

FERDINAND BOHLMANN, ULRICH HINZ und BERND DIEDRICH

Reaktionen am 14 α -hydroxylierten Reichstein S

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg

(Eingegangen am 28. November 1962)

Ausgehend vom 14 α -hydroxylierten Reichstein S (14 α .17 α .21-Trihydroxy- Δ^4 -pregnen-dion-(3.20)) werden 15-Methyl- bzw. 6.15-Dimethyl-steroido dargestellt. Durch Überführung in Dienone bzw. Trienone werden die Strukturen gesichert.

Nach der Entdeckung, daß Substituenten in 6-Stellung die biologische Aktivität verschiedener pharmakologisch wirksamer Steroide, wie z. B. der Nebennierenrindenhormone und der gestagen wirkenden Hormone erheblich zu steigern vermögen, hat man in der letzten Zeit versucht, fast alle Positionen des Sterangerüsts zu substituieren. In der Literatur ist allerdings bisher keine Synthese von 15-Methyl-corticoiden angegeben. Als einziges 15-Alkyl-steroid beschreiben J. N. NAZAROW und Mitarb.¹⁾ ein 15-Methyl-androstendion mit nicht geklärter Stereochemie.

Eine geeignete Ausgangsverbindung für die Darstellung von 15-Methyl-steroiden ist evtl. das bei der mikrobiologischen Oxydation von Reichstein S als Nebenprodukt entstehende 14 α -hydroxylierte Reichstein S (14 α .17 α .21-Trihydroxy- Δ^4 -pregnen-dion-(3.20)) (I). Diese Verbindung ist in der Literatur bereits verschiedentlich beschrieben worden²⁻⁴⁾. Die Einführung einer Methylgruppe sollte über ein 14.15 α -Epoxydium möglich sein.

Die protonenkatalysierte Abspaltung der 14 α -OH-Gruppe zur 14.15-Doppelbindung gelingt glatt nach Acetylierung der 21-OH-Funktion. Nach Verseifung erhält man die Verbindung II, in welcher die beiden Carbonylfunktionen mit Schutzgruppen versehen werden müssen, um metallorganische Reaktionen durchführen zu können. Ein in letzter Zeit viel verwendeter Schutz für die Dihydroxyaceton-Gruppierung ist die mit Formaldehyd und Salzsäure entstehende Bismethylenedioxygruppe (BMD)^{5,6)}.

II gibt so in guter Ausbeute das BMD-Derivat III. Führt man jedoch die BMD-Gruppe direkt in I ein, so erhält man unter gleichzeitiger Wasserabspaltung der 14-OH-Gruppe zwei Verbindungen, in denen die Doppelbindung in 8.14- bzw. 14.15-Stellung liegt.

Die 14.15-Doppelbindung läßt sich auf Grund ihrer größeren Reaktivität selektiv epoxydieren (V). Die Ketogruppe in 3-Stellung wird unter milden Bedingungen in den Enoläther (IV) übergeführt⁷⁾. Dabei wird die Epoxygruppierung in V nicht angegriffen,

¹⁾ J. N. NAZAROW und Mitarb., J. Gen. Chem. USSR **20**, 685 [1950].

²⁾ S. H. EPPSTEIN, P. D. MEISTER, D. H. PETERSON, H. C. MURRAY, H. M. LEIGH OSBORN, A. WEINTRAUB, L. M. REINECKE und R. C. MEEKS, J. Amer. chem. Soc. **80**, 3383 [1958].

³⁾ M. NISHIKAWA und H. HAGIWARA, C. A. **53**, 6294 [1959].

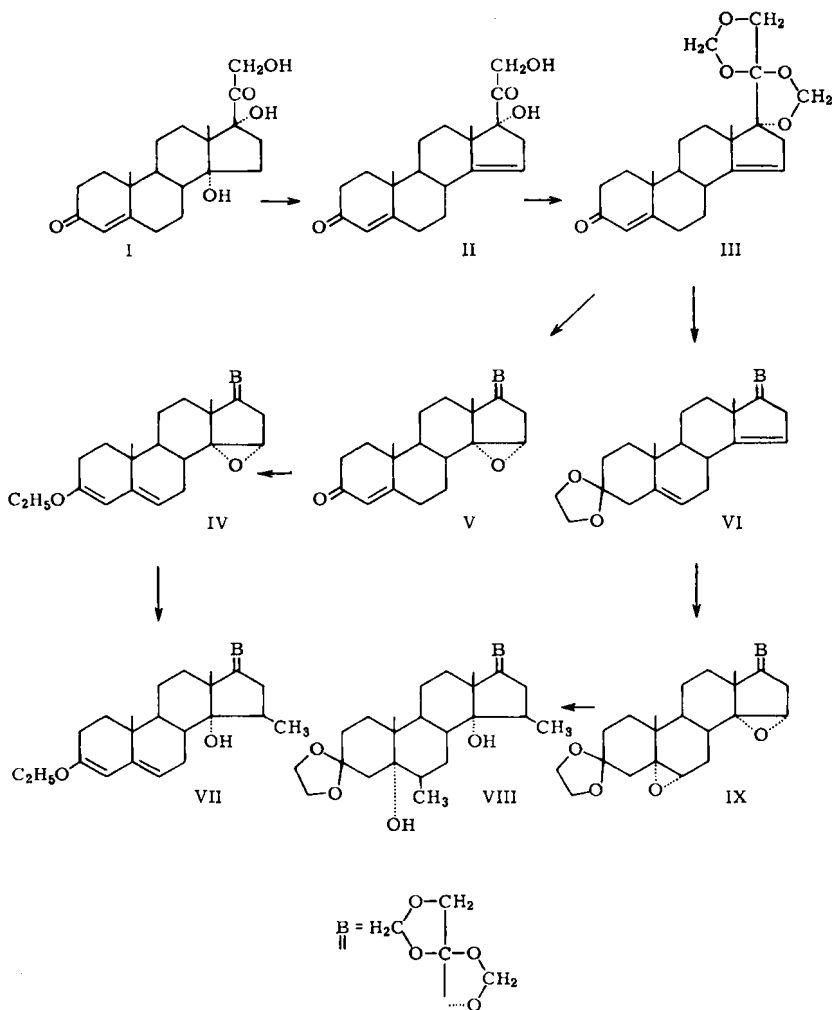
⁴⁾ B. M. BLOOM, E. J. AGNELLO und G. D. LAUBACH, Experientia [Basel] **12**, 27 [1956].

⁵⁾ J. H. FRIED, G. E. ARTH und L. H. SARETT, J. Amer. chem. Soc. **81**, 1235 [1959].

⁶⁾ R. E. BEYLER, F. HOFFMAN und L. H. SARETT, J. Amer. chem. Soc. **82**, 178 [1960].

