyl)- or 17 α -(chloroethinyl)-17 β -(nitrooxy)androstene derivatives **2c–f** in formic acid/*N*-methyl-2-pyrrolidone solution at room temperature with silver salts yields the 21-halo-17 α -(formyloxy)-20-ketopregnane derivatives **3a–d**, which can be further transformed via the 17 α -hydroxy-20-ketones **3e–h** into the 21-acetoxy-17 α -hydroxy-20-ketones **3i** and **3j**. – The 17 α -(bromoethinyl)-17 β -trihaloacetates **2m** and **2n** can be converted at higher temperature into the 21-bromo-17 α -(formyloxy)-20-ketone **3a** whereas the 17 α -(bromoethinyl)-17 β -benzoates **2k** and **2l** remain inert toward silver salts. A side product of the transformations **2c** \rightarrow **3a** and **2m, n** \rightarrow **3a** is the Δ^{13} -steroid **4**.

In einer früheren Mitteilung wurde die Synthese des 17 α -Hydroxyprogesterons aus 17 α -Ethinyltestosteron (**1a**) über dessen 17 β -Nitratester (**2a**) beschrieben¹⁾. In Fortführung



1	X	Δ	2	R	X	3	R	X	Δ
a	H		h		H	a	CHO	Br	
b	H	Δ^1	h		H	b	CHO	Br	Δ^1
c	Cl		i	CCl ₃ CO	H	c	CHO	Cl	
d	Cl	Δ^1	i	CF ₃ CO	H	d	CHO	Cl	Δ^1
			k		Br	e	H	Br	
			l		Br	f	H	Br	Δ^1
			m	CCl ₃ CO	Br	g	H	Cl	Δ^1
			n	CF ₃ CO	Br	h	H	Cl	Δ^1
						i	H	CH ₃ CO ₂	
						i	H	CH ₃ CO ₂	Δ^1

2	R	X	Δ
a	NO ₂	H	
b	NO ₂	H	Δ^1
c	NO ₂	Br	
d	NO ₂	Br	Δ^1
e	NO ₂	Cl	
f	NO ₂	Cl	Δ^1
g		H	



dieser Arbeiten wurde nun angestrebt, aus 17 α -(Halogenethinyl)androstenen zu Steroiden mit Dihydroxyaceton-Seitenkette, wie sie in Corticoiden vorliegt, zu gelangen.

Geeignete Zwischenprodukte hierfür sind die 17 α -(Bromethinyl)- und 17 α -(Chlorethinyl)-17 β -(nitrooxy)androstene **2c–f**, die je nach Halogenatom auf unterschiedlichen Wegen erhalten werden. Während sich die 17 α -(Chlorethinyl)-17 β -(nitrooxy)androstene **2e** und **2f** aus den 17 α -(Chlorethinyl)androstenen **1c**²⁾ und **1d** durch Umsetzung mit Acetylnitrat herstellen lassen, gelangt man zu den 17 α -(Bromethinyl)-17 β -(nitrooxy)-Steroiden **2c** und **2d** durch Reaktion der 17 α -Ethinyl-17 β -(nitrooxy)androstene **2a**¹⁾ und **2b**³⁾ mit *N*-Bromsuccinimid und katalytischen Mengen eines Silbersalzes⁴⁾.

Bei Einwirkung von Silbernitrat auf die 17 α -(Halogenethinyl)-17 β -(nitrooxy)-Verbindungen **2c–f** im Gemisch Ameisensäure/*N*-Methyl-2-pyrrolidon bilden sich bei Raumtemperatur die 17 α -(Formyloxy)-21-halogen-20-ketopregnane **3a–d**. Bemerkenswert hierbei ist, daß Silbersalze nicht nur Inversion der 17 α -(Halogenethinyl)-Gruppe von der α - in die β -Position bewirken, sondern darüber hinaus, im Unterschied zu den an der Ethinylgruppe nichthalogenierten Steroiden¹⁾, zusätzlich noch die Dreifachbindung hydratisieren. Als Nebenprodukt der Reaktion **2c** \rightarrow **3a** wurde das durch Wagner-Meerwein-Umlagerung entstandene 17 β -Methyl-18-nor- Δ^{13} -Steroid **4** isoliert. Mit Quecksilbersalzen erhält man gleiche Resultate. Den Silbersalzen wird aber aus Umweltschutzgründen der Vorzug gegeben. Für die Überführung der 17 α -(Halogenethinyl)-Verbindungen **2c–f** in die 21-Halogen-20-ketone **3a–d** können alle Silbersalze verwendet werden, die im Lösungsmittelgemisch genügend löslich und dissoziiert sind. Es muß jeweils mindestens 1/10

mol des Katalysators, bezogen auf eingesetztes Steroid, verwendet werden, da ein Teil des Metallsalzes während der Reaktion durch Ameisensäure zu elementarem Silber bzw. Quecksilber reduziert wird¹⁾.

