

Synthese von 17-Thiopregnanen

Helmut Hofmeister*, Georg-Alexander Hoyer, Gerhard Cleve, Henry Laurent und Rudolf Wiechert

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

Eingegangen am 13. Mai 1975

Schwefelwasserstoff reagiert mit den 16 β ,17 β -Epoxyketonen **4a**, **c–e** zu den *trans*-Mercaptohydrienen **5a**, **c–e**, die mit Aceton bzw. Acetophenon die 1,3-Oxathiolane **7a**, **c–e** bzw. **8d** bilden. Als Nebenprodukt von **7d** wurde das 16 β ,17 β -Thioacetamid **10** isoliert. Durch Oxidation von **7d** erhält man das Sulfon **9**. Die Acetylierung von **5d** führt zum 17 α -Thioacetat **13** und vermutlich zum 17 β -Epimeren **14**. Unter Einwirkung von Mesitylchlorid auf **5e** bei 0°C entsteht das Bissteroid **15**, während bei 60°C das Episulfid **16** neben **15** isoliert wird. Rhodanwasserstoffsäure öffnet das 16 β ,17 β -Epoxid **4d** unter Bildung der isomeren Thiocyanate **18** und **19** sowie des Thiocarbonats **20**.

Synthesis of 17-Thiopregnanes

Hydrogen sulfide reacts with the 16 β ,17 β -epoxyketones **4a**, **c–e** to give the *trans*-mercaptohydriens **5a**, **c–e**, which, when treated with acetone or acetophenone, yield the 1,3-oxathiolanes **7a**, **c–e**, and **8d**, respectively. In addition to **7d**, there was also isolated the 16 β ,17 β -thioacetamide **10**. By oxidation of **7d** there was obtained the sulfone **9**. Acetylation of **5d** yielded the 17 α -thioacetate **13** and a second product which is probably the 17 β -epimer **14**. Treatment of **5e** with methanesulfonyl chloride at 0°C resulted in the formation of the bissteroid **15** whereas at 60°C there was isolated the episulfide **16** in addition to **15**. Thiocyanic acid was capable of opening the 16 β ,17 β -epoxide **4d** to form the isomeric thiocyanates **18** and **19** as well as the thiocarbonate **20**.

Steroide mit Schwefel in 17 β -Stellung sind in der Androstanreihe seit längerem bekannt¹⁾. Akhrem et al.^{2–12)} beschrieben die Synthese von 17-Thiosteroiden in der Pregnanreihe

¹⁾ F. O. Bobbio und P. A. Bobbio, Chem. Ber. 101, 4241 (1968).

²⁾ A. A. Akhrem, A. M. Turuta und E. P. Prokofev, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 1972, 1124 [C. A. 77, 102002j (1972)].

³⁾ A. A. Akhrem, Z. I. Istomina und A. M. Turuta, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 1973, 895 [C. A. 79, 42739j (1973)].

⁴⁾ A. A. Akhrem, Z. I. Istomina, A. M. Turuta und G. A. Kogan, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 1973, 90 [C. A. 78, 136506n (1973)].

⁵⁾ A. A. Akhrem, Z. I. Istomina, A. V. Kamernitskii und A. M. Turuta, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 1974, 426 [C. A. 81, 37708k (1974)].

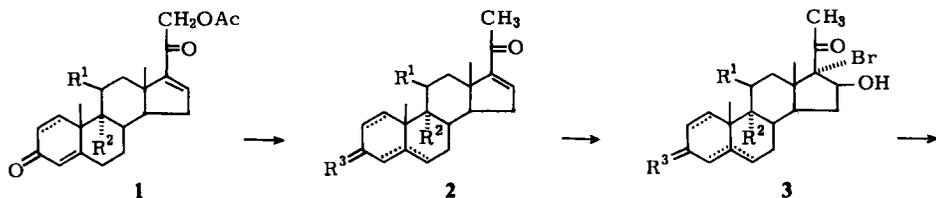
⁶⁾ A. A. Akhrem, A. V. Kamernitskii, O. A. Strel'chenok, A. M. Turuta und O. S. Chizhov, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 1973, 2505 [C. A. 80, 60070j (1974)].

⁷⁾ A. A. Akhrem, A. V. Kamernitskii, O. A. Strel'chenok, A. M. Turuta und O. S. Chizhov, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 1974, 121 [C. A. 80, 121194b (1974)].

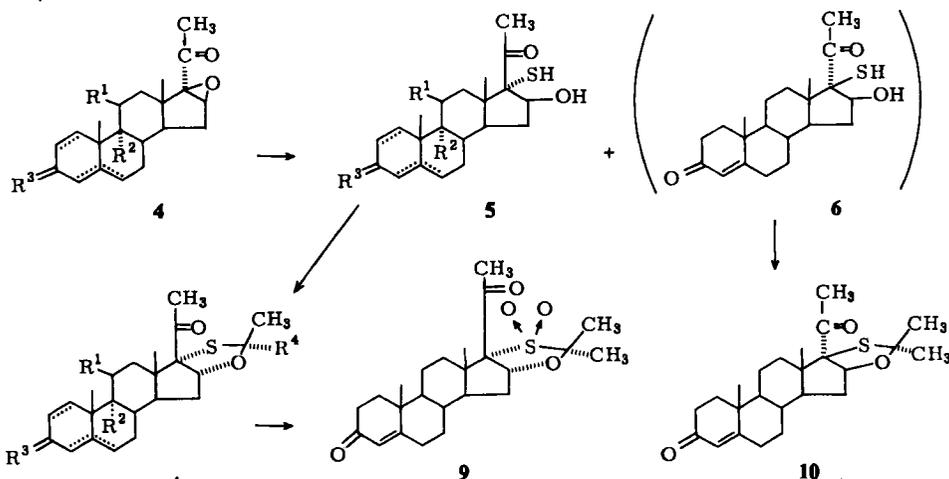
⁸⁾ A. A. Akhrem, G. A. Kogan, A. M. Turuta, I. S. Kovnatskaya und Z. I. Istomina, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 1971, 2100 [C. A. 76, 25477t (1972)].

⁹⁾ A. A. Akhrem, G. A. Kogan, A. M. Turuta, I. S. Kovnatskaya und Z. I. Istomina, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 1972, 2688 [C. A. 78, 97876m (1973)].

und diskutierten anhand von NMR-, MS-^{6,7)} und CD-Daten⁸⁻¹²⁾ die Stereochemie im 16-Hydroxy-17-thio-20-keto-System. Wir synthetisierten neue 17-Thiopregnane, um deren biologische Wirkungen mit den entsprechenden 17-Sauerstoffverbindungen zu vergleichen.



1	R ¹	R ²	Δ
a	OH	H	Δ ¹
b	OAc	H	Δ ¹
c	ONO ₂	F	



7: R⁴ = CH₃

8: R⁴ = C₆H₅

2-8	R ¹	R ²	R ³	Δ
a	OAc	H	O	Δ ^{1,4}
b	OH	H	O	Δ ^{1,4}
c	OH	F	O	Δ ⁴
d	H	H	O	Δ ⁴
e	H	H	α-H, β-OAc	Δ ⁵

¹⁰⁾ A. A. Akhrem, A. M. Turuta, G. A. Kogan, N. S. Kovnatskaya und Z. I. Istomina, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* 1973, 1048 [79, 115767 d (1973)].

¹¹⁾ A. A. Akhrem, A. M. Turuta, G. A. Kogan, I. S. Kovnatskaya und Z. I. Istomina, *Tetrahedron* 29, 1433 (1973).

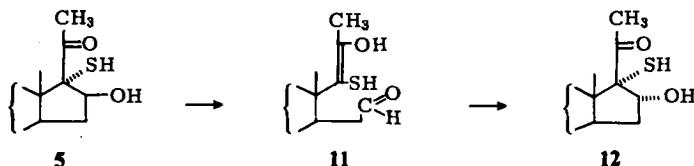
¹²⁾ A. A. Akhrem, A. M. Turuta, G. A. Kogan, I. S. Kovnatskaya und Z. I. Istomina, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* 1972, 1454 [C. A. 77, 102004 m (1972)].

Einen Zugang zu den 17-Thiopregnanen bieten die 16 β ,17 β -Epoxyketone 4¹³⁻¹⁵), die sich aus den Bromhydrinen 3 durch Umsetzung mit einer Base, wie Kaliumcarbonat oder Kaliumacetat, herstellen lassen. Die Bromhydrine 3 werden aus den Δ^{16} -Verbindungen 2 durch Reaktion mit *N*-Bromsuccinimid erhalten¹⁴⁾.

