

## Steroid-Butyrolactone aus 3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-16 $\alpha$ ,17-epoxy-5-pregnen-20-on

Klaus Annen\*, Helmut Hofmeister, Henry Laurent, Karl Petzoldt, Arne Seeger und Rudolf Wiechert

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

Eingegangen am 21. März 1980

Es wird die chemische und mikrobiologische Umlagerung des Epoxids **1** zum Lacton **2** beschrieben. In **2** werden die Konfigurationen an C-16, C-17 und C-20 durch chemische Reaktionen und spektroskopische Daten von Reaktionsprodukten bestimmt.

### Steroidal Butyrolactones from 3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-16 $\alpha$ ,17-epoxy-5-pregnen-20-one

Chemical and microbiological rearrangement from **1** to **2** is described. The configurations of C-16, C-17 and C-20 have been determined by chemical transformations of **2** and spectroscopic data of their reaction products.

Nach Arbeiten von Hewett et al.<sup>1)</sup> lassen sich in der Östron- und Androstanreihe die 16 $\alpha$ ,17-Epoxide mit Morpholin oder Piperidin zu den entsprechenden 17 $\alpha$ -Hydroxy-16 $\beta$ -morpholino- bzw. -piperidino-Derivaten umsetzen. Erhitzt man dagegen das Epoxid **1** mit Morpholin oder Piperidin, isoliert man das Lacton **2a**, eine <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch einheitliche und somit an C-16, C-17 und C-20 konfiguratativ definierte Verbindung.

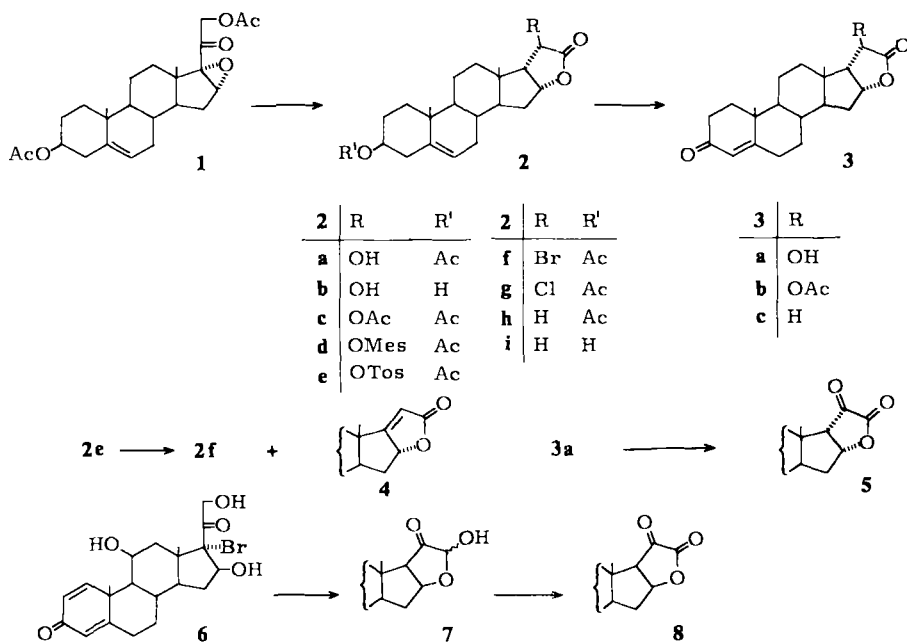
Offenbar reagiert das Piperidin, das gegenüber den 16 $\alpha$ ,17-Epoxiden der Östranreihe nur seine nucleophile Kraft entfaltet, mit dem Epoxid **1** ausschließlich als Base, wie das stickstofffreie **2a** beweist. Ähnlich wie bei der Einführung der 16,17-Doppelbindung in das Pregnangerüst, ausgehend von entsprechenden 17 $\alpha$ ,21-Diacylaten<sup>2)</sup>, könnte die Umlagerung mit der Abstraktion eines sauren Protons an C-21 ihren Anfang nehmen. Erwartungsgemäß isoliert man **2a** auch bei Verwendung nicht nucleophiler Basen wie Kalium-*tert*-butylat bzw. Natriumhydrid.

Aufgrund von Beobachtungen in der Pulegon-Reihe<sup>3)</sup> und in jüngster Zeit auch an D-Ringen von Steroiden<sup>4)</sup> kann man in **2a** von einer *cis*-Verknüpfung der beiden Fünfringe ausgehen<sup>5)</sup>. Für die Bestimmung der konfigurativen Anordnung des Lactonringes an C-16 und C-17 reichen CD- und NMR-Daten von **2** allein nicht aus<sup>6)</sup>. Daher war es notwendig, als spektroskopische Vergleichsverbindungen **5** und **8**<sup>7)</sup> (vgl. Schema 1) zu synthetisieren.