Aus den 17 α -(Formyloxy)-21-halogen-20-ketonen **3a–d** erhält man nach Verseifung zu den 17 α -Hydroxy-Steroiden **3e–h** mit Kaliumacetat in Aceton oder Dimethylformamid die 21-Acetoxy-17 α -hydroxy-20-ketopregnene **3i⁵⁾** und **3j**. Diese sind nach Überführung in die 17,21-Diacetate^{3,6)} geeignete Edukte für die mikrobiologische Hydroxylierung zu Hydrocortison- bzw. Prednisolon-Derivaten.

Es wurde weiterhin untersucht, ob anstelle der 17 β -Nitrooxy-Gruppe in **2c** auch andere, gut eliminierbare Estergruppen am C-17 für die Überführung zum 21-Brom-17-(formyloxy)-20-keton **3a** geeignet sind. Zu diesem Zweck wurden das 17 β -Benzoat **2k**, das 17 β -*p*-Nitrobenzoat **2l** sowie das 17 β -Trichloracetat **2m** und das 17 β -Trifluoracetat **2n** aus Ethisteron (**1a**) durch Veresterung mit den entsprechenden Carbonsäurechloriden oder Säureanhydriden zu **2g–j** und folgende Umsetzung mit *N*-Bromsuccinimid und Silbernitrat hergestellt. Es zeigte sich, daß die 17 β -Trihalogenacetate **2m** und **2n** im Gegensatz zum 17 β -Nitrooxy-Steroid **2c** erst bei $\approx 60^\circ\text{C}$ mit Silbernitrat zum 21-Brom-20-keto-Steroid **3a** reagieren. Hauptprodukt hierbei ist das Δ^{13} -Steroid **4**. Die 17 β -Benzoate **2k** und **2l** setzen sich auch bei Temperaturerhöhung auf oberhalb 60°C nicht zu **3a** um.

Die Epimerisierung der 17 α -(Halogenethinyl)-Gruppe in **2c–f** bzw. **2m** und **2n** von der 17 α - in die 17 β -Position durch Silber- oder Quecksilbersalze verläuft vermutlich wie bei den Steroiden mit unsubstituierter 17 α -Ethinyl-Gruppe über einen π -Komplex zwischen Metall-Ion und Dreifachbindung¹⁾.

Frau J. M. Hortleder danken wir für präparative Mitarbeit. Frau E. Frost und Herrn Dr. A. Seeger gilt unser Dank für die Aufnahme und Mithilfe bei der Interpretation der NMR-Spektren.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Mettler FP1. – Optische Drehungen: Perkin-Elmer-Polarimeter 141, 0,5proz. Lösungen in Chloroform, 25°C . – IR-Spektren: In KBr-Tabletten, Perkin-Elmer 580. – ¹H-NMR-Spektren: In CDCl₃, Bruker WH 90 und Bruker HX 90 (TMS als interner Standard). – Chromatographiert wurde an der 50–100fachen Menge Kieselgel (Korngröße 0,040–0,063 mm, Merck) nach der Gradienten-Methode.

Unter Aufarbeitung ist zu verstehen: Das Reaktionsgemisch wird in Eis/Wasser (bei pyridinhaltiger Lösung in schwefelsaures Eis/Wasser) eingerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, in Essigester gelöst, die Lösung mit Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. bei 40°C eingengt. Das Rohprodukt oder die chromatographisch gereinigte Substanz wird, falls nicht anders angegeben, aus Aceton/Hexan umkristallisiert.

17 α -(Chlorethinyl)-17 β -hydroxy-1,4-androstadien-3-on (**1d**): 5,0 g (14,4 mmol) **1c** in 300 ml Dioxan werden mit 5,0 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-*p*-benzochinon bei 110°C gerührt. Nach 16 h verdünnt man mit Dichlormethan, wäscht mit NaHCO₃-Lösung bis zur schwachen Gelbfärbung der organischen Phase und chromatographiert das Rohprodukt mit 0–50% Essigester/Hexan. Es werden 3,3 g (67%) **1d** erhalten. Schmp. 125°C . $[\alpha]_D^{25} = -38$. – IR: 2220 cm^{-1} (C \equiv C), 1660 (C=O), 1612, 1598 (C=C, Δ^1 und Δ^4). – ¹H-NMR:

$\delta = 0,91$ (s, 3H, 18-H), 1,24 (s, 3H, 19-H), 2,50 (s, 1H, 17 β -OH), 6,06 (m, $W_{1/2} = 4\text{ Hz}$, 1H, 4-H), 6,22 (dd, $J = 10$ und 2 Hz , 1H, 2-H), 7,05 (d, $J = 10\text{ Hz}$, 1H, 1-H).

