



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 649 304 A5

⑤ Int. Cl.4: C 07 J 21/00

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑲ Gesuchsnummer: 7415/79

⑳ Anmeldungsdatum: 13.08.1979

⑳ Priorität(en): 15.08.1978 GB 33384/78

㉒ Patent erteilt: 15.05.1985

㉔ Patentschrift veröffentlicht: 15.05.1985

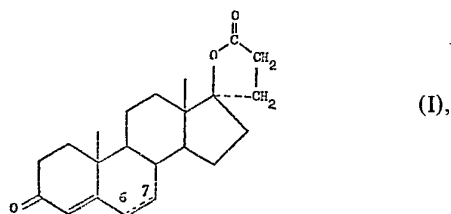
㉗ Inhaber:  
Gist-Brocades N.V., Delft (NL)

㉘ Erfinder:  
Marx, Arthur Friedrich, Delft (NL)  
Smid, Peter Max, Bleiswijk (NL)  
Vellekoop, Pieter, The Hague (NL)

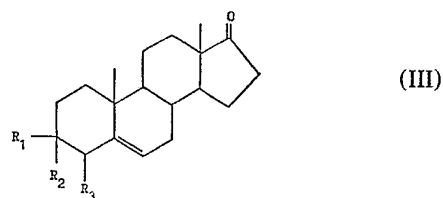
㉚ Vertreter:  
Schmauder & Wann, Patentanwaltsbüro, Zürich

⑤④ Verfahren zur Herstellung von  
**17beta-Hydroxy-3-oxo-17alpha-pregn-4-en-21-carbonsäure-gamma-lacton und**  
**17beta-Hydroxy-3-oxo-17alpha-pregna-4,6-dien-21-carbonsäure-gamma-lacton.**

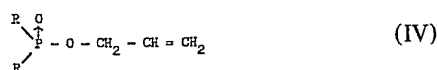
⑤⑦ Beschrieben sind Verfahren zur Herstellung von 17β-Hydroxy-3-oxo-17α-pregn-4-en-21-carbonsäure-γ-lacton und 17β-Hydroxy-3-oxo-17α-pregna-4,6-dien-21-carbonsäure-γ-lacton der Formel I



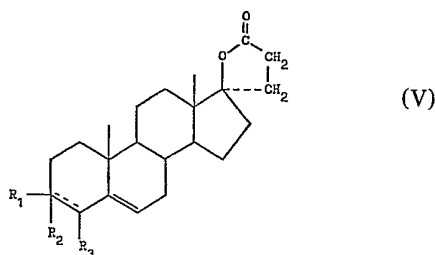
in der die gestrichelte Linie in der 6,7-Stellung eine gegebenenfalls vorhandene Doppelbindung anzeigt, bei dem man eine Verbindung der Formel III



mit einer Organophosphorverbindung der Formel IV



in einem organischen Medium bei Temperaturen von -90 bis +50°C in Gegenwart einer starken Base zum entsprechenden γ-Lacton der Formel V

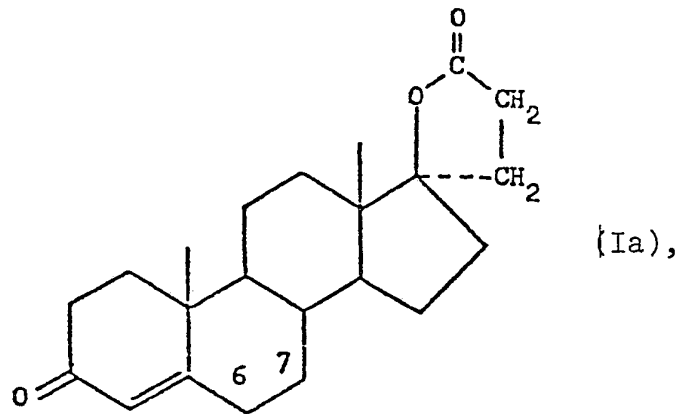


umsetzt und diese Verbindung in das 3-Oxo-pregn-4-en-21-carbonsäure-γ-lacton oder 3-Oxo-pregna-4,6-dien-21-carbonsäure-γ-lacton der Formel I überführt.

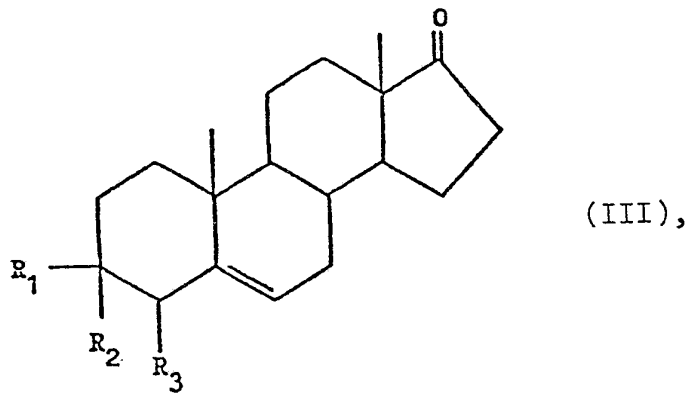
Die Substituenten in den Formeln I, III, IV und V haben die in den Patentansprüchen angegebenen Bedeutungen.

## PATENTANSPRÜCHE

Verfahren zur Herstellung von 17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton der Formel Ia



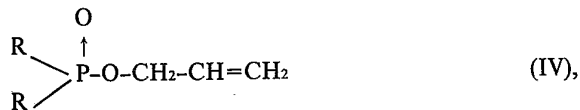
dadurch gekennzeichnet, dass man ein Androst-3,5-dien-17-on der Formel III



worin

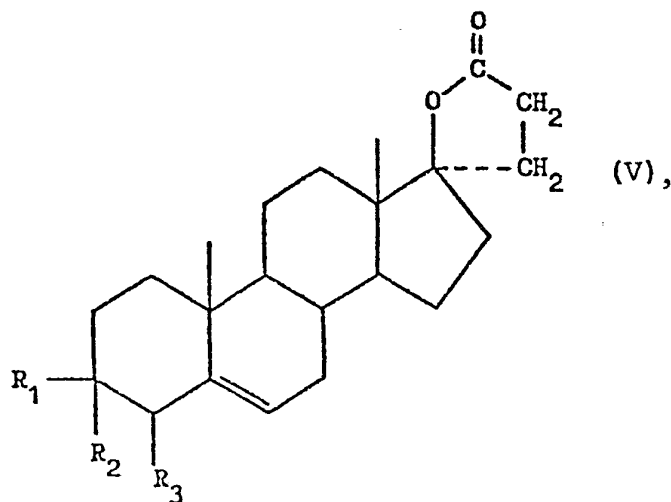
R<sub>1</sub> einen Rest der Formel -OR'<sub>4</sub> bedeutet, wobei R'<sub>4</sub> einen Alkyl- oder Alkoxyalkylrest darstellt, und

R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> zusammen eine weitere Bindung in der 3,4-Stellung darstellen, mit einer Organophosphorverbindung der Formel IV



worin R einen Rest der Formel -OR' darstellt, wobei R' einen Alkylrest bedeutet, oder R einen Rest der Formel -N(R'')<sub>2</sub> darstellt, wobei R'' einen Alkylrest bedeutet oder der Rest -N(R'')<sub>2</sub> einen 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen

Rest bedeutet, der noch ein weiteres Heteroatom im Ring enthalten kann, in einem organischen Medium bei Temperaturen von -90 bis +50°C in Gegenwart einer starken Base zum entsprechenden  $\gamma$ -Lacton der Formel V

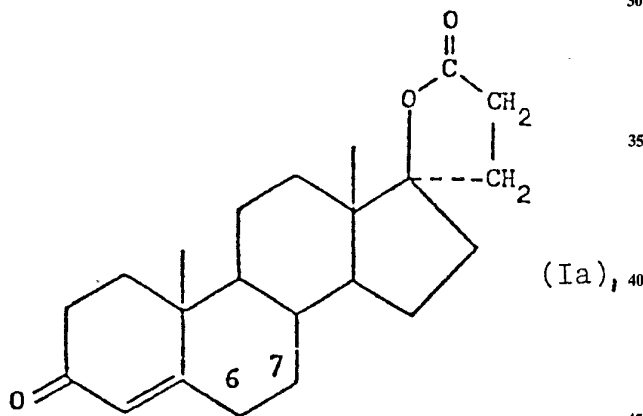


in der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die vorstehende Bedeutung haben, umsetzt und diese Verbindung zum 3-Oxo-pregn-4-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton der Formel Ia hydrolysiert.

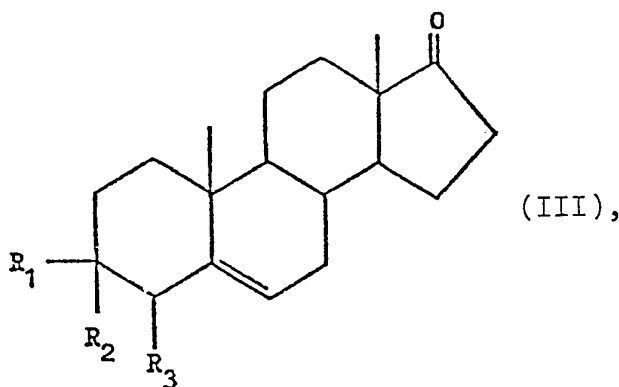
2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Verbindung der Formel III 3-Methoxy-, 3-Äthoxy-, 3-Propoxy- oder 3-Butoxy-androsta-3,5-dien-17-on einsetzt.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als Organophosphorverbindung der Formel IV Allylphosphat-bis-dimethylamid, Allylphosphat-bis-diäthylamid, Allyldimethylphosphat oder Allyldiäthylphosphat einsetzt und/oder als organisches Medium ein Lösungsmittel, ausgewählt aus einem Äther, insbesondere Tetrahydrofuran, Diäthyläther, 1,2-Dimethoxyäthan oder Dioxan, einem aromatischen Kohlenwasserstoff, insbesondere Benzol, Toluol, Xylol oder Naphthalin, einem aliphatischen Kohlenwasserstoff, insbesondere Pentan oder Hexan, einem tertiären Amin, insbesondere Triäthylamin, oder dem Cyclohexan, oder ein Gemisch aus mindestens zweier dieser Lösungsmittel verwendet, und/oder die Umsetzung bei Temperaturen von  $-70^{\circ}\text{C}$  bis  $0^{\circ}\text{C}$  durchführt und/oder als starke Base eine Alkyl- oder Aryllithiumverbindung, insbesondere n-Butyllithium, tert.-Butyllithium, Methylithium oder Phenyllithium verwendet.