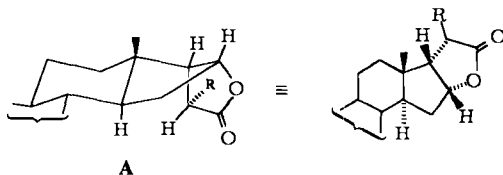
Die CH<sub>3</sub>-18-Signallagen in den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **2** stimmen mit denen der CH<sub>3</sub>-18-Gruppen in Steroiden mit unsubstituierten D-Ringen überein. Wie aus Dreiding-Modellen ersichtlich, sollten nur die Spektren  $\alpha$ -ständiger Lactone wechselwirkungsfreie CH<sub>3</sub>-18-Signallagen<sup>8)</sup> zei-

gen. Ein weiteres Kriterium für die  $16\alpha,17\alpha$ -Lactonstruktur ist das Kopplungsmuster des 16-H. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Oxo-Lactons **5** spaltet das  $16\beta\text{-H}$  triplettartig auf; demgegenüber zeigt das  $16\alpha\text{-H}$  im  $\beta$ -ständigen Oxo-Lacton **8** ein quartettartiges Aufspaltungsmuster. Damit erscheint die  $16\alpha,17\alpha$ -Lactonstruktur in **2** bewiesen.

Schema 1



Für die Konfigurationszuordnung an C-20 wurden folgende Reaktionen durchgeführt, die auf eine (*R*)-Konfiguration an C-20 hindeuten. So erfolgt die *Oppenauer*-Oxidation von **2b** zu **3a** selektiv am  $3\beta\text{-OH}$ <sup>9</sup>. Es wurde vergeblich versucht, die 20-OH-Gruppe in **3a** mit Pyridin- $\text{SO}_3$ /Triethylamin/DMSO<sup>10</sup> zu oxidieren. Dies läßt sich durch  $\alpha$ -ständige Anordnung des Lactonringes an C-16 und C-17 erklären, wodurch das zur OH-Gruppe geminale 20-H-Atom vom Steroidgerüst so stark abgeschirmt wird, daß zwar die sterisch unempfindliche Oxidation von **3a** zu **5** mit *Jones*-Reagenz gelingt, andere Oxidationsmittel jedoch kaum angreifen können (vgl. Formel A).



Die leichte Acetylierung der 20-OH-Gruppe in **2a** und **3a** bzw. die problemlose Mesylierung und Tosylierung von **2a** zu **2d** und **2e** sprechen ebenfalls für eine (*R*)-Konfiguration an C-20. Das Tosylat **2e** verhält sich beim Erhitzen mit Pyridin oder

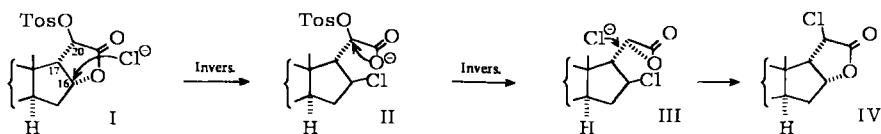
Pyridin/Kaliumacetat inert. Erst die Einwirkung von Lithiumbromid/DMF/Pyridin<sup>11)</sup> auf **2e** liefert bei 80°C Badtemperatur nach mehreren Stunden ein Gemisch aus **2f** und **4**. Unter Retention und ohne Bildung von Nebenprodukten läßt sich dagegen die Tosyloxygruppe in **2e** mit Lithiumchlorid in DMF/Pyridin<sup>11)</sup> stereoselektiv durch Chlor zur (20*R*)-Verbindung **2g** ersetzen. In den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **2f** und **2g** werden die Protonensignale an C-20 zu den gleichen Dubletts (d;  $J = 7$  Hz) aufgespalten wie in den Spektren des Eduktes **2e** und im Mesylat **2d**.

Formel **A** macht deutlich, daß die Entstehung einer (20*S*)-Konfiguration als Folge einer Walden-Umkehr aus sterischen Gründen wenig wahrscheinlich sein dürfte. Außerdem würde eine solche (20*S*)-Konfiguration mit einer Änderung des Kopplungsmusters der C-20-Protonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum verbunden sein. Der stereoselektive Ablauf der Substitutionsreaktion **2e** nach **2g** ist bisher ungeklärt. Denkbar sind folgende mechanistische Vorstellungen:

1. Ein  $\beta$ -seitiger, nucleophiler Angriff des Chlorid-Ions auf die Carbonylgruppe des Lactons mit anschließender *Wagner-Meerwein*-Umlagerung<sup>12)</sup>.

2. Öffnung des Lactonringes<sup>13)</sup> und doppelte Inversion durch Nachbargruppeneffekte<sup>14)</sup> (Schema 2).

Schema 2



Mit Tributylzinnhydrid<sup>15)</sup> gelingt die reduktive Enthlogenierung von **2g** in hohen Ausbeuten zu **2h**, das zu **2i** verseift und anschließend nach *Oppenauer* zu **3c** oxidiert wird.

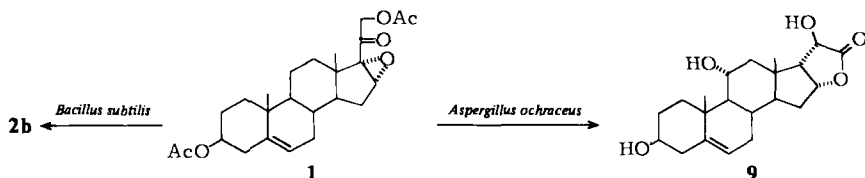
Vergleicht man die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **2a** und **2h**, so läßt die auffallend tiefe Lage ( $\delta \approx 2.8$ ) des 17-H-Signals im Spektrum von **2a** auf starke Wechselwirkungen zwischen 17-H und der 20-OH-Gruppe (eclipsed Stellung) schließen.