⁷⁾ A. BOWERS, E. DENOT und R. BECERRA, J. Amer. chem. Soc. **82**, 4007 [1960].

denn bei Spaltung des Enoläthers erhält man V unverändert zurück. Wenn man die Ketogruppe im Ring A in III mit Äthylenglykol ketalisiert, erhält man wie üblich, unter Verschiebung der Doppelbindung das Ketal VI. Die Epoxydierung von VI liefert das Diepoxyd IX. Beide Epoxysteroide (IV und IX) setzen sich relativ glatt mit Grignard-Reagenzien um. Man erhält als Hauptprodukte die Verbindungen VII und VIII.



Die Stellung der neu eingeführten Substituenten in 5- und 6-Position der Verbindung VIII dürften nach analogen Arbeiten von L. F. FIESER und Mitarb.⁸⁾ und R. B. TURNER⁹⁾ 5 α -OH und 6 β -CH₃ sein. Die Frage, ob bei der Öffnung des α -Epoxydrings am C-14- und C-15-Atom

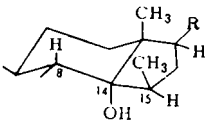
⁸⁾ L. F. FIESER und J. RIGAUDY, J. Amer. chem. Soc. 73, 4660 [1951].

⁹⁾ J. Amer. chem. Soc. 74, 5362 [1952].

eine 14-OH,15-CH₃- oder eine 14-CH₃,15-OH-Verbindung entsteht, ist leicht zu klären. Liegt eine 15-OH-Gruppe vor, so müßte diese zum entsprechenden 15-Keton oxydierbar sein, wie A. LARDON und Mitarbb.¹⁰⁾ sowohl bei 15 α - wie auch bei 15 β -ol-Steroiden gezeigt haben. Ebenso müßte eine 15-OH-Gruppe mit Acetanhydrid in Pyridin acetylierbar sein. Beide Reaktionen liefern jedoch mit VII bzw. VIII nur das Ausgangsprodukt zurück. Damit scheidet eine 15-OH-Gruppierung aus. Es dürften am D-Ring bei der Öffnung des 14.15 α -Epoxyds ähnliche sterische Gesetzmäßigkeiten zu erwarten sein, wie bei einer entsprechenden Reaktion am 5.6 α -Epoxydring. Setzt man eine *trans*-Öffnung des Epoxydrings voraus, so sollte die 15-CH₃-Gruppe β -ständig sein.

Die Spaltung des Enoläthers VII bietet keine Schwierigkeiten. Man erhält, ohne daß die 14 α -OH-Gruppe abgespalten wird, in sehr guter Ausbeute die Verbindung X. Unterwirft man VIII einer protonenkatalysierten Umketalisierung in Aceton, so gewinnt man zunächst eine Verbindung, die noch beide OH-Gruppen in 5- und 14-Stellung enthält. Die 5-OH-Gruppe läßt sich, bedingt durch die nunmehr freie 3-Ketofunktion, selektiv alkalisch abspalten, so daß das 4-en-3-on-System im Ring A wieder zurückgebildet wird, gleichzeitig klappt dabei die 6 β -Methyl-Gruppe in die sterisch günstigere Stellung eines 6 α -Methyl-steroids (XI) um.

Die Wasserabspaltung aus den Verbindungen X und XI sollte bevorzugt eine 8.14-Doppelbindung ergeben, da nur das 8 β -H-Atom in einer für die Abspaltung geeigneten *trans*-Stellung zur 14 α -OH-Gruppe steht.



Die nach Wasserabspaltung erhaltenen Ketone XII und XIII geben jedoch bei der Chloranil-Dehydrierung nicht die zu erwartenden konjugierten Trienone, sondern nur die konjugierten Dienone XIV und XV. Folglich kann sich die aus der Wasserabspaltung hervorgegangene Doppelbindung nicht in 8.14-

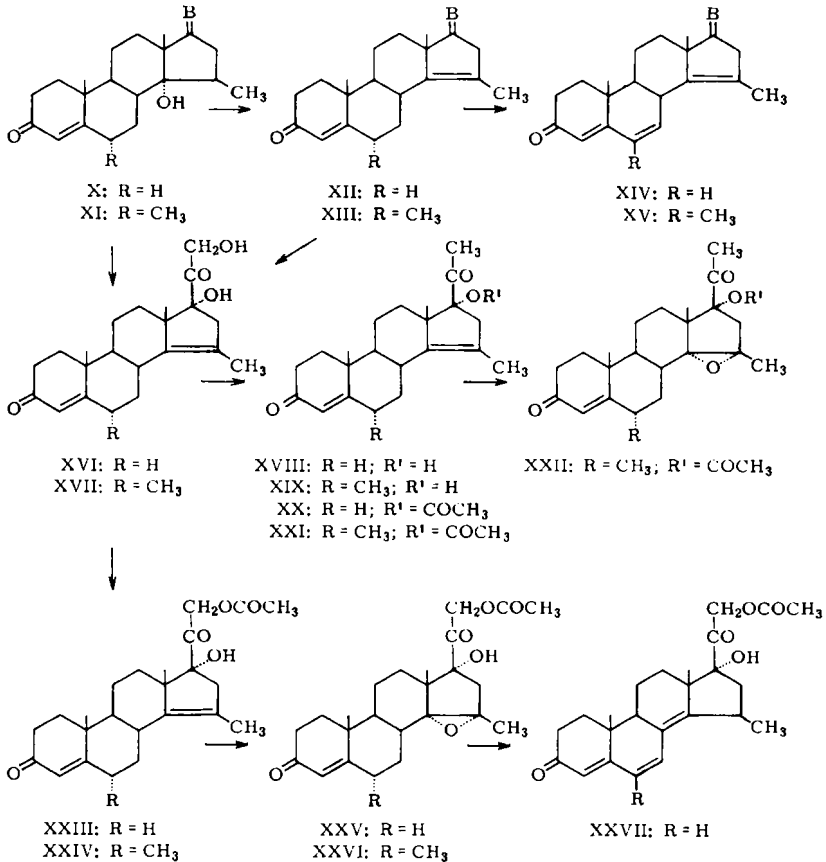
Stellung befinden, sondern muß in 14.15-Position stehen. Die Möglichkeit einer WAGNER-MEERWEIN-Umlagerung im Ring D, wie sie A. LARDON und Mitarbb.¹⁰⁾ beobachteten, läßt sich durch oxydativen Abbau der Dihydroxyaceton-Gruppierung zum 17-Keton ausschließen; man erhält ein nichtkonjugiertes 5-Ringketon, während ein aus einer Umlagerung hervorgegangenes Produkt zu einem ungesättigten Keton führen sollte.

Der Mechanismus der Wasserabspaltung wurde nicht genauer untersucht, wahrscheinlich wird eine primär entstehende 8.14-Doppelbindung zur sterisch günstigeren 14.15-ungesättigten Verbindung isomerisiert.

Die Verseifung der BMD-Schutzgruppen läßt sich nicht ohne Abspaltung der 14-OH-Gruppe durchführen, sowohl X als auch XI liefern trotz mannigfaltiger Variation der Bedingungen die 14.15-ungesättigten Ketone XVI bzw. XVII.