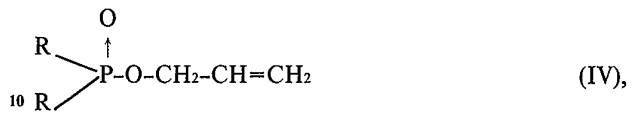
4. Verfahren zur Herstellung von 17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton der Formel Ia



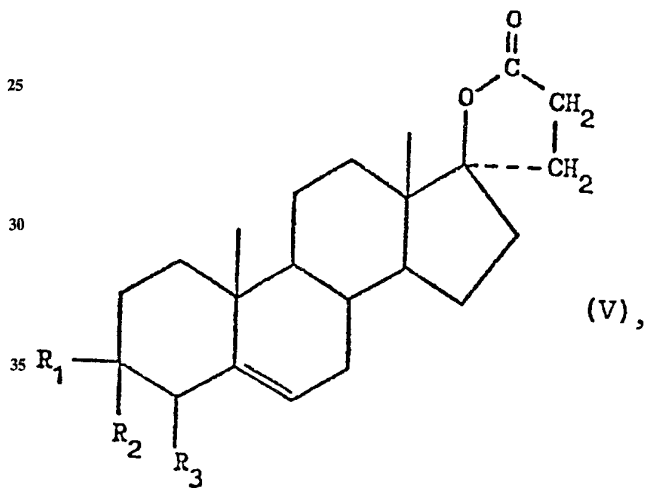
dadurch gekennzeichnet, dass man ein Androst-5-en-17-on der Formel III



worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> gleich oder verschieden sind und einen Rest der Formel  $-\text{OR}'_4$ , bedeuten, wobei R'<sub>4</sub>, einen Alkylrest darstellt, oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen einen C<sub>2-3</sub>-Alkyldioxyrest darstellen und R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom bedeutet, mit einer



worin R einen Rest der Formel  $-\text{OR}'$  darstellt, wobei R' einen Alkylrest bedeutet, oder R einen Rest der Formel  $-\text{N}(\text{R}'')_2$  darstellt, wobei R'' einen Alkylrest bedeutet, oder der Rest  $-\text{N}(\text{R}'')_2$  einen 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen Rest bedeutet, der noch ein weiteres Heteroatom im Ring enthalten kann, in einem organischen Medium bei Temperaturen von  $-90^{\circ}\text{C}$  bis  $+50^{\circ}\text{C}$  in Gegenwart einer starken Base zum entsprechenden  $\gamma$ -Lacton der Formel V

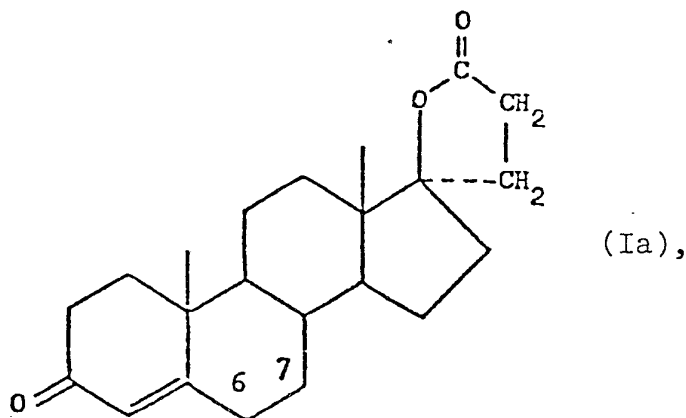


in der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die vorstehende Bedeutung haben, umsetzt und diese Verbindung zum 3-Oxo-pregn-4-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton der Formel Ia hydrolysiert.

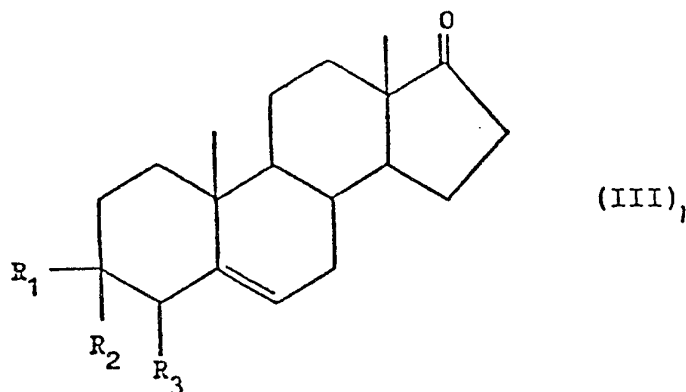
5. Verfahren nach Patentanspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als Verbindung der Formel III 3,3-Äthylen-dioxy-androst-5-en-17-on einsetzt.

6. Verfahren nach Patentanspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass man als Organophosphorverbindung der Formel IV Allylphosphat-bis-dimethylamid, Allylphosphat-bis-diäthylamid, Allyldimethylphosphat oder Allyldiäthylphosphat einsetzt und/oder als organisches Medium ein Lösungsmittel, ausgewählt aus einem Äther, insbesondere Tetrahydrofuran, Diäthyläther, 1,2-Dimethoxyäthan oder Dioxan, einem aromatischen Kohlenwasserstoff, insbesondere Benzol, Toluol, Xylol oder Naphthalin, einem aliphatischen Kohlenwasserstoff, insbesondere Pentan oder Hexan, einem tertiären Amin, insbesondere Triäthylamin, oder dem Cyclohexan, oder ein Gemisch aus mindestens zweier dieser Lösungsmittel verwendet, und/oder die Umsetzung bei Temperaturen von  $-70^{\circ}\text{C}$  bis  $0^{\circ}\text{C}$  durchführt und/oder als starke Base eine Alkyl- oder Aryllithiumverbindung, insbesondere n-Butyllithium, tert.-Butyllithium, Methylithium oder Phenyllithium verwendet.

7. Verfahren zur Herstellung von 17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton der Formel Ia



dadurch gekennzeichnet, dass man ein Androst-5-en-17-on der Formel III

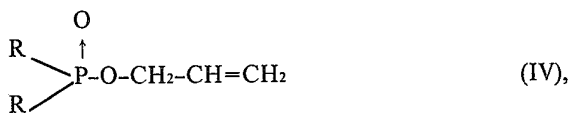


worin  $R_1$  einen Rest der Formel  $-OR_4$  darstellt, wobei  $R_4$  Alkyl- oder Alkoxyalkylrest oder einen Rest der Formel



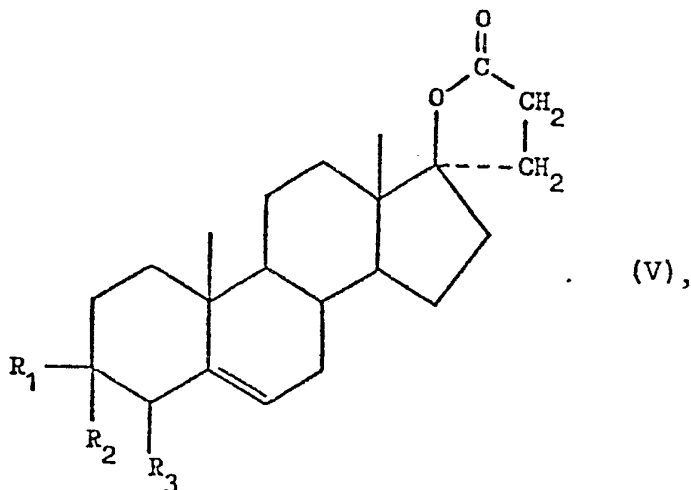
bedeutet, wobei  $R_5$  und  $R_6$  zusammen mit dem Kohlenstoffatom und dem Sauerstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen Rest bilden, und

$R_2$  und  $R_3$  jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten, mit einer Organophosphorverbindung der Formel IV



worin  $R$  einen Rest der Formel  $-OR'$  darstellt, wobei  $R'$  einen Alkylrest bedeutet, oder  $R$  einen Rest der Formel  $-N(R'')$  darstellt, wobei  $R''$  einen Alkylrest bedeutet oder der Rest  $-N(R'')$  einen 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen

Rest bedeutet, der noch ein weiteres Heteroatom im Ring enthalten kann, in einem organischen Medium bei Temperaturen von  $-90^\circ\text{C}$  bis  $+50^\circ\text{C}$  in Gegenwart einer starken Base zum entsprechenden  $\gamma$ -Lacton der Formel V

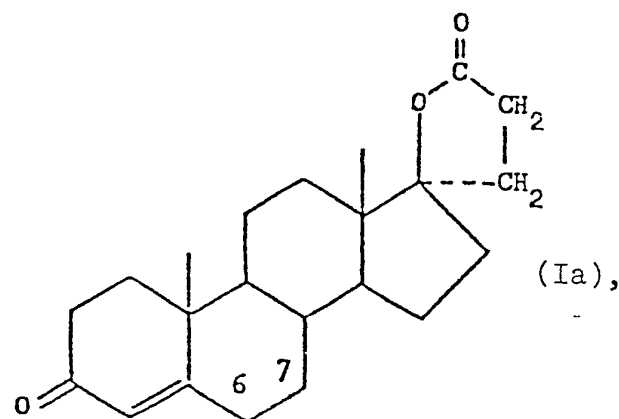


in der  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die vorstehende Bedeutung haben, umgesetzt und diese Verbindung hydrolysiert und zum 3-Oxo-pregn-4-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton der Formel Ia oxidiert.

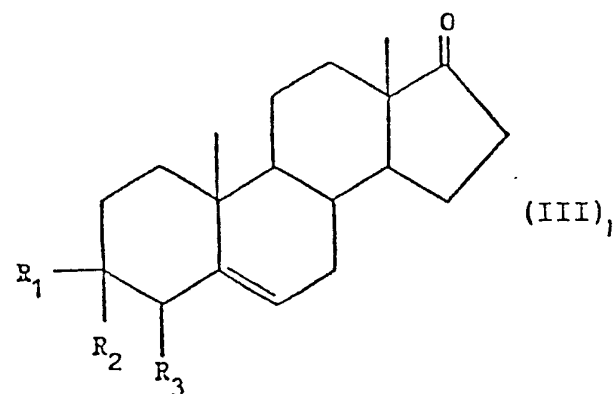
8. Verfahren nach Patentanspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass man als Verbindung der Formel III  $\beta$ -(2'-Tetrahydro-pyranlyoxy)-androst-5-en-17-on einsetzt.

9. Verfahren nach Patentanspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass man als Organophosphorverbindung der Formel IV Allylphosphat-bis-dimethylamid, Allylphosphat-bis-diäthylamid, Allyldimethylphosphat oder Allyldiäthylphosphat einsetzt und/oder als organisches Medium ein Lösungsmittel, ausgewählt aus einem Äther, insbesondere Tetrahydrofuran, Diäthyläther, 1,2-Dimethoxyäthan oder Dioxan, einem aromatischen Kohlenwasserstoff, insbesondere Benzol, Toluol, Xylol oder Naphthalin, einem aliphatischen Kohlenwasserstoff, insbesondere Pentan oder Hexan, einem tertiären Amin, insbesondere Triäthylamin, oder dem Cyclohexan, oder ein Gemisch aus mindestens zweier dieser Lösungsmittel verwendet, und/oder die Umsetzung bei Temperaturen von  $-70^\circ\text{C}$  bis  $0^\circ\text{C}$  durchführt und/oder als starke Base eine Alkyl- oder Aryllithiumverbindung, insbesondere n-Butyllithium, tert.-Butyllithium, Methylithium oder Phenyllithium verwendet.