Die Öffnung des Epoxidringes in 4 läßt sich mit Schwefelwasserstoff und *p*-Toluolsulfonsäure in Eisessig bei Raumtemperatur durchführen. Dabei sollten in Analogie zur Epoxidöffnung mit Stickstoffwasserstoffsäure^{14, 16)} unter Spaltung der C-17-Sauerstoff-Bindung die *trans*-Mercaptohydrine 5 entstehen. Für die 16 β -Hydroxy-17 α -mercapto-20-keto-Struktur in 5d und 5e sprechen die CD-Daten, die, wie bei *Akhrem et al.*^{10, 11)} für 16 β -Hydroxy-17 α -R-20-ketone (R = -SAc, -SCN, -Br) beschrieben, eine starke Abhängigkeit des Cotton-Effektes der 20-Carbonylgruppe vom Lösungsmittel in der erwarteten Richtung aufweisen.

Die Konfigurationszuordnung der Substituenten am D-Ring kann weiterhin durch NMR-Daten gestützt werden. Aus Mangel an NMR-Vergleichswerten für 17-Thiosteroiden wurde ein Vergleich der NMR-Spektren von 5 mit denen der Bromhydrine 3 vorgenommen. Auf Grund des ähnlichen Anisotropieverhaltens von Brom- und Mercaptogruppe¹⁷⁾ sollten sich die NMR-Spektren der 16 β -Hydroxy-17 α -brom-20-ketone und der 16 β -Hydroxy-17 α -mercapto-20-ketone weitgehend entsprechen. So zeigt sich, daß das 16 α -H in den NMR-Spektren von 3 und 5 eine ähnliche Aufspaltung besitzt und die Signallagen der 18-H und 21-H bei beiden Verbindungstypen nahezu gleich sind, was gleiche Konfiguration der Substituenten am D-Ring für die Brom- und Schwefelverbindungen anzeigt.

Mit Aceton bzw. Acetophenon bilden die *trans*-Mercaptohydrine 5 unter saurer Katalyse die α -konfigurierten *cis*-1,3-Oxathiolane 7a, c-e bzw. 8d. Die von uns erhaltenen CD-Werte für diese Verbindungen stimmen mit denen von *Akhrem et al.*^{9, 11)} für 16 α ,17 α -Thioacetone überein. Voraussetzung für die Bildung der 16 α ,17 α -Thioacetone 7 bzw. des Thioacetophenonids 8d sollte die intermediäre Bildung eines *cis*-Mercaptohydrins 12 mit 16 α -Hydroxy-17 α -mercapto-20-keto-Struktur sein, das aus 5 durch säurekatalysierte Konfigurationsumkehr der Hydroxylgruppe am C-16 von der β - in die α -Stellung entstanden sein müßte. Derartige Isomerisierungen einer 16-Hydroxygruppe an 16 β ,17 α -Dihydroxy-20-ketonen¹⁸⁾ und 16 β -Hydroxy-17 α -azido-20-ketonen^{14, 16)} im alkalischen bzw. sauren Medium zu den entsprechenden 16 α ,17 α -Dihydroxy- bzw. 16 α -Hydroxy-17 α -azido-Derivaten sind aus der Literatur bekannt und verlaufen wahrscheinlich über ein retroaldolartiges Spaltprodukt.



¹³⁾ B. Löken, S. Kaufmann, C. Rosenkranz und F. Sondheimer, *J. Amer. Chem. Soc.* **78**, 1738 (1956).

¹⁴⁾ K. Ponsold, B. Schönecker und I. Pfaff, *Chem. Ber.* **100**, 2957 (1967).

¹⁵⁾ E. L. Shapiro, L. Weber, H. Harris, C. Miskowicz, R. Neri und H. L. Herzog, *J. Med. Chem.* **15**, 716 (1972).

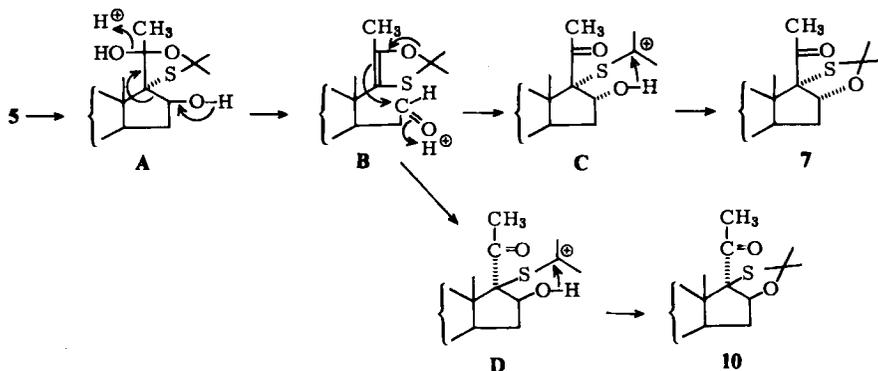
¹⁶⁾ F. Winternitz und Ch. R. Engel, *Steroids* **6**, 805 (1965).

¹⁷⁾ B. I. Ionin und B. A. Ershov, *NMR-Spectroscopy in Organic Chemistry*, S. 94, Plenum Press, New York, London 1970.

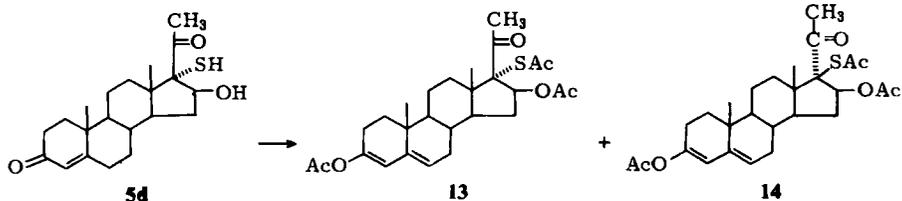
¹⁸⁾ M. Heller, S. M. Stolar und S. Bernstein, *J. Org. Chem.* **26**, 5036 (1961).

Steroide mit *cis*-Mercaptohydrin-Struktur **12** konnten wir aber aus den *trans*-Mercaptohydrinen **5** durch Behandlung mit Säure nicht isolieren.

Daher möchten wir den Reaktionsverlauf **5** → **7** bzw. **5d** → **8d** so formulieren, daß unter dem Einfluß von Säure und Beteiligung des Acetons bzw. Acetophenons ein retroaldolartiges Spaltprodukt **B** entsteht, das nach Bildung von **C** in die *cis*-1,3-Oxathiolane **7a**, **c–e** bzw. **8d** übergehen sollte.

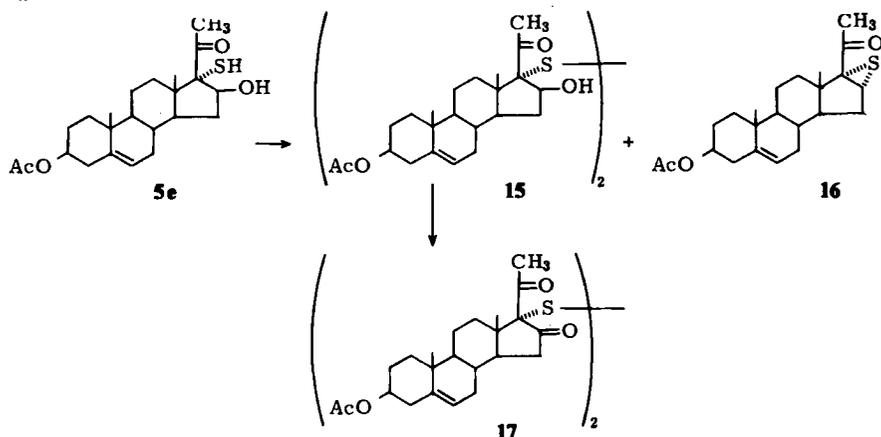


Mit 3-Chlorperbenzoesäure wird das Thioacetamid **7d** zum Sulfon **9** oxidiert. — Acetyliert man **5d** mit Acetanhydrid und *p*-Toluolsulfonsäure in Eisessig, so werden das 17 α -Thioacetat **13** und wahrscheinlich das epimere 17 β -Thioacetat **14** gebildet, dessen Struktur bisher nicht eindeutig geklärt werden konnte. Die spektrometrischen Daten dieses Steroids stimmen nicht mit denen bekannter Verbindungen dieses Strukturtyps überein^{2, 10–12}. Wir möchten für **14** hypothetisch die noch nicht beschriebene 16 β -Acetoxy-17 β -acetylthio-20-keto-Struktur mit α -ständiger Seitenkette annehmen.