C₂₁H₂₅ClO₂ (344,9) Ber. C 73,13 H 7,30 Cl 10,28 O 9,28
Gef. C 73,71 H 7,74 Cl 9,80 O 8,57

17 α -(Bromethinyl)-17 β -(nitrooxy)-4-androsten-3-on (**2c**): 2,0 g (5,6 mmol) **2a** in 40 ml Aceton werden bei Raumtemp. mit 1,2 g *N*-Bromsuccinimid und 100 mg Silbernitrat umgesetzt. Nach 30 min wird aufgearbeitet. Es werden nach Chromatographieren des Rohproduktes mit 0–30% Essigester/Hexan 2,1 g (87%) **2c** als Schaum erhalten. $[\alpha]_D^{25} = +26,5$. – IR: 2218 cm^{-1} (C \equiv C), 1679 (C=O), 1638, 1300, 855 (O–NO₂). – ¹H-NMR: $\delta = 0,96$ (s, 3H, 18-H), 1,20 (s, 3H, 19-H), 5,74 (s, 1H, 4-H).

C₂₁H₂₆BrNO₄ (436,3)
Ber. C 57,80 H 6,01 Br 18,31 N 3,21 O 14,67
Gef. C 58,23 H 6,57 Br 17,94 N 3,23 O 14,69

17 α -(Bromethinyl)-17 β -(nitrooxy)-1,4-androstadien-3-on (**2d**): 16,0 g (45 mmol) **2b³⁾** in 80 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon werden wie vorstehend mit *N*-Bromsuccinimid und Silbernitrat umgesetzt. Nach Chromatographieren des Rohproduktes mit 0–30% Essigester/Hexan werden 15,6 g (80%) **2d** als Schaum erhalten. $[\alpha]_D^{25} = +8$. – IR: 2210 cm^{-1} (C \equiv C), 1665 (C=O), 1635, 1300, 855 (O–NO₂), 1605 (C=C). – ¹H-NMR: $\delta = 0,99$ (s, 3H, 18-H), 1,24 (s; 3H, 19-H), 6,09 (m, $W_{1/2} = 4\text{ Hz}$, 1H, 4-H), 6,24 (dd, $J = 10$ und 2 Hz , 2-H), 7,04 (d, $J = 10\text{ Hz}$, 1H, 1-H).

C₂₁H₂₄BrNO₄ (434,2)
Ber. C 58,07 H 5,57 Br 18,40 N 3,22 O 14,73
Gef. C 57,83 H 5,96 Br 18,28 N 2,88 O 14,72

17 α -(Chlorethinyl)-17 β -(nitrooxy)-4-androsten-3-on (**2e**): Zu einer Suspension von 5,7 g (16,4 mmol) **1c** in 50 ml Acetanhydrid werden bei -20°C tropfenweise 6,8 ml rauchende Salpetersäure gegeben. Es entsteht eine klare Lösung, die nach 1 h aufgearbeitet wird. Die Chromatographie des Rohproduktes mit 0–20% Aceton/Hexan ergibt 5,1 g (79%) **2e**. Schmp. 145°C (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = +30$. – IR: 2225 cm^{-1} (C \equiv C), 1675 (C=O), 1635, 1299, 835, 843, 855, 865 (O–NO₂). – ¹H-NMR: $\delta = 0,95$ (s, 3H, 18-H), 1,19 (s, 3H, 19-H), 5,71 (s, 1H, 4-H).

C₂₁H₂₆ClNO₄ (391,9)
Ber. C 64,36 H 6,69 Cl 9,05 N 3,57 O 16,33
Gef. C 64,15 H 6,76 Cl 9,25 N 3,30 O 16,29

17 α -(Chlorethinyl)-17 β -(nitrooxy)-1,4-androstadien-3-on (**2f**): 3,2 g (9,3 mmol) **1d** werden, wie bei **2e** beschrieben, in Acetanhydrid mit rauchender Salpetersäure umgesetzt. Nach Chromatographieren des Rohproduktes mit 0–30% Essigester/Hexan isoliert man 2,7 g (75%) **2f** als Schaum. $[\alpha]_D^{25} = +4$. – IR: 2230 cm^{-1} (C \equiv C), 1665 (C=O), 1635, 1299 und 837, 850, 862 (O–NO₂), 1605 (C=C, Δ^1). – ¹H-NMR: $\delta = 0,99$ (s, 3H, 18-H), 1,25 (s, 3H, 19-H), 6,07 (m, $W_{1/2} = 4\text{ Hz}$, 1H, 4-H), 6,22 (dd, $J = 10$ und 2 Hz , 1H, 2-H), 7,03 (d, $J = 10\text{ Hz}$, 1H, 1-H).

