



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 242 410 A5

4(51) C 07 J 21/00
C 07 J 53/00

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 J / 285 918 6	(22)	15.08.84	(44)	28.01.87
(31)	P3330086.0	(32)	17.08.83	(33)	DE
	P3330084.4		17.08.83		
	P3330085.2		17.08.83		

- (71) siehe (73)
 (72) Nickisch, Klaus, Dr.; Laurent, Henry, Dr.; Esperling, Peter; Bittler, Dieter; Wiechert, Rudolf, Prof. Dr.; Losert, Wolfgang, Prof. Dr., Personen mit ständigem Wohnsitz in Berlin (West)
 (73) Schering AG, 1000 Berlin (West) 65, Müllerstraße 170–178, WB und Bergkamen, DE

[54] Verfahren zur Herstellung von 7 α -substituierten 3-Oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolactonen

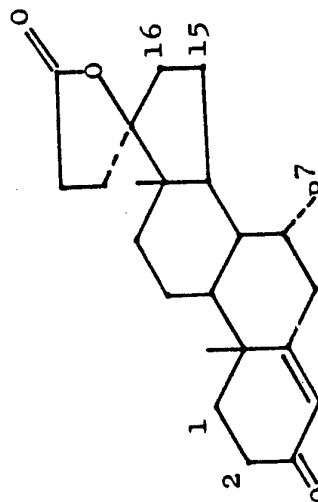
57 Es werden neue 7 α -substituierte 3-Oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolactone der allgemeinen Formel, worin

1 eine CC-Einfach- oder CC-Doppelbindung oder die Gruppe
 2 R⁷ die Gruppe SR', wobei R' ein Wasserstoffatom oder

einen geradkettigen oder verzweigten, gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder Acyloxygruppe substituierten Alkylrest von 1-6 Kohlenstoffatomen, die Gruppe COOR'' oder die Gruppe COR'', wobei R'' eine Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen darstellt und

15 eine CC-Einfachbindung oder die Gruppe  oder

bedeuten, ihre Herstellung und ihre Verwendung als pharmazeutische Präparate mit Antialdosteronwirkung bei verminderten endokrinologischen Nebenwirkungen beschrieben. Formel





(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 242 410 A5

4(51) C 07 J 21/00

C 07 J 53/00

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 J / 285 918 6

(22) 15.08.84

(44) 28.01.87

(31) P3330086.0

(32) 17.08.83

(33) DE

P3330084.4

17.08.83

P3330085.2

17.08.83

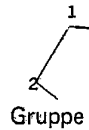
(71) siehe (73)

(72) Nickisch, Klaus, Dr.; Laurent, Henry, Dr.; Esperling, Peter; Bittler, Dieter; Wiechert, Rudolf, Prof. Dr.; Losert, Wolfgang, Prof. Dr., Personen mit ständigem Wohnsitz in Berlin (West)

(73) Schering AG, 1000 Berlin (West) 65, Müllerstraße 170-178, WB und Bergkamen, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von 7 α -substituierten 3-Oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolactonen

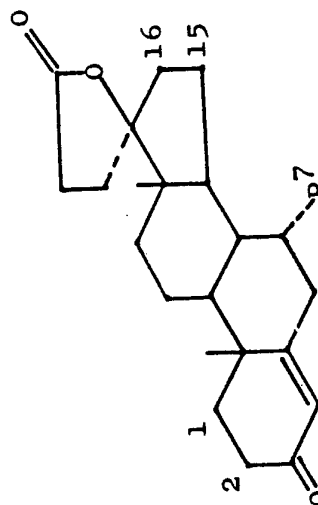
57 Es werden neue 7 α -substituierte 3-Oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolactone der allgemeinen Formel, worin


 eine CC-Einfach- oder CC-Doppelbindung oder die Gruppe R7 die Gruppe SR', wobei R' ein Wasserstoffatom oder

einen geradkettigen oder verzweigten, gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder Acyloxygruppe substituierten Alkylrest von 1-6 Kohlenstoffatomen, die Gruppe COOR'' oder die Gruppe COR'', wobei R'' eine Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen darstellt und


 eine CC-Einfachbindung oder die Gruppe  oder

bedeuten, ihre Herstellung und ihre Verwendung als pharmazeutische Präparate mit Antialdosteronwirkung bei verminderten endokrinologischen Nebenwirkungen beschrieben. Formel



Zur PS Nr.

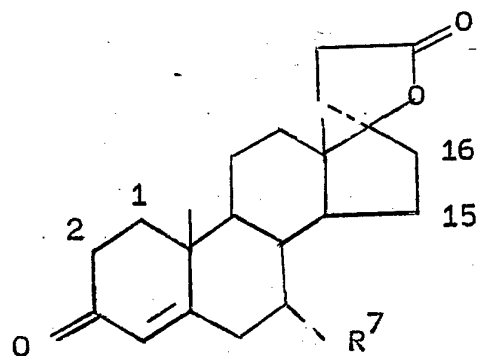
242.410

ist eine Zweitschrift erschienen.

(Korrigiert gemäß § 23 Abs. 2 Anordn.ü.d. Verfahren v.d. Patentamt)

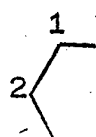
Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von 7 α -substituierten 3-Oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolactonen der allgemeinen Formel I



(I),

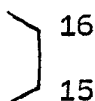
worin



eine CC-Einfach- oder CC-Doppelbindung oder die Gruppe



R⁷ die Gruppe COOR'', wobei R'' eine Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen darstellt und



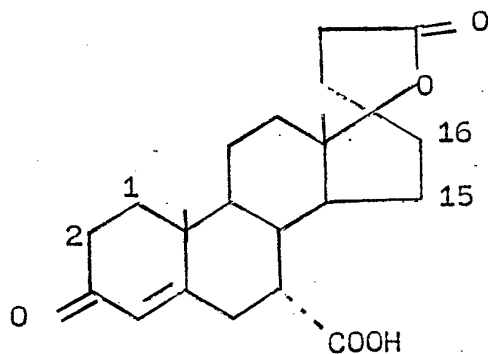
eine CC-Einfachbindung oder die Gruppe



oder

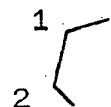


bedeuten,
gekennzeichnet dadurch, daß man eine 7 α -Carboxyl-Verbindung der allgemeinen Formel IV



(IV),

worin



und



die in Formel I angegebene

Bedeutung haben, zu einem C₁-C₄-Alkylester umsetzt.

2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 7 α -Methoxycarbonyl-15 α ,16 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton herstellt.
3. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 7 α -Ethoxycarbonyl-1 α ,2 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton herstellt.
4. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 7 α -Methoxycarbonyl-1 α ,2 α ;15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton herstellt.
5. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 7 α -Ethoxycarbonyl-1 α ,2 α ;15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton herstellt.
6. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 7 α -Isopropylloxycarbonyl-1 α ,2 α ;15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton herstellt.
7. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 7 α -Methoxycarbonyl-1 α ,2 α ;15 α ,16 α -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton herstellt.

Die Erfindung betrifft neue 7 α -substituierte 3-Oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolactone, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate gemäß den Patentansprüchen.

R' in Formel I in der Bedeutung eines geradkettigen oder verzweigten gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder Acyloxygruppe substituierten Alkylrestes von 1 bis 6 Kohlenstoffatomen stellt zum Beispiel eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Hydroxy- oder Acetoxyethyl-, 1- oder 2-Hydroxy- oder Acetoxypropylgruppe dar.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I haben die Eigenschaften, die Wirkung von Aldosteron oder Desoxycorticosteron auf die Natrium- und Kaliumsalzausscheidung aufzuheben bzw. umzukehren. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind damit geeignet zur Behandlung von bestimmten Formen der Hypertonie, von Ödemem, zum Beispiel bei Herzinsuffizienz, bei Leberzirrhose und nephrotischem Syndrom, des primären und sekundären Aldosteronismus und anderer durch Aldosteron bedingter endokrinologischer Störungen. Sie können außerdem als Diuretika eingesetzt werden.

Die neuen Wirkstoffe besitzen gegenüber dem handelsüblichen Spironolacton und seinen Metaboliten, die in 7 α -Stellung statt der Acetylthio- eine Mercapto- oder Methylthiogruppe enthalten (Steroids 20 [1972] 41), den Vorteil der höheren Aktivität und der längeren Wirkdauer. Sie zeigen außerdem eine verminderte antiandrogene und gestagene Nebenwirkung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, die wenigstens eine 1 α ,2 α - oder 15 α ,16 α -Methylengruppe enthalten, erweisen sich im Testmodell von Hollmann (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmac. 247 [1964] 419) dem bekannten Spironolacton in ihrer Antialdosteronwirkung überraschenderweise überlegen und zeichnen sich gegenüber Spironolacton und den entsprechenden Verbindungen der deutschen Offenlegungsschrift 31 11 951, die keine 1 α ,2 α - oder 15 α ,16 α -Methylengruppe enthalten, durch eine geringere antiandrogene Nebenwirkung aus.

Die antiandrogene Wirkung wird bei Verbindungen festgestellt, die selber keine androgene Wirkung besitzen, aber durch ihre hohe Bindungsaffinität das körpereigene Androgen vom Rezeptor ganz oder teilweise verdrängen, wie das in gewissem Maß bei Spironolacton beobachtet wird. Es hat sich gezeigt, daß die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I eine geringere Affinität zum Androgenrezeptor besitzen als Spironolacton.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, bei den R' eine Oxoalkylgruppe darstellt, zeigen im Testmodell von Hollmann (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmac. 247 [1964] 419) eine mit dem Spironolacton vergleichbare Antialdosteronwirkung. Im Gegensatz zum Spironolacton binden die erfindungsgemäßen Verbindungen nicht mehr an den Androgen- und Gestagenrezeptor. Das bedeutet, daß die neuen Verbindungen frei von antidrogenen und gestagenen Nebenwirkungen sind. Diese neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind somit geeignet zur Behandlung von Ödemen, zum Beispiel bei schwerer Herzinsuffizienz, bei Leberzirrhose oder nephrotischem Syndrom sowie von Krankheitszuständen, an denen ein primärer oder sekundärer Hyperaldosteronismus beteiligt ist.