Ein zu **14** strukturähnliches Steroid **10** mit β -ständigem 1,3-Oxathiolanring am C-16 und C-17 wurde als Nebenprodukt bei der Herstellung des Thioacetamid **7d** aus **5d** isoliert. Die Verbindung hat einen stark positiven Cotton-Effekt, während das epimere α -Acetonid negative Werte aufweist. Beide Steroide **10** und **14** sollten aus einem zu **5d** isomeren *cis*-Mercaptohydrin **6** mit 16 β -Hydroxy-17 β -mercapto-Struktur entstanden sein, dessen Bildung durch *cis*-Öffnung des Epoxidringes in **4d** erklärt werden kann. Diese Annahme steht in Übereinstimmung mit Beobachtungen von Akhrem et al.⁴), die bei Reaktion des Epoxids **4e** mit Rhodanwasserstoffsäure ebenfalls Produkte erhielten, die durch *cis*- und *trans*-Öffnung des Epoxidringes entstanden sind. Zum anderen ließe sich die Bildung von **10** aus **5** auch durch den zuvor skizzierten Mechanismus über die Zwischenprodukte **A**, **B** und **D** erklären.

Läßt man auf das Mercaptohydrin **5e** *p*-Toluolsulfonsäure- oder Methansulfonsäurechlorid in Pyridin einwirken, entsteht bei 0°C, wie Molekülmasse-Bestimmungen in Lösung ergeben haben, das Bissteroid **15**, welches nach Jones zum 16-Keton **17** oxidiert werden kann.



Da nach IR- und NMR-Daten die Hydroxygruppe in **15** noch vorhanden ist, die charakteristischen Banden für die Mercaptogruppe aber fehlen, kann man annehmen, daß beide Molekülhälften in **15** über eine Disulfidbrücke verbunden sind. Oxidationsmittel bei der Reaktion **5e** → **15** könnte das eingesetzte Sulfochlorid sein¹⁹⁾. Erfolgt die Umsetzung von **5e** mit Methansulfonylchlorid in Pyridin bei 60°C, so entsteht neben dem Disulfid **15** das Episulfid **16**, dessen α -Konfiguration im NMR durch die kleine Aufspaltung des 16 β -H von 1.5 Hz bei $\delta = 3.56$ ppm bewiesen werden kann, wie Arbeiten von *Tori et al.*²⁰⁾ zeigen. Verbindungen dieses Typs im Gemisch mit den entsprechenden β -Episulfiden sind von *Jankowski et al.*²¹⁾ aus 16 α ,17 α -Epoxypregnenen durch Reaktion mit Kaliumthiocyanat synthetisiert worden. Die dort angegebenen NMR-Daten stimmen allerdings nicht sehr gut mit den unsrigen überein.

Das auf gestagene Wirkung getestete Thiosteroid **8d** zeigte im protrahierten Clauberg-Test²²⁾ an infantilen, weiblichen Kaninchen gegenüber der entsprechenden 17-Sauerstoffverbindung eine Wirkungssteigerung.

Weiterhin wurde versucht, Corticoide mit 1,3-Oxathiolanring-Struktur am C-16 und C-17 zu synthetisieren. Zu diesem Zwecke sollte das 21-Acetoxy-16 β ,17-epoxy-11 β -trimethylsilyloxy-17 α -pregna-1,4-dien-3,20-dion²³⁾ mit Schwefelwasserstoff umgesetzt werden. Es fand aber keine Reaktion statt, woraus wir schließen, daß hierbei die 21-Sauerstofffunktion die Epoxidöffnung unterdrückt. Daher stellten wir die 21-Desoxy-16 β ,17 β -

¹⁹⁾ D. T. Gibson, C. J. Miller und S. Smiles, *J. Chem. Soc.* **1925**, 1821.

²⁰⁾ K. Tori, T. Komeno und T. Nakagawa, *J. Org. Chem.* **29**, 1136 (1964).

²¹⁾ K. Jankowski und R. Harvey, *Synthesis* **1972**, 627.

²²⁾ R. Wiechert und F. Neumann, *Arzneim.-Forsch.* **15**, 244 (1965).

²³⁾ Schmp. 143–145°C (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = +51^\circ$. Hergestellt aus **1a**²⁴⁾ über den 11 β -Trimethylsilyläther (Schmp. 144–146°C) und anschließender Überführung in das 21-Acetoxy-17-brom-16 β -hydroxy-11 β -trimethylsilyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion [Schmp. 127–132°C (Zers.)], das mit Kaliumacetat in Dimethylformamid behandelt wird. Schering AG, unveröffentlicht.

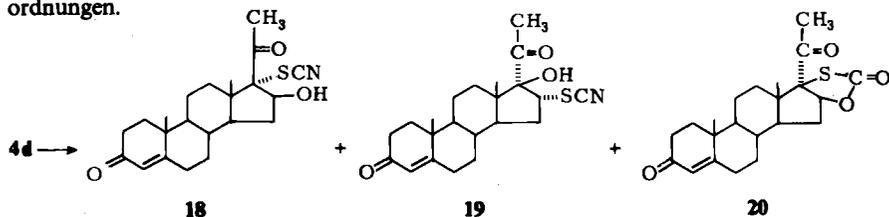
²⁴⁾ L. Salce, G. G. Hazen und E. F. Schoenewaldt, *J. Org. Chem.* **35**, 1681 (1970).

epoxyketone **4a** und **4c** aus den Bromhydrinen **3a** und **3c** her. Diese sind aus den 21-Acetoxysteroiden **1b**²⁴⁾ und **1c**²⁵⁾ durch reduktive Eliminierung der 21-Sauerstofffunktion mit Zink in Eisessig²⁶⁾ und Hypobromitanlagerung an die so erhaltenen Δ^{16} -Verbindungen **2a** und **2c** zugänglich. Unter den bereits erwähnten Bedingungen reagieren die Epoxide **4a** und **4c** mit Schwefelwasserstoff zu den Mercaptohydrinen **5a** und **5c**. Mit Aceton unter Zugabe von Perchlorsäure bilden sich aus **5a** und **5c** die Oxathiolan-Derivate **7a** und **7c**. **7a** geht nach alkalischer Verseifung der 11 β -Acetoxygruppe in die 11 β -Hydroxy-Verbindung **7b** über. — Bisher ist es uns nicht gelungen, in den Thiosteroiden **7a** und **7b** am C-21 eine Sauerstofffunktion einzuführen.

Pharmakologisch zeigte das Thiosteroid **7b** gegenüber dem Sauerstoffanalogon 11 β -Hydroxy-16 α ,17-isopropylidendioxy-1,4-pregnadien-3,20-dion²⁷⁾ im Vasokonstriktionstest²⁸⁾, der eine Aussage über die relative Wirkungsstärke lokal applizierter Corticoide gibt, eine Wirkungssteigerung.

Eine weitere Möglichkeit, in 17 α -Stellung einen schwefelhaltigen Substituenten einzuführen, sahen wir in der Umsetzung des Epoxyketons **4d** mit Rhodanwasserstoffsäure. Dabei wurden die isomeren Thiocyanate **18** und **19** durch *trans*-Öffnung des Oxirings gebildet. Weiterhin wurde das Thiocarbonat **20** isoliert.

Von *Akhrem et al.*^{4,10,11)} sind entsprechende Steroide mit Δ^5 -3 β -Hydroxy-20-keto-Struktur beschrieben worden. Die dort angegebenen NMR- und CD-Daten stimmen gut mit den unsrigen überein und gestatten die im Formelschema angeführten Strukturzuordnungen.



Frau Ch. Logge und Frau J.-M. Hortleder danken wir für präparative Mitarbeit. Herrn Dr. G. Schulz (Sandoz, Forschungsinstitut, Wien) gilt unser Dank für die Mithilfe bei der Interpretation einiger Spektren.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden im Apparat nach Dr. Tottoli bestimmt und sind unkorrigiert. Die optischen Drehungen wurden bei 25°C in 0,5proz. Lösung in Chloroform gemessen. Die NMR-Spektren wurden im Varian A60 und HA 100 in Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als internem Standard, die IR-Spektren mit dem Perkin-Elmer 621 in getemperten KBr-Tabletten, die UV-Spektren mit dem Cary 14 in Methanol, die CD-Spektren mit dem Jouan Dichrographe CD 185 und die Massenspektren im Varian MAT CH 4 und CH 7 bei 70 eV aufgenommen. Bei den MS-Daten werden die charakteristischen Fragment-Ionen mit einer Erklärung ihrer Entstehung angegeben. Die Basispeaks sind jeweils kursiv gedruckt. Die Mol.-Massen in Lösung wurden mit

²⁵⁾ H. Hofmeister, H. Laurent, G.-A. Hoyer und R. Wiechert, Chem. Ber. **107**, 1235 (1974).

