

Herstellung von ungesättigten Lactonen der Steroidreihe, VI<sup>1)</sup>

## Synthese von Bufadienoliden, I

von *Werner Haede, Werner Fritsch, Kurt Radscheit, Ulrich Stache und Heinrich Ruschig*\*)

Aus der Pharma-Forschung Chemie der Farbwerke Hoechst AG, D-623 Frankfurt-Höchst

Eingegangen am 21. Mai 1970

Aus dem leicht zugänglichen Tetrahydropyranyläther **1** des 21.21-Dimethoxy-pregnenolons wird durch Wittig-Reaktion nebst Hydrolyse **2**, daraus durch Michael-Addition **3** und nach dessen Verseifung sowie Decarboxylierung **5** erhalten. Ringschluß des 5-acetats führt zu **7**, aus dem durch Dehydrierung (Pd/Kohle) das  $\alpha$ -Pyron **8** entsteht. — In Übertragung dieser Reaktionsfolge auf 3-Äthoxy-21.21-dimethoxy-20-oxo-pregnatrien (**9**) wird zwar in guten Ausbeuten das Enollacton **11** erhalten; nach dessen Dehydrierung gelang es aber nicht, das dünn-schichtchromatographisch nachgewiesene **12** kristallin zu isolieren. Selektive Hydrierung von **11** führt glatt zur 5 $\beta$ -H-Verbindung **14**, deren Dehydrierung mit Pd/Kohle **16** ebenfalls nur in geringer Ausbeute ergibt. Bei Versuchen, die Ketogruppe von **11** zur 3 $\beta$ -Hydroxy-Gruppe (nach Meerwein-Ponndorf oder nach Henbest) zu reduzieren, um danach in die Bufalin-Reihe zu gelangen, findet bevorzugt die Hydrierung des Enollacton-Rings unter Bildung von **15** statt.

*Preparation of Unsaturated Lactones of the Steroid Group, VI<sup>1)</sup>. Synthesis of Bufadienolides, I*

Starting from the readily accessible tetrahydropyranyl ether **1** of 21,21-dimethoxypregnenolone, **2** is obtained by Wittig reaction and subsequent hydrolysis. By Michael addition of **2** to **3**, followed by saponification and decarboxylation, **5** is synthesized, whose acetate undergoes ring closure to **7**. Dehydrogenation of **7** by means of Pd on carbon leads to the  $\alpha$ -pyrone **8**. — Using this reaction sequence for the synthesis of a bufaline compound from the pregnatriene derivative **9**, the enol-lactone **11** is obtainable in good yields. After dehydrogenation of **11** it is not possible to isolate **12**, detected by thin layer chromatography, in a crystalline form. By selective hydrogenation of **11** the 5 $\beta$ -H-compound **14** is obtained. Its dehydrogenation with palladium on carbon results only in a low yield of **16**. Other dehydrogenation methods for reduction of the keto group of **11** to the 3 $\beta$ -hydroxy group (according to Meerwein-Ponndorf or Henbest) have been tried; however, hydrogenation of the enol-lactone ring to **15** preferably occurs.

\*) Herrn Prof. Dr. phil. *Rudolf Tschesche* zum 65. Geburtstag gewidmet.

<sup>1)</sup> V. Mitteilung: *W. Fritsch, H. Kohl, U. Stache, W. Haede, K. Radscheit und H. Ruschig*, Liebigs Ann. Chem. **727**, 110 (1969).

Eine Veröffentlichung von Engel und Mitarbb.<sup>2)</sup> veranlaßt uns, über noch nicht abgeschlossene Arbeiten zu berichten, die jedoch zum Teil in Patenten<sup>3)</sup> bekannt gemacht worden sind.

Die große Bedeutung der Bufadienolide für die Herztherapie sowie die Tatsache, daß ihre Wirksamkeit im Vergleich zu derjenigen der Cardenolide geringere Ansprüche an die Strukturspezifität stellt (auch die 3-Keto-Verbindung Scillarenon ist stark herzwirksam<sup>4)</sup>), reizte uns zur Aufnahme dieses Arbeitsgebiets.

Im vergangenen Jahr gelang es Sondheimer und Mitarbb.<sup>5)</sup> Bufalin und Resibufogenin in 27 Stufen aus 14 $\alpha$ -Hydroxy-cortexon zu synthetisieren. Unser Arbeitskreis konnte über die Synthese von Scillarenin berichten<sup>6)</sup>. Inzwischen gelang Pettit und Mitarbb.<sup>7)</sup> die Herstellung von Bufalin aus Digitoxigenin. Weitere Arbeiten auf dem Bufadienolid-Gebiet siehe bei Lit. 8, 9).