Im Falle einer (20*S*)-Konfiguration würden die Protonen an C-12 und C-14 ungleich stärker von der 20-OH-Gruppe beeinflusst als 17-H. Die im [D<sub>5</sub>]Pyridin-Spektrum von **2a** ausbleibende Tieffeldverschiebung der 12-H- und 14-H-Signale<sup>16)</sup> und die fehlende exponierte Signallage des 17-H-Signals im Spektrum des unsubstituierten Lactons **2h** bestätigen das aus den Substitutionsreaktionen abgeleitete Ergebnis:

*Das Umlagerungsprodukt 2a besitzt eine 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Lactonstruktur mit einer (20*R*)-Konfiguration.*

## Mikrobiologische Lacton-Bildung

Interessanterweise vollzieht sich die Umlagerung des Epoxids zum Lacton auch unter Bedingungen der mikrobiologisch-enzymatischen Katalyse. Inkubiert man 3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-16 $\alpha$ ,17-epoxy-5-pregnen-20-on (**1**) längere Zeit mit einer Submerskultur des Bakterienstammes *Bacillus subtilis*, so erhält man nach primär erfolgter Verseifung des Diacetats ebenfalls ein Butyrolacton, das mit dem auf chemischem Wege dargestellten Lacton **2b** identisch ist.



Die gleiche mikrobielle Lactonbildung zu **9** wird durch den als Steroid-11 $\alpha$ -Hydroxylierer bekannten Pilz *Aspergillus ochraceus* vollzogen. Erwartungsgemäß wird hier jedoch, zusätzlich zur Umlagerung, in die 11 $\alpha$ -Position des Steroidmoleküls eine Hydroxygruppe eingeführt.

Den Herren *R. Droschinski*, *N. Gallus* und *G. Krienelke* danken wir sehr für die geschickte experimentelle Mitarbeit. Herrn Prof. Dr. *E. Winterfeldt* danken wir für wertvolle Diskussionsbeiträge.

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Apparat nach Dr. Tottoli, unkorrigiert. – Optische Drehungen: bei 25 °C in 0.5proz. Lösung in Chloroform. – NMR-Spektren: wenn nicht anders angegeben, Varian A 60 oder HA 100, in Deuteriochloroform, mit Tetramethylsilan als internem Standard. – IR-Spektren: getemperte KBr-Tabletten, Perkin-Elmer Modell 621. – UV-Spektren: Cary 14, in Methanol. – Die Massenspektren (70 eV) wurden mit einem doppelfokussierenden Spektrometer MM 7070 der Fa. Vacuum Generators aufgenommen. Die Peakintensitäten der Molekül- bzw. Fragment-Ionen werden in %, bezogen auf den Basispeak (100%), angegeben.

Chromatographiert wurde an der 50–100fachen Menge Kieselgel nach der Gradientenmethode. – Die Elementaranalysen wurden in unserem Fachbereich für Analytik und Qualitätskontrolle durchgeführt.

*Unter üblicher Aufarbeitung ist zu verstehen:* Die Lösung wird (evtl. nach Einengen) in Eis/Wasser gegossen. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, in Methylenechlorid gelöst, die Lösung gegebenenfalls mit verd. Essigsäure bzw. Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert, mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und bei 50 °C i. Vak. eingedampft.

(20R)-3 $\beta$ -Acetoxy-20-hydroxy-17 $\alpha$ -pregn-5-en-21,16 $\alpha$ -carbolacton (**2a**): Unter Stickstoff tropft man zu einer Suspension von 9.0 g (79.9 mmol) Kalium-*tert*-butylat in 900 ml *tert*-Butylalkohol bei Raumtemp. eine Lösung von 30.0 g (69.6 mmol) 3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-16 $\alpha$ ,17-epoxy-5-pregnen-20-on (**1**) in 150 ml Methylenechlorid und 750 ml *tert*-Butylalkohol. Man rührt 1 h bei 80 °C Badtemp. weiter, engt i. Vak. ein und chromatographiert das Rohprodukt mit 10–20% Methylenechlorid/Aceton. Ausb. 12.6 g (46%) **2a**, Schmp. 231 °C (aus Aceton/Hexan).  $[\alpha]_D^{25} = -48^\circ$ . – IR: 3500 (OH), 1770/1750 (O–C=O, Lacton), 1730 (O–C=O, OAc), 1250/1030  $\text{cm}^{-1}$  (C–O–C). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_5]$ Pyridin):  $\delta = 0.77$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -18), 0.97 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -19), 2.05 (s, 3H, 3-OAc), 2.77 (t,  $J = 8$  Hz, 1H, 17-H), 4.58–4.90 (m, 1H, 3-H), 4.75 (d,  $J = 7$  Hz, 1H, 20-H), 5.07 (t,  $J = 7$  Hz, 1H, 16-H), 5.31 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, 6-H); ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.87$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -18), 1.04 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -19), 2.02 (s, 3H, 3-OAc), 2.32 (dd,  $J = 8$  und 2 Hz, 2H, 4-H), 2.56 (t,  $J = 8$  Hz, 1H, 17-H), 4.32 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, 20-H), 4.43–4.74 (m, 1H, 3-H), 5.08 (dt,  $J = 7$  und 2 Hz, 1H, 16-H), 5.35 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, 6-H). – MS:  $m/e = 328$  (M –  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ , 100%); 313 (15); 310 (1); 299 (2); 282 (2); 257 (2); 253 (3); 237 (2); 228 (7); 213 (4); 199 (2); 171 (3); 159 (9); 145 (16); 121 (33); 107 (36); 105 (26); 91 (24); 79 (17); 55 (14); 43 (51).