Die folgenden Verbindungen haben sich als besonders pharmakologisch wertvoll erwiesen:

1. 7 α -Mercapto-1 α ,2 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
2. 7 α -Methylthio-1 α ,2 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
3. 7 α -Ethylthio-1 α ,2 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
4. 7 α -Propylthio-1 α ,2 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
5. 7 α -(2-Propylthio)-1 α ,2 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
6. 7 α -Butylthio-1 α ,2 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
7. 7 α -(2-Hydroxyethylthio)-1 α ,2 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
8. 7 α -Mercapto-3-oxo-17 α -pregna-1.4-dien-21.17-carbolacton,
9. 7 α -Methylthio-3-oxo-17 α -pregna-1.4-dien-21.17-carbolacton,
10. 7 α -Mercapto-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
11. 7 α -Mercapto-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregna-1.4-dien-21.17-carbolacton,
12. 7 α -Mercapto-1 α ,2 α ;15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
13. 7 α -Methylthio-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
14. 7 α -Ethylthio-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
15. 7 α -Propylthio-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
16. 7 α -Butylthio-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
17. 7 α -Methylthio-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregna-1.4-dien-21.17-carbolacton,

18. 7 α -(2-Hydroxyethylthio)-15 β .16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
19. 7 α -(2-Hydroxyethylthio)-15 β .16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregna-1.4-dien-21.17-carbolacton,
20. 7 α -(2-Acetoxyethylthio)-15 β .16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
21. 7 α -(2-Hydroxypropylthio)-15 β .16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
22. 7 α -Mercapto-15 α .16 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
23. 7 α -(2-Hydroxyethylthio)-15 α .16 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
24. 7 α -(2-Hydroxyethylthio)-1 α .2 α ;15 β .16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
25. 7 α -(2-Hydroxypropylthio)-1 α .2 α ;15 β .16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
26. 7 α -Mercapto-1 α .2 α ;15 α .16 α -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
27. 7 α -Methylthio-1 α .2 α ;15 α .16 α -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
28. 7 α -Methylthio-15 α .16 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
29. 7 α -(2-Hydroxyethylthio)-1 α .2 α ;15 α .16 α -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
30. 7 α -Methylthio-1 α .2 α ;15 β .16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
31. 7 α -Ethylthio-1 α .2 α ;15 β .16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
32. 7 α -(3-Hydroxypropylthio)-1 α .2 α ;15 β .16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton
33. 7 α -Methoxycarbonyl-15 α .16 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
34. 7 α -Methoxycarbonyl-1 α .2 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
35. 7 α -Ethoxycarbonyl-1 α .2 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
36. 7 α -Isopropylloxycarbonyl-1 α .2 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
37. 7 α -Methoxycarbonyl-1 α .2 α ;15 β .16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
38. 7 α -Ethoxycarbonyl-1 α .2 α ;15 β .16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
39. 7 α -Propoxycarbonyl-1 α .2 α ;15 β .16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
40. 7 α -Isopropylloxycarbonyl-1 α .2 α ;15 β .16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
41. 7 α -Methoxycarbonyl-1 α .2 α ;15 α .16 α -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
42. 7 α -Methoxycarbonyl-15 α .16 α -methylen-3-oxo-17 α -pregna-1.4-dien-21.17-carbolacton,
43. 7 α -Acetyl-15 β .16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
44. 7 α -(1-Oxopropyl)-15 β .16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
45. 15 β .16 β -Methylen-3-oxo-7 α -(1-oxobutyl)-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
46. 7 α -Acetyl-1 α .2 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
47. 7 α -Acetyl-1 α .2 α ;15 β .16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton.
48. 7 α -(1-Oxopentyl)-1 α .2 α ;15 β .16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Antialdosteron-Wirkung an der Ratte sowie die Größe der Kompetitionsfaktoren (KF) als Maß für die Bindung am Androgen- bzw. am Gestagenrezeptor.

Hierbei bedeuten:

- (+) Signifikant schlechtere Wirksamkeit der Prüfsubstanz
 (++) Signifikant gleiche Wirksamkeit der Prüfsubstanz (bei 8 mg/Tier) im Vergleich zur Standardsubstanz
 (+++) Signifikant bessere Wirksamkeit der Prüfsubstanz (bei 8 mg/Tier) im Vergleich zur Standardsubstanz.

Tabelle

Verbindungs-Nr. bzw. Bezeichnung	Antialdosteronwirkung an der Ratte	Bindung an den Androgen- Rezeptor [KF]	Bindung an den Gestagen- Rezeptor [KF]
Spironolacton (SPL)	1	8,9	21
1	+++ 1,4 $\times$ SPL	4,4	33
3	+++	9,2	36
12	+++	8,2	29
13	0,95 $\times$ SPL	87	75
17	$\sim$ SPL	82	47
18	++ 0,6 $\times$ SPL	∞	∞
21	1,2 $\times$ SPL	∞	∞
27	+++	15	42
30	1,5 $\times$ SPL	21	∞
31	1,5 $\times$ SPL	13	32
33	1,4 $\times$ SPL	121	10
35	++	30	35
37	1,3 $\times$ SPL	29	92
38	1,8 $\times$ SPL	28	34
40	1,4 $\times$ SPL	40	19
41	1,4 $\times$ SPL	53	98
43	0,8 $\times$ SPL	301	∞
47	++	131	∞

Die Anwendung der neuen Wirkstoffe kann in der gleichen Weise erfolgen wie beim Spironolacton. Die Dosierung der Wirkstoffe liegen unterhalb der von Spironolacton. Aufgrund der zum Teil länger anhaltenden Wirkung brauchen die neuen Wirkstoffe in der Regel nur einmal am Tag appliziert zu werden.

Die Wirkstoffe können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu pharmazeutischen Präparaten, vorzugsweise für die enterale Applikation, verarbeitet werden. Für die enterale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragées oder Kapseln infrage, die pro Dosisseinheit etwa 50 bis 200 mg Wirkstoff in einem inerten Trägermaterial enthalten.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt gemäß Anspruch nach an sich bekannten Methoden.

Zur Herstellung der 7 α -Mercaptoverbindungen ($R' = H$) werden die entsprechenden 7 α -Thioester der allgemeinen Formel II ($R'' =$ niederer Alkylrest) in an sich bekannter Weise verseift. Beispielsweise wird die Verseifung mit Basen in alkoholischer Lösung, wie Kalium- oder Natriummethylat oder -ethylat in Methanol oder Ethanol durchgeführt.

Als niederer Alkylrest R'' kommt vorzugsweise der Methyl- und Ethylrest infrage.

Zur Herstellung der 7 α -Alkylthioverbindungen ($R' =$ geradkettiger oder verzweigter gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe substituierter Alkylrest von 1 bis 6 Kohlenstoffatomen) wird an die Δ^6 -ungesättigte Verbindung der allgemeinen Formel III ein Thioalkohol der Formel $R''-SH$, worin R'' die oben angegebene Bedeutung hat, addiert. Die Umsetzung wird in basischem Milieu in Gegenwart eines protischen Lösungsmittels wie Methanol oder Ethanol bei Temperaturen von 0–30°C vorgenommen. Als Basen sind insbesondere sekundäre oder tert. Amine wie Diethylamin und Piperidin geeignet.

Die Veresterung der 7 α -Carboxylverbindungen der allgemeinen Formel IV erfolgt nach an sich bekannten Methoden. So kann man beispielsweise die 7 α -Carbonsäure mit einem Diazaalkan, zum Beispiel Diazomethan oder Diazoethan, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder einem Gemisch dieser Lösungsmittel bei einer Temperatur von 0 bis 30°C umsetzen, anschließend überschüssiges Diazaalkan durch Zusatz einer organischen Säure, wie Essig- oder Weinsäure, zersetzen und die Lösung im Vakuum vom Lösungsmittel befreien.

Die Veresterung kann aber auch so durchgeführt werden, daß man nach bekannten Methoden die Carbonsäure der allgemeinen Formel IV mit Chlorameisensäurealkylester in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, in Gegenwart eines tertiären Amins, wie zum Beispiel Triethylamin, bei einer Temperatur von 0 bis 30°C zum gemischten Anhydrid (COOCO-Alkyl) umsetzt und dieses mit dem Alkohol $R''OH$ (mit R'' in der in Formel I angegebenen Bedeutung) zum Sieden erhitzt.

Nach einer anderen Ausführungsform kann die Carbonsäure mit dem Alkohol $R''OH$ in Gegenwart eines Kondensationsmittels wie zum Beispiel Dicyclohexylcarbodiimid direkt zum entsprechenden Ester umgesetzt werden. Auch die Umsetzung der Carbonsäure mit Halogenalkanen, wie zum Beispiel Bromethan oder Jodpropan, in Gegenwart von Silberoxid führt zu den gewünschten Estern der allgemeinen Formel I.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, bei denen R^7 eine Oxoalkylgruppe darstellt, wird die entsprechende Formylverbindung der Formel V, bei der die freien Hydroxygruppen silyliert sind, mit einer metallorganischen Verbindung $R''-X$, wobei R'' die in Formel I angegebene Bedeutung hat und X Lithium oder Magnesiumhalogenid darstellt, umgesetzt und die so erhaltene 7 α -(1-Hydroxyalkyl)-Verbindung der allgemeinen Formel VI zur Silyletherspaltung und Oxydation der Hydroxygruppen mit einem sauren Oxydationsmittel behandelt.

Als Silylreste Z und Z' kommen Trialkylsilylreste, insbesondere Trimethyl- oder Dimethyl-tert.butylsilylreste, oder Triaryl- bzw. Triarylsilylreste, wie zum Beispiel Triphenyl- und Tribenzylsilylreste, ferner auch Dialkylsilyl-, wie zum Beispiel Dimethylsilylreste, infrage.

Die Umsetzung mit der metallorganischen Verbindung $R''-X$ erfolgt in an sich bekannter Weise. Als metallorganische Verbindungen kommen insbesondere Alkylolithium, wie Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butyllithium, infrage.

Die metallorganische Verbindung kann aber auch eine Grignard-Verbindung, wie zum Beispiel Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butyl-magnesiumbromid oder -magnesiumjodid, sein.

Die Umsetzung wird in Lösungsmitteln wie Dialkylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol oder Toluol bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des betreffenden Lösungsmittels durchgeführt.

Die Silyletherspaltung und Oxydation der Hydroxygruppen wird mit einem sauren Oxydationsmittel vorgenommen.