### 3 $\beta$ -Acetoxy-14 $\alpha$ - $\Delta^5$ .20.22-bufatrienolid (8)

Zum Studium der geplanten Reaktionsfolge gingen wir zunächst von dem leicht zugänglichen Tetrahydropyranyläther des 3 $\beta$ -Hydroxy-21.21-dimethoxy-20-oxo- $\Delta^5$ -pregnens<sup>10, 11)</sup> **1** aus. Durch Wittig-Reaktion mit Triphenyl-methyl-phosphoniumbromid unter den Bedingungen von Corey<sup>12)</sup> (NaH in Dimethylsulfoxid) und anschließende saure Hydrolyse erhielten wir 3 $\beta$ -Hydroxy-20-methylen-21-oxo- $\Delta^5$ -pregnen (**2**). Bei der Michael-Addition mit Malonsäuredimethylester entstand der 3 $\beta$ -Hydroxy-21-oxo-23-carbomethoxy- $\Delta^5$ -cholensäure-methylester (**3**). Da in **3** bei C-20 ein optisch aktives Zentrum entsteht, das an späterer Stelle der Reaktionsfolge (Verbindung **7**) wieder verschwindet, ist es nicht zweckmäßig, die Zwischenstufen **4**, **5** und **6** bis zur Schmelzpunktskonstanz zu reinigen, sondern sie als Isomerenmische zur weiteren Verwendung einzusetzen. Die Verseifung zur 3 $\beta$ -Hydroxy-21-oxo-23-carboxy- $\Delta^5$ -cholensäure (**4**) gelang mit NaOH in Tetrahydrofuran/Wasser. Die Decarboxylierung

2) Ch. R. Engel, R. Bouchard, A. F. de Krassny, L. Ruest und J. Lessard, *Steroids* **14**, 637 (1969).

3) *Farbwerke Hoechst* (Erf. W. Haede, W. Fritsch, K. Radscheit und U. Stache), Belg. Pat. 728842 v. 25. 8. 1969.

4) A. Stoll, J. Renz und A. Brack, *Helv. chim. Acta* **35**, 1938 (1952).

5) F. Sondheimer, W. McCrae und W. G. Salmond, *J. Amer. chem. Soc.* **91**, 1228 (1969).

6) U. Stache, K. Radscheit, W. Fritsch, H. Kohl, W. Haede und H. Ruschig, *Tetrahedron Letters* [London] **1969**, 3033.

7) G. R. Pettit, L. E. Houghton, J. C. Knight und F. Brusckweiler, *Chem. Commun.* **2**, 93 (1970).

8) 8a) G. R. Pettit, D. C. Fessler, K. D. Paull, P. Hofer und J. C. Knight, *Canad. J. Chem.* **47**, 2511 (1969). — 8b) F. Sondheimer, *Chem. in Britain* **1**, 454 (1965); vgl. auch Lit. 2).

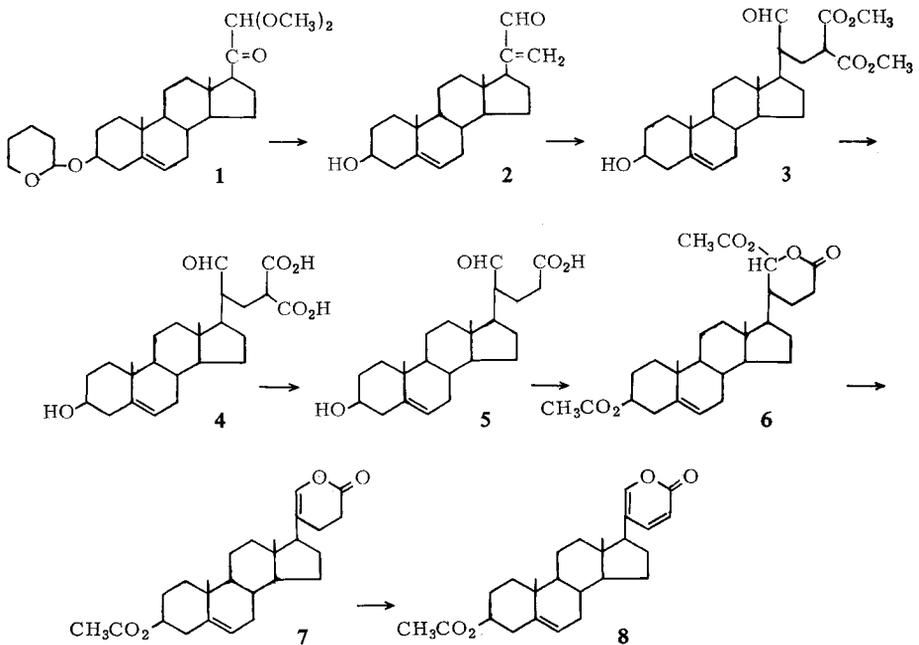
9) K. Radscheit, U. Stache, W. Haede, W. Fritsch und H. Ruschig, *Tetrahedron Letters* [London] **1969**, 3029.