Nach den üblichen Methoden über die 21-Mesyester und -Jodide lassen sich XVI und XVII in die 21-Desoxyverbindungen XVIII bzw. XIX überführen, die mit Eisessig und Acetanhydrid in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure die Acetate XX und XXI ergeben. XXIII und XXIV liefern bei der Epoxydierung XXV und XXVI, die jedoch nicht in 14-Hydroxyderivate zurückverwandelt werden konnten; es entsteht z. B. bei der Umsetzung mit HBr lediglich XXVII.

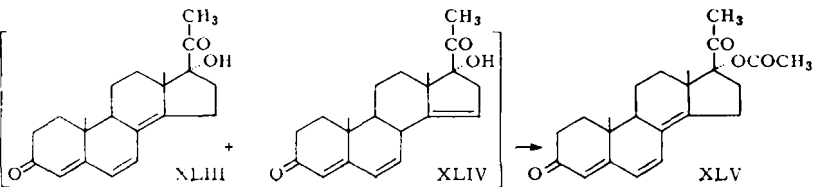
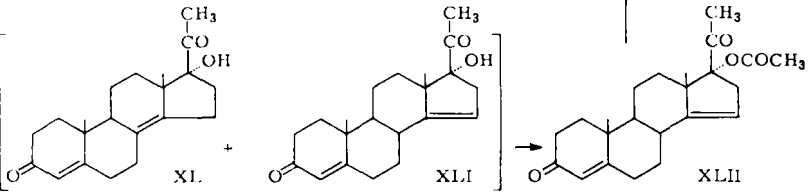
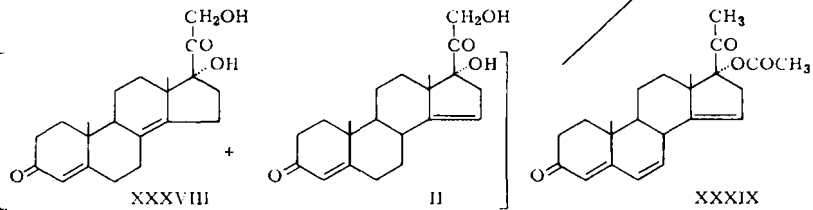
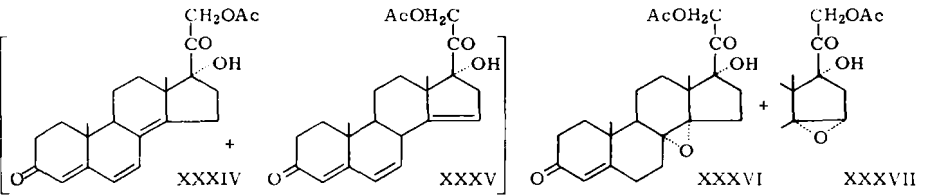
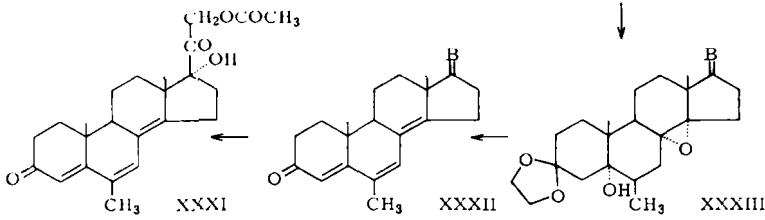
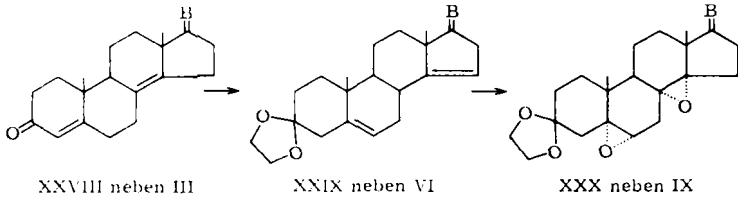
¹⁰⁾ A. LARDON, H. P. SIGG und T. REICHSTEIN, Helv. chim. Acta 42, 1457 [1959].



Wie bereits erwähnt, erhält man bei direkter Einführung des BMD-Schutzes I in ein Gemisch von XXVIII und III; bei der Chloranil-Dehydrierung entsteht daher ein Dienon und ein Trienon. Katalysiert man das Gemisch von XXVIII und III mit Äthylenglykol, so erhält man XXIX neben VI. Beide Verbindungen lassen sich epoxydieren. Die entstehenden Verbindungen XXX und IX sind durch fraktionierte Kristallisation zu trennen. Setzt man XXX mit Magnesiumbromid um, so erhält man XXXIII, das mit Salzsäure in Chloroform das 6-Methyl-trienon liefert. Die Verseifung der BMD-Schutzgruppe in XXXII führte zum Trienon XXXI.

Die Richtung der Abspaltung der 14-OH-Gruppe und die Isomerisierung der 8.14-Doppelbindung haben wir unter verschiedenen Bedingungen untersucht.

Es zeigt sich, daß die Abspaltung nach 8.14 unabhängig von der vorherigen Bildung des BMD-Schutzes ist und lediglich von den gewählten Reaktionsbedingungen abhängt. Setzt man I mit Salzsäure in Chloroform ohne Formaldehyd um, so erhält man XXXVIII neben II. Die Chloranil-Dehydrierung ergibt wiederum ein Trienon (XXXIV) und ein Dienon-System (XXXV). Ebenso kann man das Gemisch von II und XXXVIII nach Acetylierung der 21-OH-Gruppe mit Phthalmonpersäure epoxydieren und erhält ein 8.14-Epoxyd (XXXVI) sowie ein 14.15-Epoxyd (XXXVII).



Diese Epoxyde lassen sich chromatographisch trennen, wobei die Verbindung XXXVII bedingt durch ihre Wasserstoffbrücke des 17 α -OH zum 14.15-Epoxydring unpolarer ist als Verbindung XXXVI. XXXVII ist identisch mit einem Epoxyd, welches sich direkt aus Verbindung II durch Epoxydierung darstellen läßt. Überführt man das Gemisch von II und XXXVIII wie oben in ihre Desoxyverbindungen (XL bzw. XLI), so erhält man ein Isomergemisch, was wiederum leicht durch Chloranil-Reaktion in das Trienon XLIII bzw. Dienon XLIV übergeführt wird. Acetyliert man aber die 17 α -OH-Gruppe im Gemisch von XL und XLI, so entsteht nur ein Acetylierungsprodukt, nämlich die Verbindung XLII, welche mit der auf direktem Wege aus II über entsprechende Reaktionen dargestellten Verbindung identisch ist. Dies zeigt, daß die 8.14-Doppelbindung unter der katalytischen Einwirkung von Protonen zur 14.15-Stellung isomerisiert werden kann. Bei der Umsetzung von XLII mit Chloranil entsteht dann XXXIX. Liegt das Dienon-System wie in Verbindung XLIV bereits vor, so isomerisiert sich bei der Acetylierung die 14.15-Doppelbindung zum entsprechenden konjugierten System. Dies erkennt man deutlich bei der Acetylierung des Gemisches von XLIII und XLIV, wobei wiederum nur ein Reaktionsprodukt, nämlich XLV mit Trienon-System entsteht.