²⁶⁾ W. R. Nes und H. L. Mason, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 4765 (1951).

²⁷⁾ M. Heller, R. H. Leukard und J. Bernstein, Steroids **5**, 615 (1965).

²⁸⁾ A. C. Wells, Br. J. Dermatol. **69**, 11 (1957).

einem Dampfdruckosmometer der Fa. Knauer bestimmt. Chromatographiert wurde an der 50–100fachen Menge Kieselgel nach der Gradienten-Methode. Die Elementaranalysen sind in unserem Analytischen Kontroll-Laboratorium (Leitung Dipl.-Ing. J. Huber) ausgeführt worden.

Unter Aufarbeitung ist zu verstehen: Die Lösung wird in Eis/Wasser gegossen. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, in Methylenchlorid gelöst, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Tab. 1. CD-Daten von 20-Ketopregnanen

Substituenten			λ_{\max} [nm] in Dioxan	$\Delta\epsilon_{\max}$	λ_{\max} [nm] andere Lösungsmittel ^{a)}	$\Delta\epsilon_{\max}$
3d	16 β -OH, 17 α -Br	3-Keto, Δ^4	311	+3.39 ^{b)}	307	+4.9 E
3e	16 β -OH, 17 α -Br	3 β -OAc, Δ^5	228	-1.53	218	+2.1 C
			310	+3.24	302	-1.52 C
4d	16 β ,17 β -Epoxid	3-Keto, Δ^4	287	+0.27 ^{b)}		
			315	+0.07 (Minimum)		
			335	+0.15		
4e	16 β ,17 β -Epoxid	3 β -OAc, Δ^5	280	+0.14	290	+0.68 E
			313	-0.10	296	+0.68 E
			322	-0.05		
			335	+0.03		
5d	16 β -OH, 17 α -SH	3-Keto, Δ^4	302	+1.65 ^{b)}		
			308	+1.64		
5e	16 β -OH, 17 α -SH	3 β -OAc, Δ^5	243	-0.2	240	-1.43 A
			300	+1.44	297	+5.11 A
			306	+1.40 ^{c)}		
7d	16 α ,17 α -O-C(CH ₃) ₂ -S-	3-Keto, Δ^4	300	-6.17 ^{b)}	257	-1.05 ^{c)} C
			306	-5.87 ^{c)}	298	-4.88 C
7e	16 α ,17 α -O-C(CH ₃) ₂ -S-	3 β -OAc, Δ^5	300	-5.74	223	+10.6 A
			305	-5.5 ^{c)}	253	+0.47 A
			318	-3.0 ^{c)}	300	-6.08 A
10	16 β ,17 β -O-C(CH ₃) ₂ -S-	3-Keto, Δ^4	300	+9.38 ^{b)}		
			307	+9.02		
			319	+5.5 ^{c)}		
13	16 β -OAc,17 α -SAc	3-OAc, $\Delta^{3,5}$	237	-7.8 ^{d)}		
			302	+3.35		
14	16 β -OAc,17 β -SAc(?)	3-OAc, $\Delta^{3,5}$	237	-6.8 ^{d)}		
			301	+0.63		
16	16 α ,17 α -S-	3 β -OAc, Δ^5	219	+12.0		
			276	-2.91		
			312	+3.63		
18	16 β -OH, 17 α -SCN	3-Keto, Δ^4	306	+4.92 ^{b)}	305	+3.18 ^{b)} N
19	16 α -SCN, 17 β -OH	3-Keto, Δ^4	300	-1.59 ^{b)}	298	-1.53 ^{b)} N
20	16 β ,17 β -O-CO-S-	3-Keto, Δ^4	289	+3.93 ^{c, b)}		
			296	+4.35		
			303	+3.78 ^{c)}		

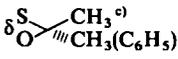
^{a)} C = Cyclohexan, E = EPA (Diäthyläther/Isopentan/Äthanol, 5 : 5 : 2) bei 93 K, A = Äthanol, N = Acetonitril.

^{b)} Die Kurve des 3-Ketons wurde subtrahiert. Bei 4d ergeben sich nur kleine Werte, diese sind ungenau.

^{c)} Schulter.

^{d)} Bande bei 237 nm charakteristisch für das $\Delta^{3,5}$ -Dien.

Tab. 2. $^1\text{H-NMR}$ -Daten von 20-Ketopregnanen^{a, b)}

Ver- bindung	δ 19-H ^{c)}	δ 18-H ^{c)}	δ 21-H ^{c)}	δ 16-H	δ S O 	δ SH ^{c)}
3a	1.30	1.40	2.39	4.96 dd (8; 4)		
3c	1.56	1.48	2.44	4.97 dd (8; 4)		
3d	1.22	1.22	2.43	4.97 dd (8; 4)		
3e	1.05	1.19	2.43	4.97 dd (8; 4)		
4a	1.30	1.14	1.98	3.72 d (3; 5)		
4c	1.54	1.24	2.00	3.79 d (3; 5)		
4d	1.19	0.97	2.02	3.73 d (3; 5)		
4e	1.02	0.94	2.02	3.73 d (3; 5)		
5a	1.31	1.36	2.38	4.45 dd (8; 4)		1.66
5c	1.55	1.43	2.40	4.44 dd (8; 4)		1.63
5d	1.22	1.20	2.41	4.44 dd (8; 4)		1.63
5e	1.05	1.16	2.41	4.48 dd (8; 4)		1.63
7a	1.30	0.98	2.28	5.43 dd (5; 1.5)	1.62 1.45	
7b	1.47	1.09	2.30	5.42 dd (5; 1.5)	1.60 1.43	
7c	1.54	1.05	2.30	5.43 dd (5; 1.5)	1.62 1.44	
7d	1.19	0.82	2.31	5.46 dd (5; 1.5)	1.64 1.45	
7e	1.02	0.79	2.31	5.43 dd (5; 1.5)	1.64 1.45	
8d	1.17	0.84	2.37	5.63 d (6.5)	1.77 7.60–7.20 m	
9	1.18	0.85	2.48	5.41 d (6)	1.48 1.38	
10	1.19	1.11	2.28	5.01 dd (8; 5)	1.64 1.54	
13	1.01	1.19	2.30	5.47 dd (8; 4)		
14	1.03	1.30	2.14	5.11 dd (8; 3.5)		
15	1.03	1.19	2.40	4.67 dd (8; 4)		
16	1.00	1.06	2.15	3.56 d (1.5)		
17	1.02	0.87	2.33			
18	1.21	1.27	2.47	4.71 dd (8; 4)		
19	1.18	1.04	2.28	3.75 dd (10; 5)		
20	1.20	1.16	2.28	5.20 dd (8; 6)		

^{a)} Hier sind nur Daten aufgeführt, die für die Konfigurationszuordnung der Substituenten am D-Ring charakteristisch sind.

^{b)} Chemische Verschiebungen δ in ppm mit Tetramethylsilan als internem Standard in CDCl_3 ; die eingeklammerten Zahlen sind die Kopplungskonstanten J in Hz.

^{c)} Die Signale erscheinen jeweils als Singulett.

11 β -Acetoxy-1,4,16-pregnatrien-3,20-dion (2a): 5.0 g (11.7 mmol) 11 β ,21-Diacetoxy-1,4,16-pregnatrien-3,20-dion (1b)²⁴⁾ in 200 ml Eisessig werden bei Raumtemp. mit 3.0 g Zinkstaub gerührt. Nach 2 h wird filtriert und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird mit 9–11% Aceton/Methylenchlorid chromatographiert. Man erhält 1.26 g (29%) vom Schmp. 240–242°C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25} = +187^\circ$.

UV: λ_{max} (ϵ) = 239 nm (24600). – IR: 1725 (11 β -OAc), 1660 (3-C=O und 20-C=O), 1620, 1600 und 1580 (C=C), 1245 und 1235 (=C–O), 1025 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.15 (s, 3H, 18-H), 1.33 (s, 3H, 19-H), 2.12 (s, 3H, 11 β -OAc), 2.24 (s, 3H, 21-H), 5.46 (q, $J = 3$ Hz, 1H, 11 α -H), 5.99 (m, $W_{1/2} = 4$ Hz, 1H, 4-H), 6.22 (dd, $J = 10$ und 2 Hz, 1H, 2-H), 6.65 (dd, $J = 3$ und 2 Hz, 1H, 16-H), 6.90 ppm (d, $J = 10$ Hz, 1H, 1-H).