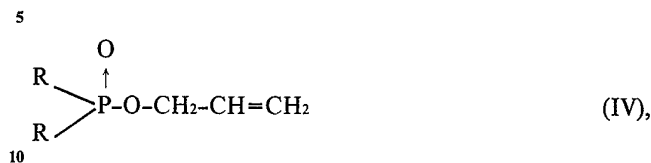
10. Verfahren zur Herstellung von 17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton der Formel Ia



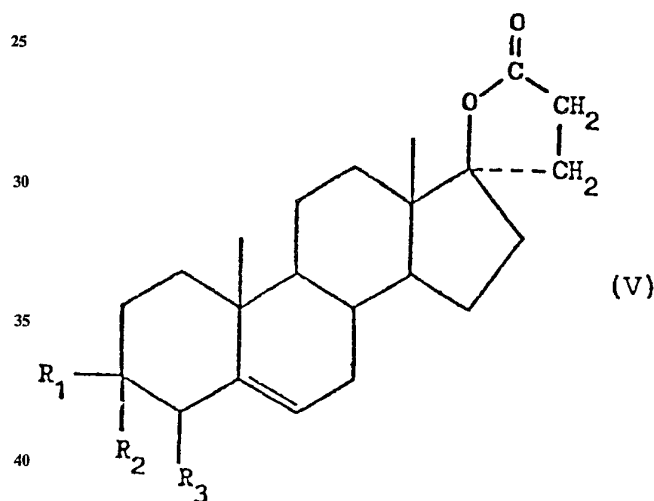
dadurch gekennzeichnet, dass man ein Androst-5-en-17-on der Formel III



worin  $R_1$  einen Rest der Formel  $-\text{OR}_4$  darstellt, wobei  $R_4$  ein Wasserstoffatom bedeutet, und  $R_2$  und  $R_3$  jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten, mit einer Organophosphorverbindung der Formel IV



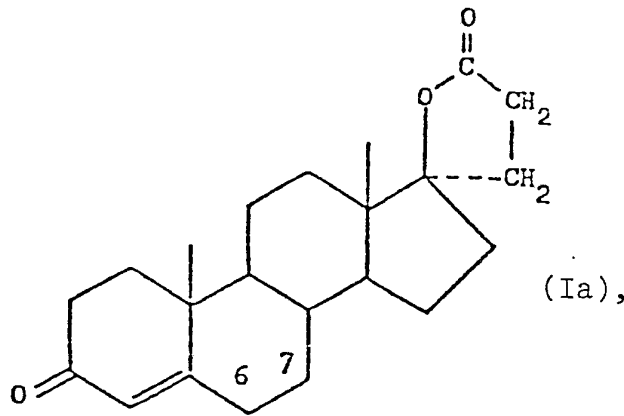
worin R einen Rest der Formel  $-\text{OR}'$  darstellt, wobei  $R'$  einen Alkylrest bedeutet, oder R einen Rest der Formel  $-\text{N}(\text{R}'')$  darstellt, wobei  $R''$  einen Alkylrest bedeutet oder der Rest  $-\text{N}(\text{R}'')$  einen 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen Rest bedeutet, der noch ein weiteres Heteroatom im Ring enthalten kann, in einem organischen Medium bei Temperaturen von  $-90^\circ\text{C}$  bis  $+50^\circ\text{C}$  in Gegenwart einer starken Base zum entsprechenden  $\gamma$ -Lacton der Formel V



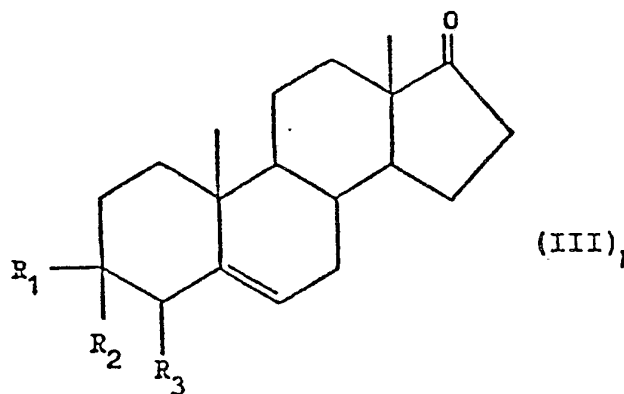
in der  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die vorstehende Bedeutung haben, umgesetzt und diese Verbindung zum 3-Oxo-pregn-4-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton der Formel Ia oxidiert.

11. Verfahren nach Patentanspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man als Organophosphorverbindung der Formel IV Allylphosphat-bis-dimethylamid, Allylphosphat-bis-diäthylamid, Allyldimethylphosphat oder Allyldiäthylphosphat einsetzt und/oder als organisches Medium ein Lösungsmittel, ausgewählt aus einem Äther, insbesondere Tetrahydrofuran, Diäthyläther, 1,2-Dimethoxyäthan oder Dioxan, einem aromatischen Kohlenwasserstoff, insbesondere Benzol, Toluol, Xylol oder Naphthalin, einem aliphatischen Kohlenwasserstoff, insbesondere Pentan oder Hexan, einem tertiären Amin, insbesondere Triäthylamin, oder dem Cyclohexan, oder ein Gemisch aus mindestens zweier dieser Lösungsmittel verwendet, und/oder die Umsetzung bei Temperaturen von  $-70^\circ\text{C}$  bis  $0^\circ\text{C}$  durchführt und/oder als starke Base eine Alkyl- oder Aryllithiumverbindung, insbesondere n-Butyllithium, tert.-Butyllithium, Methylithium oder Phenyllithium, verwendet.

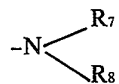
12. Verfahren zur Herstellung von 17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton der Formel Ia



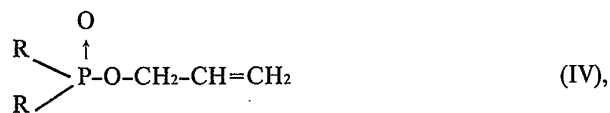
dadurch gekennzeichnet, dass man ein Androst 3,5-dien-17-on der Formel III



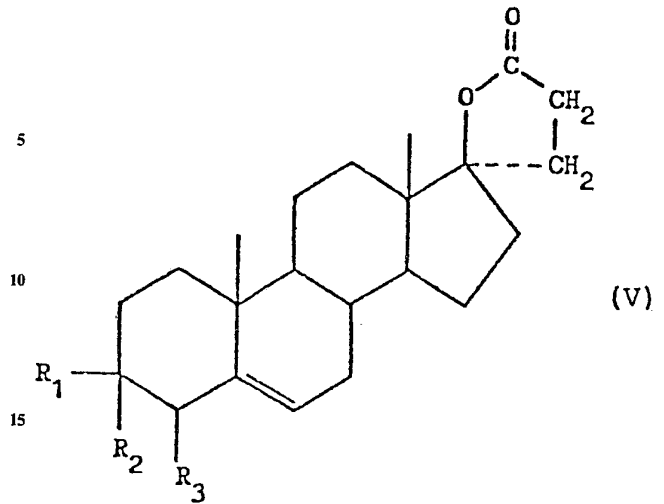
worin R<sub>1</sub> einen Rest der Formel



darstellt, wobei R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub>, die gleich oder verschieden sind, einen Alkylrest darstellen oder R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen Rest bilden, der noch ein weiteres Heteroatom im Ring enthalten kann, und R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> zusammen eine weitere Bindung in der 3,4-Stellung darstellen, mit einer Organophosphorverbindung der Formel IV



worin R einen Rest der Formel -OR' darstellt, wobei R' einen Alkylrest bedeutet, oder R einen Rest der Formel -N(R'')<sub>2</sub> darstellt, wobei R'' einen Alkylrest bedeutet oder der Rest -N(R'')<sub>2</sub> einen 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen Rest bedeutet, der noch ein weiteres Heteroatom im Ring enthalten kann, in einem organischen Medium bei Temperaturen von -90°C bis +50°C in Gegenwart einer starken Base zum entsprechenden γ-Lacton der Formel V



20 in der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die vorstehende Bedeutung haben, umsetzt und diese Verbindung zum 3-Oxo-pregn-4-en-21-carbonsäure-γ-lacton der Formel Ia hydrolysiert.

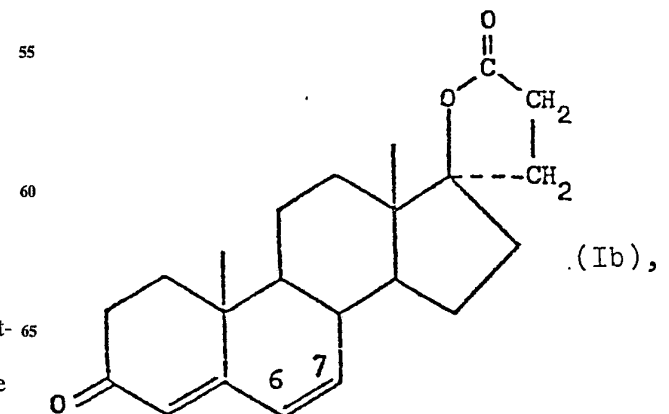
13. Verfahren nach Patentanspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrolyse durch Erhitzen in einem Gemisch von Essigsäure und Natriumacetat oder in 96prozentigem Äthanol durchführt.

14. Verfahren nach Patentanspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass man als Verbindung der Formel III 3-(1'-Pyrrolidiny)-androsta-3,5-dien-17-on oder 3-(N-Morpholinyl)-androsta-3,5-dien-17-on einsetzt.

15. Verfahren nach einem der Patentansprüche 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass man als Organophosphorverbindung der Formel IV Allylphosphat-bis-dimethylamid, Allylphosphat-bis-diäthylamid, Allyldimethylphosphat oder Allyldiäthylphosphat einsetzt und/oder als organisches Medium ein Lösungsmittel, ausgewählt aus einem Äther, insbesondere Tetrahydrofuran, Diäthyläther, 1,2-Dimethoxyäthan oder Dioxan, einem aromatischen Kohlenwasserstoff, insbesondere Benzol, Toluol, Xylol oder Naphthalin, einem aliphatischen Kohlenwasserstoff, insbesondere Pentan oder Hexan, einem tertiären Amin, insbesondere Triäthylamin, oder dem Cyclohexan, oder ein Gemisch aus mindestens zweier dieser Lösungsmittel verwendet, und/oder die Umsetzung bei Temperaturen von -70°C bis 0°C durchführt und/oder als starke Base eine Alkyl- oder Acyllithiumverbindung, insbesondere n-Butyllithium, tert.-Butyllithium, Methylolithium oder Phenyllithium, verwendet.