10) H. Reich und T. Reichstein, *Helv. chim. Acta* **22**, 1132 (1939).

11) M. L. Lewbart und V. R. Mattox, *J. org. Chemistry* **28**, 2001 (1963); H. J. E. Loewenthal, *Tetrahedron* [London] **6**, 303 (1959).

12) R. Greenwald, M. Chaykovsky und E. J. Corey, *J. org. Chemistry* **28**, 1128 (1963).

erfolgte unter milden Bedingungen durch Erwärmen von **4** in Pyridin. Der Ringschluß der entstandenen  $\beta$ -Hydroxy-21-oxo- $\Delta^5$ -cholensäure (**5**) nach Woodward und Mitarbeitern<sup>13)</sup> bereitete zunächst Schwierigkeiten. Die Bildung des Enollactons **7** erfolgt nämlich bei dieser Arbeitsweise über zwei Zwischenstufen. Zuerst bildet sich aus der Monocarbonsäure **5** mit Acetanhydrid das gemischte Anhydrid, das durch Ringschluß in das Pseudoacetat **6** übergeht<sup>14)</sup>. Es hat sich nun als zweckmäßig erwiesen, **6** zu isolieren oder zumindest vom Lösungs- und Reaktionsmittel durch Vakuumdestillation zu befreien, und es in einem getrennten Arbeitsgang durch Erhitzen unter vermindertem Druck der Essigsäure-Abspaltung zum Enollacton **7** zu unterwerfen.



Zur Erleichterung der Essigsäure-Abspaltung ist es vorteilhaft, die Reaktionsoberfläche durch Vermischen von **6** mit indifferenten festen Stoffen (Seesand, Kieselgur oder Kohle) zu vergrößern.

Bei der Dehydrierung des Enollactons **7** zum  $\beta$ -Acetoxy-14 $\alpha$ -15,20,22-bufatrienolid (**8**) konnten wir bisher nur durch Erhitzen mit Pd/Kohle auf  $> 230^\circ$  gut reproduzierbare Ergebnisse erzielen; die Ausbeuten blieben jedoch bei etwa 30%. Inzwischen

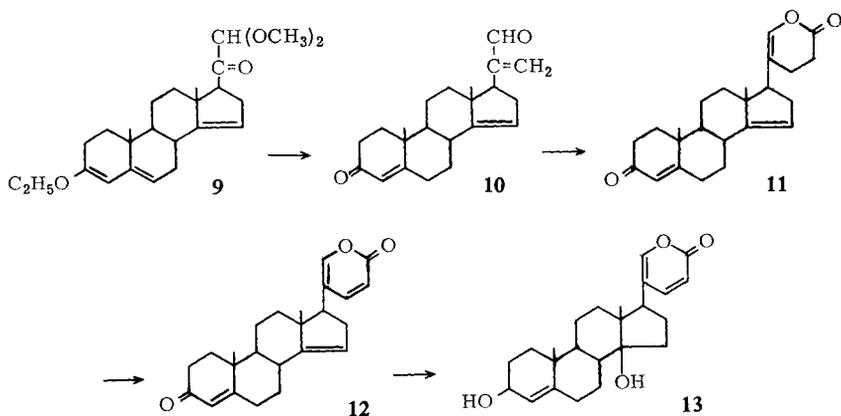
<sup>13)</sup> R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler und W. M. McLamore, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4245 (1952).

<sup>14)</sup> H. Meerwein, J. prakt. Chem. [2] **116**, 231 (1927).

hat sich an anderen Beispielen gezeigt, daß sich bessere Ergebnisse erzielen lassen, wenn man mit der Temperatur auf etwa 205° zurückgeht und die Reaktionszeit verlängert.