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$  (388.5) Ber. C 71.11 H 8.30 O 20.59 Gef. C 71.26 H 8.54 O 20.18

*(20R)-3 $\beta$ ,20-Dihydroxy-17 $\alpha$ -pregn-5-en-21,16 $\alpha$ -carbolacton (2b)*

a) *Chemische Herstellung*: 14.5 g (37.3 mmol) **2a** werden in 1.2 l 5proz. methanol. Perchlorsäure bei Raumtemp. über Nacht gerührt. Man arbeitet wie üblich auf und chromatographiert das Rohprodukt mit 0–20% Methylenchlorid/Aceton. Ausb. 9.6 g (74%), Schmp. 278–280°C (aus Ether).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -42.7^\circ$  (Pyridin). – IR: 3380/3460 (OH), 1775/1740 (O–C=O, Lacton), 1200/1045/1005  $\text{cm}^{-1}$  (C–O–C). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_5]$ Pyridin):  $\delta = 0.78$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>-18), 1.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-19), 2.56 (dd,  $J = 7$  und 2 Hz, 2H, 4-H), 2.75 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, 17-H), 3.75 (m,  $W_{1/2} = 18$  Hz, 1H, 3-H), 4.75 (d,  $J = 7$  Hz, 1H, 20-H), 5.06 (dt,  $J = 7$  und 1.5 Hz, 1H, 16-H), 5.35 (dd,  $J = 5$  und 2 Hz, 1H, 6-H). – MS:  $m/e = 346$  ( $\text{M}^+$ , 53%); 331 (M – CH<sub>3</sub>, 6); 328 (M – H<sub>2</sub>O, 76); 313 (M – H<sub>2</sub>O – CH<sub>3</sub>, 68); 302 (5); 289 (15); 287 (10); 271 (10); 261 (33); 253 (5); 234 (17); 228 (4); 213 (11); 199 (8); 173 (11); 159 (25); 145 (51); 131 (32); 121 (39); 107 (78); 105 (70); 93 (100); 91 (73); 81 (44); 79 (62); 67 (40); 55 (55); 41 (69).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4$  (346.4) Ber. C 72.80 H 8.73 O 18.47 Gef. C 73.13 H 8.46 O 18.33

b) *Mikrobiologische Herstellung*: Ein 2-l-Erlenmeyerkolben, der 500 ml sterilisierte Nährlösung enthält, wird mit einer Lyophilkultur von *Bacillus subtilis* beimpft und 72 h bei 30°C auf einem Rotationsschüttler geschüttelt. Mit dieser Vorkultur wird ein mit 30 l sterilisiertem Nährmedium gefüllter 50-l-Fermenter beimpft und unter Zugabe von Silicon SH als Antischaummittel bei 29°C unter Belüftung und Rühren 6 h germiniert.

Nach dieser Anwachphase gibt man das Substrat in Form einer sterilfiltrierten Lösung von 6.0 g (13.9 mmol) 3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-16 $\alpha$ ,17-epoxy-5-pregnen-20-on (**1**) in 50 ml Dimethylformamid hinzu und setzt die Incubation fort. Nach einer Kontaktzeit von 160 h wird der Fermenterinhalt zweimal mit je 20 l Isobutylmethylketon extrahiert, die Extrakte vereinigt und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der verbliebene Rückstand wird zur Entfernung des mitextrahierten Antischaummittels mit Hexan gewaschen, mit 0–20% Methylenchlorid/Aceton chromatographiert und aus Ether kristallisiert. Ausb. 780 mg (16%) **2b**, Schmp. 280°C. Die Probe stimmt in allen physikalischen Daten mit dem unter a) hergestellten **2b** überein.

*(20R)-3 $\beta$ ,20-Diacetoxy-17 $\alpha$ -pregn-5-en-21,16 $\alpha$ -carbolacton (2c)*: 500 mg (1.29 mmol) **2a** in 6.0 ml Pyridin werden 1.5 h bei Raumtemp. mit 5.0 ml Acetanhydrid gerührt und wie üblich aufgearbeitet. Ausb. 425 mg (77%) **2c**, Schmp. 173°C (aus Hexan).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -25.9^\circ$ . – IR: 1790 (O–C=O, Lacton), 1755/1730 (O–C=O, OAc), 1250/1230/1190/1035  $\text{cm}^{-1}$  (C–O–C). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_5]$ Pyridin):  $\delta = 0.73$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>-18), 0.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-19), 2.03 (s, 3H, 3-OAc), 2.09 (s, 3H, 20-OAc), 2.76 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, 17-H), 5.73 (d,  $J = 7$  Hz, 1H, 20-H); ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.86$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>-18), 1.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-19), 2.03 (s, 3H, 3-OAc), 2.14 (s, 3H, 20-OAc), 2.32 (d,  $J = 7$  Hz, 2H, 4-H), 2.63 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, 17-H), 4.58 (m,  $W_{1/2} = 20$  Hz, 1H, 3-H), 5.13 (dt,  $J = 7$  und 1.5 Hz, 1H, 16-H), 5.29–5.40 (m, 1H, 6-H), 5.38 (d,  $J = 7$  Hz, 1H, 20-H). – MS:  $m/e = 370$  (M – CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, 100%); 355 (M – CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H – CH<sub>3</sub>, 6); 328 (1); 327 (2); 310 (1); 295 (4); 253 (3); 239 (4); 228 (3); 213 (4); 199 (2); 159 (10); 145 (16); 131 (12); 121 (33); 119 (15); 107 (38); 105 (29); 93 (26); 91 (23); 81 (16); 79 (16); 67 (12); 55 (13); 43 (95).