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (368.5) Ber. C 74.97 H 7.66 O 17.37 Gef. C 74.40 H 7.76 O 17.83

9-Fluor-11 β -hydroxy-4,16-pregnadien-3,20-dion (**2c**)²³⁾: 26.0 g (58 mmol) 21-Acetoxy-9-fluor-11 β -nitrooxy-4,16-pregnadien-3,20-dion (**1c**)²⁵⁾ läßt man mit 25.0 g Zinkstaub in 500 ml Eisessig 1 h im Eisbad rühren. Man filtriert das Reaktionsgemisch und arbeitet auf. Das Rohprodukt, ein Gemisch aus **2c** und 9-Fluor-11 β ,20 α -dihydroxy-4,16-pregnadien-3-on²⁹⁾, wird in 800 ml Methylenchlorid zur Oxidation der 20-Hydroxygruppe in letzterer Verbindung mit 16.0 g aktivem Mangandioxid 5 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Filtration wird die Lösung i. Vak. eingeengt und das Rohprodukt aus Aceton/Hexan umkristallisiert. Es werden 7.9 g (39%) **2c** erhalten. Schmp. 214–216°C, $[\alpha]_D^{25} = +203^\circ$.

C₂₁H₂₇FO₃ (346.5) Ber. C 72.80 H 7.86 F 5.49 Gef. C 72.45 H 7.70 F 5.16

11 β -Acetoxy-17-brom-16 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion (**3a**): Eine Lösung von 1.0 g (2.7 mmol) **2a** in 75 ml *tert*-Butylalkohol, 15 ml Wasser und 0.2 ml 70proz. Perchlorsäure wird unter Rühren bei Raumtemp. mit 1.0 g *N*-Bromsuccinimid versetzt. Nach 8 h wird aufgearbeitet und das Rohprodukt aus Aceton/Hexan umkristallisiert. Ausb. 490 mg (39%) vom Schmp. 156°C (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = +85^\circ$.

UV: $\lambda_{\max}(\epsilon) = 241$ nm (15100). – IR: 3340 (OH), 1730 (11 β -OAc), 1710 (20-C=O), 1655 (3-C=O), 1615 und 1600 (C=C), 1245 und 1235 (=C–O), 1025 cm⁻¹ (C–O).

C₂₃H₂₉BrO₅ (465.4) Ber. C 59.36 H 6.28 Br 17.17 O 17.19

Gef. C 59.30 H 6.52 Br 16.90 O 17.23

17-Brom-9-fluor-11 β ,16 β -dihydroxy-4-pregnen-3,20-dion (**3c**): 10 g (28.9 mmol) **2c**²⁵⁾ in 200 ml *tert*-Butylalkohol, 20 ml Wasser und 1 ml 70proz. Perchlorsäure werden unter Eiskühlung mit 10.0 g *N*-Bromsuccinimid versetzt und anschließend 3 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt chromatographiert. Mit 6–9% Aceton/Methylenchlorid werden 5.6 g (44%) **3c** als schaumiges Produkt isoliert. $[\alpha]_D^{25} = +100^\circ$.

UV: $\lambda_{\max}(\epsilon) = 237$ nm (15800). – IR: 3450 (OH), 1705 (20-C=O), 1655 (3-C=O), 1615 (C=C), 1045 cm⁻¹ (C–O).

C₂₁H₂₈BrFO₄ (443.4) Ber. C 56.89 H 6.37 Br 18.02 F 4.29

Gef. C 57.34 H 6.70 Br 17.90 F 4.40

17-Brom-16 β -hydroxy-4-pregnen-3,20-dion (**3d**): 25.0 g (80.0 mmol) 4,16-Pregnadien-3,20-dion (**2d**) in 700 ml *tert*-Butylalkohol, 200 ml Wasser und 0.8 ml 70proz. Perchlorsäure werden unter Eiskühlung mit 25.0 g *N*-Bromsuccinimid 16 h gerührt. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt mit 3–7% Aceton/Methylenchlorid chromatographiert. Ausb. 15.9 g (48%), Schmp. 163–165°C (Zers.) (aus Aceton/Hexan) (Lit.³⁰⁾ 175–176°C), $[\alpha]_D^{25} = +82^\circ$.

UV: $\lambda_{\max}(\epsilon) = 240$ nm (16800). – IR: 3320 (OH), 1705 (20-C=O), 1655 (3-C=O), 1610 cm⁻¹ (C=C).

C₂₁H₂₉BrO₃ (409.4) Ber. C 61.61 H 7.14 Br 19.52 O 11.73

Gef. C 61.59 H 7.24 Br 19.85 O 12.04

3 β -Acetoxy-17-brom-16 β -hydroxy-5-pregnen-20-on (**3e**)¹³⁾: Hergestellt nach Loken¹³⁾. Aus 120 g (340 mmol) 3 β -Acetoxy-5,16-pregnadien-20-on (**2e**) werden 14.0 g (9%) mit Schmp. 156 bis 157°C erhalten, $[\alpha]_D^{25} = -43^\circ$.

IR: 3440 (OH), 1705 (20-C=O und 3 β -OAc), 1660 (C=C), 1270 (=C–O), 1020 cm⁻¹ (C–O). – MS: *m/e* = 452/454 (M⁺; $\dot{\text{I}}$ Br).

C₂₃H₃₃BrO₄ (453.4) Ber. C 60.93 H 7.34 Br 17.62 O 14.12

Gef. C 60.56 H 7.40 Br 17.83 O 14.97

²⁹⁾ Schmp. 218–219°C (Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25} = +129^\circ$ (Dioxan), Schering AG, unveröffentl.

³⁰⁾ F.-L. Shapiro, M. Steinberg, D. Gould, M. J. Gentles, H. L. Herzog, M. Gilmore, W. Charney, E. B. Hersberg und L. Mandell, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 6483 (1959).

Tab. 3. ¹H-NMR-Daten von Protonen an den Ringen A, B und C, die für einzelne Strukturteile charakteristisch sind

Verbindungen	Substituenten	
3e, 4e, 5e, 7e, 15–17	3β-OAc-Δ ⁵	δ 2.03 (s, 3H, OAc), 4.58 (m, $W_{1/2}$ = 24 Hz, 1H, 3α-H), 5.35 ppm (d, J = 5 Hz, 1H, 6-H)
3d, 4d, 5d, 7d, 8d, 9, 10, 18–20	3-Keto-Δ ⁴	δ 5.72 ppm (m, $W_{1/2}$ = 3 Hz, 1H, 4-H)
13, 14	3-OAc-Δ ^{3,5}	δ 2.09 (s, 3H, OAc), 5.39 (m, $W_{1/2}$ = 9 Hz, 1H, 6-H), 5.70 ppm (m, $W_{1/2}$ = 4 Hz, 1H, 4-H)
3c, 4c, 5c, 7c	3-Keto-Δ ⁴ -9α-F-11β-OH	δ 4.32 (dm, J = 10 Hz, $W_{1/2}$ = 8 Hz, 1H, 11α-H), 5.77 ppm (m, $W_{1/2}$ = 3 Hz, 1H, 4-H)
2a, 3a, 4a, 5a, 7a	3-Keto-Δ ^{1,4} -11β-OAc	δ 2.12 (s, 3H, OAc), 5.50 (q, J = 3 Hz, 1H, 11α-H), 6.00 (m, $W_{1/2}$ = 4 Hz, 1H, 4-H), 6.22 (dd, J = 10 und 2 Hz, 1-H, 2-H), 6.90 ppm (d, J = 10 Hz, 1H, 1-H)
7b	3-Keto-Δ ^{1,4} -11β-OH	δ 4.48 (q, J = 3 Hz, 1H, 11α-H), 6.01 (m, $W_{1/2}$ = 4 Hz, 1H, 4-H), 6.25 (dd, J = 10 und 2 Hz, 1H, 2-H), 7.28 ppm (d, J = 10 Hz, 1H, 1-H)

11β-Acetoxy-16β,17-epoxy-17α-pregna-1,4-dien-3,20-dion (4a): 1.7 g (3.7 mmol) 3a werden in 15 ml Dimethylformamid mit 1.5 g wasserfreiem Kaliumacetat 4 h bei 60°C unter Stickstoff gerührt. Nach Aufarbeitung und Umkristallisieren des Rohproduktes aus Aceton/Hexan Ausb. 1.0 g (70%) vom Schmp. 175–176°C, $[\alpha]_D^{25}$ = +89°.

UV: λ_{\max} (ε) = 242 nm (14900). – IR: 1735 (11β-OAc), 1705 (20-C=O), 1655 (3-C=O), 1620 und 1600 (C=C), 1245 und 1225 (=C–O), 1025 cm⁻¹ (C–O).