Bevorzugtes Oxydationsmittel ist Chromtrioxid in Schwefelsäure, beispielsweise Jones-Lösung.

Die sich gegebenenfalls anschließende Einführung der Δ^1 -Doppelbindung kann in an sich bekannter Weise auf chemischem oder mikrobiologischem Wege erfolgen. Geeignete chemische Dehydrierungsmittel zur 1,2-Dehydrierung sind beispielsweise Selendioxid, 2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon, Chloranil, Thalliumtriacetat oder Bleitetraacetat.

Geeignete Mikroorganismen für die 1,2-Dehydrierung sind beispielsweise Schizomyceten, insbesondere solche der Genera *Arthrobacter*, wie zum Beispiel *A. simplex* (ATCC 6946); *Bacillus*, wie zum Beispiel *B. lentus* (ATCC 13805) oder *B. sphaericus* (ATCC 7055); *Pseudomonas*, wie zum Beispiel *P. aeruginosa* (IFO 3505); *Flavobacterium*, wie zum Beispiel *F. flavescens* (IFO 3058) usw.

Die 1,2-Dehydrierung wird bevorzugt chemisch ausgeführt. Hierzu wird das 1,2-Dihydrosteroid in einem geeigneten Lösungsmittel mit dem Dehydrierungsmittel über längere Zeit auf 60 bis 120°C erhitzt. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Dioxan, Toluol, Benzol, Tetrahydrofuran, tert. Butanol und Gemische dieser Lösungsmittel. Die Reaktion ist nach mehreren Stunden beendet. Es empfiehlt sich, die Umsetzung durch Dünnschichtchromatographie zu verfolgen. Das Reaktionsgemisch wird aufgearbeitet, wenn das Ausgangsmaterial umgesetzt ist.

Die sich gegebenenfalls anschließende Veresterung einer im Substituenten R' enthaltenen Hydroxygruppe wird nach den in der Steroidchemie üblichen Verfahren durchgeführt. Die Veresterung erfolgt vorzugsweise mit einem Derivat einer niederen aliphatischen Carbonsäure in Gegenwart von Pyridin und/oder 4-Dimethylaminopyridin. Als Derivate kommen insbesondere Anhydride und Halogenide von niederen Carbonsäuren, insbesondere Essig-, Propion-, Butter- und Valeriansäure, infrage. Die zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens benötigten Ausgangsverbindungen sind entweder bekannt (zum Beispiel aus US-Patentschrift 4,129,564) oder können nach einem der nachstehend beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Herstellung der Ausgangsverbindungen

A. 1 α ,2 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton:

Eine Lösung von 15,7 g Trimethylsulfoxoniumiodid in 150 ml Dimethylsulfoxid wird unter Argon mit 2,84 g einer 55%igen Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl versetzt und so lange gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Anschließend werden 10 g 3-Oxo-17 α -pregna-1,4,6-trien-21,17-carbolacton in fester Form hinzugegeben. Die Aufarbeitung erfolgt nach ca. 45 Minuten durch Eingießen in Eiswasser, das schwach mit Salzsäure angesäuert wurde. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und danach an Kieselgel chromatographiert. Nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Hexan erhält man 8,73 g 1 α ,2 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton vom Schmelzpunkt 253,7°C. $[\alpha]_D = +176^\circ\text{C}$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{282} = 21\,100$ (in Methanol).

B. 7 α -Acetylthio-1 α ,2 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton:

Eine Lösung von 5,1 g 1 α ,2 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton in 100 ml Methanol wird mit 20,5 ml Wasser und 10 ml Thioessigsäure versetzt und 5 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Man verdünnt mit Diethylether, wäscht mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 3,28 g, die aus Dichlormethan-Diisopropylether umkristallisiert, 2,04 g 7 α -Acetylthio-1 α ,2 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton vom Schmelzpunkt 224,3°C ergeben. $[\alpha]_D = +90^\circ\text{C}$ (in Chloroform).

UV: $\epsilon_{235} = 16\,000$ (in Methanol).

C. 7 α -Acetylthio-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregna-1,4-dien-21,17-carbolacton:

1,5 g 7 α -Acetylthio-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton werden mit 50 ml Benzol und 1,5 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon 24 Stunden gekocht. Die Reaktionslösung wird mit Diethylether verdünnt, mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält 820 mg 7 α -Acetylthio-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregna-1,4-dien-21,17-carbolacton vom Schmelzpunkt 280,6°C. $[\alpha]_D = -86^\circ\text{C}$ (in Chloroform).

D. 7 α -Acetylthio-1 α ,2 α ;15 α ,16 α -Dimethylen-3-oxo-17 α -pregna-4-en-21,17-carbolacton:

- 5,0 g 15 α ,16 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton werden in 50 ml Dioxan mit 5,0 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon 3 Stunden bei 100°C gerührt. Die Reaktionslösung wird dann abgekühlt, das ausgefallene Hydrochinon abgesaugt und mit Dioxan nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum weitgehend eingeeengt. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel werden 3,46 g 15 α ,16 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-1,4,6-trien-21,17-carbolacton erhalten. UV: $\epsilon_{222} = 11\,250$, $\epsilon_{254} = 9\,140$, $\epsilon_{299} = 11\,500$ (in Methanol).
- 8,8 g Trimethylsulfoxoniumiodid werden in 99 ml Dimethylsulfoxid mit 1,39 g Natriumhydrid, eine 55%ige Ölsuspension, bis zur Lösung des Hydrids gerührt. Dann werden unter Argon 2,8 g 15 α ,16 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-1,4,6-trien-21,17-carbolacton zugegeben und 2 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Reaktionslösung wird in Eiswasser eingerührt, mit 2 N Schwefelsäure schwach angesäuert und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert. Nach dem Auflösen in Methylchlorid wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Und es werden 2,1 g 1 α ,2 α ;15 α ,16 α -Dimethylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton erhalten. UV: $\epsilon_{281} = 19\,500$ (in Methanol).

- 1,0 g 1 α ,2 α ;15 α ,16 α -Dimethylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton werden in 20 ml Methanol mit 4 ml Wasser und 1,5 ml Thioessigsäure 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird dann mit Diethylether verdünnt, mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Nach dem Umkristallisieren aus Diisopropylether werden 460 mg 7 α -Acetylthio-1 α ,2 α ;15 α ,16 α -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton vom Schmelzpunkt 246°C (unter Zersetzung) erhalten. UV: $\epsilon_{234} = 15\,600$ (in Methanol).

E. 7 α -Acetylthio-1 α ,2 α ;15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregna-4-en-21,17-carbolacton:

- Eine Lösung von 5,0 g 15 β -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton in 100 ml Toluol wird mit 5,0 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon versetzt und 20 Stunden auf 80°C erhitzt. Die abgekühlte Reaktionslösung wird über Kieselgel filtriert. Man wäscht mit Diethylether nach und erhält 4,54 g eines Rohprodukts, das nochmals an Kieselgel chromatographiert wird. Mit 9–12% Aceton-Dichlormethan werden 3,88 g amorphes 15 β ,16 β -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-1,4,6-trien-21,17-carbolacton eluiert. $[\alpha]_D = +10^\circ\text{C}$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{225} = 10\,000$, $\epsilon_{255} = 8\,200$, $\epsilon_{301} = 10\,800$ (in Methanol).
- Eine Lösung von 6,09 g Trimethylsulfoxoniumiodid in 58 ml Dimethylsulfoxid wird unter Argon mit 1,1 g einer 55%igen Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 3,88 g 15 β ,16 β -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-1,4,6-trien-21,17-carbolacton in fester Form hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird eine weitere Stunde gerührt und sodann in Eiswasser gegossen. Das ausgefällte Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet und an Kieselgel chromatographiert. Mit 50–60% Diethylether-Dichlormethan werden 3,49 g eluiert, die aus Dichlormethan-Diisopropylether umkristallisiert, 2,25 g 1 α ,2 α ;15 β ,16 β -Dimethylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton vom Schmelzpunkt 232,4°C ergeben. $[\alpha]_D = +198^\circ\text{C}$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{282} = 20\,600$ (in Methanol).
- Zu einer Lösung von 4,7 g 1 α ,2 α ;15 β ,16 β -Dimethylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton in 15 ml Methanol tropft man bei 60°C 2 ml Thioessigsäure und rührt 5 Stunden bei dieser Temperatur. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit Chloroform, wäscht mit Natriumhydrogencarbonat und Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und engt im Vakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält 2,84 g 7 α -Acetylthio-1 α ,2 α ;15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregna-4-en-21,17-carbolacton. Schmelzpunkt: 257–259°C. UV: $\epsilon_{235} = 16\,600$ (in Methanol).

F. 7 α -Carboxy-15 α ,16 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton:

- Zu einer Lösung von 3,6 g 15 α ,16 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran tropft man 25 ml einer 1,8 molaren Diethylaluminiumcyanidlösung in Toluol und rührt 4 Stunden bei Raumtemperatur nach. Zur Aufarbeitung versetzt man mit 50 ml Methanol, rührt eine Stunde bei 5°C und einer Stunde bei Raumtemperatur, saugt das ausgefallene Aluminiumsalz über Kieselgel ab, wäscht mit Methanol nach und engt im Vakuum ein. Der erhaltene Rückstand wird in 30 ml Methanol aufgenommen und mit 1 g Kaliumcarbonat 1,5 Stunden gerührt. Nach dem Absaugen des Kaliumcarbonats wird im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält 2,21 g 7 α -Cyan-15 α ,16 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton.