Der Firma SCHERING AG, Berlin, danken wir für die Überlassung von 14-hydroxyliertem Reichstein S, dem ERP-SONDERVERMÖGEN für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Labor des Organisch-Chemischen Instituts der Technischen Universität Berlin unter Leitung von Frau Dr. U. FAASS ausgeführt. Die Schmelzpunkte wurden auf der Kofler-Heizbank bestimmt, die UV-Spektren in Äther im Beckman DK 1 und die IR-Spektren im Beckman IR 4 in Chloroform gemessen.

Δ^4 .14-Pregnenadien-diol-(17 α .21)-dion-(3.20) (II): 100 g 14 α .17 α .21-Trihydroxy- Δ^4 -pregnen-dion-(3.20) (I) wurden in Pyridin mit Acetanhydrid acetyliert (Ausb. 81% d. Th.). Farblose Kristalle aus Aceton, Schmp. 232°. 100 g des Acetats wurden mit 5 g *p*-Toluolsulfonsäure in 2 l Dichloräthan 3 Stdn. unter reinem Stickstoff zum Sieden erhitzt, wobei das gebildete Wasser laufend azeotrop entfernt wurde. Die neutral gewaschene Lösung dampfte man i. Vak. ein. Nach Verreiben des Rückstandes mit Methanol erhielt man Kristalle, welche aus Essigester umkristallisiert wurden (Ausb. 70% d. Th.), Schmp. 200°.

50 g dieser Zwischenverbindung wurden in 5 l Methanol bei Raumtemp. unter reinem Stickstoff mit 165 ccm einer 10-proz. wäßrigen K₂CO₃-Lösung 20 Min. lang gerührt. Nach Zusatz von 65 ccm Eisessig wurde i. Vak. auf 0.75 l eingengt, in 3 l Wasser eingegossen, nach Extraktion des ausgefallenen Produktes mit Methylenchlorid die organische Phase neutral gewaschen und getrocknet. Nach Abziehen des Methylenchlorids i. Vak. erhielt man ein kristallines Rohprodukt, Ausb. 37 g (84% d. Th.). Aus Essigester/Cyclohexan farblose Kristalle, Schmp. 195–196°.

C₂₁H₂₈O₄ (344.4) Ber. C 73.23 H 8.19 Gef. C 73.01 H 8.49

17.20;20.21-Bis-methylenedioxy- Δ^4 .14-pregnenadien-on-(3) (III): 50 g II wurden in 2 l Methylenchlorid suspendiert und bei 0° mit einer auf 0° abgekühlten Mischung von 750 ccm konz. Salzsäure und 750 ccm 40-proz. Formalin-Lösung unter Stickstoff 12–16 Stdn. intensiv bei Raumtemp. geschüttelt. Die Mischung wurde mit 1.5 l Wasser geschüttelt, die abgetrennte

organische Phase neutral gewaschen und getrocknet. Nach Abdampfen i. Vak. resultierte ein öliges Produkt, welches nach Anspritzen mit Äther kristallisierte, Ausb. 39 g (70% d. Th.). Farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. 252°. IR-Spektrum: $-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ 1660, 1620/cm.

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_5$ (386.5) Ber. C 71.47 H 7.82 Gef. C 71.69 H 7.86

17.20;20.21-Bis-methylendioxy-3.3-äthylendioxy- $\Delta^{5,14}$ -pregnadien (VI): 25 g III wurden in 2 l Benzol gelöst, mit 100 ccm frisch dest. Äthylenglykol und 2.5 g p-Toluolsulfonsäure versetzt und unter kräftigem Rühren 7 Stdn. am Rückflußkühler unter Stickstoff gekocht, wobei man das entstandene Wasser wiederum azeotrop entfernte. Die Benzolphase wurde nach der Reaktion neutral gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Ausb. 22.6 g (81% d. Th.), die aus Cyclohexan/Essigester umkristallisiert wurden, Schmp. 188°.

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_6$ (430.5) Ber. C 69.74 H 7.96 Gef. C 69.91 H 8.07

17.20;20.21-Bis-methylendioxy-3.3-äthylendioxy-5a.6a;14a.15a-diepoxy-pregnan (IX): 20 g VI wurden in 2.5 l Essigester gelöst und mit 330 ccm einer 0.5 m ätherischen Phthalmonopersäure-Lösung versetzt. Man ließ 24 Stdn. im Dunkeln stehen, neutralisierte und trocknete die Essigesterphase und erhielt nach Abziehen i. Vak. 16.8 g IX (78% d. Th.), die aus Methanol umkristallisiert wurden, Schmp. 212°.

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_8$ (462.5) Ber. C 64.92 H 7.41 Gef. C 65.31 H 7.56

17.20;20.21-Bis-methylendioxy-14a.15a-epoxy- Δ^4 -pregnen-on-(3) (V): In gleicher Weise, wie bei IX beschrieben, setzte man 1 g III, in 75 ccm Essigester gelöst, mit 7.5 ccm 0.7 m ätherischer Phthalmonopersäure-Lösung um. Nach Aufarbeitung erhielt man 870 mg Kristalle, Schmp. 232–234°. IR-Spektrum: $-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ 1670, 1630/cm.

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_6$ (402.5) Ber. C 68.64 H 7.52 Gef. C 68.45 H 7.80

17.20;20.21-Bis-methylendioxy-14a.15a-epoxy- $\Delta^{3,5}$ -pregnadien-3-äthyläther (IV): 2.8 g V wurden in 48 ccm Dioxan und 6 ccm Orthoameisensäure-äthylester gelöst, 160 mg p-Toluolsulfonsäure hinzugefügt und nach 2stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. mit 4 ccm Pyridin versetzt. Nach 3 Stdn. saugte man den ausgefallenen Kristallbrei ab. Das Filtrat wurde i. Vak. eingedampft und der in Benzol aufgenommene Rückstand neutralisiert. Durch Chromatographie mit Benzol an Al_2O_3 (neutral, Akt.-St. II) wurden weitere 0.6 g Kristalle erhalten. Ausb. 1.9 g (68% d. Th.), Schmp. 236–238°. IR-Spektrum: $[\text{C}=\text{C}]_2-\text{OC}_2\text{H}_5$ 1670, 1640/cm. $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_6$ (430.5) Ber. C 69.73 H 7.96 OC_2H_5 10.45 Gef. C 69.84 H 8.35 OC_2H_5 9.98

17.20;20.21-Bis-methylendioxy-3.3-äthylendioxy-6 β .15 β -dimethyl-pregnan-diol-(5a.14a) (VIII): Zu einer aus 25 g Magnesiumspänen in 600 ccm absol. Tetrahydrofuran bereiteten Methylmagnesiumbromid-Lösung fügte man eine Lösung von 15 g IX in 250 ccm absol. Tetrahydrofuran. Das Reaktionsgemisch wurde 24 Stdn. unter Feuchtigkeitsschluss und Rückfluß erhitzt. Nach Zersetzen des überschüssigen Grignard-Reagenzes mit gesättigter Ammoniumchloridlösung trennte man die Tetrahydrofuranschicht von der wäßrigen Schicht und extrahierte letztere dreimal mit je 180 ccm Äther. Die Ätherextrakte wurden mit der Tetrahydrofuranschicht vereinigt und vorsichtig i. Vak. eingedampft. Der mit Essigester herausgelöste Kolbeninhalt wurde nach Trocknen nochmals i. Vak. abgezogen. Man zog das Rohprodukt auf eine Säule von 300 g Silicagel (Akt.-St. II) auf. Zunächst eluierte man mit 2.5 l Petroläther einen öligen Vorlauf und dann mit 3.5–4 l Petroläther/Äthergemisch (8:2) 7.8 g VIII (49% d. Th.). Farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. 180°.