C₂₃H₂₈O₅ (384.5) Ber. C 71.85 H 7.34 O 20.81 Gef. C 71.91 H 7.57 O 20.34

9-Fluor-16β,17-epoxy-11β-hydroxy-17α-pregn-4-en-3,20-dion (4c): 5.4 g (12.2 mmol) 3c in 108 ml Äthanol und 54 ml Aceton werden mit 5.4 g Kaliumcarbonat 2 h bei Raumtemp. unter Stickstoff gerührt. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt aus Aceton/Hexan umkristallisiert. Ausb. 3.4 g (77%), Schmp. 174–177°C, $[\alpha]_D^{25}$ = +107°.

UV: λ_{\max} (ε) = 238 nm (16000). – IR: 3350 (OH), 1700 (20-C=O), 1650 (3-C=O), 1615 (C=C), 1045 cm⁻¹ (C–O).

C₂₁H₂₇FO₄ (362.4) Ber. C 69.59 H 7.51 F 5.24 Gef. C 68.97 H 7.65 F 4.93

16β,17-Epoxy-17α-pregn-4-en-3,20-dion (4d)³⁰⁾: 30.0 g (73.3 mmol) 3d werden in 600 ml Äthanol und 300 ml Aceton mit 30.0 g Kaliumcarbonat 17 h bei Raumtemp. unter Stickstoff gerührt. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt aus Aceton/Hexan umkristallisiert. Ausb. 20.0 g (83%), Schmp. 148–149°C (Lit.³⁰⁾ 144–146°C), $[\alpha]_D^{25}$ = +69°.

UV: λ_{\max} (ε) = 240 nm (16400). – IR: 1700 (20-C=O), 1665 (3-C=O), 1610 cm⁻¹ (C=C).

C₂₁H₂₈O₃ (328.4) Ber. C 76.80 H 8.59 O 14.61 Gef. C 76.55 H 8.78 O 14.65

3β-Acetoxy-16β,17-epoxy-17α-pregn-5-en-20-on (4e)¹³⁾: Eine Lösung von 13.5 g (29.8 mmol) 3e in 210 ml Aceton und 300 ml Äthanol wird mit 13.5 g Kaliumcarbonat 3 d bei Raumtemp. gerührt. Nach Aufarbeitung und Umkristallisieren des Rohproduktes aus Aceton/Hexan werden 10.1 g (91%) vom Schmp. 174–175°C erhalten (Lit.¹³⁾ 175–176°C), $[\alpha]_D^{25}$ = –114°.

IR: 1725 (3 β -OAc), 1700 (20-C=O), 1665 (C=C), 1250 (=C-O), 1030 cm⁻¹ (C-O). – MS: m/e = 372 (M⁺).

C₂₃H₃₂O₄ (372.5) Ber. C 74.16 H 8.66 O 17.18 Gef. C 74.14 H 8.82 O 17.48

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Herstellung der Mercaptohydriene 5: Eine Lösung von 2.0 g Epoxid 4 in 100 ml Eisessig wird bei Raumtemp. mit Schwefelwasserstoff gesättigt und anschließend mit 1.0 g *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach 4–8 h arbeitet man auf. – Es ist vorteilhaft, größere Ansätze so aufzuteilen, daß etwa 2 g Epoxid eingesetzt werden.

11 β -Acetoxy-16 β -hydroxy-17-mercapto-1,4-pregnadien-3,20-dion (5a): Aus 660 mg (1.7 mmol) 4a werden nach Chromatographieren des Rohproduktes mit 6–7% Aceton/Methylenchlorid 153 mg (22%) erhalten, Schmp. 171–173°C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25}$ = +53.3°.

UV: λ_{\max} (ϵ) = 241 nm (15500). – IR: 3340 (OH), 2550 (SH), 1730 (11 β -OAc), 1700 (20-C=O), 1655 (3-C=O), 1615 und 1595 (C=C), 1245 und 1230 (=C-O), 1025 cm⁻¹ (C-O).

C₂₃H₃₀O₅S (418.6) Ber. C 66.01 H 7.22 O 19.11 S 7.66

Gef. C 65.32 H 7.69 O 19.11 S 7.35

9-Fluor-11 β ,16 β -dihydroxy-17-mercapto-4-pregnen-3,20-dion (5c): Aus 4.1 g (11.3 mmol) 4c erhält man nach Chromatographieren des Rohproduktes mit 10–13% Aceton/Methylenchlorid 1.0 g (22%) vom Schmp. 176–178°C (Zers.) (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25}$ = +64.4°.

UV: λ_{\max} (ϵ) = 239 nm (15600). – IR: 3500 (OH), 2570 (SH), 1670 (20-C=O), 1645 (3-C=O), 1605 (C=C), 1045 cm⁻¹ (C-O).

C₂₁H₂₉FO₄S (396.5) Ber. C 63.61 H 7.37 F 4.79 S 8.09

Gef. C 62.89 H 7.81 F 4.45 S 8.21

16 β -Hydroxy-17-mercapto-4-pregnen-3,20-dion (5d): Aus 10.0 g (30 mmol) 4d werden nach Chromatographieren des Rohproduktes mit 8–11% Aceton/Hexan 2.2 g (20%) 5d erhalten. Eine aus Aceton/Hexan umkristallisierte Probe hat den Schmp. 158–159°C, $[\alpha]_D^{25}$ = +4.5°.

UV: λ_{\max} (ϵ) = 241 nm (15500). – IR: 2360 (OH), 2540 (SH), 1675 (20-C=O), 1650 (3-C=O), 1610 cm⁻¹ (C=C).

C₂₁H₃₀O₃S (362.5) Ber. C 69.59 H 8.34 O 13.23 S 8.84

Gef. C 68.85 H 8.23 O 12.58 S 9.68

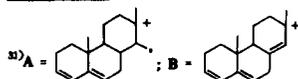
3 β -Acetoxy-16 β -hydroxy-17-mercapto-5-pregnen-20-on (5e): Aus 1.8 g (4.8 mmol) 4e erhält man nach Chromatographieren des Rohproduktes mit 4–7% Aceton/Hexan 800 mg (41%) vom Schmp. 139–140°C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25}$ = –105°.

IR: 3480 (OH), 2535 (SH), 1730 (3 β -OAc), 1675 (20-C=O), 1245 (=C-O), 1030 cm⁻¹ (C-O). – MS: m/e = 406 (M⁺), 388 (M⁺ – H₂O), 373 (M⁺ – H₂O – CH₃), 346 (M⁺ – CH₃CO₂H), 328 (346 – H₂O), 314 (346 – S), 312 (346 – H₂S), 296 (328 – S), 285 (328 – CH₃CO), 281 (296 – CH₃), 269 (312 – CH₃CO), 253 (328 – S – CH₃CO), 251 (269 – H₂O), 228 (A)³¹¹, 213 (B)³¹¹, 43 (CH₃CO), 34 (H₂S), 33 (SH).

C₂₃H₃₄O₄S (406.6) Ber. C 67.94 H 8.43 O 15.74 S 7.89

Gef. C 67.67 H 8.51 O 15.46 S 7.94

11 β -Acetoxy-2',2'-dimethyl-1,4-pregnadieno[17,16 α -d]-1',3'-oxathiolan-3,20-dion (7a): 3.7 g (8.8 mmol) 5a in 50 ml Aceton versetzt man bei Raumtemp. mit 1 ml 70proz. Perchlorsäure. Nach 1 h wird aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird mit 8–10% Aceton/Methylenchlorid chromatographiert. Ausb. 1.7 g (42%) als farbloser Schaum, $[\alpha]_D^{25}$ = +5.4°.



UV: $\lambda_{\max}(\epsilon) = 240 \text{ nm} (14300)$. – IR: 1730 (11 β -OAc), 1690 (20-C=O), 1660 (3-C=O), 1625 und 1600 (C=C), 1245 und 1230 (=C–O), 1020 cm^{-1} (C–O).

$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{S}$ (458.6) Ber. C 68.09 H 7.47 O 17.44 S 6.99
Gef. C 68.93 H 7.86 O 17.29 S 6.76

11 β -Hydroxy-2',2'-dimethyl-1,4-pregnadien[17,16 α -d]-1',3'-oxathiolan-3,20-dion (7b): 1.6 g (3.5 mmol) 7a versetzt man bei Raumtemp. mit 50 ml 0.2 N methanol. KOH. Nach 12 h gibt man das Reaktionsgemisch in salzsäurehaltiges Eis/Wasser, extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht neutral und trocken über Natriumsulfat. Nach Chromatographieren des Rohproduktes mit 5–8% Aceton/Methylenchlorid Ausb. 700 mg (48%), Schmp. 295–297°C (Zers.) (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -40.4^\circ$.