C₂₁H₂₄ClNO₄ (389,9)
Ber. C 64,70 H 6,20 Cl 9,09 N 3,59 O 16,41
Gef. C 64,23 H 6,34 Cl 8,81 N 2,97 O 16,88

17 β -(Benzoyloxy)-17 α -ethinyl-4-androsten-3-on (**2g**): 3,0 g (9,6 mmol) **1a** in 90 ml Pyridin werden mit 10 ml Benzoylchlorid und 2,5 g 4-(Dimethylamino)pyridin bei Raumtemp. gerührt. Nach 6 d wird aufgearbeitet und das Rohprodukt mit 0–20% Aceton/Hexan chromatographiert. Ausb. 3,1 g (77%) **2g**. Schmp. 263°C , $[\alpha]_D^{25} = +82,3$. – IR: 3310 cm^{-1} , 3230 ($\equiv\text{C}-\text{H}$), 2110 (C \equiv C), 1720 (C=O, Ester), 1675 (3-C=O), 1620 (C=C, Δ^1), 1600 , 1585 (aromat. C=C), 1285 , 1275 , 1110 (C–O, Ester). – ¹H-NMR: $\delta = 1,07$ (s, 3H, 18-

H), 1.23 (s, 3H, 19-H), 2.64 (s, 1H, \equiv C-H), 5.78 (s, 1H, 4-H), 7.34–7.69 (m, 3H, 3 arom. H), 8.04 (dd, $J = 8$ und 1.5 Hz, 2H, 2 arom. H).

$C_{28}H_{32}O_3$ (416.6) Ber. C 80.73 H 7.74 O 11.52
Gef. C 80.60 H 7.07 O 11.80

17 α -Ethinyl-17 β -(4-nitrobenzoyloxy)-4-androsten-3-on (**2h**): 10.0 g (32 mmol) **1a** in 300 ml Pyridin werden mit 10.0 g 4-Nitrobenzoylchlorid und 15.0 g 4-(Dimethylamino)pyridin bei Raumtemp. gerührt. Nach 16 h engt man i. Vak. weitgehend ein und arbeitet auf. Das Rohprodukt ergibt nach Reinigung mit Aktivkohle in Aceton und Umkristallisieren 11.6 g (79%) **2h**. Schmp. 229°C (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = +100$. – IR: 3290 cm^{-1} , 3250 (\equiv C-H), 2110 (C \equiv C), 1731, 1718 (C=O, Ester), 1675 (3-C=O), 1620, 1605 (Δ^4 und arom. C=C), 1530, 1349 (NO₂), 1288, 1270 (C–O, Ester). – ¹H-NMR: $\delta = 1.07$ (s, 3H, 18-H), 1.24 (s, 3H, 19-H), 2.70 (s, 1H, \equiv C-H), 5.75 (s, 1H, 4-H), 8.09–8.35 (m, 4H, 4 arom. H).

$C_{28}H_{31}NO_5$ (461.6) Ber. C 72.86 H 6.77 N 3.03 O 17.33
Gef. C 72.82 H 6.84 N 2.83 O 17.46

17 α -Ethinyl-17 β -(trichloracetoxyl)-4-androsten-3-on (**2i**): Zu 10.0 g (32 mmol) **1a** in 100 ml Pyridin tropft man bei 0°C 7.3 ml Trichloressigsäureanhydrid. Nach 30 min wird aufgearbeitet und das Rohprodukt mit 0–30% Essigester/Hexan chromatographiert. Ausb. 7.8 g (53%) **2i**. Schmp. 195°C, $[\alpha]_D^{25} = +33$. – IR: 3310 cm^{-1} (\equiv C-H), 2120 (C \equiv C), 1770 (C=O, Ester), 1660 (3-C=O), 1612 (C=C), 1255, 1230 (C–O, Ester), 680 (C–Cl). – ¹H-NMR: $\delta = 1.00$ (s, 3H, 18-H), 1.21 (s, 3H, 19-H), 2.73 (s, 1H, \equiv C-H), 5.73 (s, 1H, 4-H).

$C_{23}H_{27}Cl_3O_3$ (457.8) Ber. C 60.34 H 5.94 Cl 23.23 O 10.48
Gef. C 60.69 H 6.49 Cl 23.11 O 10.32

17 β -(Benzoyloxy)-17 α -(bromethinyl)-4-androsten-3-on (**2k**): 1.0 g (2.4 mmol) **2g** in 30 ml Aceton werden mit 530 mg *N*-Bromsuccinimid und 50 mg Silbernitrat bei Raumtemp. gerührt. Nach 30 min wird aufgearbeitet und das Rohprodukt umkristallisiert. Ausb. 940 mg (79%) **2k**. Schmp. 189°C (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = +51$. – IR: 2210 cm^{-1} (C \equiv C), 1727, 1720 (C=O, Ester), 1678, 1664 (3-C=O), 1617 (C=C, Δ^4), 1602, 1585 (arom. C=C), 1285, 1275 (C–O, Ester). – ¹H-NMR: $\delta = 1.07$ (s, 3H, 18-H), 1.24 (s, 3H, 19-H), 5.73 (s, 1H, 4-H), 7.37–7.71 (m, 3H, 3 arom. H), 8.00 (dd, $J = 8$ und 1.6 Hz, 2H, 2 arom. H).