16. Verfahren zur Herstellung von 17β-Hydroxy-3-oxo-17α-pregn-4,6-dien-21-carbonsäure-γ-lacton der Formel Ib

50

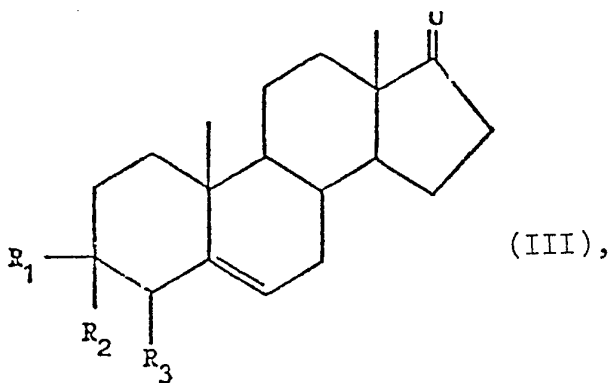


55

60

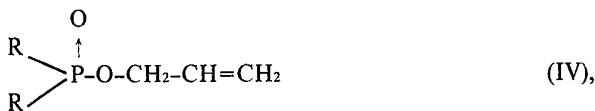
65

dadurch gekennzeichnet, dass man ein Androst-3,5-dien-17-on der Formel III

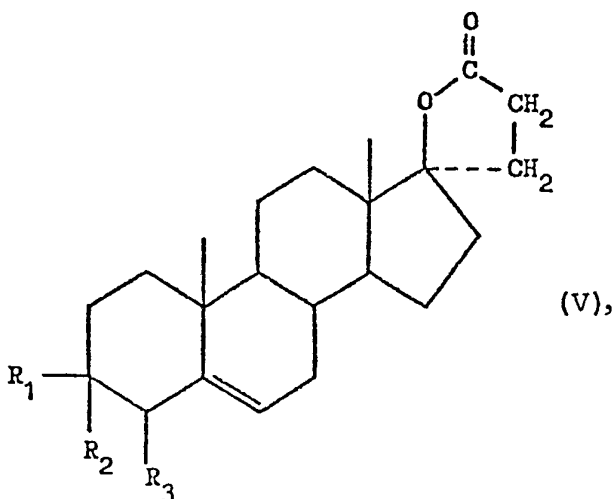


worin

R<sub>1</sub> einen Rest der Formel -OR'<sup>4</sup>, bedeutet, wobei R'<sup>4</sup>, einen Alkylrest darstellt, und R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> zusammen eine weitere Bindung in der 3,4-Stellung darstellen, mit einer Organophosphorverbindung der Formel IV



worin R einen Rest der Formel -OR' darstellt, wobei R' einen Alkylrest bedeutet, oder R einen Rest der Formel -N(R'')<sub>2</sub> darstellt, wobei R'' einen Alkylrest bedeutet oder der Rest -N(R'')<sub>2</sub> einen 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen Rest bedeutet, der noch ein weiteres Heteroatom im Ring enthalten kann, in einem organischen Medium bei Temperaturen von -90°C bis +50°C in Gegenwart einer starken Base zum entsprechenden γ-Lacton der Formel V



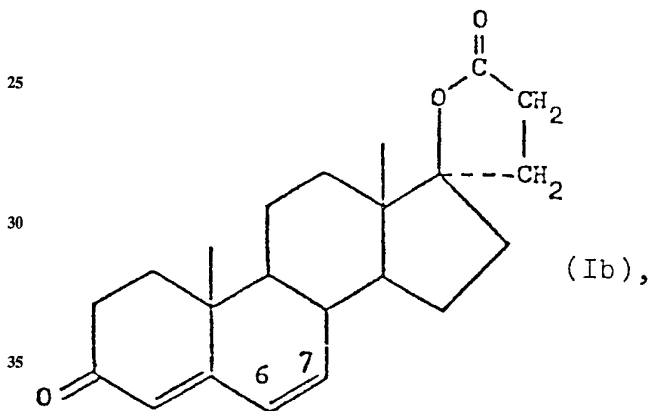
in der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die vorstehende Bedeutung haben, umsetzt und diese Verbindung hydrolysiert und unter Einführung einer Doppelbindung in der 6,7-Stellung zum 3-Oxo-pregna-4,6-dien-21-carbonsäure-γ-lacton der Formel Ib dehydriert.

17. Verfahren nach Patentanspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrolyse und die Einführung einer Doppelbindung bei Raumtemperatur mit 2,3-Dichlor-5,6-

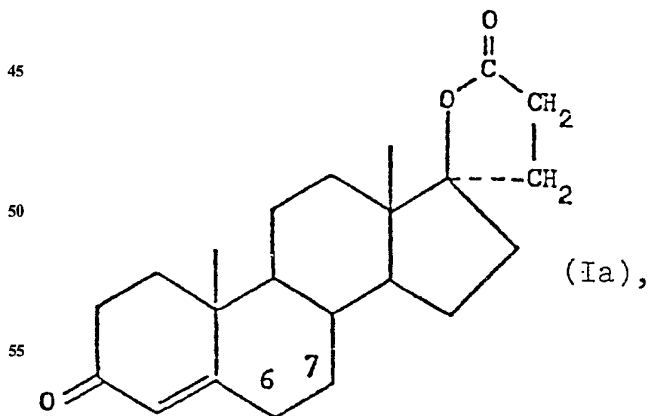
dicyanbenzochinon oder mit Chloranil durchführt.

18. Verfahren nach Patentanspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass man als Organophosphorverbindung der Formel IV Allylphosphat-bis-dimethylamid, Allylphosphat-bis-diäthylamid, Allyldimethylphosphat oder Allyldiäthylphosphat einsetzt und/oder als organisches Medium ein Lösungsmittel, ausgewählt aus einem Äther, insbesondere Tetrahydrofuran, Diäthyläther, 1,2-Dimethoxyäthan oder Dioxan, einen aromatischen Kohlenwasserstoff, insbesondere Benzol, Toluol, Xylol oder Naphthalin, einem aliphatischen Kohlenwasserstoff, insbesondere Pentan oder Hexan, einem tertiären Amin, insbesondere Triäthylamin, oder dem Cyclohexan, oder ein Gemisch aus mindestens zweier dieser Lösungsmittel verwendet, und/oder die Umsetzung bei Temperaturen von -70°C bis 0°C durchführt und/oder als starke Base eine Alkyl- oder Acyllithiumverbindung, insbesondere n-Butyllithium, tert.-Butyllithium, Methyllithium oder Phenyllithium, verwendet.

19. Verfahren zur Herstellung von 17β-Hydroxy-3-oxo-17α-pregna-4,6-dien-21-carbonsäure-γ-lacton der Formel Ib



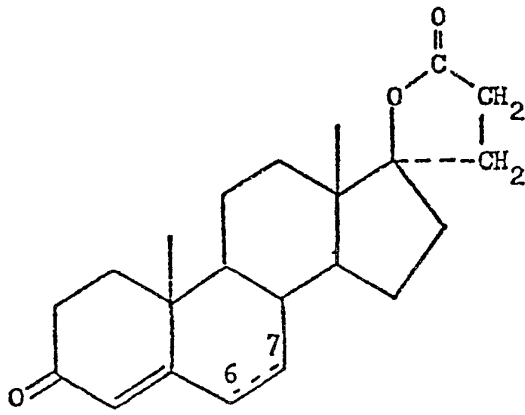
dadurch gekennzeichnet, dass man das nach einem der Patentansprüche 1 bis 6 hergestellte 17β-Hydroxy-3-oxo-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure-γ-lacton der Formel Ia



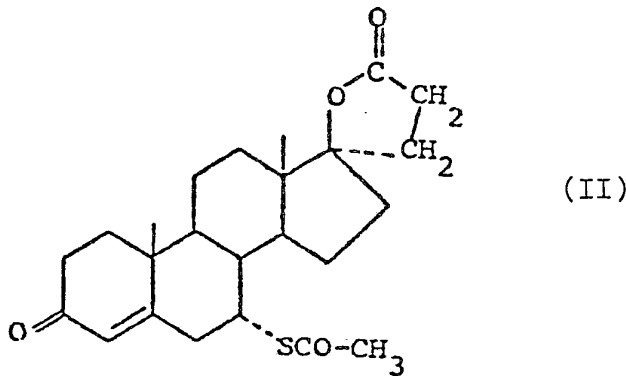
mit Chloranil in einem organischen Lösungsmittel erhitzt.

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen haben die Formel I



Die gestrichelte Linie in der 6,7-Stellung stellt eine gegebenenfalls vorhandene Doppelbindung dar. Die Verbindungen der Formeln Ia und Ib werden von den Verbindungen der Formel I umfasst. Das  $\Delta^6$ -Derivat der Verbindungen der Formel I lässt sich in an sich bekannter Weise mit Thioessigsäure beispielsweise nach dem in der GB-PS 889 310 beschriebenen Verfahren in das Spironolacton der Formel II



überführen. Diese Verbindung ist ein wertvoller Arzneistoff mit diuretischen und blutdrucksenkenden Eigenschaften.

Das bekannte Verfahren zur Herstellung von Steroid- $\gamma$ -lactonen, beispielsweise der Verbindungen der Formel I, geht von leicht zugänglichen Verbindungen aus, beispielsweise von Dehydroepiandrosteron (DHA) oder Androst-4-en-3,17-dion (AD). Dieses Verfahren ist kompliziert, da zur Ausbildung des  $\gamma$ -Lactonrings mehrere Reaktionsstufen erforderlich sind; vgl. z.B. US-PS 2 705 712. In dieser Patentschrift ist ein Verfahren beschrieben, bei dem beispielsweise DHA mit einem Metallderivat von Acetylen zum entsprechenden  $17\alpha$ -Hydroxy- $17\beta$ -äthynyl-Derivat umgesetzt wird. Diese Verbindung wird mit einer Grignard-Verbindung in das entsprechende Grignard-Derivat überführt, das sodann mit Kohlendioxid behandelt und in die entsprechende  $17\alpha$ -Hydroxy- $17\beta$ -(3-propionsäure)-Verbindung überführt wird. Nach katalytischer Hydrierung und dem Ansäuern wird das  $17\alpha$ -Hydroxy- $17\beta$ -(3-propionsäure)- $\gamma$ -lacton erhalten, das seinerseits katalytisch zum  $17\alpha$ -Hydroxy- $17\beta$ -(3-propionsäure)- $\gamma$ -lacton hydriert wird. In dieser Verbindung muss die Hydroxygruppe in der 3-Stellung noch oxidiert werden, um die 3-Oxo- $\Delta^4$ - und schließlich die 3-Oxo- $\Delta^{4,6}$ -dien-Verbindung zu erhalten. Es sind somit mehrere Reaktionsstufen zum Aufbau des  $\gamma$ -Lactonringes erforderlich.

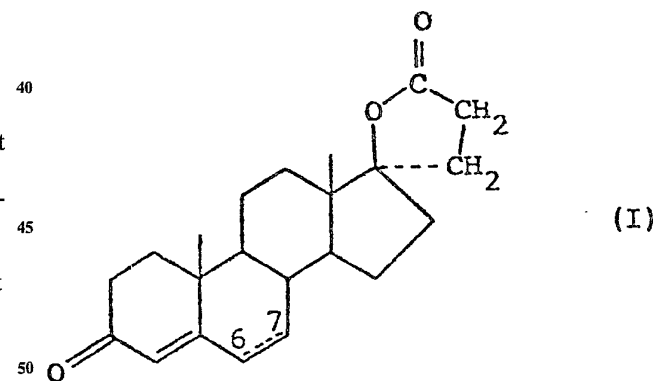
Bei einem weiteren, in den DE-OSen 2 404 946 und 2 404 947 beschriebenen Verfahren wird 3-Hydroxy- $17\alpha$ -androsta-3,5-dien mit geschützter Hydroxylgruppe in der 3-Stellung in das 2', 3' $\alpha$ -Oxiran-2'-spiro- $17\alpha$ -androst-4-en-3-on-Derivat überführt, das mit einem Malonsäuredialkylester in Gegenwart einer Base zum  $17\alpha$ -Hydroxy- $17\beta$ -(alkoxycar-

bonylpropansäure)- $\gamma$ -lacton umgesetzt wird. Nach Decarboxylierung wird der gewünschte  $\gamma$ -Lactonring erhalten. Auch dieses Verfahren erfordert mehrere Reaktionsstufen zum Aufbau des  $\gamma$ -Lactonringes.