2. Zu einer auf -40°C gekühlten Lösung von 1,94 g 7 α -Cyan-15 α ,16 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton in 100 ml absolutem Dichlormethan tropft man 21,3 ml einer 20%igen Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und rührt 90 Minuten nach. Zur Aufarbeitung rührt man in Kalium-Natrium-tartrat-Lösung ein, rührt 30 Minuten nach, extrahiert mit Essigester und wäscht mit Wasser neutral. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat engt man im Vakuum ein. Man erhält 1,59 g 3 β ,5'-Dihydroxy-15 α ,16 α -methylen-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran-7 α -carbaldehyd.
 3. Zu einer Lösung von 1,5 g 3 β ,5'-Dihydroxy-15 α ,16 α -methyl-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran-7 α -carbaldehyd in 60 ml Aceton tropft man bei -10°C 4,7 ml Joneslösung und rührt 30 Minuten bei dieser Temperatur nach. Zur Aufarbeitung versetzt man mit 0,5 ml Methanol, verdünnt mit Essigester, extrahiert die organische Phase mit verdünnter Natronlauge, wäscht die wässrige Phase mit Essigester, säubert mit Schwefelsäure an, extrahiert mit Essigester und wäscht mit halbkonzentrierter Kochsalzlösung neutral. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat engt man im Vakuum ein. Man erhält 696 mg 7 α -Carboxy-15 α ,16 α -methyl-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton.
UV: $\epsilon_{242} = 14500$ (in Methanol).
- G. 7 α -Carboxy-1 α ,2 α -methyl-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton
1. Eine Lösung von 15,7 g Trimethylsulfoxoniumiodid in 150 ml Dimethylsulfoxid wird unter Argon mit 2,84 g einer 55%igen Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl versetzt und so lange gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Anschließend werden 10 g 3-Oxo-17 α -pregna-1,4,6-trien-21,17-carbolacton in fester Form hinzugegeben. Die Aufarbeitung erfolgt nach 45 Minuten durch Eingießen in Eiswasser, das schwach mit Salzsäure angesäuert wird. Das ausgefällte Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und danach an Kieselgel chromatographiert. Nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Hexan erhält man 8,73 g 1 α ,2 α -Methyl-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton vom Schmelzpunkt $253,7^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_D = 176^{\circ}\text{C}$ (in Chloroform) UV: $\epsilon_{282} = 21100$ (in Methanol).
 2. Eine Lösung von 1,0 g 1 α ,2 α -Methyl-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton in 20 ml Dimethylformamid versetzt man mit 600 mg Kaliumcyanid, 350 mg Ammoniumchlorid und 2 ml Wasser und erhitzt 2,5 Stunden auf 100°C . Das Reaktionsgemisch wird in Eiswasser eingerührt, das ausgefällte Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Mit 12–15% Dichlormethan-Aceton eluiert man 980 mg, die aus Dichlormethan-Diisopropylether umkristallisiert, 587 mg 7 α -Cyan-1 α ,2 α -methyl-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton ergeben. Schmp. $244,3^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_D = +210^{\circ}\text{C}$ (in Chloroform) UV: $\epsilon_{231} = 14000$ (in Methanol).
 3. 3,40 g 7 α -Cyan-1 α ,2 α -methyl-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton löst man in 200 ml absolutem Toluol. Die Lösung wird auf -50°C gekühlt, unter Argon tropfenweise mit 35 ml einer 20%igen Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid versetzt und eine Stunde bei -40°C gerührt. Danach wird das überschüssige Reagens durch Zugabe von 5 ml Amylalkohol zersetzt und die Reaktionsmischung in eisgekühlte Kalium-Natriumtartrat-Lösung eingerührt. Man extrahiert mit Essigester, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält 3,41 g 3 β ,5'-Dihydroxy-1 α ,2 α -methyl-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran-7 α -carbaldehyd als Rohprodukt.
 4. Eine Lösung von 3,41 g 3 β ,5'-Dihydroxy-1 α ,2 α -methyl-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran-7 α -carbaldehyd in 75 ml konzentrierter Essigsäure wird mit 10,4 ml Jones-Reagens versetzt. Nach 15 Minuten versetzt man mit 1 ml Ethanol und rührt in natriumchloridgesättigtes Eiswasser ein. Man extrahiert die organische Phase mit Natriumsulfat und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Als Rückstand erhält man 3,18 g 7 α -Carboxy-1 α ,2 α -methyl-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton.
- H. 7 α -Carboxy-1 α ,2 α ; 15 β ,16 β -dimethyl-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton:
1. Eine Lösung von 5,0 g 15 β ,16 β -Methyl-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton in 100 ml Toluol wird mit 5,0 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon versetzt und 20 Stunden auf 80°C erhitzt. Die abgekühlte Reaktionslösung wird über Kieselgel filtriert. Man wäscht mit Diethylether nach und erhält 4,54 g eines Rohproduktes, das nochmals an Kieselgel chromatographiert wird. Mit 9–12% Aceton-Dichlormethan werden 3,88 g amorphes 15 β ,16 β -Methyl-3-oxo-17 α -pregna-1,4,6-trien-21,17-carbolacton eluiert. $[\alpha]_D + 10^{\circ}\text{C}$ (in Chloroform) UV: $\epsilon_{255} = 8200$, $\epsilon_{301} = 10800$ (in Methanol).
 2. Eine Lösung von 6,09 g Trimethylsulfoxoniumiodid in 58 ml Dimethylsulfoxid wird unter Argon mit 1,1 g einer 55prozentigen Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 3,88 g 15 β ,16 β -Methyl-3-oxo-17 α -pregna-1,4,6-trien-21,17-carbolacton in fester Form hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird eine weitere Stunde gerührt und sodann in Eiswasser gegossen. Das ausgefällte Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet und an Kieselgel chromatographiert. Mit 50–60% Diethylether-Dichlormethan werden 3,49 g eluiert, die aus Dichlormethan-Diisopropylether umkristallisiert, 2,25 g 1 α ,2 α ;15 β ,16 β -Dimethyl-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton vom Schmelzpunkt $232,4^{\circ}\text{C}$ ergeben. $[\alpha] = 198^{\circ}\text{C}$ (in Chloroform) UV: $\epsilon_{282} = 20600$ (in Methanol).
 3. 4,0 g 1 α ,2 α ;15 β ,16 β -Dimethyl-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton löst man in 80 ml Dimethylformid und versetzt mit 8 ml Wasser, 4,0 g Kaliumcyanid und 2,0 g Ammoniumchlorid. Das Reaktionsgemisch wird 7 Stunden bei einer Temperatur von 80°C gehalten und sodann einer Wasserfällung unterworfen. Das ausgefällte Produkt wird isoliert und an Kieselgel chromatographiert. Mit 8–10% Aceton-Dichlormethan erhält man 3,96 g 7 α -Cyan-1 α ,2 α ;15 β ,16 β -dimethyl-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton. Eine Probe, aus Dichlormethan-Diethylester umkristallisiert, schmilzt bei $288,2^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_D = +206^{\circ}\text{C}$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{232} = 13700$ (in Methanol).
 4. Eine Lösung von 3,7 g 7 α -Cyan-1 α ,2 α ;15 β ,16 β -dimethyl-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton in 315 ml absolutem Toluol wird bei -40°C unter Argon mit 37 ml einer 20prozentigen Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid versetzt und 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren zu 200 ml einer Natrium-Kaliumtartrat-Lösung gegeben. Anschließend wird mit Essigester extrahiert, der Extrakt wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand besteht aus 3,67 g 3 β ,5'-Dihydroxy-1 α ,2 α ;15 β ,16 β -dimethyl-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran-7 α -carbaldehyd.
 5. 3,67 g 3 β ,5'-Dihydroxy-1 α ,2 α ;15 β ,16 β -dimethyl-4-androsten-[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran-7 α -carbaldehyd löst man in 150 ml Aceton und versetzt die Lösung mit 11,5 ml Jones-Reagens. Nach Zugabe von 1 ml Ethanol wird in Eiswasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhält 3,56 g 7 α -Carboxy-1 α ,2 α ;15 β ,16 β -Dimethyl-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton.