UV: $\lambda_{\max}(\epsilon) = 242 \text{ nm} (15200)$. – IR: 3340 (OH), 1690 (20-C=O), 1655 (3-C=O), 1605 und 1590 (C=C), 1060 cm^{-1} (C–O).

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{S}$ (416.6) Ber. C 69.20 H 7.74 O 15.36 S 7.70
Gef. C 68.81 H 7.98 O 15.38 S 7.66

9-Fluor-11 β -hydroxy-2',2'-dimethyl-4-pregnen[17,16 α -d]-1',3'-oxathiolan-3,20-dion (7c): 6.1 g (15.4 mmol) 5c in 50 ml Aceton versetzt man bei Raumtemp. mit 0.5 ml 70proz. Perchlorsäure. Nach 3 h wird aufgearbeitet und das Rohprodukt mit 2.5–5.5% Aceton/Methylenchlorid chromatographiert. Es werden 2.0 g (30%) 7c erhalten. Eine durch präparative Schichtchromatographie (System: Äther/Pentan 8 : 2) gereinigte Probe hat den Schmp. 207–210°C (Zers.) (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +4.6^\circ$.

UV: $\lambda_{\max}(\epsilon) = 238 \text{ nm} (15500)$. – IR: 3450 (OH), 1695 (20-C=O), 1655 (3-C=O), 1615 (C=C), 1050 cm^{-1} (C–O).

$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{FO}_4\text{S}$ (436.6) Ber. C 66.03 H 7.62 F 4.35 S 7.34
Gef. C 65.49 H 7.30 F 3.63 S 8.08

2',2'-Dimethyl-4-pregnen[17,16 α -d]-1',3'-oxathiolan-3,20-dion (7d): 20.0 g (55 mmol) 5d werden in 875 ml Aceton und 20 ml 70proz. Perchlorsäure 12 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Aufarbeitung und Chromatographieren des Rohproduktes mit 5–7% Aceton/Hexan erhält man 2.5 g (11%) vom Schmp. 188–190°C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -37^\circ$.

UV: $\lambda_{\max}(\epsilon) = 240 \text{ nm} (16800)$. – IR: 1695 (20-C=O), 1675 (3-C=O), 1610 cm^{-1} (C=C).

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{S}$ (402.6) Ber. C 71.60 H 8.51 O 11.92 S 7.97
Gef. C 70.98 H 8.80 O 12.10 S 8.48

3 β -Acetoxy-2',2'-dimethyl-5-pregnen[17,16 α -d]-1',3'-oxathiolan-20-on (7e): 2.0 g (4.9 mmol) 5e werden in 65 ml Aceton und 1.3 ml 70proz. Perchlorsäure 3 h bei Raumtemp. unter Stickstoff gerührt. Man arbeitet auf und chromatographiert das Rohprodukt mit 2–3% Aceton/Pentan. Ausb. 650 mg (30%), Schmp. 153–155°C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -139^\circ$.

IR: 1730 (3 β -OAc), 1695 (20-C=O), 1660 (C=C), 1245 (=C–O), 1030 cm^{-1} (C–O).

$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{S}$ (446.7) Ber. C 69.91 H 8.58 O 14.33 S 7.18
Gef. C 70.02 H 8.73 O 14.59 S 7.12

(2'R)-2'-Methyl-2'-phenyl-4-pregnen[17,16 α -d]-1',3'-oxathiolan-3,20-dion (8d): 10.0 g (27.6 mmol) 5d werden in 100 ml Acetophenon mit 2 ml 70proz. Perchlorsäure 5 d unter Stickstoff bei Raumtemp. gerührt. Man neutralisiert die Lösung mit Pyridin, führt eine Wasserdampfdestillation durch, nimmt das Reaktionsprodukt in Methylenchlorid auf und trocknet die Lösung über Natriumsulfat. Nach Chromatographieren des Rohproduktes mit 5–8% Aceton/Hexan erhält man 534 mg (4%) vom Schmp. 204–206°C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +21^\circ$.

UV: $\lambda_{\max}(\epsilon) = 238 \text{ nm}$ (18000). – IR: 1690 (20-C=O), 1675 (3-C=O), 1615 (C=C), 755 und 690 cm^{-1} (C_6H_5).

$\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{S}$ (464.7) Ber. C 74.96 H 7.81 O 10.33 S 6.90
Gef. C 74.17 H 7.95 O 11.16 S 6.90

2',2'-Dimethyl-3,20-dioxo-4-pregnenol[17,16 α -d]-1',3'-oxathiolan-3',3'-dioxid (9): Zu 1.8 g (4.5 mmol) 7d in 18 ml Äthylenchlorid wird eine Lösung von 2.2 g 3-Chlorperbenzoesäure in 9.5 ml tert-Butylalkohol und 3.6 ml Äthylenchlorid gegeben. Nach 48 h wird das Reaktionsgemisch mit Methylenchlorid verdünnt. Die Lösung wird nacheinander mit NaHSO_3 -Lösung und Wasser gewaschen sowie über Natriumsulfat getrocknet. Nach Chromatographie mit 7–12% Aceton/Hexan Ausb. 540 mg (28%) vom Schmp. 168–169.5°C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25} = +25^\circ$.

UV: $\lambda_{\max}(\epsilon) = 239 \text{ nm}$ (16700). – IR: 1700 (20-C=O), 1680 (3-C=O), 1610 (C=C), 1295 und 1105 cm^{-1} (SO_2).

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{S}$ (434.6) Ber. C 66.33 H 7.89 O 18.41 S 7.38
Gef. C 65.82 H 8.07 O 18.41 S 7.29

2',2'-Dimethyl-17 α -pregn-4-eno[17 β ,16 β -d]-1',3'-oxathiolan-3,20-dion (10): Entsteht als Nebenprodukt bei der Herstellung von 7d aus 5d. Aus 20.0 g (55 mmol) 5d erhält man nach Chromatographieren mit 4–5% Aceton/Hexan und weiterer Reinigung durch präparative Schichtchromatographie (System: Hexan/Essigester 8 : 2) 70 mg (0.3%) 10. Schmp. 198–201°C (aus Aceton/Hexan).

UV: $\lambda_{\max}(\epsilon) = 240 \text{ nm}$ (17700). – IR: 1685 (20-C=O), 1670 (3-C=O), 1610 cm^{-1} (C=C). – MS: $m/e = 402$ (M^+), 359 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO}$), 344 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{COCH}_3$), 313 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{COCH}_3 - \text{S} + \text{H}$), 311 (344 – HS), 244 (A)³², 230 (B)³², 229 (C)³², 159 (D)³², 158 (E)³², 43 (CH_3CO).

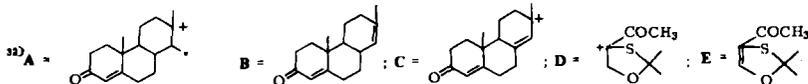
$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{S}$ (402.6) Ber. C 71.60 H 8.51 O 11.92 S 7.97
Gef. C 71.53 H 8.79 O 11.65 S 8.63

3,16 β -Diacetoxy-17-acetylthio-3,5-pregnadien-20-on (13): 4.7 g (13 mmol) 5d in 40 ml Eisessig und 80 ml Acetanhydrid werden mit 500 mg *p*-Toluolsulfonsäure bei Raumtemp. gerührt. Nach 4 h wird aufgearbeitet und das Rohprodukt mit 10–12% Aceton/Hexan chromatographiert. Ausb. 246 mg (4%), Schmp. 182–184°C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25} = -72^\circ$.

UV: $\lambda_{\max}(\epsilon) = 234$ (21300), 241 sh nm (18200). – IR: 1745 und 1735 (3-OAc und 16 β -OAc), 1690 und 1680 (20-C=O und 17 α -SAc), 1665 und 1635 (C=C), 1235 (=C–O), 1215 (=C–O–C=), 1025 cm^{-1} (C–O). – MS: $m/e = 488$ (M^+), 446 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CO}$), 428 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), 414 (446 – S), 386 (446 – $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), 370 (446 – CH COSH), 354 (446 – S – $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), 344 (386 – CH_2CO), 328 (370 – CH_2CO), 312 (354 – CH_2CO), 302 (344 – CH_2CO), 297 (312 – CH_3), 269 (312 – CH_3CO), 229 (C)³², 60 ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), 43 (CH_3CO).

$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{S}$ (488.6) Ber. C 66.37 H 7.43 O 19.64 S 6.56
Gef. C 66.62 H 7.92 O 19.23 S 6.90

3,16 β -Diacetoxy-17 β -acetylthio-17 α -pregna-3,5-dien-20-on (14): Entsteht neben 13 bei dessen Herstellung aus 5d. Aus 4.7 g (13 mmol) 5d, das vermutlich durch 6 verunreinigt ist, erhält man nach Chromatographieren mit 7–9% Aceton/Hexan 519 mg (8%) 14. Schmp. 163–164°C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25} = -209^\circ$.