$C_{28}H_{31}BrO_3$ (495.5) Ber. C 67.87 H 6.31 Br 16.13 O 9.69
Gef. C 67.87 H 6.49 Br 15.74 O 10.32

17 α -(Bromethinyl)-17 β -(4-nitrobenzoyloxy)-4-androsten-3-on (**2l**): 5.0 g (10.8 mmol) **2h** in 50 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon werden wie vorstehend mit *N*-Bromsuccinimid und Silbernitrat umgesetzt. Nach Umkristallisieren des Rohproduktes werden 4.1 g (71%) **2l** erhalten. Schmp. 190°C (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = +82$. – IR: 2210 cm^{-1} (C \equiv C), 1733 (C=O, Ester), 1670 (3-C=O), 1615, 1608 (Δ^4 und arom. C=C), 1528, 1249 (NO₂), 1285, 1271 (C–O, Ester). – ¹H-NMR: $\delta = 1.05$ (s, 3H, 18-H), 1.23 (s, 3H, 19-H), 5.75 (s, 1H, 4-H), 8.08–8.33 (m, 4H, 4 arom. H).

$C_{28}H_{30}BrNO_5$ (540.5)
Ber. C 62.22 H 5.59 Br 14.80 N 2.59 O 14.80
Gef. C 61.61 H 5.40 Br 15.04 N 2.31 O 14.78

17 α -(Bromethinyl)-17 β -(trichloracetoxyl)-4-androsten-3-on (**2m**): 2.0 g (4.4 mmol) **2i** in 20 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon werden, wie bei **2k** beschrieben, mit *N*-Bromsuccinimid und Silbernitrat umgesetzt. Nach Umkristallisieren des Rohproduktes erhält man 2.0 g (87%) **2m**. Schmp. 147°C (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = +6$. – IR: 2208 cm^{-1} (C \equiv C), 1775 (C=O, Ester), 1675, 1665 (3-C=O), 1615 (C=C, Δ^4), 1255 und

1230 (C–O, Ester). – ¹H-NMR: $\delta = 0.98$ (s, 3H, 18-H), 1.20 (s, 3H, 19-H), 5.74 (s, 1H, 4-H).

$C_{23}H_{26}BrCl_3O_3$ (536.7)
Ber. C 51.47 H 4.88 Br 14.89 Cl 19.82 O 8.94
Gef. C 51.42 H 5.17 Br 15.01 Cl 19.61 O 9.24

17 α -(Bromethinyl)-17 β -(trifluoracetoxyl)-4-androsten-3-on (**2n**): Aus 6.0 g (14.7 mmol) **2j**⁷⁾ erhält man, wie bei **2k** beschrieben, mit *N*-Bromsuccinimid und Silbernitrat 7.0 g (98%) rohes **2n**. Eine durch Chromatographieren mit 0–50% Essigester/Hexan gereinigte Probe hat den Schmp. 121°C (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = -23.7$. – IR: 2215 cm^{-1} (C \equiv C), 1785 (C=O, Ester), 1675, 1670 (3-C=O), 1625 (C=C, Δ^4), 1222, 1208, 1175, 1150 (C–O, Ester). – ¹H-NMR: $\delta = 0.94$ (s, 3H, 18-H), 1.21 (s, 3H, 19-H), 5.77 (s, 1H, 4-H).

$C_{23}H_{26}BrF_3O_3$ (487.4) Ber. C 56.68 H 5.38 Br 16.40 F 11.70
Gef. C 56.92 H 5.75 Br 16.41 F 11.63

21-Brom-17-(formyloxy)-4-pregnen-3,20-dion (**3a**): a) Aus **2c**: 11.4 g (26.1 mmol) **2c** in 100 ml konz. Ameisensäure und 20 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon werden mit 500 mg Silbernitrat bei Raumtemp. gerührt. Nach 7 h arbeitet man auf. Das Rohprodukt (9.4 g) ergibt nach Versetzen mit wenig Aceton 6.4 g (56%) **3a**. Schmp. 196°C (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = +120$. – IR: 1720 cm^{-1} (20-C=O und Ester), 1672 (3-C=O), 1618 (C=C, Δ^4), 1185–1145 (C–O). – ¹H-NMR: $\delta = 0.75$ (s, 3H, 18-H), 1.20 (s, 3H, 19-H), 3.99 und 4.07 (AB-System mit $J = 14$ Hz, 2H, 21-H), 5.75 (s, 1H, 4-H), 8.04 (s, 1H, OCHO).

$C_{22}H_{29}BrO_4$ (437.4) Ber. C 60.41 H 6.68 Br 18.27 O 14.63
Gef. C 60.18 H 6.84 Br 18.29 O 14.40

b) Aus **2m**: 2.5 g (4.7 mmol) **2m** läßt man, wie bei a) beschrieben, mit Silbernitrat bei 60°C reagieren. Nach 17 h wird aufgearbeitet und das Rohprodukt mit 0–50% Essigester/Hexan chromatographiert. Ausb. 600 mg (29%) **3a**. Schmp. 195°C (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = +120$.

c) Aus **2n**: 3.0 g (6.1 mmol) **2n** werden, wie bei a) beschrieben, mit Silbernitrat 20 h bei 60°C gerührt. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt mit 0–50% Essigester/Hexan chromatographiert. Ausb. 1.0 g (37%) **3a**. Schmp. 198°C (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = +121$.