I. 7 α -Carboxy-1 α ,2 α ;15 α ,16 α -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton:

1. 5,0 g 15 α ,16 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton werden in 50 ml Dioxan mit 5,0 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon 3 Stunden bei 100°C gerührt. Die Reaktionslösung wird dann abgekühlt, das ausgefallene Hydrochinon abgesaugt und mit Dioxan nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum weitgehend eingeeengt. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel werden 3,46 g 15 α ,16 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-1,4,6-trien-21,17-carbolacton erhalten.
UV: $\epsilon_{222} = 11250$, $\epsilon_{254} = 9140$, $\epsilon_{299} = 11500$ (in Methanol).
2. 8,8 g Trimethylsulfoxoniumiodid werden in 99 ml Dimethylsulfoxid mit 1,39 g Natriumhydrid, eine 55prozentige Ölsuspension, bis zur Lösung des Hydrids gerührt. Dann werden unter Argon 2,8 g 15 α ,16 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-1,4,6-trien-21,17-carbolacton zugegeben und 2 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Reaktionslösung wird in Eiswasser eingerührt, mit 2 N Schwefelsäure schwach angesäuert und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert. Nach dem Auflösen in Methylchlorid wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, und es werden 2,1 g 1 α ,2 α ;15 α ,16 α -Dimethylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton erhalten.
UV: $\epsilon_{281} = 19500$ (in Methanol).
3. 1,5 g 1 α ,2 α ;15 α ,16 α -Dimethylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton werden in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran mit 8,2 ml einer 1,8molaren Diethylaluminiumcyanid-Lösung in Toluol 17 Stunden unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird anschließend in eine Kalium-Natriumtartrat-Lösung gegeben. Das durch Extraktion mit Diethylether erhaltene Rohprodukt wird in 38 ml Methanol mit 45 mg Kaliumcarbonat 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit Ether verdünnt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Nach dem Verreiben mit Diisopropylether werden 600 mg 7 α -Cyan-1 α ,2 α ;15 α ,16 α -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton mit einem Schmelzpunkt > 300°C erhalten.
4. 620 mg 7 α -Cyan-1 α ,2 α ;15 α ,16 α -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton werden in 115 ml Toluol mit 6,2 ml einer 20prozentigen Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung in Toluol 30 Minuten bei -40°C unter Argon gerührt. Nach Zugabe von 100 ml Kalium-Natriumtartrat-Lösung wird mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand besteht aus 650 mg 3 β ,5'-Dihydroxy-1 α ,2 α ;15 α ,16 α -dimethylen-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran-7 α -carbaldehyd.
5. Eine Lösung von 530 g 3 β ,5'-Dihydroxy-1 α ,2 α ;15 α ,16 α -dimethylen-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran-7 α -carbaldehyd in 10,6 ml Aceton wird mit 1 ml Jones-Reagens (hergestellt aus 267 g Chrom(VI)-oxid, 230 ml konzentrierter Schwefelsäure, mit Wasser aufgefüllt auf 1000 ml) 30 Minuten bei 0°C gerührt. Man versetzt mit Dichlormethan, wäscht mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Als Rückstand verbleiben 520 mg 7 α -Carboxy-1 α ,2 α ;15 α ,16 α -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton.
- J. 3,5'-Bis(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-1 α ,2 α -methylen-4-androsten [(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran-7 α -carbaldehyd
1. Eine Lösung von 15,7 g Trimethylsulfoxoniumiodid in 150 ml Dimethylsulfoxid wird unter Argon mit 2,84 g einer 55prozentigen Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl versetzt und so lange gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Anschließend werden 10 g 3-Oxo-17 α -pregna-1,4,6-trien-21,17-carbolacton in fester Form hinzugegeben. Die Aufarbeitung erfolgt nach ca. 45 min durch Eingießen in Eiswasser, das schwach mit Salzsäure angesäuert wurde. Das ausgefällte Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und danach an Kieselgel chromatographiert. Nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Hexan erhält man 8,73 g 1 α ,2 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton vom Schmp. 253,7°C. $[\alpha]_D = +176^\circ\text{C}$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{282} = 21100$ (in Methanol).
2. Eine Lösung von 1,0 g 1 α ,2 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton in 20 ml Dimethylformamid versetzt man mit 600 g Kaliumcyanid, 350 mg Ammoniumchlorid und 2 ml Wasser und erhitzt 2,5 h auf 100°C. Das Reaktionsgemisch wird in Eiswasser eingerührt, das ausgefällte Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Mit 12–15% Dichlormethan-Aceton eluiert man 980 mg, die aus Dichlormethan-Diisopropylether umkristallisiert, 587 mg 7 α -Cyan-1 α ,2 α -methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton ergeben. Schmp. 244,3°C. $[\alpha]_D = +210^\circ\text{C}$ (in Chloroform).
UV: $\epsilon_{231} = 14000$ (in Methanol).
3. 3,4 g 7 α -Cyan-1 α ,2 α -methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton löst man in 200 ml absolutem Toluol. Die Lösung wird auf -50°C gekühlt, unter Argon tropfenweise mit 39 ml einer 20%igen Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid versetzt und 1 h bei -40°C gerührt. Danach wird das überschüssige Reagens durch Zugabe von 5 ml Amylalkohol zersetzt und die Reaktionsmischung in eisgekühlte Kalium-Natriumtartrat-Lösung eingerührt. Man extrahiert mit Essigester, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und verdampft das Lösungsmittel i. Vak. Man erhält 3,41 g 3 β ,5'-Dihydroxy-1 α ,2 α -methylen-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran-7 α -carbaldehyd als Rohprodukt.
4. 1,1 g 3 β ,5'-Dihydroxy-1 α ,2 α -methylen-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran-7 α -carbaldehyd werden in 12 ml Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wird unter Eiskühlung mit 0,6 g Imidazol und 1,9 g tert.-Butyl-dimethylsilylchlorid in 4 ml Dimethylformamid versetzt und anschließend 3 h bei RT gerührt. Man gießt in Eiswasser, filtriert den Niederschlag ab und nimmt ihn in Diethylether auf. Die Lösung wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Mit 6–10% Diethylether-Pentan eluiert man 860 mg 3,5'-Bis(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-1 α ,2 α -methylen-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran-7 α -carbaldehyd.
- K. 3,5'-Bis(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-1 α ,2 α ;15 β ,16 β -dimethylen-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran-7 α -carbaldehyd
1. Eine Lösung von 5,0 g 15 β ,16 β -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton in 100 ml Toluol wird mit 5,0 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon versetzt und 20 h auf 80°C erhitzt. Die abgekühlte Reaktionslösung wird über Kieselgel filtriert. Man wäscht mit Diethylether nach und erhält 4,54 g eines Rohproduktes, das nochmals an Kieselgel chromatographiert wird. Mit 9–12% Aceton-Dichlormethan werden 3,88 g amorphes 15 β ,16 β -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-1,4,6-trien-21,17-carbolacton eluiert. $[\alpha]_D = +10^\circ\text{C}$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{255} = 10000$, $\epsilon_{255} = 8200$, $\epsilon_{301} = 10800$ (in Methanol).

2. Eine Lösung von 6,09 g Trimethylsulfoxoniumiodid in 58 ml Dimethylsulfoxid wird unter Argon mit 1,1 g einer 55%igen Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl versetzt und 2 h bei RT gerührt. Anschließend werden 3,88 g 15 β ,16 β -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-1,4,6-trien-21,17-carbolacton in fester Form hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird eine weitere Stunde gerührt und sodann in Eiswasser gegossen. Das ausgefällte Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet und an Kieselgel chromatographiert. Mit 50–60% Diethylether-Dichlormethan werden 3,49 g eluiert, die aus Dichlormethan-Diisopropylether umkristallisiert, 2,25 g 1 α ,2 α ;15 β ,16 β -Dimethylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton vom Schmp. 232,4°C ergeben. $[\alpha]_D = +198^\circ\text{C}$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{282} = 20\,600$ (in Methanol).
3. 4,0 g 1 α ,2 α ;15 β ,16 β -Dimethylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton löst man in 80 ml Dimethylformamid und versetzt mit 8 ml Wasser, 4,0 g Kaliumcyanid und 2,0 g Ammoniumchlorid. Das Reaktionsgemisch wird 7 h bei einer Temperatur von 80°C gehalten und sodann einer Wasserfällung unterworfen. Das ausgefällte Produkt wird isoliert und an Kieselgel chromatographiert. Mit 8–10% Aceton-Dichlormethan erhält man 3,96 g 7 α -Cyan-1 α ,2 α ;15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton. Eine Probe, aus Dichlormethan-Diethylether umkristallisiert, schmilzt bei 288,2°C. $[\alpha]_D = +206^\circ\text{C}$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{232} = 13\,700$ (in Methanol).
4. Eine Lösung von 3,7 g 7 α -Cyan-1 α ,2 α ;15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton in 315 ml absolutem Toluol wird bei –40°C unter Argon mit 37 ml einer 20%igen Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid versetzt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren zu 200 ml einer Natrium-Kaliumtartrat-Lösung gegeben. Anschließend wird mit Essigester extrahiert, der Extrakt wird mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand besteht aus 3,67 g 3 β ,5'-Dihydroxy-1 α ,2 α ;15 β ,16 β -dimethylen-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran-7 α -carbaldehyd.
5. Eine Lösung von 2,26 g 3 β ,5'-Dihydroxy-1 α ,2 α ;15 β ,16 β -dimethylen-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran-7 α -carbaldehyd in 23 ml Dimethylformamid wird unter Eiskühlung mit 3,3 g tert.-Butyl-dimethylsilylchlorid in 8 ml Dimethylformamid versetzt und 2 h bei RT gerührt. Nach Eiswasserfällung wird das Produkt abfiltriert und in Diethylether aufgenommen. Die Lösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Als Rohprodukt erhält man 3,04 g 3,5'-Bis(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-1 α ,2 α ;15 β ,16 β -dimethylen-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran-7 α -carbaldehyd.
- L. 3,5'-Bis(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-1 α ,2 α ;15 α ,16 α -dimethylen-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran-7 α -carbaldehyd.
1. 5,0 g 15 α ,16 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton werden in 50 ml Dioxan mit 5,0 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon 3 Stunden bei 100°C gerührt. Die Reaktionslösung wird dann abgekühlt, das ausgefallene Hydrochinon abgesaugt und mit Dioxan nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum weitgehend eingengt. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel werden 3,46 g 15 α ,16 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-1,4,6-trien-21,17-carbolacton erhalten.
UV: $\epsilon_{222} = 11\,250$, $\epsilon_{254} = 9\,140$, $\epsilon_{299} = 11\,500$ (in Methanol).
2. 8,8 g Trimethylsulfoxoniumiodid werden in 99 ml Dimethylsulfoxid mit 1,39 g Natriumhydrid, eine 5%ige Ölsuspension, bis zur Lösung des Hydrids gerührt. Dann werden unter Argon 2,8 g 15 α ,16 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-1,4,6-trien-21,17-carbolacton zugegeben und 2 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Reaktionslösung wird in Eiswasser eingerührt, mit 2 N Schwefelsäure schwach angesäuert und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert. Nach dem Auflösen in Methylenchlorid wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, und es werden 2,1 g 1 α ,2 α ;15 α ,16 α -Dimethylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton erhalten. UV: $\epsilon_{281} = 19\,500$ (in Methanol).
3. 1,5 g 1 α ,2 α ;15 α ,16 α -Dimethylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton werden in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran mit 8,2 ml einer 1,8molaren Diethylaluminiumcyanid-Lösung in Toluol 17 Stunden unter Argon bei Raumtemperatur gerührt.
Die Reaktionslösung wird anschließend in eine Kalium-Natriumtartrat-Lösung gegeben. Das durch Extraktion mit Diethylether erhaltene Rohprodukt wird in 38 ml Methanol mit 45 mg Kaliumcarbonat 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit Ether verdünnt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Nach dem Verreiben mit Diisopropylether werden 600 mg 7 α -Cyan-1 α ,2 α ;15 α ,16 α -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton mit einem Schmelzpunkt > 300°C erhalten.
4. 620 mg 7 α -Cyan-1 α ,2 α ;15 α ,16 α -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton werden in 115 ml Toluol mit 6,2 ml einer 2%igen Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung in Toluol 30 Minuten bei –40°C unter Argon gerührt. Nach Zugabe von 100 ml Kalium-Natriumtartrat-Lösung wird mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand besteht aus 650 mg 3 β ,5'-Dihydroxy-1 α ,2 α ;15 α ,16 α -dimethylen-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran-7 α -carbaldehyd.
5. Die Lösung von 1,0 g 3 β ,5'-Dihydroxy-1 α ,2 α ;15 α ,16 α -dimethylen-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran-7 α -carbaldehyd in 10 ml Dimethylformamid wird mit 0,5 g Imidazol und 1,8 g tert.-Butyldimethylsilylchlorid in 4 ml Dimethylformamid versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt in Eiswasser, filtriert den Niederschlag ab und nimmt ihn in Diethylether auf. Die Lösung wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird chromatographiert. Man erhält 750 mg 3,5'-Bis(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-1 α ,2 α ;15 α ,16 α -dimethylen-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran-7 α -carbaldehyd.