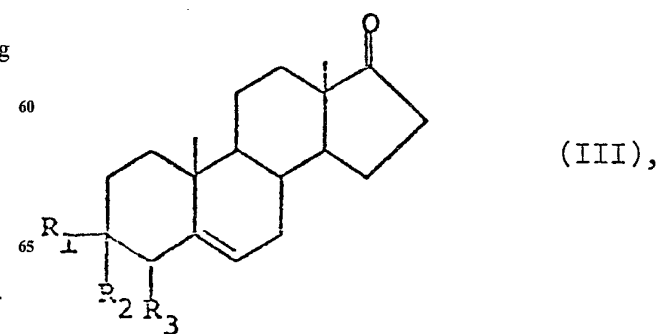
5 Ein weiteres Beispiel eines Verfahrens zur Herstellung von Spironolacton ist in der US-PS 4 057 542 beschrieben. Nach diesem Verfahren wird die Hydroxylgruppe in der 3-Stellung eines  $17\beta$ -Hydroxy- $17\alpha$ -äthynyl-Derivats (vgl. die vorstehend zitierte US-PS 2 705 712) geschützt und die erhaltene Verbindung mit einem niederen Alkylvinyläther zur  $17\beta$ -(1-nieder-Alkoxy-1-äthoxy)- $17\alpha$ -äthynyl-Verbindung umgesetzt. Diese Verbindung wird mit einem Alkylolithium oder einer Grignard-Verbindung und Kohlendioxid zur  $17\beta$ -(1-nieder-Alkoxy-1-äthoxy)- $17\alpha$ -(3-propionsäure) umgesetzt, die in die  $17\beta$ -Hydroxy- $17\alpha$ -(3-propionsäure) überführt wird. Nach katalytischer Hydrierung und dem Ansäuern wird das  $17\beta$ -Hydroxy- $17\alpha$ -(3-propionsäure)- $\gamma$ -lacton erhalten. Auch hier sind mehrere Reaktionsstufen zum Aufbau des  $\gamma$ -Lactonringes erforderlich. Die vorstehend zitierten Druck-

25 Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde ein Verfahren zur Herstellung von  $17\beta$ -Hydroxy-3-oxo- $17\alpha$ -pregn-4-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton und  $17\beta$ -Hydroxy-3-oxo- $17\alpha$ -pregna-4,6-dien-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton in einem einzigen Reaktionsschritt und in guter Ausbeute aus bestimmten Androsteno-

30 nonen, nämlich leicht zugänglichen Derivaten von DHA oder AD oder sogar aus DHA selbst zu entwickeln. Diese Aufgabe wird durch die Erfindung gelöst.  
Das Verfahren zur Herstellung von  $17\beta$ -Hydroxy-3-oxo- $17\alpha$ -pregn-4-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton und  $17\beta$ -Hydroxy-3-oxo- $17\alpha$ -pregna-4,6-dien-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton der Formel I



in der die gestrichelte Linie in der 6,7-Stellung eine gegebenenfalls vorhandene Doppelbindung anzeigt, wird durchgeführt indem man eine Verbindung der Formel III





in der entweder

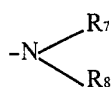
(a)  $R_1$  einen Rest der Formel  $-OR_4$  darstellt, wobei  $R_4$  ein Wasserstoffatom, einen Alkyl- oder Alkoxyalkylrest oder einen Rest der Formel



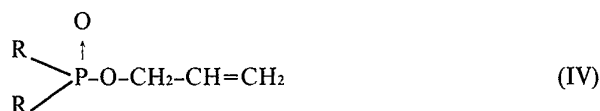
bedeutet, wobei  $R_5$  und  $R_6$  zusammen mit dem Kohlenstoffatom und dem Sauerstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen Rest bilden, und  $R_2$  und  $R_3$  jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten, oder

(b)  $R_1$  und  $R_2$  gleich oder verschieden sind und einen Rest der Formel  $-OR_4'$  bedeuten, wobei  $R_4'$  einen Alkylrest darstellt, oder  $R_1$  und  $R_2$  zusammen einen  $C_{2-3}$ -Äthylendioxyrest darstellen, und  $R_3$  ein Wasserstoffatom bedeutet, oder

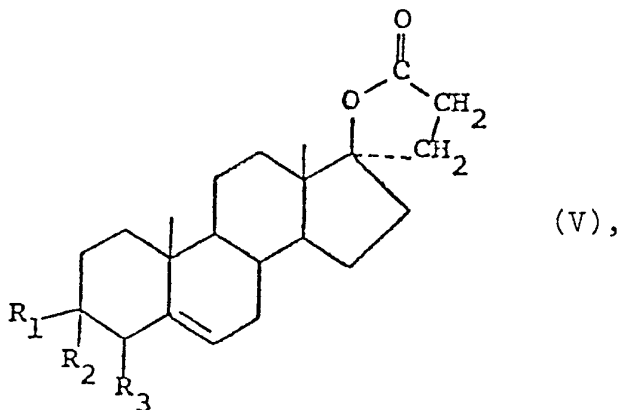
(c)  $R_1$  einen Rest der Formel  $-OR_4'$  oder einen Rest der Formel



darstellt, wobei  $R_4'$  einen Alkyl- oder Alkoxyalkylrest und  $R_7$  und  $R_8$ , die gleich oder verschieden sind, einen Alkylrest darstellen oder  $R_7$  und  $R_8$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen Rest bilden, der noch ein weiteres Heteroatom im Ring enthalten kann, und  $R_2$  und  $R_3$  zusammen eine weitere Bindung in der 3,4-Stellung darstellen, mit einer Organophosphorverbindung der Formel IV



in der  $R$  einen Rest der Formel  $-OR'$  darstellt, wobei  $R'$  einen Alkylrest bedeutet, oder  $R$  einen Rest der Formel  $-N(R'')$  darstellt, wobei  $R''$  einen Alkylrest bedeutet oder der Rest  $-N(R'')$  einen 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen Rest bedeutet, der noch ein weiteres Heteroatom im Ring enthalten kann, in einem organischen Medium bei Temperaturen von  $-90$  bis  $+50^\circ C$  in Gegenwart einer starken Base zum entsprechenden  $\gamma$ -Lacton der Formel V



in der  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die vorstehende Bedeutung haben, umgesetzt und diese Verbindung in das 3-Oxo-pregn-4-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton oder 3-Oxo-pregna-4,6-dien-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton der Formel I überführt.

Die einzelnen Verfahren sind in den Patentansprüchen 1,

4, 7, 10, 12, 16 und 19 angegeben. Bevorzugte Ausführungsformen dieser Verfahren sind in den Patentansprüchen 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 13, 14, 15, 17 und 18 beschrieben.

Der Ausdruck Alkylrest bedeutet einen unverzweigten oder verzweigten Rest mit vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Spezielle Beispiele für Alkylreste sind die Methyl-, Äthyl-, Propyl- und Butylgruppe.

Besonders geeignete Ausgangssteroid der Formel III sind das 3-Methoxy-, 3-Äthoxy-, 3-Propoxy- und 3-Butoxy-androsta-3,5-dien-17-on,  $3\beta$ -(2'-Tetrahydropyran-2-yl)androst-5-en-17-on, 3,3-Äthylendioxy-androst-5-en-17-on, 3-(1'-Pyrrolidinyl)-androsta-3,5-dien-17-on und 3-(N-Morpholinyl)-androsta-3,5-dien-17-on.

Besonders geeignete Organophosphorverbindungen der Formel IV sind Allylphosphat-bis-dimethylamid, Allylphosphat-bis-diäthylamid, Allyldimethylphosphat und Allyldiäthylphosphat.

Die Umsetzung zwischen dem Androst-5-en-17-on oder dem Androst-3,5-dien-17-on der Formel III und der Organophosphorverbindung der Formel IV wird in einem organischen Medium als Lösungsmittel durchgeführt. Beispiele für geeignete Lösungsmittel sind Äther, wie Tetrahydrofuran, Diäthyläther, 1,2-Dimethoxyäthan und Dioxan, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol und Naphthalin, aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Pentan und Hexan, tertiäre Amine, wie Triäthylamin, sowie Cyclohexan. Ferner können Gemische aus diesen Lösungsmitteln verwendet werden.

Die Umsetzung wird vorzugsweise bei Temperaturen von  $-70$  bis  $0^\circ C$  durchgeführt.

Beispiele für geeignete starke Basen sind Alkylolithiumverbindungen sowie Aryllithiumverbindungen. Spezielle Beispiele sind n-Butyllithium, tert.-Butyllithium, Methylolithium und Phenyllithium. Besonders bevorzugt ist n-Butyllithium.

Die im erfindungsgemässen Verfahren eingesetzte Organophosphorverbindung der Formel IV wird mittels der starken Base im Reaktionsmedium aktiviert. Die aktivierte Form setzt sich ihrerseits in situ mit dem Androst-5-en-17-on oder dem Androst-3,5-dien-17-on der Formel III um. Die Aktivierung der Organophosphorverbindungen mittels starker Basen ist von G. Sturtz, C.R. Acad. Sc. Paris, Bd. 277 (1973), S. 395, beschrieben. Dort ist auch die Bildung von  $\gamma$ -Lactonen aus der Phosphorverbindung und einem Aldehyd beschrieben. Später ist dieses Verfahren für andere Aldehyde und Ketone von G. Sturtz u. Mitarb., Tetrahedron Letters, Bd. 1 (1976), S. 47-50, beschrieben worden.

Die hergestellten  $\gamma$ -Lactone der Formel V werden in an sich bekannter Weise nach den in den Patentansprüchen angegebenen Verfahren in die entsprechenden 3-Keto- $\Delta^4$ - und 3-Keto- $\Delta^{4,6}$ -Derivate der Formel I überführt.

Die  $\gamma$ -Lactone der Formel V, in der  $R_1$  einen Rest der Formel  $-OR_4$  darstellt, wobei  $R_4'$  die vorstehende Bedeutung hat und  $R_2$  und  $R_3$  zusammen eine weitere Bindung in der 3,4-Stellung bedeuten oder in der  $R_1$  und  $R_2$  gleich oder verschieden sind und jeweils einen Rest der Formel  $-OR_4'$  bedeuten, wobei  $R_4'$  die vorstehende Bedeutung hat, oder  $R_1$  und  $R_2$  zusammen eine Äthylendioxygruppe darstellen und  $R_3$  ein Wasserstoffatom bedeutet, werden durch Hydrolyse in das 3-Keto- $\Delta^4$ -Derivat der Formel I überführt.

Das erhaltene 3-Keto- $\Delta^4$ -Derivat kann durch Erhitzen mit Chloranil in einem organischen Lösungsmittel, wie tert.-Butanol oder Xylol, in das entsprechende 3-Keto- $\Delta^{4,6}$ -Derivat überführt werden.

Gemäss einer anderen Ausführungsform werden die  $\gamma$ -Lactone der Formel V, in der  $R_1$  einen Rest der Formel  $-OR_4'$  darstellt, wobei  $R_4'$  die vorstehende Bedeutung hat, und  $R_2$  und  $R_3$  zusammen eine weitere Doppelbindung in der 3,4-Stellung bedeuten, unmittelbar in das 3-Keto- $\Delta^{4,6}$ -Derivat

der Formel I überführt werden. Bei dieser Umsetzung wird die Hydrolyse und die Einführung einer Doppelbindung in 6,7-Stellung in einer einzigen Reaktionsstufe durchgeführt. Die Umsetzung erfolgt bevorzugt in an sich bekannter Weise durch Umsetzung eines  $\gamma$ -Lactons der Formel V bei Raumtemperatur mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyanbenzochinon (DDQ) oder mit Chloranil beispielsweise in einem Gemisch von Aceton und Wasser im Volumenverhältnis 95:5.