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_6$  (430.6) Ber. C 69.74 H 7.96 O 22.30 Gef. C 69.43 H 8.06 O 22.48

*(20R)-3 $\beta$ -Acetoxy-20-mesyloxy-17 $\alpha$ -pregn-5-en-21,16 $\alpha$ -carbolacton (2d)*: Zu einer Lösung von 7.7 g (19.8 mmol) **2a** in 85 ml Pyridin tropft man bei 0°C 10.5 ml (134.4 mmol) Methansulfonylchlorid und rührt 1 h bei 0°C weiter. Nach der üblichen Aufarbeitung engt man i. Vak. ein und chromatographiert das Rohprodukt mit 0–5% Methylenchlorid/Aceton. Ausb. 7.1 g (77%) **2d**, Schmp. 206°C (aus Aceton/Hexan),  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -28.4^\circ$ . – IR: 1780 (O–C=O, Lacton), 1720 (O–C=O, OAc), 1660 (C=C,  $\Delta^5$ ), 1360/1170 (–SO<sub>2</sub>O–), 1245/1030/1010  $\text{cm}^{-1}$  (C–O–C). –  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 0.90$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>-18), 1.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-19), 2.03 (s, 3H, 3-OAc), 2.34 (dd,  $J = 7$  und 2 Hz, 2H, 4-H), 2.80 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, 17-H), 3.31 (s, 3H, 20-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.60 (m,

$W_{1/2} = 18$  Hz, 1H, 3-H), 5.17 (dt,  $J = 7$  und 1.5 Hz, 1H, 16-H), 5.27 (d,  $J = 7$  Hz, 1H, 20-H), 5.36 (dd,  $J = 5$  und 2 Hz, 1H, 6-H). – MS:  $m/e = 406$  (M –  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ , 100%); 391 (M –  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H} - \text{CH}_3$ , 11); 388 (3); 363 (1); 349 (1); 327 (1); 312 (2); 310 (1); 295 (3); 253 (3); 239 (4); 228 (2); 227 (3); 213 (4); 197 (4); 159 (14); 145 (24); 131 (18); 121 (46); 119 (25); 107 (50); 105 (48); 93 (40); 91 (38); 81 (24); 79 (45); 67 (21); 55 (22); 43 (95).

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{S}$  (466.6) Ber. C 61.78 H 7.34 O 24.00 S 6.87  
Gef. C 62.01 H 7.48 O 24.23 S 6.43

(20R)-3 $\beta$ -Acetoxy-20-tosyloxy-17 $\alpha$ -pregn-5-en-21,16 $\alpha$ -carbolacton (2e): Man fñgt zu einer Lñsung von 900 mg (2.3 mmol) 2a in 10 ml Pyridin 1.8 g (9.4 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid hinzu und rñhrt 1 d bei Raumtemp. Nach der ùblichen Aufarbeitung engt man i. Vak. ein und chromatographiert das Rohprodukt mit 0–20% Methylenchlorid/Aceton. Ausb. 928 mg (74%) 2e, Schmp. 187°C (aus Hexan).  $[\alpha]_D^{25} = -44.2^\circ$ . – IR: 1790 (O–C=O, Lacton), 1730 (O–C=O, OAc), 1597 (C=C, Aromat), 1370/1180 (–SO<sub>2</sub>O–), 1250/1035/1012  $\text{cm}^{-1}$  (C–O–C). – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 0.89$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>-18), 1.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-19), 2.04 (s, 3H, 3-OAc), 2.46 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.80 (t,  $J = 7$  Hz, 17-H), 4.60 (m,  $W_{1/2} = 18$  Hz, 1H, 3-H), 5.12 (dt,  $J = 7$  und 1.5 Hz, 1H, 16-H), 5.21 (d,  $J = 7$  Hz, 1H, 20-H), 5.36 (d,  $J = 5$  Hz, 1H, 6-H), 7.33 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, Aromat), 7.88 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, Aromat). – MS:  $m/e = 482$  (M –  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ , 69%); 467 (M –  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H} - \text{CH}_3$ , 4); 439 (1); 327 (2); 310 (4); 295 (6); 253 (4); 239 (5); 228 (4); 227 (5); 213 (5); 197 (4); 159 (16); 155 (29); 145 (23); 121 (42); 119 (22); 107 (39); 105 (40); 93 (33); 91 (100); 79 (20); 67 (16); 43 (68).