21-Brom-17-(formyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion (**3b**): 13.0 g (29.9 mmol) **2d** werden wie vorstehend mit Silbernitrat in Ameisensäure und 1-Methyl-2-pyrrolidon umgesetzt. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt mit wenig Aceton versetzt, wobei 5.3 g (41%) **3b** auskristallisieren. Schmp. 192°C (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = +89$. – IR: 1730 cm^{-1} , 1718 (20-C=O und Ester), 1660 (3-C=O), 1621 (C=C, Δ^4), 1602 (C=C, Δ^1), 1162 (C–O, Ester). – ¹H-NMR: $\delta = 0.79$ (s, 3H, 18-H), 1.24 (s, 3H, 19-H), 3.99 und 4.04 (AB-System mit $J = 14$ Hz, 1H, 21-H), 6.09 (m, $W_{1/2} = 4$ Hz, 1H, 4-H), 6.24 (dd, $J = 10$ und 2 Hz, 1H, 2-H), 7.03 (d, $J = 10$ Hz, 1H, 1-H), 8.00 (s, 1H, OCHO).

$C_{22}H_{27}BrO_4$ (435.4) Ber. C 60.69 H 6.25 Br 18.35 O 14.69
Gef. C 60.10 H 6.34 Br 18.80 O 14.84

21-Chlor-17-(formyloxy)-4-pregnen-3,20-dion (**3c**): 2.5 g (6.3 mmol) **2e** werden, wie bei **3a** beschrieben, in Ameisensäure/1-Methyl-2-pyrrolidon mit Silbernitrat umgesetzt. Ausb. 1.7 g (68%) **3c**. Schmp. 205°C (Zers.) (aus Essigester), $[\alpha]_D^{25} = +105$. – IR: 1725 cm^{-1} , 1715 (20-C=O und Ester), 1675 (3-C=O), 1618 (C=C, Δ^4), 1190, 1175, 1165 (C–O). – ¹H-NMR: $\delta = 0.73$ (s, 3H, 18-H), 1.20 (s, 3H, 19-H), 4.14 und 4.24 (AB-System mit $J = 15$ Hz, 2H, 21-H), 5.73 (s, 1H, 4-H), 8.02 (s, 1H, OCHO).

$C_{22}H_{29}ClO_4$ (392.9) Ber. C 67.25 H 7.44 Cl 9.02 O 16.29
Gef. C 67.06 H 7.55 Cl 9.04 O 16.65

21-Chlor-17-(formyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion (3d): 2.5 g (6.4 mmol) **2f** werden, wie bei **3a** beschrieben, mit Silbernitrat in Ameisensäure/1-Methyl-2-pyrrolidon umgesetzt. Ausb. 1.6 g (64%) **3d**. Schmp. 224°C (Zers.) (aus Aceton), $[\alpha]_D^{25} = +66$. – IR: 1732 cm⁻¹ (C=O, Ester), 1715 (20-C=O), 1660 (3-C=O), 1620, 1600 (C=C, Δ¹ und Δ⁴), 1160 (C–O). – ¹H-NMR: δ = 0.77 (s, 3H, 18-H), 1.24 (s, 3H, 19-H), 4.14 und 4.24 (AB-System mit *J* = 15 Hz, 2H, 21-H), 6.09 (m, *W*_{1/2} = 4 Hz, 1H, 4-H), 6.24 (dd, 10 und 2 Hz, 1H, 2-H), 7.05 (d, *J* = 10 Hz, 1H, 1-H), 8.00 (s, 1H, OCHO).

C₂₂H₂₇ClO₄ (390.9) Ber. C 67.60 H 6.96 Cl 9.07 O 16.37
Gef. C 67.21 H 7.02 Cl 8.85 O 16.37

21-Brom-17-hydroxy-4-pregnen-3,20-dion (3e): 1.5 g (3.4 mmol) **3a** in 125 ml Methanol und 20 ml Wasser werden bei Raumtemp. mit 1.2 g Kaliumhydrogencarbonat gerührt. Nach 30 min wird aufgearbeitet. Aus Aceton kristallisieren 1.2 g (86%) **3e**. Schmp. 205°C (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = +141$. – IR: 3500 cm⁻¹ (OH), 1720 (20-C=O), 1652, 1640 (3-C=O), 1620 (C=C, Δ⁴). – ¹H-NMR: δ = 0.72 (s, 3H, 18-H), 1.20 (s, 3H, 19-H), 4.19 und 4.41 (AB-System mit *J* = 14 Hz, 2H, 21-H), 5.73 (s, 1H, 4-H).