$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_8$ (494.6) Ber. C 65.56 H 8.56 Gef. C 65.38 H 8.61

17.20;20.21-Bis-methylendioxy-15 β -methyl- $\Delta^{3,5}$ -pregnadien-ol-(14a)-3-äthyläther (VII): Aus 32 g Magnesium in 750 ccm Tetrahydrofuran wurde mit Methylbromid Methylmagnesiumbromid hergestellt. Diese Grignard-Lösung wurde mit 9.2 g IV 45 Stdn. im Soxhlet-Extraktions-

apparat umgesetzt. Die Ölbadtemp. wurde so eingestellt, daß *IV* nur allmählich durch das siedende Tetrahydrofuran in das Reaktionsmedium gebracht wurde. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei *VIII* beschrieben, mit dem Unterschied, daß zur Reinigung keine Chromatographie notwendig war. Man erhielt 6.7 g *VII* (70% d. Th.). Unter Zusatz von etwas Pyridin konnte aus Methanol umkristallisiert werden. Schmp. 176–178°. IR-Spektrum: –OH 3500; [C=C]₂–OC₂H₅ 1665, 1640/cm.

C₂₆H₃₈O₆ (446.6) Ber. C 69.93 H 8.53 Gef. C 70.03 H 8.47

17.20; 20.21-Bis-methylenedioxy-15 β -methyl- Δ^4 -pregnen-ol-(14 α)-on-(3) (*X*): 6.5 g *VII* in 800 ccm Aceton wurden mit 40 ccm 1-proz. Salzsäure versetzt. Nach 2stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wurde neutralisiert und das Aceton i. Vak. abgezogen. Der mit Wasser versetzte Rückstand wurde mehrmals mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Waschen und Trocknen der Methylenchloridauszüge zog man i. Vak. ab und erhielt nach Umkristallisieren aus Methanol 5.4 g *X*. Schmp. 226–228°. IR-Spektrum: –OH 3500; –C=C–C=O 1670, 1630/cm.

C₂₄H₃₄O₆ (418.5) Ber. C 68.88 H 8.17 Gef. C 68.76 H 8.22

17.20; 20.21-Bis-methylenedioxy-6 α .15 β -dimethyl- Δ^4 -pregnen-ol-(14 α)-on-(3) (*XI*): 5 g *VIII* in 500 ccm Aceton wurden mit 500 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach 5–6stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. zog man das Aceton vorsichtig i. Vak. ab. Danach wurde in Wasser eingegossen, mit etwa 150 ccm Methylenchlorid portionsweise extrahiert, die Methylenchloridphase neutral gewaschen und eingedampft, worauf man 3.2 g farblose Kristalle aus Methanol vom Schmp. 262° erhielt.

9 g dieser Zwischenverbindung wurden in 1 l Methanol unter Stickstoff mit 152 ccm 0.5 *n* NaOH versetzt und mit Wasser und Methanol auf 1.5 l aufgefüllt. Nach 17 Stdn. wurden 8 ccm Eisessig zugesetzt und die Lösung i. Vak. auf 1/4 des Ausgangsvolumens eingeeengt. Man goß in 1 l Wasser ein und schüttelte mit 600 ccm Essigester aus. Nach Eindampfen i. Vak. resultierte ein kristallines Produkt, welches aus Essigester umkristallisiert, 8.3 g *XI* ergab (96% d. Th.), Schmp. 248°. IR-Spektrum: –OH 3500, –C=C–C=O 1660, 1620/cm.

C₂₅H₃₆O₆ (432.5) Ber. C 69.42 H 8.39 Gef. C 69.22 H 8.13

17.20; 20.21-Bis-methylenedioxy-6 α .15-dimethyl- Δ^4 .14-pregnadien-on-(3) (*XIII*): 5 g *XI*, gelöst in 600 ccm Benzol, wurden mit 500 mg *p*-Toluolsulfonsäure-monohydrat versetzt und die Lösung unter Verwendung eines Wasserabscheiders unter Stickstoff 4 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Die Aufarbeitung erfolgte in üblicher Weise. Man erhielt nach Umkristallisieren aus Methanol 4.1 g *XIII* (85% d. Th.), Schmp. 235°. IR-Spektrum: –C=C–C=O 1660, 1620/cm.

C₂₅H₃₄O₅ (414.5) Ber. C 72.44 H 8.27 Gef. C 72.00 H 8.35

17.20; 20.21-Bis-methylenedioxy-15-methyl- Δ^4 .14-pregnadien-on-(3) (*XII*): 1 g *X* in 50 ccm Dichloräthan wurde nach Zugabe von 50 mg *p*-Toluolsulfonsäure in gleicher Art behandelt, wie es bei der Darstellung von *II* beschrieben ist. Es ergaben sich nach Umkristallisieren aus Methanol 680 mg *XII*, Schmp. 223°. IR-Spektrum: –C=C–C=O 1670, 1630/cm.

C₂₄H₃₂O₅ (400.5) Ber. C 71.99 H 8.05 Gef. C 72.11 H 8.00

Chloranil-Dehydrierung von XII: Zum Beweis der Lage der Doppelbindungen wurden 10 mg *XII* in üblicher Weise (s. XV) mit Chloranil umgesetzt. Das Reaktionsprodukt absorbierte nur bei 282 μ . (*XIV*).

17.20; 20.21-Bis-methylenedioxy-6.15-dimethyl- Δ^4 .6.14-pregnatrien-on-(3) (*XV*): Eine Mischung von 200 mg *XIII*, 400 mg Chloranil, 10 ccm Äthylacetat und 2 ccm Eisessig wurde unter Stickstoff 10 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde in Wasser eingegossen und mit 50 ccm Essigester portionsweise extrahiert. Die Essigesterphase wurde neutral gewaschen,

getrocknet und i. Vak. eingedampft. Man erhielt ein halbkristallines Rohprodukt, welches aus Methanol umkristallisiert wurde. Ausb. 95 mg (48% d. Th.), Schmp. 223°. IR-Spektrum: $-\text{[C=C]}_3-\text{C=O}$ 1660, 1630, 1580/cm.