$\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_7\text{S}$  (542.7) Ber. C 66.40 H 7.06 O 20.64 S 5.91  
Gef. C 66.08 H 7.42 O 20.70 S 6.15

Umsetzung von 2e zu 2f und 4: 1.0 g (1.8 mmol) 2e in 18 ml Dimethylformamid und 2 ml Pyridin werden mit 2.6 g (29.9 mmol) Lithiumbromid 12 h bei 80°C Badtemp. gerñhrt. Man arbeitet wie ùblich auf und chromatographiert das Reaktionsgemisch mit 0–15% Hexan/Aceton.

(20R)-3 $\beta$ -Acetoxy-20-brom-17 $\alpha$ -pregn-5-en-21,16 $\alpha$ -carbolacton (2f): Ausb. 619 mg (75%), Schmp. 153°C (aus Aceton/Hexan).  $[\alpha]_D^{25} = -26.3^\circ$ . – IR: 1770 (O–C=O, Lacton), 1720 (O–C=O, OAc), 1245/1030  $\text{cm}^{-1}$  (C–O–C). – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 0.88$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>-18), 1.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-19), 2.03 (s, 3H, 3-OAc), 2.32 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H, 4-H), 2.96 (t,  $J = 7$  Hz, 1H, 17-H), 4.44 (d,  $J = 7$  Hz, 1H, 20-H), 4.59 (m,  $W_{1/2} = 18$  Hz, 1H, 3-H), 5.17 (dt,  $J = 7$  und 1.5 Hz, 1H, 16-H), 5.36 (dd,  $J = 5$  und 2 Hz, 1H, 6-H). – MS:  $m/e = 390/392$  (M –  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ , 77/77%); 375/377 (M –  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H} - \text{CH}_3$ , 12/12); 346/348 (9/9); 312 (13); 311 (11); 310 (3); 251 (5); 237 (6); 227 (7); 213 (8); 199 (6); 159 (22); 157 (19); 145 (46); 133 (23); 131 (34); 121 (78); 107 (100); 105 (86); 93 (63); 91 (72); 79 (50); 67 (40); 55 (39); 43 (99).

$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{BrO}_4$  (451.4) Ber. C 61.19 H 6.92 Br 17.70 O 14.17  
Gef. C 61.44 H 6.90 Br 17.41 O 14.19

3 $\beta$ -Acetoxy-5,17(20)-pregnadien-21,16 $\alpha$ -carbolacton (4): Ausb. 314 mg (46%), Schmp. 200°C (aus Aceton/Hexan).  $[\alpha]_D^{25} = -297.6^\circ$ . – IR: 1770/1760 (O–C=O, Lacton), 1740/1730 (O–C=O, OAc), 1645  $\text{cm}^{-1}$  (C=C,  $\Delta^{17(20)}$ ). – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 1.05$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>-19), 1.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-18), 2.03 (s, 3H, 3-OAc), 2.34 (dd,  $J = 7$  und 2 Hz, 2H, 4-H), 4.60 (m,  $W_{1/2} = 18$  Hz, 1H, 3-H), 5.29–5.44 (m, 2H, 6-H und 16-H), 5.58 (d,  $J = 2$  Hz, 1H, 20-H). – MS:  $m/e = 310$  (M –  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ , 100%); 295 (M –  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H} - \text{CH}_3$ , 21); 281 (2); 267 (4); 253 (3); 239 (4); 228 (1); 213 (3); 187 (7); 171 (6); 159 (10); 145 (14); 131 (16); 121 (41); 107 (26); 105 (40); 93 (26); 91 (37); 79 (24); 67 (25); 55 (16); 43 (99).

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4$  (370.5) Ber. C 74.57 H 8.16 O 17.27 Gef. C 74.75 H 8.19 O 17.03

(20R)-3 $\beta$ -Acetoxy-20-chlor-17 $\alpha$ -pregn-5-en-21,16 $\alpha$ -carbolacton (2g): Eine Lñsung von 1.1 g (2.0 mmol) 2e in 20 ml Dimethylformamid und 2.2 ml Pyridin wird mit 1.8 g (42.5 mmol)

Lithiumchlorid 5 h bei 80°C Badtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung chromatographiert man das Rohprodukt mit 0–50% Hexan/Essigester. Ausb. 627 mg (76%), Schmp. 177°C (aus Aceton/Hexan).  $[\alpha]_D^{25} = -38.6^\circ$ . – IR: 1780 (O–C=O, Lacton), 1725 (O–C=O, OAc), 1245/1170  $\text{cm}^{-1}$  (C–O–C). –  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 0.90$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>-18), 1.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-19), 2.03 (s, 3H, 3-OAc), 2.32 (dd,  $J = 7$  und 2 Hz, 2H, 4-H), 2.80 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, 17-H), 4.38 (d,  $J = 7$  Hz, 1H, 20-H), 4.58 (m,  $W_{1/2} = 18$  Hz, 1H, 3-H), 5.13 (dt,  $J = 7$  und 1.5 Hz, 1H, 16-H), 5.35 (dd,  $J = 5$  und 2 Hz, 1H, 6-H). – MS:  $m/e = 346/348$  (M – CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, 100/31%); 331/333 (M – CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H – CH<sub>3</sub>, 14/5); 312 (3); 311 (3); 303/305 (3/1); 289 (2); 275 (3); 253 (3); 237 (4); 228 (2); 227 (4); 213 (5); 199 (3); 173 (4); 159 (11); 145 (28); 131 (20); 121 (50); 107 (68); 105 (47); 93 (41); 91 (47); 79 (32); 67 (25); 55 (23); 43 (95).