C₂₁H₂₉BrO₃ (409.4) Ber. C 61.61 H 7.14 Br 19.52 O 11.72
Gef. C 61.57 H 7.36 Br 19.61 O 11.41

21-Brom-17-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion (3f): 4.0 g (9.2 mmol) **3b** werden, wie bei **3e** beschrieben, verseift. Ausb. 3.5 g (95%) **3f**. Schmp. 190°C (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = +99.4$. – IR: 3365 cm⁻¹ (OH), 1730 (20-C=O), 1655 (3-C=O), 1611 und 1599 (C=C, Δ¹ und Δ⁴). – ¹H-NMR: δ = 0.74 (s, 3H, 18-H), 1.24 (s, 3H, 19-H), 2.78 (s, 1H, 17α-OH), 4.17 und 4.41 (AB-System mit *J* = 14 Hz, 2H, 21-H), 6.07 (m, *W*_{1/2} = 4 Hz, 1H, 4-H), 6.22 (dd, *J* = 10 und 2 Hz, 1H, 2-H), 7.06 (d, *J* = 10 Hz, 1H, 1-H).

C₂₁H₂₇BrO₃ (407.3) Ber. C 61.92 H 6.68 Br 19.61 O 11.78
Gef. C 61.96 H 6.50 Br 19.73 O 11.60

21-Chlor-17-hydroxy-4-pregnen-3,20-dion (3g): 1.6 g (4.1 mmol) **3c** werden, wie bei **3e** beschrieben, umgesetzt. Ausb. 1.3 g (87%) **3g**. Schmp. 240°C (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = +118$ (Pyridin). – IR: 3500 cm⁻¹ (OH), 1725 (20-C=O), 1640 (3-C=O), 1620 (C=C, Δ⁴). – ¹H-NMR: δ = 0.75 (s, 3H, 18-H), 1.02 (s, 3H, 19-H), 4.80 und 5.16 (AB-System mit *J* = 16 Hz, 2H, 21-H), 5.82 (m, *W*_{1/2} = 3 Hz, 1H, 4-H).

C₂₁H₂₉ClO₃ (364.9) Ber. C 69.12 H 8.01 Cl 9.71 O 13.15
Gef. C 69.37 H 7.86 Cl 9.80 O 13.38

21-Chlor-17-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion (3h): 1.1 g (2.8 mmol) **3d** werden, wie bei **3e** beschrieben, verseift. Ausb. 820 mg (81%) **3h**. Schmp. 243°C (Zers.) (aus Aceton), $[\alpha]_D^{25} = +67$ (Pyridin). – IR: 3390 cm⁻¹ (OH), 1735 (20-C=O), 1660 (3-C=O), 1615, 1600 (C=C, Δ¹ und Δ⁴). – ¹H-NMR: δ = 0.77 (s, 3H, 18-H), 1.10 (s, 3H, 19-H), 4.78 und 5.11 (AB-System mit *J* = 17 Hz, 2H, 21-H), 6.20 (m, *W*_{1/2} = 4 Hz, 1H, 4-H), 6.35 (dd, *J* = 10 und 2 Hz, 1H, 2-H), 6.98 (d, *J* = 10 Hz, 1H, 1-H), 7.19 (s, 1H, 17α-OH).

C₂₁H₂₇ClO₃ (362.9) Ber. C 69.50 H 7.50 Cl 9.77 O 13.22
Gef. C 69.05 H 7.48 Cl 9.93 O 13.83

21-Acetoxy-17-hydroxy-4-pregnen-3,20-dion (3i): a) Aus **3e**: 600 mg (1.5 mmol) **3e** in 15 ml Aceton werden bei 50°C mit 600 mg Kaliumacetat gerührt. Nach 1 h wird aufgearbeitet. Nach Umkristallisieren des Rohproduktes werden 500 mg (86%) **3i** erhalten. Schmp. 235°C, $[\alpha]_D^{25} = +145$. – IR: 3420 cm⁻¹ (OH), 1750 (C=O, Ester), 1730, 1720 (20-C=O), 1670, 1650 (3-C=O), 1612 (C=C, Δ⁴), 1230 (C–O, Ester). – ¹H-NMR: δ = 0.71 (s, 3H, 18-H), 1.19 (s,

3H, 19-H), 2.17 (s, 3H, OCOCH₃), 3.02 (s, 1H, 17-OH), 4.87 und 5.07 (AB-System mit *J* = 18 Hz, 2H, 21-H), 5.73 (s, 1H, 4-H).

C₂₃H₃₂O₅ (388.5) Ber. C 71.11 H 8.30 O 20.59
Gef. C 71.30 H 8.19 O 20.71

b) Aus **3g**: 1.0 g (2.7 mmol) **3g** in 20 ml Dimethylformamid werden bei 80°C mit 1.0 g Kaliumacetat gerührt. Nach 30 min wird aufgearbeitet und das Rohprodukt umkristallisiert. Ausb. 940 mg (90%) **3i**. Schmp. 236°C, $[\alpha]_D^{25} = +140$.