Beispiel 1

Die Lösung von 1,0 g 7 α -Acetylthio-1 α ,2 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton in 37 ml Methanol wird unter einer Argonatmosphäre mit 5,5 ml einer 1molaren Kaliummethyllatlösung in Methanol versetzt und gerührt. Nach 10 Minuten versetzt man mit 1 ml Essigsäure und gießt in Eiswasser. Das ausgefällte Produkt wird mit Essigester extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Mit 18–20% Diethylether-Dichlormethan eluiert man 450 mg kristallines Produkt, das aus Dichlormethan-Diisopropylether umkristallisiert wird. Ausbeute: 340 mg 7 α -Mercapto-1 α ,2 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton. Schmelzpunkt 239,7°C. $[\alpha]_D = +190^\circ\text{C}$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{232} = 13\,100$ (in Methanol).

Beispiel 2

4,0 g 1 α ,2 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton werden in 40 ml Methanol und 4 ml Piperidin gelöst. In die Lösung wird unter Eiskühlung aus einer Stahlflasche Methanthiol über einen Zeitraum von 30 Minuten eingeleitet. Anschließend läßt man 15 Stunden bei Raumtemperatur stehen und gießt die Mischung danach in Eiswasser. Das ausgefällte Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und an Kieselgel chromatographiert. Mit 8,8–10,3% Aceton-Dichlormethan eluiert man 2,99 g, die aus Hexan-Dichlormethan-Diisopropylether umkristallisiert werden. Ausbeute 1,80 g 1 α ,2 α -Methylen-7 α -methylthio-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton vom Schmelzpunkt 174,0°C. $[\alpha]_D = +137^\circ\text{C}$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{236} = 13500$ (in Methanol).

Beispiel 3

Eine Lösung von 3,0 g 1 α ,2 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton in 30 ml Methanol und 3 ml Piperidin versetzt man mit 3 ml Ethanthiol. Das Reaktionsgemisch wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach in Eiswasser gegossen. Das ausgefällte Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in Dichlormethan aufgenommen. Die Lösung wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Mit Essigester-Hexan (1:1) eluiert man 3,31 g, die aus Dichlormethan-Diisopropylether umkristallisiert, 2,45 g 7 α -Ethylthio-1 α ,2 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton ergeben. Schmelzpunkt: 205,5°C. $[\alpha]_D = +115^\circ\text{C}$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{236} = 13500$ (in Methanol).

Beispiel 4

Unter den im Beispiel 3 angegebenen Bedingungen werden 3,0 g 1 α ,2 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton mit 1-Propanthiol umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wird entsprechend aufgearbeitet und gereinigt. Ausbeute: 1,57 g 1 α ,2 α -Methylen-3-oxo-7 α -propylthio-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton. Schmelzpunkt: 191,2°C. $[\alpha]_D = +103^\circ\text{C}$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{236} = 13800$ (in Methanol).

Beispiel 5

Unter den im Beispiel 3 angegebenen Bedingungen werden 1,5 g 1 α ,2 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton in Gegenwart von 2-Propanthiol in 1 α ,2 α -Methylen-3-oxo-7 α -(2-propylthio)-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton überführt. Ausbeute: 891 mg. Schmelzpunkt: 239,4°C (aus Dichlormethan-Diisopropylether). $[\alpha]_D = +107^\circ\text{C}$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{237} = 14000$ (in Methanol).

Beispiel 6

Unter den im Beispiel 3 angegebenen Bedingungen wird 1,0 g 1 α ,2 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton in Gegenwart von 1-Butanthiol in 7 α -Butylthio-1 α ,2 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton überführt. Ausbeute: 762 mg (aus Dichlormethan-Diisopropylether). $[\alpha]_D = +99^\circ\text{C}$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{235} = 13900$ (in Methanol).

Beispiel 7

Unter dem im Beispiel 3 angegebenen Bedingungen werden 2,0 g 1 α ,2 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton in Gegenwart von 2-Mercaptoethanol in 7 α -(2-Hydroxyethylthio)-1 α ,2 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton überführt. Ausbeute: 1,83 g (aus Dichlormethan-Diisopropylether). $[\alpha]_D = +106^\circ\text{C}$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{236} = 13650$ (in Methanol).

Beispiel 8

Eine Lösung von 6,75 g 7 α -Acetylthio-3-oxo-17 α -pregna-1,4-dien in 250 ml Methanol wird mit 36,8 ml einer 1M Kaliummethyllatlösung in Methanol versetzt und 10 Minuten unter einer Argonatmosphäre gerührt. Nach Zugabe von 4 ml konzentrierter Essigsäure wird in Eiswasser eingerührt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Mit 18–33% Essigester-Diethylether eluiert man 5,09 g, die aus Aceton-Diisopropylether umkristallisiert, 3,87 g 7 α -Mercapto-3-oxo-17 α -pregna-1,4-dien-21,17-carbolacton ergeben. Schmelzpunkt: 210,8°C. $[\alpha]_D = +19^\circ\text{C}$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{240} = 19900$ (in Methanol).

Beispiel 9

Die Lösung von 2,0 g 7 α -Methylthio-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton in 40 ml Toluol wird nach Zugabe von 2,0 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon 20 Stunden auf 80°C erhitzt. Danach wird abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Mit Essigester eluiert man 880 mg, die aus Dichlormethan-Diisopropylether umkristallisiert werden. Ausbeute: 435 mg 7 α -Methylthio-3-oxo-17 α -pregna-1,4-dien-21,17-carbolacton. Schmelzpunkt: 229,4°C. $[\alpha]_D = -56^\circ\text{C}$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{242} = 15400$ (in Methanol).

Beispiel 10

Zu einer auf 0°C gekühlten Suspension von 642 mg 7 α -Acetylthio-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton in 5 ml Methanol und 8 ml Tetrahydrofuran tropft man 277 mg Kaliummethyllat in 7 ml Methanol und rührt eine Stunde nach. Zur Aufarbeitung verdünnt man mit Dichlormethan, wäscht mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und engt im Vakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält 344 mg 7 α -Mercapto-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton. Schmelzpunkt: 246,4°C. $[\alpha]_D = +58^\circ\text{C}$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{236} = 14400$ (in Methanol).

Beispiel 11

Unter den im Beispiel 10 beschriebenen Bedingungen erhält man, ausgehend von 640 mg 7 α -Acetylthio-1,15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregna-1,4-dien-21,17-carbolacton, 269 mg 7 α -Mercapto-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregna-1,4-dien-21,17-carbolacton. Schmelzpunkt: 258,7°C. $[\alpha]_D = +17^\circ\text{C}$ (in Chloroform).

Beispiel 12

Unter den im Beispiel 10 beschriebenen Bedingungen erhält man, ausgehend von 730 mg 7 α -Acetylthio-1 α ,2 α ;15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton, 460 mg 7 α -Mercapto-1 α ,2 α ;15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton. Schmelzpunkt: 259,6°C. $[\alpha]_D = +180^\circ\text{C}$ (in Chloroform).

Beispiel 13

Unter den im Beispiel 2 angegebenen Bedingungen werden 1,2 g 15 β ,16 β -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton in 15 β ,16 β -Methylen-7 α -methylthio-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton überführt. Ausbeute: 1,08 g. Schmelzpunkt: 268,7°C (aus Diisopropylether). UV: $\epsilon_{238} = 16000$ (in Methanol).

Beispiel 14

Unter den im Beispiel 3 beschriebenen Bedingungen werden 500 mg 15 β ,16 β -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton in 7 α -Ethylthio-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton überführt. Ausbeute: 450 mg. Schmelzpunkt: 261,2°C (aus Diisopropylether). UV: $\epsilon_{238} = 16400$ (in Methanol).

Beispiel 15

Unter den Bedingungen des Beispiels 3 werden 500 mg 15 β ,16 β -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton mit 1-Propanthiol in 15 β ,16 β -Methylen-3-oxo-7 α -propylthio-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton überführt. Ausbeute: 360 mg. Schmelzpunkt 259,6°C (aus Aceton). UV: $\epsilon_{241} = 15300$ (in Methanol).

Beispiel 16

Unter den im Beispiel 3 beschriebenen Bedingungen werden 500 mg 15 β ,16 β -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton in Gegenwart von 1-Butanthiol in 7 α -Butylthio-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton überführt. Ausbeute: 390 mg. Schmelzpunkt: 262,7°C (aus Aceton). UV: $\epsilon_{241} = 15600$ (in Methanol).

Beispiel 17

Eine Lösung von 600 mg 15 β ,16 β -Methylen-7 α -methylthio-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton in 12 ml Dioxan wird mit 660 mg 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon versetzt und 17 Stunden bei 100°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Diethylether verdünnt, mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Nach dem Verreiben mit Diisopropylether erhält man 145 mg 15 β ,16 β -Methylen-7 α -methylthio-3-oxo-17 α -pregna-1,4-dien-21,17-carbolacton. Schmelzpunkt: 265,3°C, UV: $\epsilon_{244} = 15400$ (in Methanol).

Beispiel 18

Unter den im Beispiel 3 angegebenen Bedingungen werden 500 mg 15 β ,16 β -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton in Gegenwart von 2-Mercaptoethanol in 7 α -(2-Hydroxyethylthio)-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton überführt. Ausbeute: 530 mg. Schmelzpunkt: 233,2°C (aus Diisopropylether). UV: $\epsilon_{238} = 15400$ (in Methanol).

Beispiel 19

Die Lösung von 920 mg 7 α -(2-Hydroxyethylthio)-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton in 18,5 ml Dioxan wird mit 920 mg 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon versetzt und 16 Stunden bei 80°C gerührt. Die Aufarbeitung und die Isolierung des Reaktionsprodukts wird analog Beispiel 17 vorgenommen. Ausbeute: 185 mg 7 α -(2-Hydroxyethylthio)-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregna-1,4-dien-21,17-carbolacton vom Schmelzpunkt 250°C (aus Diisopropylether). UV: $\epsilon_{243} = 14900$ (in Methanol).