Da die vorstehend genannten  $\gamma$ -Lactone mittels DDQ oder Chloranil unmittelbar in das 3-Keto- $\Delta^{4,6}$ -Derivat der Formel I überführt werden können, sind die entsprechenden 3-Enoläther von AD, d.h. die Verbindungen der Formel III, in der  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die im vorhergehenden Absatz angegebene Bedeutung haben, besonders bevorzugte Ausgangssteroidoide im erfindungsgemässen Verfahren.

Bei Verwendung anderer Ausgangssteroidoide erfordert die Umwandlung der erhaltenen  $\gamma$ -Lactone der Formel V in das 3-Keto- $\Delta^{4,6}$ -Derivat der Formel I immer mindestens eine weitere Reaktionsstufe, nämlich eine Oxidation und/oder die Einführung einer Doppelbindung in der 6,7-Stellung, nach der eigentlichen Hydrolyse.

Bei der Hydrolyse eines  $\gamma$ -Lactons der Formel V, in der  $R_1$  -OR<sub>4</sub> und  $R_4$  einen Alkyl- oder einen Alkoxyalkylrest oder einen Rest der Formel

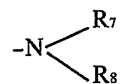


darstellt, wobei  $R_5$  und  $R_6$  die vorstehende Bedeutung haben und  $R_2$  und  $R_3$  jeweils ein Wasserstoffatom darstellen, auf die vorstehend beschriebene Weise erhält man das entsprechende  $\gamma$ -Lacton der allgemeinen Formel V, in der  $R_1$  eine Hydroxylgruppe darstellt, nämlich das 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Dihydroxy-17 $\alpha$ -pregn-5-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton.

Die gleiche Verbindung wird unmittelbar erhalten, wenn das erfindungsgemässe Verfahren mit einem Androst-5-en-17-on der allgemeinen Formel III durchgeführt wird, in der  $R_1$  eine Hydroxylgruppe und  $R_2$  und  $R_3$  Wasserstoffatome bedeuten, d.h. mit Dehydroepiandrosteron (DHA).

Das erhaltene 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Dihydroxy-17 $\alpha$ -pregn-5-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton wird durch Oxidation, z.B. durch Oppenauer-Oxidation in das entsprechende 3-Keto- $\Delta^4$ -Derivat der Formel I überführt. Bei dieser bevorzugten Umsetzung erfolgt ein durch Aluminium katalysierter Wasserstoffaustausch (beispielsweise mittels Aluminiumtriisopropylat) zwischen der Alkohol-Funktion und einer Carbonylverbindung, wie Cyclohexanon oder N-Methylpiperidinon, in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Toluol. Während der bevorzugten Umsetzung wird das Reaktionsgemisch erhitzt.

Die  $\gamma$ -Lactone der Formel V, in der  $R_1$  eine Gruppe der Formel



darstellt, wobei  $R_7$  und  $R_8$  die vorstehende Bedeutung haben, werden zum 3-Keto- $\Delta^4$ -Derivat der Formel I hydrolysiert, bevorzugt durch Erhitzen in einem Gemisch von Essigsäure und Natriumacetat oder in 96prozentigem Äthanol.

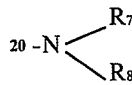
Die Ausgangssteroidoide der Formel III können in an sich bekannter Weise und in sehr guten Ausbeuten aus Androst-4-en-3,17-dion (AD) oder aus Dehydroepiandrosteron (DHA) hergestellt werden. AD lässt sich z.B. durch Abbau der Seitenkette verschiedener Sterine auf fermentativem Wege herstellen. DHA kann nach ähnlichen Verfahren erhalten werden, es wird jedoch hauptsächlich durch chemische

Umwandlung von Diosgenin, dem Inhaltsstoff der Wurzel von Dioscorea-Arten, gewonnen.

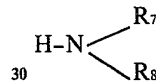
Die Ausgangssteroidoide der Formel III, in der  $R_1$  einen Rest der Formel -OR<sub>4</sub>' bedeutet, wobei  $R_4$ ' die vorstehende Bedeutung hat, und  $R_2$  und  $R_3$  zusammen eine weitere Bindung in der 3,4-Stellung darstellen, können beispielsweise aus AD durch säurekatalysierte Umsetzung mit Orthoameisensäureestern der Formel CH(OR<sub>4</sub>')<sub>3</sub> bei Raumtemperatur hergestellt werden.  $R_4$ ' hat die vorstehend angegebene Bedeutung.

Die Ausgangssteroidoide der Formel III, in der  $R_1$  einen Rest der Formel -OR<sub>4</sub> bedeutet, wobei  $R_4$  einen Alkylrest darstellt, und  $R_2$  und  $R_3$  jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten, können z.B. durch Umsetzung von DHA mit dem entsprechenden Alkylhalogenid in Gegenwart einer Base hergestellt werden.

Die Ausgangssteroidoide der Formel III, in der  $R_1$  einen Rest der Formel



darstellt, in der  $R_7$  und  $R_8$  die vorstehende Bedeutung haben, und  $R_2$  und  $R_3$  zusammen eine weitere Bindung in der 3,4-Stellung darstellen, können beispielsweise aus AD und dem entsprechenden Amin

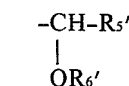


in Gegenwart oder Abwesenheit eines Katalysators und Abtrennung des Reaktionswassers durch azeotrope Destillation hergestellt werden.

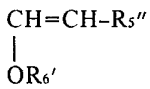
Das Ausgangssteroid der Formel III, in der  $R_1$  eine 1-Pyrrolidinygruppe und  $R_2$  und  $R_3$  zusammen eine weitere Bindung in der 3,4-Stellung bedeuten, lässt sich auch durch Umsetzung von Pyrrolidin mit AD in heissem Methanol und Abkühlen des Reaktionsgemisches herstellen.

Die Ausgangssteroidoide der Formel III, in der  $R_1$  und  $R_2$  jeweils einen Rest der Formel -OR<sub>4</sub>' darstellen, wobei  $R_4$ ' die vorstehend angegebene Bedeutung hat, oder  $R_1$  und  $R_2$  zusammen einen Alkylendioxyrest darstellen und  $R_3$  ein Wasserstoffatom bedeutet, können aus AD beispielsweise dadurch hergestellt werden, dass zunächst die Ketogruppe in der 17-Stellung beispielsweise durch Umwandlung von AD in das entsprechende 17-Cyanhydrin, geschützt wird. Sodann wird das erhaltene Cyanhydrin mit dem entsprechenden Alkohol, wie Äthanol oder Äthylenglykol, in Gegenwart eines sauren Katalysators, beispielsweise p-Toluolsulfonsäure, umgesetzt. Hierauf wird die Schutzgruppe in 17-Stellung durch Erhitzen der erhaltenen Verbindung in Gegenwart einer Base, wie Pyridin, abgespalten.

Die Ausgangssteroidoide der Formel III, in der  $R_1$  -OR<sub>4</sub> bedeutet und  $R_4$  einen Rest der Formel



darstellt, wobei  $R_5'$  und  $R_6'$  unabhängig voneinander je einen Alkylrest bedeuten, oder  $R_5'$  und  $R_6'$  zusammen eine Alkylengruppe bedeuten, Teil eines 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Restes ist, und  $R_2$  und  $R_3$  jeweils ein Wasserstoffatom darstellen, können durch Erhitzen von DHA in Gegenwart einer Säure als Katalysator mit einem Enoläther der Formel

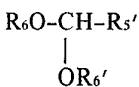


hergestellt werden.  $\text{R}_5''$  bedeutet ein Wasserstoffatom, d.h. wenn  $\text{R}_5'$  eine Methylgruppe ist, oder einen Alkylrest mit einem Kohlenstoffatom weniger als  $\text{R}_5''$  und  $\text{R}_6'$  hat die vorstehend angegebene Bedeutung, oder  $\text{R}_5''$  und  $\text{R}_6'$  bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen und dem Sauerstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest.

Die Ausgangssteroidoide der Formel III, in der  $\text{R}_1$  einen Rest der Formel



darstellt, wobei  $\text{R}_5'$  und  $\text{R}_6'$  die vorstehend angegebene Bedeutung haben, und  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten, können in ähnlicher Weise durch Umsetzung von DHA mit einem Acetal der Formel



hergestellt werden, in der  $\text{R}_5'$  und  $\text{R}_6'$  die vorstehend angegebene Bedeutung haben.

Die im erfindungsgemässen Verfahren eingesetzten Organophosphorverbindungen der Formel IV können in an sich bekannter Weise beispielsweise durch Umsetzung der entsprechenden Phosphorchloride der Formel VI



in der R die vorstehende Bedeutung hat, mit Allylalkohol in Gegenwart einer Base, wie Pyridin, oder mit einem Alkalimetall-Prop-2-en-1-olat, wie Natrium-Prop-2-en-1-olat, bei Temperaturen unterhalb  $50^\circ\text{C}$  hergestellt werden.

Die Phosphorchloride der Formel VI können z.B. durch Umsetzung eines Alkohols der Formel  $\text{R}'\text{OH}$ , in der  $\text{R}'$  die vorstehende Bedeutung hat, oder eines Amins der Formel  $\text{HN}(\text{R}'')_2$ , in der  $\text{R}''$  die vorstehende Bedeutung hat, mit Phosphoroxychlorid bei Temperaturen unterhalb  $0^\circ\text{C}$  oder durch Umsetzung einer Verbindung der Formel VII



in der  $\text{R}'$  die vorstehende Bedeutung hat, mit Tetrachlorkohlenstoff in Gegenwart einer Base, vorzugsweise Triäthylamin, hergestellt werden.

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

#### Beispiel 1

(a) Eine Lösung von 2,5 ml einer 1,3M Lösung von n-Butyllithium in Hexan (3,25 mMol) wird unter Rühren tropfenweise und in einem konstanten Strom trockenen Stickstoffs mit einer Lösung von 334 mg (1,7 mMol) Allyldiäthylphosphat in 2,5 ml Tetrahydrofuran bei einer Temperatur von  $-45$  bis  $-50^\circ\text{C}$  versetzt. Nach 1 Stunde wird eine Lösung von 155 mg (0,51 mMol) 3-Methoxy-androsta-3,5-

dien-17-on in 1 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Nach weiteren 40 Minuten wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt, das Kühlbad entfernt und die organische Phase mit Methylisobutylketon und etwas Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase mit Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird aus Heptan umkristallisiert. Es werden 150 mg (83% d.Th.) kristallines 3-Methoxy-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -pregna-3,5-dien-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton vom F. 226 bis  $232^\circ\text{C}$  (Zers.) erhalten.

IR-Absorptionsspektrum ( $\text{CHCl}_3$ ): 1765, 1655, 1630, 1170  $\text{cm}^{-1}$ .

(b) Eine Suspension von 6,34 g (17,8 mMol) 3-Methoxy-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -pregna-3,5-dien-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton in 150 ml eines Gemisches von 95 Volumteilen Aceton und 5 Volumteilen Wasser wird innerhalb 2 Minuten und unter Rühren mit einer Lösung von 4,45 g (19,6 mMol) 2,3-Dichlor-5,6-dicyanbenzochinon (DDQ) in 50 ml eines Gemisches von 95 Volumteilen Aceton und 5 Volumteilen Wasser versetzt. Nach 30minütigen Rühren wird das Reaktionsgemisch eingedampft. Der Rückstand wird mit Toluol versetzt. Geringe Mengen unlöslicher Substanzen werden abfiltriert. Die wässrige Phase wird abgetrennt und das Toluol unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Nach dem Waschen und Trocknen werden 2,76 g (46% d. Th.) weisses kristallines 17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregna-4,6-dien-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton vom F. 163,5 bis  $165^\circ\text{C}$  erhalten.