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (412.6) Ber. C 72.79 H 7.82 Gef. C 72.64 H 8.00

6a.15-Dimethyl- $\Delta^{4,14}$ -pregnadien-diol-(17a.21)-dion-(3.20) (XVII): 4 g XI wurden in 40 ccm 98-proz. Ameisensäure 20 Min. auf 80° erhitzt. Nach dem Abkühlen goß man in 200 ccm Wasser ein und extrahierte mehrmals mit Methylenchlorid. Die vereinigten Methylenchloridextrakte wurden neutral gewaschen, getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Nach Anspritzen mit Methanol erhielt man ein kristallines Produkt, welches nach Umkristallisieren aus Methanol 1.63 g (42% d. Th.) des reinen Formiats ergab.

1.5 g des Formiats wurden in analoger Weise wie II mit K_2CO_3 -Lösung unter Stickstoff verseift. Nach Aufarbeitung und Umkristallisieren des Rohproduktes aus Essigester wurden 1.2 g XVII erhalten (86% d. Th.), Schmp. 192°. IR-Spektrum: $-\text{OH}$ 3500; >C=O 1720; $-\text{C=C}-\text{C=O}$ 1660, 1620/cm.

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (372.5) Ber. C 74.16 H 8.76 Gef. C 73.93 H 8.61

6a.15-Dimethyl- $\Delta^{4,14}$ -androstadien-dion-(3.17): 7 g Natriumbismutat wurden, in 60 ccm 50-proz. Essigsäure suspendiert, mit 200 mg XVII 30 Min. geschüttelt. Danach wurde mit 80 ccm Eis/Eiswasser und 120 ccm Methylenchlorid versetzt und die Säure mit 120 ccm 3*n* KOH neutralisiert. Die Methylenchloridphase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase eingengt. Letztere und das abfiltrierte Natriumbismutat wurden mehrmals mit Methylenchlorid gewaschen. Man vereinigte die Methylenchloridextrakte, wusch sie mit Wasser und trocknete. Nach Abdampfen resultierte ein zunächst öliges Produkt, welches über Silicagel chromatographiert wurde. Die gesuchte Substanz konnte mit Äther/Petroläther (1:1) eluiert werden. Nach Umkristallisieren aus Isopropyläther ergaben sich 64 mg Keton (38% d. Th.), Schmp. 174–178°. IR-Spektrum: >C=O 1750; $-\text{C=C}-\text{C=O}$ 1660, 1620/cm.

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (312.5) Ber. C 80.74 H 9.04 Gef. C 79.98 H 9.13

6a.15-Dimethyl- $\Delta^{4,14}$ -pregnadien-diol-(17a.21)-dion-(3.20)-21-acetat (XXIV): 1 g XVII wurde mit Acetanhydrid/Pyridin in gleicher Weise, wie bei II beschrieben, zum 21-Acetat verestert. Nach Umkristallisieren aus Essigester erhielt man 980 mg (88% d. Th.), Schmp. 246°. IR-Spektrum: $-\text{OH}$ 3500; $-\text{OAc}$ 1740; >C=O 1720; $-\text{C=C}-\text{C=O}$ 1660, 1620/cm.

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_5$ (414.5) Ber. C 72.44 H 8.27 Gef. C 72.94 H 8.28

6a.15 β -Dimethyl-14a.15a-epoxy- Δ^4 -pregnen-diol-(17a.21)-dion-(3.20)-21-acetat (XXVI): 300 mg XXIV wurden mit Phthalmonopersäure, wie bei der Darstellung von IX beschrieben, in das entsprechende 14.15-Epoxyd umgewandelt. Man erhielt nach Umkristallisieren aus Methanol 240 mg XXVI (77% d. Th.), Schmp. 218°. IR-Spektrum: $-\text{OH}$ 3500; $-\text{OAc}$ 1740; >C=O 1720; $\text{C=C}-\text{C=O}$ 1660, 1620/cm.

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_6$ (430.5) Ber. C 69.75 H 7.96 Gef. C 69.20 H 8.19

15-Methyl- $\Delta^{4,14}$ -pregnadien-diol-(17a.21)-dion-(3.20)-21-acetat (XXIII): 1 g X wurde in 50 ccm Eisessig mit 2 ccm 60-proz. Perchlorsäure versetzt. Nach 15 Stdn. wurden 500 ccm Wasser zugegeben und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten Methylenchloridlösungen wurden neutralisiert, getrocknet, i. Vak. eingedampft und der Rückstand in 20 ccm Pyridin und 10 ccm Acetanhydrid gelöst. Nach 15 Stdn. wurde wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand kristallisierte aus Essigester, Ausb. 490 mg XXIII (51% d. Th.), Schmp. 268°. IR-Spektrum: $-\text{OH}$ 3500; $-\text{OAc}$ 1750; $-\text{C=C}-\text{C=O}$ 1670, 1620/cm.

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (400.5) Ber. C 71.99 H 8.05 Gef. C 71.76 H 8.17

Unter gleichen Bedingungen wurde bei *XII* die Schutzgruppe abgespalten. Dabei entsteht *XXIII* in 50-proz. Ausbeute.

15 β -Methyl-14 α .15 α -epoxy- Δ^4 -pregnen-diol-(17 α .21)-dion-(3.20)-21-acetat (XXV): 500 mg *XXIII* wurden in bereits beschriebener Weise epoxydiert. Nach Aufarbeitung ergab der Rückstand, aus n-Hexan/Cyclohexan umkristallisiert, 390 mg *XXV*, Schmp. 140–142°. IR-Spektrum: –OH 3500; –OAc 1750; –C=C–C=O 1670, 1620/cm.

$C_{24}H_{32}O_6$ (416.5) Ber. C 69.20 H 7.74 Gef. C 68.93 H 7.73

Bromwasserstoffbehandlung des Epoxyds (XXVII): Zur Lösung von 180 mg *XXV* in 2.4 ccm Dioxan gab man 9 ccm Eisessig/1% HBr und ließ 2½ Stdn. bei Raumtemp. stehen. Anschließend wurde mit Methylchlorid/Wasser versetzt und mehrmals mit Methylchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten Methylchloridauszüge wurden neutral gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Säulenchromatographie an Al₂O₃ (Akt.-St. III) mit Benzol, Benzol/Methylchlorid ergab folgende Produkte (geordnet nach steigender Polarität): Schmp. 236°, λ_{max} 243 m μ ($\epsilon = 33400$). IR-Spektrum: –OH 3500; –OAc 1750; –C=C–C=O 1670, (1620)/cm.

$C_{24}H_{30}O_5$ (398.5) Ber. C 72.36 H 7.58 Gef. C 72.63 H 7.74

XXVII: Schmp. 212–214°, λ_{max} 342 m μ ($\epsilon = 27600$). IR-Spektrum: –OH 3500; –OAc 1750; –[C=C]₃–C=O 1650, 1600/cm.