21-Acetoxy-17-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion (3j): a) Aus **3f**: 3.0 g (7.4 mmol) **3f** werden, wie bei **3i** (a) beschrieben, mit Kaliumacetat umgesetzt. Ausb. 2.1 g (73%) **3j**. Schmp. 214°C (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = +93$. – IR: 3390 cm⁻¹ (OH), 1750 (C=O, Ester), 1720 (20-C=O), 1658 (3-C=O), 1615, 1600 (C=C, Δ¹ und Δ⁴), 1235 (C–O, Ester). – ¹H-NMR: δ = 0.70 (s, 3H, 18-H), 1.19 (s, 3H, 19-H), 2.13 (s, 3H, OCOCH₃), 3.07 (s, 1H, 17α-OH), 4.84 und 5.00 (AB-System mit *J* = 17 Hz, 2H, 21-H), 6.02 (m, *W*_{1/2} = 4 Hz, 1H, 4-H), 6.18 (dd, *J* = 10 und 2 Hz, 1H, 2-H), 7.03 (d, *J* = 10 Hz, 1H, 1-H).

C₂₃H₃₀O₅ (386.5) Ber. C 71.47 H 7.82 O 20.70
Gef. C 71.49 H 7.77 O 20.45

b) Aus **3h**: 700 mg (1.9 mmol) **3h** werden, wie bei **3i** (b) beschrieben, mit Kaliumacetat in Dimethylformamid umgesetzt. Ausb. 540 mg (74%) **3j**. Schmp. 219°C, $[\alpha]_D^{25} = +92$.

17α-(Bromethinyl)-17β-methyl-18-nor-4,13-androstadien-3-on (4): **4** entsteht als Nebenprodukt bei der Herstellung von **3a** aus **2c**. Aus 11.4 g (26.1 mmol) **2c** erhält man nach Chromatographieren des Rohproduktes mit 0–10% Essigester/Hexan 900 mg (9.3%) **4** als Schaum, $[\alpha]_D^{25} = +71.6$. – IR: 2205 cm⁻¹ (C≡C), 1672 (3-C=O), 1618 (C=C, Δ⁴). – ¹H-NMR: δ = 1.15 (s, 3H, 17β-CH₃), 1.24 (s, 3H, 19-H), 5.75 (m, *W*_{1/2} = 3 Hz, 1H, 4-H).

C₂₁H₂₅BrO (373.2) Ber. C 67.57 H 6.75 Br 21.41 O 4.28
Gef. C 67.01 H 6.41 Br 21.39 O 4.83

CAS-Registry-Nummern

1a: 434-03-7 / **1c:** 2659-02-1 / **1d:** 104080-01-5 / **2a:** 65851-76-5 / **2b:** 65851-78-7 / **2c:** 95716-47-5 / **2d:** 107222-59-3 / **2e:** 104079-97-2 / **2f:** 104080-02-6 / **2g:** 107222-60-6 / **2h:** 107222-61-7 / **2i:** 107222-62-8 / **2j:** 85639-42-5 / **2k:** 107222-63-9 / **2l:** 107222-64-0 / **2m:** 107222-65-1 / **2n:** 95716-48-6 / **3a:** 80134-08-3 / **3b:** 107222-66-2 / **3c:** 104079-98-3 / **3d:** 104080-03-7 / **3e:** 20380-17-0 / **3f:** 107222-67-3 / **3g:** 20380-16-9 / **3h:** 104080-04-8 / **3i:** 640-87-9 / **3s:** 1249-67-8 / **4:** 107222-68-4 / PhCOCl: 98-88-4 / 4-O₂NC₆H₄COCl: 122-04-3 / (Cl₃CCO)₂O: 4124-31-6

¹⁾ H. Hofmeister, K. Annen, H. Laurent, R. Wiechert, *Chem. Ber.* **111** (1978) 3086.

²⁾ C. Burgess, D. Burn, J. W. Ducker, B. Ellis, P. Feather, A. K. Hiscock, A. P. Leftwick, J. S. Mills, V. Petrov, *J. Chem. Soc.* **1962**, 4995.

³⁾ I. Nitta, S. Fujimori, T. Haruyama, S. Inoue, H. Ueno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **58** (1985) 981.

⁴⁾ H. Hofmeister, K. Annen, H. Laurent, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **96** (1984) 720; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23** (1984) 727.

⁵⁾ D. H. R. Barton, W. B. Motherwell, S. Z. Zard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 774.

⁶⁾ H. J. Ringold, G. Rosenkranz, F. Sondheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **78** (1956) 820.

⁷⁾ Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar R. T. (A. Boór, J. Tóth, T. Szén, L. Gábor, P. Major, S. Holly, Erf.), E.P. 0063369 (27. 10. 1982) [*Chem. Abstr.* **98** (1983) 198593k].