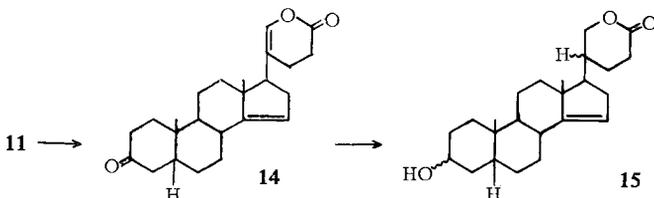
### Bufadienolide

Da alle Stufen der voranstehend beschriebenen Reaktionsfolge (außer der Dehydrierung 7 → 8) in guten bis sehr guten Ausbeuten durchgeführt werden konnten, wurde als Ausgangsmaterial für eine Bufadienolid-Synthese 3-Äthoxy-21.21-dimethoxy-20-oxo- $\Delta^{3,5,14}$ -pregnatrien<sup>6)</sup> (9) gewählt. Trotz der ausdrücklichen Feststellung von *Sondheimer* und Mitarbb.<sup>5)</sup>, wonach Verbindungen des Typs 9 der  $\Delta^{14}$ -Serie keine Wittig-Reaktion eingehen sollen, gelang die Umsetzung von 9 unter den von uns angewandten Bedingungen<sup>12)</sup> zur 20-Methylen-Verbindung, die bei saurer Hydrolyse in 3.21-Dioxo-20-methylen- $\Delta^{4,14}$ -pregnadien (10) überging [Die Lage der 14.15-Doppelbindung wurde an der Verbindung 14 NMR-spektroskopisch bewiesen (s. S. 99)]. Durch Michael-Addition, Verseifung, Decarboxylierung und Ringschluß (analog der Reaktionsfolge 2 → 3 → 4 → 5 → 6 → 7; S. 94) gelang es, das Enollacton 11 herzustellen. Statt mit Acetanhydrid läßt sich der Ringschluß in Analogie zu *Pettit* und Mitarbb.<sup>8a)</sup> auch durch Kochen der  $\delta$ -Oxosäure in Benzol bei Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure ausführen.

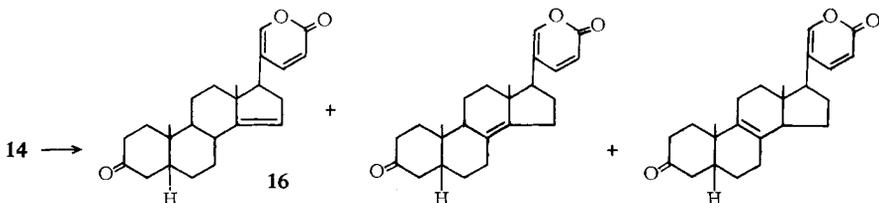


Die Dehydrierung von 11 zum 14-Anhydro-scillarenon (12) hatte nur geringen Erfolg. Die Nebenprodukte, welche unter den Dehydrierungsbedingungen (Erhitzen mit Pd/Kohle auf 220°) entstehen, machten eine Isolierung von 12 unmöglich. Seine Entstehung konnte lediglich dünnenschichtchromatographisch durch Vergleich mit der von uns<sup>6)</sup> auf anderem Wege hergestellten Verbindung nachgewiesen werden. Die Überführung von 12 in Scillarenin 13 ist dort<sup>6)</sup> ebenfalls beschrieben.

Wurde **11** unter schwach alkalischen Bedingungen (in Methylenchlorid mit etwas Pyridin) über Pd/CaCO<sub>3</sub> hydriert, so erhielt man in sehr guter Ausbeute 3-Oxo-5 $\beta$ - $\Delta^{14,20}$ -bufadienolid (**14**). Versuche, durch Reduktion der 3-Keto-Gruppe von **14** zur axialen 3 $\beta$ -Hydroxy-Gruppe und damit in die Bufalin-Reihe zu gelangen, führten (sowohl nach *Meerwein-Ponndorf*<sup>15</sup>) als auch mit Iridiumchlorwasserstoffsäure und Trimethylphosphit in Isopropylalkohol<sup>16,17</sup>) unter bevorzugter Hydrierung des Enol-lacton-Rings (wahrscheinlich mit intermediärer Ringöffnung) zu **15**.



Auch die Dehydrierung von **14** zum  $\alpha$ -Pyron **16** mittels Pd/Kohle bei 205–210° war nur mit geringer Ausbeute zu erzielen. **16** konnte durch präparative Dünnschichtchromatographie abgetrennt und kristallin erhalten werden. Das NMR-Spektrum zeigte die Anwesenheit des olefinischen Protons (H-15). Das aus der Mutterlauge erhaltene nicht-kristallisierende Produkt zeigte zwar im Massenspektrum den Molekülpeak für das **16** entsprechende Molekulargewicht (366), jedoch im NMR-Spektrum kein olefinisches Proton im Bereich von  $\tau = 4.7-4.9$ . Es ist also anzunehmen, daß unter den Dehydrierungsbedingungen in größerem Umfange eine Isomerisierung unter Wanderung der Doppelbindung von  $\Delta^{14(15)}$  nach  $\Delta^{8(14)}$  bzw.  $\Delta^{8(9)}$  eingetreten ist.



Die Aufnahme der NMR- und der Massenspektren verdanken wir den Herren Dr. F. Cavagna und Dr. H. Rehling, Abteilung für Angewandte Physik der Farbwerke Hoechst AG; Fr. G. Nothnagel, Herrn H. Weniger und Herrn P. Winkler danken wir für ihre Mitarbeit.