$C_{24}H_{30}O_5$ (398.5) Ber. C 72.36 H 7.58 Gef. C 72.20 H 7.84

6 α .15-Dimethyl- Δ^4 .14-pregnadien-ol-(17 α)-dion-(3.20) (XIX): 2 g *XVII* wurden in 40 ccm trockenem Pyridin gelöst und auf 0° abgekühlt. Man tropfte nun unter kräftigem Rühren 1.6 ccm *Mesylchlorid* in 5 ccm Chloroform so hinzu, daß die Temperatur nicht über +2° anstieg. Es wurde 3 Stdn. bei 0° weitergerührt. Danach zersetzte man durch Zugabe von Eisstückchen das überschüssige Mesylchlorid. Die Reaktionsmischung wurde mit 200 ccm Eiswasser verdünnt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformextrakte wurden neutralisiert, getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Den gebildeten Mesylester – etwa 2.5 g – nahm man in 150 ccm Eisessig auf, versetzte mit 10 g *Natriumjodid* und kochte 30 Min. unter Rückfluß. Nach Abziehen des Eisessigs i. Vak. wurde der Rückstand mit Chloroform und Wasser versetzt und die Chloroformphase mit gesättigter Natriumthiosulfatlösung jodfrei geschüttelt. Man wusch mit Wasser, trocknete und zog das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie gereinigt. Ausb. 1.25 g *XIX* (63% d. Th.), Schmp. 212°. IR-Spektrum: –OH 3500; >C=O 1720; –C=C–C=O 1660, 1620/cm.

$C_{23}H_{32}O_3$ (356.5) Ber. C 77.49 H 9.05 Gef. C 77.61 H 9.08

6 α .15-Dimethyl- Δ^4 .14-pregnadien-ol-(17 α)-dion-(3.20)-17 α -acetat (XXI): 1 g *XIX* wurde in 34 ccm Eisessig und 7 ccm *Acetanhydrid* gelöst. Unter Stickstoff fügte man 1 g *p*-Toluolsulfonsäure hinzu. Nach 17 Stdg. Stehenlassen unter Stickstoff bei Raumtemp. wurde das Gemisch in Eiswasser eingerührt, dem etwas Pyridin beigelegt war, und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wurde neutralisiert. Den Eindampfrückstand löste man in 50 ccm Methanol und fügte 0.3 ccm konz. Salzsäure hinzu. Es wurde 15 Min. unter Rückfluß gekocht und sodann nach Neutralisieren i. Vak. auf ¼ des Ausgangsvolumens eingengt. Nach Zusatz von 100 ccm Wasser extrahierte man mit Chloroform, neutralisierte, trocknete und dampfte das Chloroform ab. Man erhielt ein Rohprodukt, welches säulenchromatographisch gereinigt wurde. Das so gewonnene Produkt, aus Essigester/Petroläther umkristallisiert, ergab 580 mg *XXI* (52% d. Th.), Schmp. 192°. IR-Spektrum: –OAc 1730; –C=C–C=O 1660, 1620/cm.

$C_{25}H_{34}O_4$ (398.5) Ber. C 75.35 H 8.60 Gef. C 75.44 H 8.74

6a.15 β -Dimethyl-14a.15a-epoxy- Δ^4 -pregnen-ol-(17a)-dion-(3.20)-17a-acetat (XXII): In üblicher Weise wurden 300 mg XXI mit *Phthalmonopersäure* umgesetzt und ergaben 230 mg XXII (74% d. Th.), Schmp. 220°. IR-Spektrum: —OAc 1730; —C=C—C=O 1660, 1620/cm.

C₂₅H₃₄O₅ (414.5) Ber. C 72.44 H 8.27 Gef. C 72.07 H 8.33

15-Methyl- Δ^4 .14-pregnadien-diol-(17a.21)-dion-(3.20) (XVI): 500 mg XXIII wurden nach üblicher Weise in Methanol mit Kaliumcarbonat verseift. Nach Aufarbeitung wurde der Rückstand aus Cyclohexan/Äthanol (10:1) umkristallisiert. Ausb. 330 mg XVI, Schmp. 188°. IR-Spektrum: —OH 3500; >C=O 1720; —C=C—C=O 1670, 1630/cm.

C₂₂H₃₀O₄ (358.5) Ber. C 73.66 H 8.44 Gef. C 73.15 H 8.66

15-Methyl- Δ^4 .14-pregnadien-ol-(17a)-dion-(3.20)-17a-acetat (XX): 500 mg XVI wurden in gleicher Weise, wie bei der Darstellung von XIX beschrieben, umgesetzt. Man erhielt nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Al₂O₃, Akt.-St. III, sauer, Benzol) 220 mg XVIII (44% d. Th.), Schmp. 180–182°. IR-Spektrum: —OH 3500; >C=O 1730; —C=C—C=O 1670, 1630/cm.

250 mg dieser Zwischenverbindung (XVIII) wurden in gleicher Weise, wie bei XXI beschrieben, acetyliert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Al₂O₃, Akt.-St. III, sauer, Benzol) gereinigt. Aus Cyclohexan erhielt man 110 mg XX (42% d. Th.), Schmp. 184–186°. IR-Spektrum: —OAc 1750; >C=O 1730; —C=C—C=O 1670, 1620/cm.

C₂₄H₃₂O₄ (384.5) Ber. C 74.96 H 8.39 Gef. C 74.90 H 8.49

17.20; 20.21-Bis-methylendioxy-3.3-äthylendioxy-5a.6a; 8a.14a-diepoxy-pregnan (XXX): 50 g I wurden in gleicher Weise, wie bei der Darstellung von III beschrieben, umgesetzt, und man erhielt 24 g eines Gemisches von XXVIII neben III (45% d. Th.).

25 g des Gemisches setzte man, wie bei der Darstellung von VI angegeben, um und erhielt 21.8 g eines Gemisches von XXIX und VI (70% d. Th.).

15 g des Gemisches von XXIX und VI wurden in üblicher Weise mit *Phthalmonopersäure*-Lösung umgesetzt. Man ließ 24 Stdn. im Dunkeln bei 0° stehen und arbeitete auf. Nach Absaugen des Essigesters erhielt man ein öliges Produkt, welches nach Anspritzen mit Methanol z. T. kristallisierte. Das Reaktionsprodukt wurde mit Methanol gewaschen und sodann zweimal aus Methanol umkristallisiert, 6.3 g XXX (39% d. Th.), Schmp. 260°.

C₂₅H₃₄O₈ (462.5) Ber. C 64.92 H 7.41 Gef. C 65.12 H 7.60

Die mitentstandene Verbindung IX verblieb in den Mutterlaugen, aus welchen sie isoliert werden konnte.

17.20; 20.21-Bis-methylendioxy-3.3-äthylendioxy-8a.14a-epoxy-6 β -methyl-pregnan-ol-(5a) (XXXIII): In prinzipiell gleicher Art wie bei VIII wurden 6 g XXX zu XXXIII umgesetzt. Nach Aufarbeitung konnte man aus dem Rohprodukt aus Methanol 2.1 g XXXIII (34% d. Th.) kristallisieren. Schmp. 212°. IR-Spektrum: —OH 3500/cm.