$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ClO}_4$  (406.9) Ber. C 67.88 H 7.68 Cl 8.71 O 15.73

Gef. C 67.59 H 7.75 Cl 8.67 O 15.56

**3 $\beta$ -Acetoxy-17 $\alpha$ -pregn-5-en-21,16 $\alpha$ -carbolacton (2h)**: Eine Lösung von 1.0 g (2.5 mmol) **2g** in 71 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird mit 2.85 ml Tributylzinnhydrid sowie einer Spatelspitze Azobis(isobutyronitril) versetzt und unter Argon 1 h unter Rückfluß gekocht. Dann wird i. Vak. eingengt und der Rückstand mit 0–25% Hexan/Aceton chromatographiert. Ausb. 880 mg (96%) **2h**, Schmp. 220°C (aus Aceton/Hexan).  $[\alpha]_D^{25} = -82.9^\circ$ . – IR: 1760 (O–C=O, Lacton), 1720 (O–C=O, OAc), 1250/1190/1030  $\text{cm}^{-1}$  (C–O–C). –  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 0.84$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>-18), 1.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-19), 2.03 (s, 3H, 3-OAc), 4.60 (m,  $W_{1/2} = 18$  Hz, 1H, 3-H), 5.09 (dt,  $J = 6.5$  und 1.5 Hz, 1H, 16-H), 5.36 (dd,  $J = 5$  und 2 Hz, 1H, 6-H). – MS:  $m/e = 312$  (M – CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, 100%); 297 (M – CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H – CH<sub>3</sub>, 16); 283 (2); 269 (2); 253 (3); 237 (5); 228 (2); 213 (7); 191 (4); 173 (5); 159 (10); 147 (13); 145 (25); 121 (44); 107 (53); 105 (40); 91 (37); 79 (25); 67 (21); 55 (25); 43 (98).

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4$  (372.5) Ber. C 74.16 H 8.66 O 17.18 Gef. C 74.19 H 8.74 O 16.98

**3 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -pregn-5-en-21,16 $\alpha$ -carbolacton (2i)**: 560 mg (1.5 mmol) **2h** werden 3.5 h bei Raumtemp. mit 50 ml einer 10proz. methanol. Perchlorsäurelösung gerührt und wie üblich aufgearbeitet. Kristallisation des Rohproduktes (510 mg) liefert 320 mg (64%) **2i**, Schmp. 227°C (aus Aceton/Hexan).  $[\alpha]_D^{25} = -89.6^\circ$ . – IR: 1765/1745 (O–C=O, Lacton), 1200/1065/1050/1015  $\text{cm}^{-1}$  (C–O–C). –  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 0.84$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>-18), 1.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-19), 3.53 (m,  $W_{1/2} = 18$  Hz, 1H, 3-H), 5.10 (dt,  $J = 6.5$  und 1.5 Hz, 1H, 16-H), 5.33 (dd,  $J = 5$  und 2 Hz, 1H, 6-H). – MS:  $m/e = 330$  (M<sup>+</sup>, 35%); 315 (M – CH<sub>3</sub>, 7); 312 (M – H<sub>2</sub>O, 82); 297 (70); 286 (5); 284 (5); 273 (18); 271 (16); 253 (5); 245 (32); 237 (18); 220 (21); 219 (22); 213 (18); 159 (42); 145 (69); 131 (50); 119 (60); 107 (90); 105 (98); 93 (100); 91 (98); 79 (89); 67 (63); 55 (84); 41 (84).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$  (330.5) Ber. C 76.33 H 9.15 O 14.52 Gef. C 76.59 H 9.40 O 14.25

**(20R)-20-Hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21,16 $\alpha$ -carbolacton (3a)**: Aus einer Suspension von 1.0 g (2.9 mmol) **2b** in 80 ml Toluol destilliert man über einen Wasserabscheider 20 ml Lösungsmittel ab, fügt 30 ml (0.29 mol) Cyclohexanon hinzu, destilliert erneut 20 ml Toluol ab und kocht das Reaktionsgemisch nach Zugabe von 1.0 g (4.9 mmol) Aluminiumtriisopropylat 2 h unter Rückfluß. Man gibt auf 2 N HCl, extrahiert mit Methylenchlorid und arbeitet nach der Wasserdampfdestillation wie üblich auf. Ausb. 612 mg (61%) **3a**, Schmp. 235°C (aus Aceton/Hexan).  $[\alpha]_D^{25} = +108.8^\circ$  (Pyridin). – IR: 3480 (OH), 1765/1750 (O–C=O, Lacton), 1660 (C=O), 1605 (C=C,  $\Delta^4$ ), 1230/1210/1005  $\text{cm}^{-1}$  (C–O–C). –  $^1\text{H-NMR}$  ([D<sub>5</sub>]Pyridin):  $\delta = 0.80$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>-18), 1.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-19), 2.79 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, 17-H), 4.75 (d,  $J = 7$  Hz, 1H, 20-H), 5.09 (dt,  $J = 7$  und 1.5 Hz, 1H, 16-H), 5.82 (s, 1H, 4-H). – MS:  $m/e = 344$  (M<sup>+</sup>, 93%); 329 (M – CH<sub>3</sub>, 6); 316 (M – CO, 14); 302 (M – CH<sub>2</sub>CO, 100); 300 (2); 287 (9); 273 (4); 269 (11); 259 (42); 227 (9); 203 (7); 187 (19); 147 (33); 145 (28); 133 (28); 124 (44); 123 (56); 109 (65); 91 (68); 79 (67); 67 (40); 55 (52); 41 (64). – UV:  $\lambda_{\text{max}} = 240$  nm ( $\epsilon = 16200$ ).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4$  (344.5) Ber. C 73.23 H 8.19 O 18.58 Gef. C 73.25 H 8.44 O 18.24