<sup>15</sup>) G. Bach, J. Capitaine und Ch. R. Engel, *Canad. J. Chem.* **46**, 733 (1968).

<sup>16</sup>) Y. M. Y. Haddad, H. B. Henbest, J. Husbands und T. R. B. Mitchel, *Proc. chem. Soc.* [London] **1964**, 361.

<sup>17</sup>) P. A. Browne und D. N. Kirk, *J. chem. Soc.* [London] **1969**, 1653.

## Beschreibung der Versuche

Die *Schmelzpunkte* wurden im Apparat nach Tottoli (Fa. Büchi) bestimmt und sind nicht korrigiert. — Die *IR-Spektren* wurden von KBr-Preßlingen mit dem Perkin-Elmer-Gitterspektrophotometer 521, die *UV-Spektren* mit einem Beckman-Spektrophotometer DK 1A und die optischen *Drehungen* mit dem Perkin-Elmer-Polarimeter 141 gemessen. Die *Massenspektren* wurden mit dem Gerät MS 9 (AEI, Manchester), die *NMR-Spektren* mit dem Gerät Varian A 60 aufgenommen.

*21.21-Dimethoxy-20-oxo- $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -tetrahydropyranyläther (1)*. — 83 g *3 $\beta$ -Hydroxy-21.21-dimethoxy-20-oxo- $\Delta^5$ -pregnen* wurden mit 40 ccm *Dihydropyran* und 0.87 ccm *Phosphoroxchlorid* in 435 ccm Tetrahydrofuran (THF) 3 Stdn. unter  $N_2$  bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde in  $Na_2CO_3$ -haltiges Eis/Wasser gegossen, eingengt (Rotationsverdampfer) und das verbleibende Wasser abgegossen. Der Rückstand wurde in wenig Methanol zur Kristallisation gebracht. Ausbeute 70 g (69%); Schmp. 85–90°. — *IR*: 2930, 1715, 1460 bis 1430, 1370, 1340, 1190, 1130–1020, 965, 900, 860, 800  $cm^{-1}$ .

*3 $\beta$ -Hydroxy-21-oxo-20-methylen- $\Delta^5$ -pregnen (2)*. — 6.6 g *NaH* wurden unter  $N_2$  in 100 ccm Dimethylsulfoxid gelöst; unter Rühren wurde langsam auf 75° erwärmt und 45 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Danach gab man 94 g *Triphenyl-methyl-phosphoniumbromid* in 200 ccm Dimethylsulfoxid bei 5° zu und rührte noch 10 Min. bei 10°. Nach Zusatz von 40 g **1** wurde 24 Stdn. bei 70° gerührt, abgekühlt und in 2 l Eis/Wasser gegossen. Der Niederschlag wurde abfiltriert, in Benzol/Hexan (1:1) gelöst und über eine Säule von 1 kg  $Al_2O_3$  (basisch, Aktiv.-Stufe II) chromatographiert. Die ersten Eluate enthielten Verunreinigungen, dann folgten 30 g des *3-Tetrahydropyranyläthers von 2*. Dieser wurde zur Hydrolyse in 180 ccm Aceton + 90 ccm Methanol mit der Lösung von 6 g *p-Toluolsulfonsäure* in 30 ccm Wasser versetzt und 15 Min. unter Rückfluß gekocht. **2** kristallisierte nach Zugabe von 300 ccm Wasser aus. Ausbeute 16 g (58%) vom Schmp. 150–158° (einmal aus n-Hexan); Schmp. 160–163° (2 mal aus n-Hexan). — *UV* ( $CH_3OH$ ):  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ) = 223 nm (6650). — *IR*: 3390, 2920, 2690, 1685, 1610  $cm^{-1}$ .

*3 $\beta$ -Acetat*: Es wurde aus **2** hergestellt mit *Acetanhydrid* in *Pyridin*; Schmp. 157–160° (aus Äther). — *UV* ( $CH_3OH$ ):  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ) = 223 nm (6650). — *IR*: 2940, 2700, 1725, 1680, 1615, 1240, 1030  $cm^{-1}$ .

*3 $\beta$ -Hydroxy-21-oxo-23-carbomethoxy- $\Delta^5$ -cholensäure-methylester (3)*. — Die Suspension von 16 g **2** in 80 ccm Methanol wurde nach Zugabe einer Lösung von 80 mg *Na* in 8 ccm Methanol und von 16 ccm *Malonsäuredimethylester* je 1 Stde. bei Raumtemperatur sowie bei 0° gerührt. Das Ausgangsmaterial ging dabei in Lösung und das Michael-Addukt **3** schied sich kristallin ab. Nun wurde mit 0.2 ccm Eisessig versetzt und die Abscheidung von **3** durch Zugabe von 100 ccm Wasser vervollständigt. Nach Abfiltrieren, Waschen mit Wasser und Trocknen im Exsikkator erhielt man 21.6 g (95%) Rohprodukt (Isomeren-Gemisch) vom Schmp. 87–92°. Durch Umkristallisieren aus Methanol steigt der Schmelzpunkt auf > 130°. — *IR*: 3500–3400, 2930, 2600, 1750–1715, 1430, 1340, 1280–1180, 1140, 1050, 1015, 950  $cm^{-1}$ .