IR-Absorptionsspektrum ( $\text{CHCl}_3$ ): 1760, 1650, 1620, 1590, 1180, 1020  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Beispiel 2

Eine Suspension von 10 g 3-Methoxy-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -pregna-3,5-dien-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton in 100 ml eines Gemisches aus 95 Volumteilen Aceton und 5 Volumteilen Wasser sowie 7,0 g Chloranil wird 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Danach wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und das Aceton unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in 200 ml Toluol gelöst und die Lösung zweimal mit 50 ml einer 1N Natronlauge und dreimal mit 100 ml Wasser gewaschen. Hierauf wird die organische Phase unter vermindertem Druck abdestilliert. Es werden 10,4 g eines Rückstandes erhalten, der aus Äthylacetat umkristallisiert wird. Es werden 6,3 g (66% d.Th.) weisses kristallines 17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregna-4,6-dien-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton vom F. 163 bis  $164^\circ\text{C}$  erhalten.

Nach dem Aufarbeiten der Mutterlauge werden weitere 1,5 g (16% d. Th.) der gleichen Verbindung erhalten.

#### Beispiel 3

Ein Gemisch von 8 ml einer 1,3M Lösung von n-Butyllithium in Hexan (10,4 mMol) und 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden bei  $-50^\circ\text{C}$  in einem konstanten Strom wasserfreien Stickstoffs langsam mit einer Lösung von 1,0 g (5,2 mMol) Allylphosphat-bis-dimethylamid in 6 ml Tetrahydrofuran versetzt. Danach wird das Gemisch 90 Minuten gerührt, sodann auf  $-70^\circ\text{C}$  abgekühlt und mit einer Lösung von 1,3 g (4,1 mMol) 3-Äthoxyandrosta-3,5-dien-17-on in 8 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt. Dieses Gemisch wird weitere 90 Minuten bei  $-70^\circ\text{C}$  gerührt. Sodann wird ein Gemisch von 0,5 ml Wasser und 1 ml Tetrahydrofuran unter Abbruch der Kühlung zugegeben. Hierauf lässt man die Temperatur des Reaktionsgemisches auf  $20^\circ\text{C}$  ansteigen und gibt dann Methylisobutylketon und Wasser zu. Die organische Phase wird abgetrennt und zweimal mit Wasser gewaschen.

Die verbleibende wässrige Phase wird mit Methylisobutylketon gewaschen. Die organischen Phasen werden vereinigt und nach Zusatz von 1 Tropfen Pyridin eingedampft. Es werden 1,12 g eines weissen Feststoffs erhalten.

Dieses Produkt wird in einem Gemisch aus 95 Volumteilen Aceton und 5 Volumteilen Wasser gelöst und sodann mit DDQ umgesetzt. Nach dem Aufarbeiten und Chromatographieren an einer mit Kieselgel gefüllten Säule und dem Eluieren mit 2% Aceton enthaltendem Toluol und Eindampfen des Eluats werden 300 mg (22% d. Th.) 17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregna-4,6-dien-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton vom F. 146 bis 150°C erhalten.

IR-Absorptionsspektrum (CHCl<sub>3</sub>): 1765, 1660, 1621, 1588, 1172, 1020 cm<sup>-1</sup>.

#### Beispiel 4

3 ml Tetrahydrofuran werden bei -40°C in einem konstanten Strom wasserfreien Stickstoffs mit 4 ml einer 1,3M Lösung von n-Butyllithium in Hexan (5,2 mMol) versetzt. Nach dem Abkühlen auf -50°C wird unter Rühren eine Lösung von 0,67 g (3,5 mMol) Allylphosphat-bis-dimethylamid in 3,5 ml Tetrahydrofuran zugesetzt. Das Gemisch wird weitere 105 Minuten bei -45°C gerührt. Sodann wird bei -60°C eine Lösung von 314 mg (1 mMol) 3-Äthoxyandrost-3,5-dien-17-on in 4 ml Tetrahydrofuran eingetrofft. Das Gemisch wird weitere 105 Minuten gerührt. Nach Zusatz eines Gemisches von 0,5 ml Wasser und 1 ml Tetrahydrofuran wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in Toluol aufgenommen. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser gewaschen. Danach wird das Toluol unter vermindertem Druck abdestilliert. Es hinterbleibt ein Öl, das in 5 ml Aceton gelöst wird. Hierauf werden 50 mg p-Toluolsulfonsäure zugesetzt. Nach 5stündigem Rühren wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Nach Umkristallisation des Produkts aus Methanol werden 174 mg (51% d. Th.) weisses kristallines 17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton vom F. 148 bis 150°C erhalten.

IR-Absorptionsspektrum (CHCl<sub>3</sub>): 1765, 1660, 1610, 1171 cm<sup>-1</sup>.

#### Beispiel 5

Ein Gemisch von 10 ml einer 1,25M Lösung von Methyl-lithium in Diäthyläther, 3 ml Tetramethyläthylendiamin und 4 ml Tetrahydrofuran wird tropfenweise und unter Rühren bei -40°C und unter Stickstoff als Schutzgas mit einer Lösung von 1,61 g (6,5 mMol) Allylphosphat-bis-diäthylamid in 1 ml Tetrahydrofuran versetzt. Das Gemisch wird weitere 5 Minuten gerührt und sodann mit einer Lösung von 0,97 g (3,2 mMol) 3-Methoxyandrost-3,5-dien-17-on in 8 ml Tetrahydrofuran versetzt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit Methanol und Wasser hydrolysiert und in üblicher Weise aufgearbeitet und zur Reinigung der Säulenchromatographie unterworfen. Es werden 228 mg (20% d. Th.) 17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton erhalten.

#### Beispiel 6

Eine 0,8M Lösung von n-Butyllithium in Hexan wird bei -50°C und unter einem konstanten Strom wasserfreien Stickstoffs mit 10 ml frisch destilliertem Tetrahydrofuran verdünnt. Sodann wird die Lösung mit einem Gemisch von 2,7 g Allylphosphat-bis-dimethylamid und 5 ml Tetrahydrofuran versetzt. Nach 50minütigem Rühren bei -50°C wird eine Suspension von 1,0 g 3-(1-Pyrrolidiny)-androst-3,5-dien-

17-on in 25 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zugegeben, und das Gemisch wird weitere 30 Minuten gerührt. Nach Hydrolyse mit einem Gemisch aus Methanol und Wasser und Zusatz von Toluol sowie 1,25 ml Essigsäure wird das Gemisch kräftig durchgeschüttelt. Die wässrige Phase wird zweimal mit Toluol extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und zweimal mit 20 ml Wasser gewaschen und danach eingedampft. Es werden 1,23 g eines Feststoffs erhalten.

700 mg des erhaltenen Produkts werden mit einem Gemisch von 11,5 ml Methanol, 2,7 ml Wasser, 1,05 g Natriumacetat und 1,1 ml Essigsäure 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt und hydrolysiert. Nach Zusatz von Wasser wird das Gemisch mit Toluol extrahiert. Der Toluol-extrakt wird eingedampft und der erhaltene Rückstand an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Es werden 294 mg (52% d. Th.) 17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton vom F. 149 bis 151°C erhalten.

#### Beispiel 7

(a) Gemäss Beispiel 1 werden 728 mg (2,53 mMol) Dehydroepiandrosteron in 436 mg (50% d. Th.) 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Dihydroxy-17 $\alpha$ -pregn-5-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton vom F. 183 bis 190°C umgesetzt.

IR-Absorptionsspektrum (CHCl<sub>3</sub>): Etwa 3615, etwa 1765, 1179, 1047 und 1020 cm<sup>-1</sup>.

(b) Ein Gemisch von 377 mg (1,1 mMol) des Produkts von Stufe (a), 13 ml wasserfreiem Toluol, 1,7 ml N-Methylpiperidinon und 0,33 g (1,62 mMol) Aluminiumtriisopropylat wird 5¼ Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch in Eiswasser gegossen und die Lösung mit konzentrierter Salzsäure auf einen pH-Wert von 1,5 eingestellt. Danach wird die wässrige Phase abgetrennt und mit Toluol extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wird der erhaltene Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Es werden 257 mg (68% d. Th.) eines kristallinen Produkts erhalten, das aus Methanol umkristallisiert wird. Es werden 80 mg 17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton vom F. 149,5 bis 151°C erhalten.

#### Beispiel 8

(a) 40 ml einer 1,6M Lösung von n-Butyllithium in Toluol werden bei einer Temperatur unterhalb -45°C tropfenweise und unter Rühren mit einer Lösung von 8,3 mg (33,4 mMol) Allylphosphat-bis-diäthylamid in 10 ml Toluol versetzt. Das Gemisch wird weitere 2 Stunden bei -45°C gerührt. Sodann wird innerhalb 10 Minuten bei -45°C eine Lösung von 3,3 g (10 mMol) 3,3-Äthylendioxyandrost-5-en-17-on in 40 ml Toluol eingetrofft. Das Gemisch wird eine weitere Stunde bei -40 bis -50°C gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit 5 ml Methanol versetzt und mit Wasser verdünnt. Die organische Phase wird abgetrennt und zweimal mit Wasser gewaschen. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Es werden 2,3 g (60% d. Th.) 3,3-Äthylendioxy-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\beta$ -pregn-5-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton vom F. 221 bis 223°C erhalten.

Durch Aufarbeiten der Mutterlauge werden weitere 510 mg (13% d. Th.) der gleichen Verbindung erhalten.

IR-Absorptionsspektrum (CHCl<sub>3</sub>): 1764, etwa 1670, 1112, 1100 und 1025 cm<sup>-1</sup>.

(b) 386 mg (1 mMol) des in Stufe (a) erhaltenen Produktes

werden in einer Lösung von 5 ml Aceton, 0,2 ml Wasser und 50 mg p-Toluolsulfonsäure suspendiert. Das Gemisch wird 75 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Sodann ist der Feststoff vollständig in Lösung gegangen. Das Gemisch wird weitere 19 Stunden gerührt. Hierauf werden 0,05 ml Pyridin und 10 ml Wasser zugesetzt. Die erhaltene kristalline Fällung wird abfiltriert und getrocknet. Es werden 190 mg (56% d. Th.) 17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton vom F. 148 bis 149,5°C (Methanol) erhalten.

#### Beispiel 9

(a) Gemäss Beispiel 1 werden 40 ml einer 1,6M Lösung von n-Butyllithium in Toluol bei einer Temperatur unterhalb -45°C unter Rühren mit einer Lösung von 8,27 g (33,4 mMol) Allylphosphat-bis-diäthylamid in 10 ml Toluol versetzt. Danach wird das Gemisch weitere 2 Stunden bei -60°C versetzt. Hierauf werden bei -45°C 3,72 g (10 mMol) 3 $\beta$ -(2'-Tetrahydropyraniloxy)-androst-5-en-17-on in 25 ml Toluol zugegeben. Das Gemisch wird eine weitere Stunde bei -40 bis -50°C gerührt. Hierauf wird das Reaktionsgemisch mit 5 ml Methanol und darauf mit Wasser versetzt. Nach dem Aufarbeiten wird das Produkt aus Methanol umkristallisiert. Es werden 2,6 g (61% d. Th.) 3 $\beta$ -(2'-Tetrahydropyraniloxy)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -pregn-5-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton vom F. 182,5 bis 184,5°C erhalten.