Beispiel 20

400 mg 7 α -(2-Hydroxyethylthio)-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton werden in einem Gemisch aus 1,6 ml Pyridin und 0,8 ml Acetanhydrid gelöst. Die Lösung wird 2,5 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen und danach in Eiswasser gegossen. Das ausgefällte Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und an Kieselgel chromatographiert. Nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Diisopropylether erhält man 275 mg 7 α -(2-Acetoxyethylthio)-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton vom Schmelzpunkt 195,9°C. UV: $\epsilon_{238} = 16150$ (in Methanol).

Beispiel 21

Unter den im Beispiel 3 angegebenen Bedingungen werden 500 mg 15 β ,16 β -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton durch Umsetzung mit 1-Mercapto-propan-2-ol in 7 α -(2-Hydroxypropylthio)-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton überführt. Ausbeute: 419 mg. Schmelzpunkt: 250,3°C (aus Aceton-Diisopropylether). UV: $\epsilon_{238} = 16200$ (in Methanol).

Beispiel 22

444 mg 7 α -Acetylthio-15 α ,16 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton werden unter den Bedingungen des Beispiels 8 verseift. Nach Chromatographie und Umkristallisation aus Diisopropylether erhält man 220 mg 7 α -Mercapto-15 α ,16 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton. Schmelzpunkt: 215,3°C. UV: $\epsilon_{234} = 14100$ (in Methanol).

Beispiel 23

Unter den im Beispiel 3 beschriebenen Bedingungen werden 500 mg 15 α ,16 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton mit 2-Mercaptoethanol umgesetzt. Ausbeute: 365 mg 7 α -(2-Hydroxyethylthio)-15 α ,16 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton vom Schmelzpunkt 213,8°C. UV: $\epsilon_{240} = 16650$ (in Methanol).

Beispiel 24

Unter den Bedingungen des Beispiels 3 werden 500 mg 1 α ,2 α ;15 β ,16 β -Dimethylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton

carbolacton mit 2-Mercaptoethanol umgesetzt. Ausbeute: 385 mg 7 α -(2-Hydroxyethylthio)-1 α , 2 α ;15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21, 17-carbolacton. Schmelzpunkt: 235,2°C (aus Diisopropylether-Aceton). UV: ϵ_{240} = 12700 (in Methanol).

Beispiel 25

Unter den im Beispiel 3 beschriebenen Bedingungen werden 500 mg 1 α ,2 α ;15 β , 16 β -Dimethylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-

21,17-carbolacton mit 1-Mercapto-propan-2-ol umgesetzt. Reaktionszeit: 3 Tage. Ausbeute 345 mg 7 α -(2-Hydroxypropylthio)-1 α ,2 α ;15 β , 16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21, 17-carbolacton. Schmelzpunkt: 242°C (aus Aceton-Diisopropylether)UV: ϵ_{236} = 13900 (in Methanol).

Beispiel 26

780 mg 7 α -Acetylthio-1 α ,2 α ;15 α ,16 α -Dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton werden unter den Bedingungen des Beispiels 8 verseift. Man erhält 250 mg 7 α -Mercapto-1 α ,2 α ;15 α ,16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton vom Schmelzpunkt 234,1°C (aus Aceton-Diisopropylether). UV: ϵ_{232} = 12750 (in Methanol).

Beispiel 27

750 mg 1 α ,2 α ;15 α , 16 α -Dimethylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21, 17-carbolacton werden, wie im Beispiel 2 beschrieben, mit Methanthiol zur Reaktion gebracht. Ausbeute: 540 mg 7 α -Methylthio-1 α ,2 α ;15 α , 16 α -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21, 17-carbolacton als zähes Öl. UV: ϵ_{237} = 12900 (in Methanol).

Beispiel 28

Unter den Bedingungen des Beispiels 2 werden aus 400 mg 15 α ,16 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton 190 mg 7 α -Methylthio-15 α ,16 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton vom Schmelzpunkt 197,6°C (aus Diisopropylether) erhalten. UV: ϵ_{238} = 14800 (in Methanol).

Beispiel 29

500 mg 1 α ,2 α ;15 α , 16 α -Dimethylen-3-oxo-17-pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton werden unter den Bedingungen des Beispiels 3

mit 2 Mercaptoethanol umgesetzt. Ausbeute: 440 mg 7 α -(2-Hydroxy-ethylthio)-1 α ,2 α ; 15 α ,16 α -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton als Öl. UV: ϵ_{234} = 11800 (in Methanol).

Beispiel 30

1,2 g 1 α ,2 α ;15 β ,16 β -Dimethylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton werden unter den Bedingungen des Beispiels 2 in 1 α ,2 α ;15 β ,16 β -Dimethylen-7 α -methylthio-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton überführt. Ausbeute: 875 mg. Schmelzpunkt: 121,7°C (aus Diethylether-Diisopropylether). $[\alpha]_D$ = +118°C (in Chloroform). UV: ϵ_{237} = 13000 (in Methanol).

Beispiel 31

1,2 g 1 α ,2 α ;15 β ,16 β -Dimethylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton werden unter den Bedingungen des Beispiels 3 in 7 α -Ethylthio-1 α ,2 α ;15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton überführt. Ausbeute: 1,06 g (aus Dichlormethan-Diisopropylether). $[\alpha]_D$ = +109°C (in Chloroform). UV: ϵ_{236} = 13700 (in Methanol).

Beispiel 32

Unter den Bedingungen des Beispiels 3 werden 500 mg 1 α ,2 α ;15 α ,16 β -Dimethylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton mit 3-Mercapto-propan-1-ol umgesetzt. Man erhält 275 mg 7 α -(3-Hydroxypropylthio)-1 α , 2 α ;15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21, 17-carbolacton vom Schmelzpunkt 241,7°C. UV: ϵ_{236} = 14100 (in Methanol).

Beispiel 33

7 α -Methylthio-15 α ,16 α -methylen-3-oxo-17 α -pregna-1,4-dien-21,17 carbolacton.

Unter den im Beispiel 9 beschriebenen Bedingungen erhält man, ausgehend von 420 mg 7 α -Methylthio-15 α , 16 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton 195 mg 7 α -Methylthio-15 α ,16 α -methylen-3-oxo-17 α -pregna-1,4-dien-21,17-carbolacton.

UV: ϵ_{242} = 14500 (Methanol).

Beispiel 34

Zu einer Lösung von 690 mg 7 α -Carboxy-15 α ,16 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton in 10 ml Tetrahydrofuran tropft man Diazomethanolösung bis die Gelbfärbung bestehen bleibt. Man zersetzt das überschüssige Diazomethan mit Essigsäure und engt im Vakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt und aus Methanol umkristallisiert.

Man erhält 631 mg 7 α -Methoxycarbonyl-15 α ,16 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton. Schmelzpunkt 187,4°C. $[\alpha]_D$ = +9,1°C (in Chloroform). UV: ϵ_{240} = 15200 (in Methanol)

Beispiel 35

Eine Lösung von 1,2 g 7 α -Carboxy-1 α ,2 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton in 40 ml Tetrahydrofuran wird mit 20 ml einer aus 750 mg N-Nitrosomethylharnstoff hergestellten etherischen Diazomethanolösung versetzt. Nach 30 Minuten versetzt man mit 1 ml Essigsäure und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Mit 30–47% Diethylether-Dichlormethan eluiert man 810 mg, die aus Dichlormethan-Diisopropylether umkristallisiert werden. Ausbeute: 521 mg 7 α -Methoxycarbonyl-1 α ,2 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton. Schmelzpunkt: 268–274°C. $[\alpha]_D$ = +156°C (in Chloroform). UV: ϵ_{238} = 12300 (in Methanol).

Beispiel 36

Eine Lösung von 1,2 g 7 α -Carboxy-1 α ,2 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton in 5 ml Dichlormethan versetzt man mit 40 mg 4-Dimethylsminopyridin, 600 mg Dicyclohexyl-carbodiimid sowie mit 1 ml Ethanol. Nach 15 Minuten wird vom entstandenen N,N'-Dicyclohexylharnstoff abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel mehrmals chromatographiert. Mit 20–22 % Aceton-Hexan eluiert man schließlich 460 mg, die aus Dichlormethan-Diisopropylether umkristallisiert, 322 mg 7 α -Ethoxycarbonyl-1 α ,2 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton vom Schmelzpt. 244,8°C ergeben. $[\alpha]_D = +138^\circ\text{C}$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{240} = 13400$ (in Methanol).

Beispiel 37

Unter den im Beispiel 3 angegebenen Bedingungen, jedoch unter Verwendung von 2-Propanol anstelle von Ethanol, erhält man aus 1,0 g 7 α -Carboxy-1 α ,2 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton 293 mg 7 α -Isopropoxyloxycarbonyl-1 α , 2 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-3-en-21,17-carbolacton. Schmelzpunkt: 240–242°C. $[\alpha]_D = +124^\circ\text{C}$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{240} = 13700$ (in Methanol).

Beispiel 38

Unter den im Beispiel 2 angegebenen Bedingungen werden 1,30 g 7 α -Carboxy-1 α ,2 α ; 15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton mit Diazomethan umgesetzt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Mit 82–91 % Essigester-Hexan werden 960 mg eluiert, die auch Dichlormethan-Diisopropylether umkristallisiert, 777 mg 7 α -Methoxycarbonyl-1 α ,2 α ; 15 β , 16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton vom Schmelzpunkt 260,9°C ergeben. $[\alpha]_D = +150^\circ\text{C}$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{238} = 14000$ (in Methanol).

Beispiel 39

Eine Lösung von 500 mg 7 α -Carboxy-1 α ,2 α ;15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton in 10 ml Dimethylformamid mit 1,0 g Silberoxid und 2 ml Bromethan versetzt und 4,5 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und im Filtrat das Produkt mit Eiswasser gefällt. Nach Extraktion mit Dichlormethan wird die organische Phase mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und in Vakuum zur Trockne gebracht. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Mit 10–12 % Aceton-Dichlormethan erhält man 364 mg, die auch Dichlormethan-Diisopropylether umkristallisiert werden. Ausbeute: 274 mg 7 α -Ethoxycarbonyl-1 α , 2 α ;15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton. Schmelzpunkt: 233,3°C. $[\alpha]_D = +146^\circ\text{C}$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{238} = 13600$ (in Methanol).