*3 $\beta$ -Hydroxy-21-oxo-23-carboxy- $\Delta^5$ -cholensäure (4)*. — 2 g **3** wurden in 40 ccm THF mit 140 ccm 0.5 n *NaOH* und 50 ccm Wasser 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Ansäuern

mit verd. Salzsäure und Einengen i. Vak. (Rotationsverdampfer) schied sich **4** ab. Ausbeute 1.83 g (97%); Zers.-Bereich 150–160°. — IR: 3700–2200, 1730–1700, 1430, 1370, 1250 bis 1150, 1040 cm<sup>-1</sup>.

*3β-Hydroxy-21-oxo-Δ<sup>5</sup>-cholensäure (5)*. — 1.8 g **4** wurden in 9 ccm Pyridin 2.5 Stdn. auf 100° erwärmt (CO<sub>2</sub>-Entwicklung). Nach Verdampfen des Pyridins i. Vak. (Rotationsverdampfer) wurde der Rückstand in Aceton suspendiert, mit verd. Salzsäure angesäuert und die Lösung eingengt. Die Carbonsäure scheidet sich kristallin ab. Ausbeute 1.5 g (93%); Schmp. 170–180°. Das Rohprodukt ist für die Weiterverarbeitung geeignet; durch Umkristallisieren aus Aceton erhöhte sich der Schmp. auf 180–186°. — IR: 3600–2400, 1715, 1455, 1430, 1250–1150, 1045 cm<sup>-1</sup>.

*3β,21-Diacetoxy-21-hydroxy-Δ<sup>5</sup>-cholensäure-21-lacton (6)*. — 7.5 g **5** wurden in 150 ccm Acetanhydrid mit 375 mg krist. Natriumacetat 2 Stdn. zum Sieden erhitzt, wobei auf die Hälfte eingengt wurde. Dann wurde der Rest des Anhydrids i. Vak. entfernt, der Rückstand in Benzol aufgenommen und an 120 g Kieselgel chromatographiert. Die Benzoleluate enthielten das Enollacton **7** (s. unten). Mit Benzol/Methylenchlorid (9:1) wurde das Pseudoacetat **6** eluiert, das aus Äther kristallisierte. Ausbeute 1.1 g (12%); Schmp. 225–228°. — IR: 2940, 1750, 1720, 1360, 1230 cm<sup>-1</sup>. Das NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>) bestätigt das Vorliegen von 2 Acetylgruppen. — Das Massenspektrum ergab als höchsten Massenpeak m/e = 412 (entspr. Mol.-Gew. 472 – 60).

*3β-Acetoxy-21-hydroxy-Δ<sup>5,20</sup>-choladiensäure-21-lacton (7)*. — 1 g **5** wurden mit 20 ccm Acetanhydrid + 50 mg Natriumacetat 2 Stdn. zum Sieden erhitzt, wobei auf die Hälfte eingengt wurde. Anschließend wurde i. Vak. (Rotationsverdampfer) eingedampft, der Rückstand mit 2 g Seesand und 0.2 g Kohle vermischt und 1 Stde. im Destillierkolben auf 235°/150–200 Torr erhitzt. Dabei destillierte Essigsäure ab. Nach dem Abkühlen wurde das Enollacton **7** mit Benzol ausgezogen und über wenig Kieselgel filtriert. Der i. Vak. erhaltene Rückstand der Benzollösung kristallisierte beim Erwärmen mit Äther. Ausbeute 760 mg (69%); Schmp. 191–195°. — IR: 2930, 1770, 1725, 1650, 1435, 1360, 1240, 1125, 1030, 940, 895 cm<sup>-1</sup>. — Das NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>) bestätigt die Anwesenheit einer Acetylgruppe (τ = 8.0). — Massenspektrum: höchste Massenzahl m/e = 352 (entspr. Mol.-Gew. 412 minus 60).