UV: $\lambda_{\max}(\epsilon)$ 235 (20500), 242 sh nm (16900). – IR: 1755 und 1735 (20-C=O, 3-OAc, 16 β -OAc und 17 β -SAc), 1665 und 1635 (C=C), 1230 (=C–O), 1200 (=C–O–C=), 1020 cm^{-1} (C–O). – MS: m/e = 488 (M^+), 456 ($M^+ - S$), 446 ($M^+ - \text{CH}_2\text{CO}$), 428 ($M^+ - \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), 414 (446 – S), 386 (446 – $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), 370 (446 – CH_3COSH), 354 (446 – S – $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), 344 (386 – CH_2CO), 328 (370 – CH_2CO), 312 (354 – CH_2CO), 297 (312 – CH_3), 285 (328 – CH_3CO), 269 (312 – CH_3CO), 229 (C)³², 60 ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), 43 (CH_3CO).

$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{S}$ (488.6) Ber. C 66.37 H 7.43 O 19.64 S 6.56
Gef. C 66.56 H 7.77 O 19.43 S 6.90

Bis(3 β -acetoxy-16 β -hydroxy-20-oxo-5-pregnen-17-yl)-disulfid (15): Eine Lösung von 5.0 g (12.3 mmol) **5e** in 26 ml Pyridin wird bei 0°C mit 1.1 ml Methansulfonylchlorid gerührt. Nach 30 min wird aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird mit 8–10% Aceton/Hexan chromatographiert. Ausb. 1.2 g (12%), Schmp. 205–207°C (Zers.) (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -161^\circ$.

IR: 3460 (OH), 1735 (3 β -OAc), 1675 (20-C=O), 1245 (=C–O), 1030 cm^{-1} (C–O).

$\text{C}_{46}\text{H}_{66}\text{O}_8\text{S}_2$ (811.2) Ber. C 68.11 H 8.20 O 15.78 S 7.91
Gef. C 67.82 H 8.51 O 15.45 S 8.32

Mol.-Masse 829 (in DMF bei 60°C gegen Harnstoff)

3 β -Acetoxy-16 α ,17-epithio-5-pregnen-20-on (16): Eine Lösung von 800 mg (1.9 mmol) **5e** in 4 ml Pyridin wird mit 0.3 ml Methansulfonylchlorid 2 h bei 60°C erhitzt. Nach Aufarbeitung und Chromatographieren des Rohproduktes mit 4–5% Aceton/Hexan Ausb. 290 mg (39%) vom Schmp. 179–181°C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +61^\circ$.

IR: 1715 (3 β -OAc), 1690 (20-C=O), 1660 (C=C), 1245 (=C–O), 1020 cm^{-1} (C–O). – MS: m/e = 388 (M^+), 387 ($M^+ - \text{H}$), 373 ($M^+ - \text{CH}_3$), 345 ($M^+ - \text{CH}_3\text{CO}$), 341 (373 – S), 328 ($M^+ - \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), 313 (328 – CH_3), 296 (328 – S), 285 (328 – CH_3CO), 281 (296 – CH_3), 253 (328 – S – COCH_3), 43 (CH_3CO).

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{S}$ (388.6) Ber. C 71.09 H 8.30 O 12.35 S 8.25
Gef. C 70.47 H 8.52 O 12.48 S 7.77

Bis(3 β -acetoxy-16,20-dioxo-5-pregnen-17-yl)-disulfid (17): Eine Lösung von 1.5 g (1.8 mmol) **15** in 40 ml Aceton wird mit 0.9 ml einer 8 N $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ -Lösung versetzt und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Nach Aufarbeitung und Chromatographieren des Rohproduktes mit 7–8% Aceton/Hexan erhält man 470 mg (32%) vom Schmp. 239–241°C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -124^\circ$.

IR: 1730 (16-C=O und 3 β -OAc), 1690 (20-C=O), 1245 (=C–O), 1025 cm^{-1} (C–O).

$\text{C}_{46}\text{H}_{62}\text{O}_8\text{S}_2$ (807.1) Ber. C 68.46 H 7.74 O 15.86 S 7.95
Gef. C 68.24 H 7.83 O 16.33 S 7.94

Mol.-Masse 826 (in Benzol bei 37°C gegen Thymol)

16 β -Hydroxy-17-thiocyanato-4-pregnen-3,20-dion (18): 3.0 g (9.1 mmol) **4d** in 150 ml Eisessig werden unter Zugabe von 0.05 ml 70proz. Perchlorsäure mit 15.0 g Kaliumrhodanid bei 70°C gerührt. Nach 6 h wird aufgearbeitet und das Rohprodukt mit 3–4% Aceton/Methylenchlorid chromatographiert. Es werden 2.6 g eines Gemisches aus **18** und **19** erhalten, aus dem durch präparative Schichtchromatographie (System: Chloroform/Äther 8:2) 230 mg (7%) **18** isoliert werden. Schmp. 193–194.5°C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +24^\circ$.

UV: $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 239 nm (17200). – IR: 3320 (OH), 2150 (S–C \equiv N), 1715 (20-C=O), 1650 (3-C=O), 1610 cm^{-1} (C=C). – MS: m/e = 388 ($M^+ + 1$), 387 (M^+), 344 ($M^+ - \text{CH}_3\text{CO}$), 328

($M^+ - HSCN$), 312 ($M^+ - S - HOCN$), 297 (312 - CH_3), 279 (297 - H_2O), 269 (312 - CH_3CO), 244 (A)³³, 229 (B)³³, 124 (C)³³, 43 (CH_3CO).

$C_{22}H_{29}NO_3S$ (387.5) Ber. C 68.19 H 7.54 N 3.61 O 12.39 S 8.27

Gef. C 68.50 H 7.68 N 3.57 O 13.15 S 8.41

17 β -Hydroxy-16 α -thiocyanato-17 α -pregn-4-en-3,20-dion (19): Entsteht als Nebenprodukt bei der Herstellung von **18** aus **4d**. Aus 3.0 g (9.1 mmol) **4d** erhält man nach preparativer Schichtchromatographie (System: Chloroform/Äther 8 : 2) 105 mg (3%) **19**. Schmp. 210 – 212°C (Zers.) (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25} = -14^\circ$.

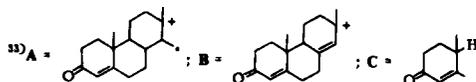
UV: $\lambda_{max}(\epsilon) = 240$ nm (17100). – IR: 3320 (OH), 2150 (S – C \equiv N), 1705 (20-C=O), 1655 (3-C=O), 1615 cm^{-1} (C=C). – MS: $m/e = 388$ ($M^+ + 1$), 387 (M^+), 360 ($M^+ - HCN$), 344 ($M^+ - CH_3CO$), 329 ($M^+ - SCN$), 328 ($M^+ - HSCN$), 286 ($M^+ - CH_3COSCN$), 285 (328 - CH_3CO), 271 (286 - CH_3), 267 (285 - H_2O), 244 (A)³³, 229 (B)³³, 124 (C)³³, 58 (SCN), 43 (CH_3CO).

2'-Oxo-17 α -pregn-4-eno[17 β ,16 β -d]-1',3'-oxathiolan-3,20-dion (20): 5.0 g (15 mmol) **4d** werden in 250 ml Eisessig und 0.2 ml 70proz. Perchlorsäure 4 h bei 90°C mit 25.0 g Kaliumrhodanid gerührt. Nach Aufarbeitung und Chromatographieren des Rohproduktes mit 2–3% Aceton/Methylenchlorid Ausb. 1.4 g (24%), Schmp. 208 – 209°C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25} = +104^\circ$.

UV: $\lambda_{max}(\epsilon) = 239$ nm (17600). – IR: 1730 (S – $\overset{O}{\parallel}C - O$), 1705 (20-C=O), 1660 (3-C=O), 1610 cm^{-1} (C=C). – MS: $m/e = 388$ (M^+), 373 ($M^+ - CH_3$), 344 ($M^+ - CO_2$), 329 (344 - CH_3), 326 (344 - H_2O), 312 (344 - S), 311 (344 - HS), 269 (312 - CH_3CO), 244 (A)³³, 229 (B)³³, 43 (CH_3CO).

$C_{22}H_{28}O_4S$ (388.5) Ber. C 68.02 H 7.26 O 16.47 S 8.25

Gef. C 67.96 H 7.49 O 15.92 S 7.53



[211/75]