IR-Absorptionsspektrum (CHCl<sub>3</sub>): 1765, 1132, 1075, 1030 bis 1020 cm<sup>-1</sup>.

(b) 428 mg (1 mMol) des in Stufe (a) erhaltenen Produkts in 5 ml Aceton, 0,2 ml Wasser und einer Spur p-Toluolsulfonsäure werden 19 Stunden gerührt. Nach dem Aufarbeiten des Reaktionsgemisches werden 180 mg (52% d. Th.) 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Dihydroxy-17 $\alpha$ -pregn-5-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton erhalten.

Gemäss Beispiel 7, Stufe (b), kann diese Verbindung in das 17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton überführt werden.

#### Beispiel 10

Gemäss Beispiel 8 werden 1,5 g (3,75 mMol) 3 $\beta$ -n-Butoxyandrost-5-en-17-on in das 3 $\beta$ -Butoxy-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -pregn-5-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton überführt. Nach Umkristallisation aus Methanol schmilzt die Verbindung bei 92 bis 94°C. Ausbeute 1,31 g (3,28 mMol).

IR-Absorptionsspektrum (CHCl<sub>3</sub>): 1760 und 1090 cm<sup>-1</sup>.

Gemäss Beispiel 7(b) wird aus dieser Verbindung das 17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton hergestellt.

#### Beispiel 11

Gemäss Beispiel 6 werden 1,6 g (4,5 mMol) 3-(N-Morpholinyl)-androst-3,5-dien-17-on zum 3-(N-Morpholinyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -pregn-3,5-dien-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton umgesetzt. Nach Umkristallisation aus Methanol schmilzt die Verbindung bei 207 bis 210°C. Ausbeute 0,87 g (2,21 mMol).

IR-Absorptionsspektrum (CHCl<sub>3</sub>): 1760, 1638, 1608, 1119 und 1010 cm<sup>-1</sup>.

Gemäss Beispiel 6 werden 411 g (1 mMol) der erhaltenen Verbindung hydrolysiert. Es werden 261 mg (0,76 mMol) 17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton erhalten.

#### Beispiel 12

Gemäss Beispiel 6 werden 1,5 g (4,36 mMol) 3-(2-Methoxyäthoxy)-androst-3,5-dien-17-on zum 3-(2-Methoxyäthoxy)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -pregn-3,5-dien-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton umgesetzt. Die Verbindung fällt zunächst als Öl an. In Methanol erfolgt Kristallisation. Die Verbindung schmilzt bei 130 bis 137°C. Ausbeute 0,88 g (2,2 mMol).

IR-Absorptionsspektrum (CHCl<sub>3</sub>): 1760, 1652, 1625, 1168 und 1120 cm<sup>-1</sup>.

Die Verbindung wird gemäss Beispiel 8 hydrolysiert. Es wird das 17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton erhalten.

#### Beispiel 13

Gemäss Beispiel 6 werden 1,5 g (4,39 mMol) 3-Isobutoxyandrost-3,5-dien-17-on zum 3-Isobutoxy-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -pregn-3,5-dien-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton umgesetzt. Die Verbindung schmilzt bei 130 bis 135°C. Ausbeute 1,09 g (2,74 mMol).

IR-Absorptionsspektrum (CHCl<sub>3</sub>): 1768, 1648, 1623, 1383 und 1167 cm<sup>-1</sup>.

Nach Hydrolyse gemäss Beispiel 8 wird das 17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton erhalten.

#### Beispiel 14

Gemäss Beispiel 6 werden 1,5 g (4,38 mMol) 3-Butoxyandrost-3,5-dien-17-on zum 3-Butoxy-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -pregn-3,5-dien-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton umgesetzt. Nach Umkristallisation aus Methanol werden 0,80 g (2,00 mMol) der gereinigten Verbindung vom F. 123 bis 127°C erhalten.

IR-Absorptionsspektrum (CHCl<sub>3</sub>): 1763, 1650, 1625 und 1169 cm<sup>-1</sup>.

Nach der Hydrolyse gemäss Beispiel 8 wird das 17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton erhalten.

#### Beispiel 15

Gemäss Beispiel 6 werden 1,5 g (4,57 mMol) 3-Propoxyandrost-3,5-dien-17-on zum 3-Propoxy-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -pregn-3,5-dien-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton umgesetzt. Die Verbindung schmilzt bei 132 bis 136°C. Ausbeute 0,85 g (2,23 mMol).

IR-Absorptionsspektrum (CHCl<sub>3</sub>): 1762, 1651, 1624 und 1168 cm<sup>-1</sup>.

Nach Hydrolyse gemäss Beispiel 8 wird das 17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton erhalten.

#### Beispiel 16

Gemäss Beispiel 8 werden 2,1 g (6,33 mMol) 3 $\beta$ -Methoxymethoxyandrost-5-en-17-on zum 3 $\beta$ -Methoxymethoxy-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -pregn-5-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton umgesetzt. Nach Umkristallisation aus einem Gemisch von Methylenchlorid und Heptan schmilzt die Verbindung bei 157,5 bis 159°C. Ausbeute 1,06 g (2,73 mMol).

IR-Absorptionsspektrum (CHCl<sub>3</sub>): Etwa 1763, etwa 1660, 1149, 1103, 1041, 1030 und 1020 cm<sup>-1</sup>.

Nach Hydrolyse gemäss Beispiel 8 wird das 17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton erhalten.

*Beispiel 17*

(a) 15 ml einer 1,5M Lösung von n-Butyllithium in Hexan werden mit 5 ml Tetrahydrofuran verdünnt und in einem konstanten Stickstoffstrom auf  $-60^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Innerhalb 10 Minuten wird eine Lösung von 2 g (12 mMol) Allyldimethylphosphat in 4,5 ml Toluol eingetropft, und das Gemisch wird weitere 7 Minuten bei  $-65^{\circ}\text{C}$  gerührt. Danach werden 1,8 g (6 mMol) 3-Methoxyandrosta-3,5-dien-17-on zugesetzt, und das Gemisch wird 60 Minuten bei  $-65^{\circ}\text{C}$  gerührt. Hierauf wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und auf die vorstehend beschriebene Weise aufgearbeitet. Es werden 1,16 g (54% d. Th.) kristallines 3-Methoxy-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -pregna-3,5-dien-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton erhalten.

(b) Stufe (a) wird mit folgenden Allylphosphaten wiederholt:

Mit Allyldiisopropylphosphat wird das  $\gamma$ -Lacton in 36prozentiger Ausbeute erhalten;  
mit Allyl-di-n-butylphosphat wird das  $\gamma$ -Lacton in 19prozentiger Ausbeute erhalten.

*Beispiel 18*

(a) 147 ml einer 2,5M Lösung von n-Butyllithium in Toluol wird bei  $-40^{\circ}\text{C}$  unter Rühren innerhalb 30 Minuten mit einer Lösung von 60 g Allylphosphat-bis-di-n-butylamid in 60 ml Tetrahydrofuran versetzt. Danach wird das Gemisch bei dieser Temperatur weitere 60 Minuten gerührt. Sodann werden 26 g 3-Methoxyandrosta-3,5-dien-17-on zugegeben. Nach 1stündigem Rühren wird das Reaktionsgemisch mit 500 ml Methylenchlorid verdünnt. Die erhaltene Lösung enthält aufgrund der Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie 14,4 g (46% d. Th.) 3-Methoxy-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -pregna-3,5-dien-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton.

Gemäss Beispiel 7 (b) wird aus dieser Verbindung das 17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton hergestellt.

(b) Stufe (a) wird mit folgenden Allylphosphatamiden wiederholt:

Allylphosphat-bis-morpholid; es werden 0,64 g kristallines 3-Methoxy-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -pregna-3,5-dien-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton erhalten.

Allyl-bis-(1-pyrrolidinyl)-phosphonat; die Analyse des Reaktionsgemisches mit Dünnschichtchromatographie zeigt die Gegenwart des  $\gamma$ -Lactons.

*Beispiel 19*

(a) 10 ml einer 0,6M Lösung von Vinylithium in Tetrahydrofuran werden auf  $-40$  bis  $-50^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 0,77 g (3,1 mMol) Allylphosphat-bis-diäthylamid in 4 ml Tetrahydrofuran versetzt. Nach 15minütigem Rühren bei  $-15^{\circ}\text{C}$  wird eine Lösung von

450 mg (1,5 mMol) 3-Methoxyandrosta-3,5-dien-17-on in 4 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Danach wird das Gemisch weitergerührt. Die Analyse durch Dünnschichtchromatographie zeigt die Gegenwart von 3-Methoxy-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -pregna-3,5-dien-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton.

Gemäss Beispiel 7(b) wird aus dieser Verbindung das 17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton hergestellt.

(b) Auf die gleiche Weise wie in Stufe (a) wird eine 0,4M Lösung von Phenyllithium in Tetrahydrofuran verwendet. Die Analyse des Reaktionsgemisches durch Dünnschichtchromatographie zeigt die Gegenwart des  $\gamma$ -Lactons.

*Beispiel 20*

(a) Beispiel 19, Stufe (a), wird wiederholt. Es wird eine 1,95M Lösung von tert.-Butyllithium in Pentan verwendet. Diese wird zur Allylphosphat-bis-diäthylamid-Lösung rasch bei  $0^{\circ}\text{C}$  gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf  $-30^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und 15 Minuten gerührt. Sodann wird bei  $-40^{\circ}\text{C}$  eine Lösung von 900 mg (3 mMol) 3-Methoxyandrosta-3,5-dien-17-on in 10 ml Tetrahydrofuran gegeben. Nach dem Aufarbeiten wird der Toluolextrakt eingedampft, der Rückstand mit Aceton verdünnt und mit p-Toluolsulfonsäure und Wasser hydrolysiert. Die Säulenchromatographie des Hydrolyseproduktes liefert in 25prozentiger Ausbeute das 17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton.

(b) Gemäss Beispiel 19, Stufe (a), werden 560 ml einer 2,2M Lösung von n-Butyllithium in Cyclohexan und 160 g Allylphosphat-bis-diäthylamid in 100 ml Tetrahydrofuran eingesetzt. Das  $\gamma$ -Lacton wird in 74prozentiger Ausbeute erhalten.

*Beispiel 21*

(a) 98 ml einer 2,5M Lösung von n-Butyllithium in Toluol werden bei  $+10^{\circ}\text{C}$  langsam und unter Rühren mit einer Lösung von 32 g Allylphosphat-bis-diäthylamid in Tetrahydrofuran versetzt. Das Gemisch wird weitere 2½ Stunden bei  $10^{\circ}\text{C}$  gerührt. Sodann werden 26 g 3-Methoxyandrosta-3,5-dien-17-on zugegeben. Das Gemisch wird 1 Stunde bei  $10^{\circ}\text{C}$  gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch aufgearbeitet.

Das  $\gamma$ -Lacton wird in 52prozentiger Ausbeute isoliert.

Gemäss Beispiel 7(b) wird aus dieser Verbindung das 17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton hergestellt.

(b) Die Stufe (a) wird bei  $+50^{\circ}\text{C}$  wiederholt. Die Dauer der Umsetzung von n-Butyllithium mit dem Allylphosphat-bis-diäthylamid beträgt 1 Stunde, die Reaktionszeit mit dem Steroid 30 Minuten. Das  $\gamma$ -Lacton wird in 12prozentiger Ausbeute erhalten.