C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> (412.0) Ber. C 76.00 H 8.80 Gef. C 76.3 H 8.4

*3β-Acetoxy-14α-Δ<sup>5,20,22</sup>-bufatrienolid (8)*. — 100 mg **7** wurden mit 500 mg 10proz. Pd/C 60 Min. bei 235°/40 Torr gehalten. Dann wurde mit Methylenchlorid extrahiert und der Extrakt eingedampft. Der krist. Rückstand wurde mit Äther verrieben und abgesaugt. Ausbeute 31 mg (31%); Schmp. 180–183°. Umkristallisieren aus Diisopropyläther ergab **8** vom Schmp. 195–198°. Die Substanz war identisch mit dem Acetylierungsprodukt des auf anderem Wege<sup>9)</sup> hergestellten 3β-Hydroxy-14α-Δ<sup>5,20,22</sup>-bufatrienolids. — UV (Methanol): λ<sub>max</sub> = 300 nm. — IR: 2930, 1765 (sh), 1740–1715, 1630, 1530, 1430, 1360, 1240, 1115, 1035, 945, 895, 830, 790 cm<sup>-1</sup>.

*3,21-Dioxo-20-methylen-Δ<sup>4,14</sup>-pregnadien (10)*. — 2 g NaH wurden unter Rühren und N<sub>2</sub> allmählich in 35 ccm Dimethylsulfoxid eingetragen. Es wurde langsam auf 75° erwärmt und 45 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Danach wurden bei etwa 5° nach und nach 26.5 g Triphenylmethylphosphoniumbromid (bei 120°/0.01 Torr über P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> getrocknet) in 70 ccm

Dimethylsulfoxid zugegeben. Nach 10 Min. bei Raumtemperatur wurde mit 10 g 3-Äthoxy-21.21-dimethoxy-20-oxo- $\Delta^{3.5.14}$ -pregnatrien<sup>5)</sup> (9) versetzt, 26.5 Stdn. bei 70–75° gerührt und nach dem Abkühlen in 700 ccm Eis/Wasser gegossen. Der Niederschlag wurde abfiltriert, getrocknet und in Benzol/Hexan (1 : 2) an 100 g  $Al_2O_3$  (basisch, Aktiv.-Stufe II) chromatographiert. Die ersten Anteile des Eluats enthielten 3-Äthoxy-21.21-dimethoxy-20-methylen- $\Delta^{3.5.14}$ -pregnatrien (ca. 9 g) als Öl, das nach Zugabe von Methanol kristallisierte. Das Kristallisat (ca. 7 g) wurde abgesaugt, in 42 ccm Aceton + 21 ccm Methanol gelöst, mit 1.4 g *p*-Toluolsulfonsäure in 7 ccm Wasser versetzt und 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Aus der Hydrolyse-lösung fiel 10 aus und wurde nach Abkühlen abfiltriert. Ausbeute 4.1 g (50%); Schmp. 191 bis 194°. Zur Analyse wurde aus Aceton umkristallisiert; Schmp. 201–204°. — UV (Methanol):  $\lambda_{\max}(\epsilon) = 235$  nm (20600). — IR: 2930, 2700, 1690, 1660, 1610, 1440, 1350, 1270, 1230, 1190, 940, 870, 780  $cm^{-1}$ .

21-Hydroxy-3-oxo- $\Delta^{4.14.20}$ -cholatriensäure-21-lacton (11). — 3.45 g 10 wurden in 35 ccm THF + 35 ccm Methanol mit 5.25 ccm Malonsäuredimethylester und einer Natriummethylat-Lösung (aus 35 mg Na + 3.5 ccm Methanol) 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit 0.1 ccm Eisessig neutralisiert, mit 120 ccm Wasser versetzt und i. Vak. (Rotationsverdampfer) von THF und Methanol befreit. Das Addukt setzte sich in halbester Form ab, so daß das Wasser abgegossen werden konnte. Dann wurde der überschüssige Malonsäuredimethylester i. Vak. bei 70° vertrieben und der Rückstand in Äther gelöst. Nach Reinigung der Ätherlösung mit Kohle wurden 200 ccm *n*-Hexan zugegeben. Beim Einengen des Filtrats (Rotationsverdampfer) schied sich das Isomeren-Gemisch des 23-Carbomethoxy-3.21-dioxo- $\Delta^{4.14}$ -choladiensäure-21-methylesters amorph ab: 4.0 g; Schmp. 130° (aus Äther). — Der amorphe Ester wurde in 40 ccm THF mit 80 ccm 0.5 *n* NaOH unter Rückfluß erhitzt. Nach 5 Min. und weiteren 30 Min. wurden jeweils 80 ccm Wasser zugegeben. Es wurde noch 1 Stde. gekocht, anschließend mit verd. Salzsäure angesäuert (ca. pH 3) und i. Vak. (Rotationsverdampfer) eingengt, wobei sich die 23-Carboxy-3.21-dioxo- $\Delta^{4.14}$ -choladiensäure abschied. — Die im Exsikkator getrocknete rohe Dicarbonsäure wurde zur Decarboxylierung in 10 ccm Pyridin 2.5 Stdn. bei 100° gehalten. Der Rückstand wurde in 30 ccm Methylenchlorid gelöst, die Lösung mit *n*-Hexan versetzt und eingengt (Rotationsverdampfer). Es wurden 2.8 g 3.21-Dioxo- $\Delta^{4.14}$ -choladiensäure erhalten; Schmp. 185–190° (nach Chromatographie an Kieselgel und Kristallisation aus Essigester). — Zum Ringschluß wurden die erhaltenen 2.8 g Säure in 250 ccm Toluol mit 150 mg *p*-Toluolsulfonsäure 20 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei der Kühler im Dampfraum eine Soxhlethülse mit  $CaSO_4$  enthielt. Die Toluollösung wurde mit verd.  $Na_2CO_3$ -Lösung ausgeschüttelt, mit  $Na_2SO_4$  getrocknet und durch 2 g Kieselgel filtriert. Der i. Vak. erhaltene Rückstand kristallisierte aus Äther. Ausbeute 1.89 g (49%) Enollacton 11 vom Schmp. 215–218° (aus Aceton). Zur Analyse wurde noch 2mal aus Aceton umkristallisiert; Schmp. 225–228°. — UV (Methanol):  $\lambda_{\max}(\epsilon) = 238$  nm (19400). — IR: 2930, 1760, 1660, 1610, 1320, 1270, 1230, 1185, 1135, 1110  $cm^{-1}$ .