Beispiel 40

Unter den im Beispiel 6 beschriebenen Bedingungen läßt man 700 mg 7 α -Carboxy-1 α ,2 α ; 15 α ,16 α -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton mit I-Iodpropan reagieren. Nach 30 Minuten wird aufgearbeitet und an Kieselgel chromatographiert. Mit 31–32 % Aceton-Hexan eluiert man 520 mg, die aus Dichlormethan-Diisopropylether umkristallisiert, 357 mg 7 α -Propoxycarbonyl-1 α ,2 α ;15 α ,16 α -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton vom Schmelzpunkt 180,9°C ergeben.

Beispiel 41

Unter den im Beispiel 6 angegebenen Bedingungen werden 700 mg 7 α -Carboxy-1 α ,2 α ; 15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton mit 2,9 ml 2-Iodpropan umgesetzt. Nach 30 Minuten wird aufgearbeitet und chromatographiert. Mit 30–32 % Aceton-Hexan eluiert man 510 mg, die aus Dichlormethan-Diisopropylether umkristallisiert, 428 mg 7 α -Isopropoxyloxycarbonyl-1 α ,2 α ;15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton ergeben. Schmelzpunkt 214,0°C. $[\alpha]_D = +129^\circ\text{C}$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{239} = 13500$ (in Methanol).

Beispiel 42

520 mg 7 α -Carboxy-1 α ,2 α ; 15 α ,16 α -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton werden unter den im Beispiel 2 beschriebenen Bedingungen mit Diazomethan zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird chromatographiert und aus Diisopropylether umkristallisiert. Ausbeute: 272 mg 7 α -Methoxycarbonyl-1 α ,2 α ;15 α ,16 α -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton. Schmelzpunkt: 237,3°C UV: $\epsilon_{238} = 13400$ (in Methanol).

Beispiel 43

Eine Lösung von 500 mg 7 α -Methoxycarbonyl-15 α ,16 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton in 10 ml Dioxan wird mit 500 mg 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon versetzt und 16 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Chlormethan/Aceton chromatographiert. Man erhält 220 mg 7 α -Methoxycarbonyl-15 α ,16 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton. UV: $\epsilon_{241} = 16700$ (in Methanol).

Beispiel 44

205 mg 7 α -Methoxycarbonyl-15 α ,16 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton werden in 2 ml Methanol suspendiert und mit 28 mg Kaliumhydroxid in 0,5 ml Wasser 16 Stunden bei Raumtemperatur und 1 Stunde bei 60°C gerührt und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Öl wird in wenig Ethanol gelöst und mit Diethylether gefällt. Man erhält 120 mg 17 β -Hydroxy-7 α -methoxycarbonyl-15 α ,16 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21-carbonsäure-Kaliumsalz.

Beispiel 45

- A. Zu einer Lösung von 720 mg 3,5'-Bis(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-15 β ,16 β -methylen-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran-7 α -carbaldehyd in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran tropft man 4,5 ml einer 1,4 molaren Lösung von Methyllithium in Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung versetzt man mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, extrahiert mit Ether und wäscht mit Wasser neutral. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat engt man im Vakuum ein. Man erhält 750 mg 3,5'-Bis(tert.-butyldimethylsilyloxy)-7 α -(1-hydroxyethyl)-15 β ,16 β -methyl-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.
- B. Zu einer Lösung von 750 mg 3,5'-Bis(tert.-butyl)-dimethylsilyloxy)-7 α -(1-hydroxyethyl)-15 β ,16 β -methyl-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran in 30 ml Acton tropft man bei 0°C 2,5 ml Jones-Lösung und rührt 1 Stunde nach. Zur Aufarbeitung versetzt man mit 0,5 ml Methanol, verdünnt mit 200 ml Essigester und wäscht mit Wasser neutral. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat engt man im Vakuum ein und reinigt das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie. Man erhält 269 mg 7 α -Acetyl-15 β ,16 β -methyl-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton vom Schmelzpunkt 255,7°C.
- $[\alpha]_D = +76^\circ\text{C}$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{241} = 14175$ (in Methanol).

Beispiel 46

- A. Zu einer aus 365 mg Magnesium und 1,15 ml Ethylbromid in 30 ml Tetrahydrofuran hergestellten Grignard-Lösung tropft man 620 mg 3,5'-Bis(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-15 β ,16 β -methyl-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran-7 α -carbaldehyd in 5 ml Tetrahydrofuran und erhitzt 2 Stunden unter Rückfluß. Zur Aufarbeitung versetzt man mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, extrahiert mit Diethylether und wäscht mit Wasser neutral. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat engt man im Vakuum ein. Man erhält 635 mg 3,5'-Bis(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-7 α -(1-hydroxypropyl)-15 β ,16 β -methyl-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.
- B. Unter den im Beispiel 1-B beschriebenen Bedingungen erhält man, ausgehend von 620 mg 3,5'-Bis(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-7 α -(1-hydroxypropyl)-15 β ,16 β -methyl-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran, 270 mg 15 β ,16 β -Methyl-3-oxo-7 α -(1-oxopropyl)-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton vom Schmelzpunkt 266,9°C.
- $[\alpha]_D = +65^\circ\text{C}$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{242} = 14700$ (in Methanol).

Beispiel 47

- A. Unter den im Beispiel 2-A beschriebenen Bedingungen erhält man aus 720 mg 3,5'-Bis(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-15 β ,16 β -methyl-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran-7 α -carbaldehyd und Propylmagnesiumbromid 786 mg 3,5'-Bis(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-7 α -(1-hydroxybutyl)-15 β ,16 β -methyl-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran.
- B. Unter den im Beispiel 1-B beschriebenen Bedingungen erhält man, ausgehend von 780 mg 3,5'-Bis(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-7 α -(1-hydroxybutyl)-15 β ,16 β -methyl-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran, 309 mg 15 β ,16 β -Methyl-3-oxo-7 α -(1-oxobutyl)-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton vom Schmelzpunkt 258,7°C.
- $[\alpha]_D = \epsilon 54^\circ\text{C}$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{241} = 14500$ (in Methanol).

Beispiel 48

- A. Unter den im Beispiel 1-A beschriebenen Bedingungen erhält man aus 730 mg 3,5'-Bis(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-1 α ,2 α -methyl-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran-7 α -carbaldehyd 850 mg 3,5'-Bis(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-7 α -(1-hydroxyethyl)-1 α ,2 α -methyl-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran.
- B. Unter den im Beispiel 1-B beschriebenen Bedingungen erhält man, ausgehend von 840 mg 3,5'-Bis(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-7 α -(1-hydroxyethyl)-1 α ,2 α -methyl-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran, 210 mg 7 α -Acetyl-1 α ,2 α -methyl-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton vom Schmelzpunkt 183,7°C (aus Dichlormethan-Diisopropylether: Hexan).
- $[\alpha]_D = +167^\circ\text{C}$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{241} = 13000$ (in Methanol).

Beispiel 49

- A. 1,5 g 3,5'-Bis(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-1 α ,2 α ;15 β -16 β -dimethyl-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran-7 α -carbaldehyd werden unter den im Beispiel 1-A beschriebenen Bedingungen in 3,5'-Bis(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-7 α -(1-hydroxyethyl)-1 α ,2 α ;15 β ,16 β -dimethyl-4-androsten [(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran überführt. Ausbeute: 1,57 g.
- B. Unter den im Beispiel 1-B beschriebenen Bedingungen erhält man, ausgehend von 1,57 g 3,5'-Bis(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-7 α -(1-hydroxyethyl)-1 α ,2 α ;15 β ,16 β -dimethyl-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran, 252 mg 7 α -Acetyl-1 α ,2 α ;15 β ,16 β -dimethyl-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton. Schmelzpunkt 195,5°C (aus Dichlormethan-Diisopropylether).
- $[\alpha]_D = +190^\circ\text{C}$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{239} = 12500$ (in Methanol).

Beispiel 50

- A. Unter den im Beispiel 1-A beschriebenen Bedingungen erhält man aus 1,5 g 3,5'-Bis(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-1 α ,2 α ;15 β ,16 β -dimethyl-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran-7 β -carbaldehyd durch Umsetzung mit 6 ml einer 1,6 molaren Lösung von Butyllithium in Hexan 1,64 g 3,5'-Bis(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-7 α -(1-hydroxypentyl)-1 α ,2 α ;15 β ,16 β -dimethyl-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran.
- B. 1,64 g 3,5'-Bis(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-7 α -(1-hydroxypentyl)-1 α ,2 α ;15 β ,16 β -dimethyl-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran werden unter den Bedingungen des Beispiels 1-B in 249 mg 1 α ,2 α ;15 β ,16 β -Dimethyl-3-oxo-7 α -(1-oxopentyl)-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton überführt. Schmelzpunkt 236,9°C (aus Dichlormethan-Diisopropylether).
- $[\alpha]_D = +154^\circ\text{C}$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{239} = 12300$ (in Methanol).

Beispiel 51

- A. Unter den im Beispiel 1-A beschriebenen Bedingungen erhält man aus 750 mg 3,5'-Bis(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-1 α ,2 α ;15 α ,16 α -dimethylen-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran-7 α -carbaldehyd 630 mg 3,5'-Bis(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-7 α -(1-hydroxyethyl)-1 α ,2 α ;15 α ,16 α -dimethylen-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran.
- B. 630 mg 3,5'-Bis(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-7 α -(1-hydroxyethyl)-1 α ,2 α ;15 α ,16 α -dimethylen-4-androsten[(17 β -1')-spiro-2']perhydrofuran werden unter den Bedingungen des Beispiels 1-B in 249 mg 7 α -Acetyl-1 α ,2 α ;15 α ,16 α -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton überführt.
- UV: $\epsilon_{239} = 12000$ (in Methanol).

Beispiel 52

205 mg 7 α -Acetyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton werden in 2 ml Methanol suspendiert und mit 28 mg Kaliumhydroxid in 0,5 ml Wasser 16 Stunden bei Raumtemperatur und 1 Stunde bei 60°C gerührt und im Vakuum eingedunstet. Das erhaltene Öl wird in wenig Ethanol gelöst und mit Diethylether gefällt. Man erhält 120 mg 7 α -Acetyl-17 β -hydroxy-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21-carbonsäure-Kaliumsalz.