C₂₆H₃₈O₈ (478.6) Ber. C 65.25 H 8.00 Gef. C 65.23 H 8.03

17.20; 20.21-Bis-methylendioxy-6-methyl- Δ^4 .6.8(14)-pregnatrien-on-(3) (XXXII): 2 g XXXIII wurden in 100 ccm wasserfreiem Chloroform gelöst. Man kühlte auf —20° ab und fügte 50 ccm einer ebenfalls auf —20° gekühlten, gesättigten Lösung von Salzsäure in wasserfreiem Chloroform hinzu. Man ließ zunächst 1 Stde. bei —20° stehen und erhöhte dann die Temp. im Laufe einer weiteren Stde. langsam auf —5°. Darauf neutralisierte man die Chloroformlösung, trocknete und zog i. Vak. ab. Man erhielt 1.5 g XXXII (90% d. Th.). Aus Methanol gelbliche Kristalle, Schmp. 227°. IR-Spektrum: —[C=C]₃—C=O 1660, 1600, 1580/cm, UV-Spektrum: λ_{\max} = 332.5, 349 m μ (ϵ = 27 500, 23 500).

C₂₄H₃₀O₅ (398.5) Ber. C 72.33 H 7.59 Gef. C 72.32 H 7.69

6-Methyl- $\Delta^4.6.8(14)$ -pregnatrien-diol-(17 $\alpha.21$)-dion-(3.20)-21-acetat (XXXI): Nach den üblichen Methoden wurde aus 1.5 g XXXII die Bismethylenedioxy-Schutzgruppe abgespalten und die 21-OH-Gruppe acetyliert. Man erhielt 525 mg XXXI (35% d. Th.). Aus Essigester/Hexan gelbliche Kristalle, Schmp. 180°. IR-Spektrum: —OH 3500; —OAc 1740; >C=O 1720; —[C=C]₃—C=O 1660, 1600, 1580/cm.

C₂₄H₃₀O₅ (398.5) Ber. C 72.33 H 7.59 Gef. C 72.48 H 7.60

$\Delta^4.6.8(14)$ -Pregnatrien-diol-(17 $\alpha.21$)-dion-(3.20)-21-acetat (XXXIV) und $\Delta^4.6.14$ -Pregnatrien-diol-(17 $\alpha.21$)-dion-(3.20)-21-acetat (XXXV): 16 g I wurden in 1200 ccm Methylenchlorid suspendiert und mit 400 ccm halbkonz. Salzsäure versetzt. Nach 24stdg. Schütteln wurde wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand ergab nach Verreiben mit Methanol in 80-proz. Ausb. das Isomerenmischung XXXVIII/II. IR-Spektrum: —OH 3500; >C=O 1720; —C=C—C=O 1670, 1630/cm.

3 g XXXVIII/II wurden nach Acetylierung, wie bereits beschrieben, mit Chloranil umgesetzt. Die Ausbeute betrug 40% XXXIV/XXXV. $\lambda_{\text{max}} = 282, 343 \text{ m}\mu$ (gleiche Intensität). IR-Spektrum: —OH 3500; —OAc 1750; >C=O 1720; —[C=C]₃—C=O 1650, 1600/cm.

8 $\alpha.14\alpha$ -Epoxy- Δ^4 -pregnen-diol-(17 $\alpha.21$)-dion-(3.20)-21-acetat (XXXVI) und 14 $\alpha.15\alpha$ -Epoxy- Δ^4 -pregnen-diol-(17 $\alpha.21$)-dion-(3.20)-21-acetat (XXXVII): 900 mg XXXVIII/II-21-acetat wurden in üblicher Weise epoxydiert. Nach Aufarbeitung chromatographierte man den Rückstand an 120 g Al₂O₃ (Akt.-St. IV). Es wurden 350 mg XXXVII und 300 mg XXXVI (geordnet nach steigender Polarität) erhalten. XXXVII: Schmp. 178°, XXXVI: Schmp. 203°. IR-Spektrum: —OH 3500; —OAc 1750; —C=C—C=O 1670, 1620/cm.

C₂₃H₃₀O₆ (402.5) Ber. C 68.60 H 7.59 Gef. C 68.36 H 7.82

$\Delta^4.8(14)$ -Pregnadien-ol-(17 α)-dion-(3.20) (XL) und $\Delta^4.14$ -Pregnadien-ol-(17 α)-dion-(3.20) (XLI): 5 g XXXVIII/II wurden, wie bereits bei der Darstellung von XVIII beschrieben, in 2.3 g XL/XLI übergeführt. IR-Spektrum: —OH 3500; >C=O 1720; —C=C—C=O 1670, 1620/cm.

$\Delta^4.14$ -Pregnadien-ol-(17 α)-dion-(3.20)-17 α -acetat (XLII): Die Darstellung erfolgte in gleicher Weise wie bei XX. Aus 500 mg XL/XLI wurden nach säulenchromatographischer Reinigung 230 mg XLII erhalten. Schmp. 222°. IR-Spektrum: —OAc 1750; —C=C—C=O 1670, 1630/cm.

C₂₃H₃₀O₄ (370.5) Ber. C 74.56 H 8.16 Gef. C 74.38 H 8.23

$\Delta^4.6.14$ -Pregnatrien-ol-(17 α)-dion-(3.20)-17 α -acetat (XXXIX): Die Darstellung erfolgte in üblicher Weise. Aus 250 mg XLII wurden nach säulenchromatographischer Reinigung (Al₂O₃, sauer, Akt.-St. III, Benzol) 110 mg XXXIX erhalten, Schmp. 206° (aus Methanol). $\lambda_{\text{max}} = 283 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 27600$). IR-Spektrum: —OAc 1750; —[C=C]₂—C=O 1670, 1630, 1590/cm.

C₂₃H₂₈O₄ (368.5) Ber. C 74.98 H 7.66 Gef. C 74.76 H 7.90

Gemisch von $\Delta^4.6.8(14)$ -Pregnatrien-ol-(17 α)-dion-(3.20) (XLIII) und $\Delta^4.6.14$ -Pregnatrien-ol-(17 α)-dion-(3.20) (XLIV): 500 mg XL/XLI wurden wie üblich mit Chloranil dehydriert. Man erhielt 240 mg eines Gemisches von XLIII und XLIV. $\lambda_{\text{max}} = 283, 343 \text{ m}\mu$ (gleiche Intensität). IR-Spektrum: —OH 3500; >C=O 1720; —[C=C]₃—C=O 1670, 1630, 1600/cm.

$\Delta^4.6.8(14)$ -Pregnatrien-ol-(17 α)-dion-(3.20)-17 α -acetat (XLV): Die Darstellung erfolgte in gleicher Weise wie bei XX. Aus 300 mg XLIII/XLIV wurden nach säulenchromatographischer Reinigung (Al₂O₃, Akt.-St. III, sauer, Benzol) 120 mg erhalten. Schmp. 193—194°. $\lambda_{\text{max}} = 342 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 27800$). IR-Spektrum: —OAc 1750; —[C=C]₃—C=O 1650, 1600/cm.

C₂₃H₂₈O₄ (368.5) Ber. C 74.98 H 7.66 Gef. C 75.07 H 7.94