21-Hydroxy-3-oxo-5 $\beta$ - $\Delta^{14.20}$ -choladiensäure-21-lacton (14). — 250 mg 10proz. Pd/CaCO<sub>3</sub>-Katalysator wurden in 100 ccm Methylenchlorid + 1 ccm Pyridin 2 Stdn. unter Wasserstoff geschüttelt. Dann wurden erneut 250 mg Katalysator zugesetzt und danach 2.5 g Enollacton 11. Nach einer Gesamtaufnahme von 233 ccm H<sub>2</sub> in 7.5 Stdn. (Hauptaufnahme innerhalb 3 Stdn.) wurde aufgearbeitet: Nach Abdestillieren der Lösungsmittel (Rotationsverdampfer) wurde der Rückstand in wenig Aceton suspendiert und mit Wasser versetzt. Der Niederschlag

wurde abfiltriert, getrocknet und aus Aceton umkristallisiert. Ausbeute 2.2 g (87%); Schmp. 204–205°,  $[\alpha]_D^{24} = +0.5^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ),  $[\alpha]_{36}^{24} = -12.4^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). — *NMR-Spektrum* ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz):  $\tau = 4.75$  (olefin. H), 3.6 (Vinyl-H). — *Massenspektrum*:  $m/e = 368$  (Molekül-Peak). — *IR*: 2920, 2860, 1760, 1720, 1660, 1445  $\text{cm}^{-1}$ .

*3-Oxo-5 $\beta$ - $\Delta^{14,20,22}$ -bufatrienolid (16)*. — 6 g 10proz. *Pd/C* wurden langsam i. Vak. ( $\text{N}_2$ , Kapillare) auf 225° erwärmt und nach etwa 30 Min. wieder abgekühlt. Dann wurden 1.5 g **14** zugegeben und mit dem Katalysator gut gemischt. Danach wurde bei etwa 40 Torr langsam auf 205° erwärmt, 4 Stdn. bei 205–210° gehalten, nach dem Abkühlen mit Methylenchlorid ausgezogen und der Extrakt i. Vak. eingedampft. Der Rückstand (1140 mg) wurde an 45 g *Kieselgel* chromatographiert. Die Eluate mit Benzol/Methylenchlorid (3:1) und (1:1) enthielten Ausgangsmaterial sowie Verunreinigungen. Mit Benzol/Methylenchlorid (1:3) wurden 295 mg  $\alpha$ -Pyron-Fraktion eluiert und durch *präparative Dünnschichtchromatographie* an *Kieselgel* mit Cyclohexan/Essigsäureäthylester (5:1) gereinigt. Man erhielt 147 mg Öl, aus dem durch Zugabe von Äther 55 mg (3.7%) **16** vom Schmp. 190–193° kristallisierten. — *NMR-Spektrum* ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\tau = 4.7$  (olefin. H). — *Massenspektrum*:  $m/e = 366$  (Molekül-Peak). — *UV* (Methanol):  $\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 300 \text{ nm} (6200)$ . — *IR*: 2930, 2860, 1760 (sh), 1740–1710, 1630, 1540, 1440, 1370, 1120, 950, 830, 790  $\text{cm}^{-1}$ .

[138/70]