(20R)-20-Acetoxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21,16 $\alpha$ -carbolacton (**3b**): Eine Lösung von 2.0 g (5.8 mmol) **3a** in 40 ml Pyridin wird mit 32 ml (0.34 mol) Acetanhydrid über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Man arbeitet wie üblich auf und kristallisiert das Rohprodukt (2.18 g) aus Aceton/Hexan um. Ausb. 1.65 g (74%) **3b**, Schmp. 249°C.  $[\alpha]_D^{25} = +130.5^\circ$ . – IR: 1775 (O=C=O, Lacton), 1775 (O=C=O, OAc), 1675 (C=O), 1610 (C=C,  $\Delta^4$ ), 1230/1190  $\text{cm}^{-1}$  (C–O–C). –  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 0.90$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>-18), 1.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-19), 2.14 (s, 3H, 20-OAc), 2.66 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, 17-H), 5.14 (dt,  $J = 7$  und 1.5 Hz, 1H, 16-H), 5.38 (d,  $J = 7$  Hz, 1H, 20-H), 5.74 (s, 1H, 4-H). – MS:  $m/e = 386$  ( $\text{M}^+$ , 100%); 371 (M – CH<sub>3</sub>, 5); 368 (3); 358 (13); 344 (M – CH<sub>2</sub>CO, 93); 329 (4); 326 (6); 311 (4); 301 (32); 284 (16); 269 (13); 241 (11); 227 (8); 203 (18); 187 (19); 159 (22); 147 (26); 133 (35); 124 (42); 123 (58); 109 (63); 105 (57); 93 (58); 91 (65); 79 (65); 67 (37); 55 (45); 43 (99). – UV:  $\lambda_{\text{max}} = 240$  nm ( $\epsilon = 16600$ ).

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_5$  (386.5) Ber. C 71.48 H 20.70 O 7.82 Gef. C 71.25 H 20.54 O 8.02

3-Oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21,16 $\alpha$ -carbolacton (**3c**): 500 mg (1.5 mmol) **2i** werden analog der Herstellung von **3a** mit 15 ml (0.15 mol) Cyclohexanon und 500 mg (2.5 mmol) Aluminiumtriisopropylat umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 358 mg (72%) **3c**, Schmp. 187°C (aus Aceton/Hexan).  $[\alpha]_D^{25} = +70.2^\circ$ . – IR: 1765 (O=C=O, Lacton), 1670 (C=O), 1607 (C=C,  $\Delta^4$ ), 1175  $\text{cm}^{-1}$  (C–O–C). –  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 0.89$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>-18), 1.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-19), 5.10 (dt,  $J = 6.5$  und 1.5 Hz, 1H, 16-H), 5.72 (s, 1H, 4-H). – MS:  $m/e = 328$  ( $\text{M}^+$ , 90%); 313 (M – CH<sub>3</sub>, 7); 310 (3); 300 (13); 286 (M – CH<sub>2</sub>CO, 100); 271 (11); 269 (4); 258 (6); 243 (39); 229 (5); 211 (5); 205 (13); 187 (26); 145 (47); 124 (34); 123 (51); 109 (54); 105 (57); 93 (58); 91 (87); 79 (90); 67 (60); 55 (82); 41 (93). – UV:  $\lambda_{\text{max}} = 241$  nm ( $\epsilon = 16400$ ).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$  (328.5) Ber. C 76.79 H 8.59 O 14.61 Gef. C 76.54 H 8.72 O 14.68

3,20-Dioxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21,16 $\alpha$ -carbolacton (**5**): Zu einer Lösung von 2.4 g (7 mmol) **3a** in 300 ml Aceton tropft man bei 0°C 24 ml einer 8N CrO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung innerhalb von 25 min hinzu. Nach der üblichen Aufarbeitung chromatographiert man das Rohprodukt mit 0–15% Methylchlorid/Aceton. Ausb. 816 mg (34%) **5**, Schmp. 229°C (aus Aceton/Hexan).  $[\alpha]_D^{25} = +154.8^\circ$ . – IR: 1780/1765 ( $-\text{C}-\text{C}-\text{O}-$ , Lacton), 1670 (C=O), 1610 (C=C,  $\Delta^4$ ), 1260/1230  $\text{cm}^{-1}$  (C–O–C). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_5]\text{Pyridin}$ ):  $\delta = 0.86$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>-18), 0.99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-19), 3.04 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H, 17-H), 5.52 (t,  $J = 6$  Hz, 1H, 16-H), 5.82 (s, 1H, 4-H); ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.01$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>-18), 1.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-19), 2.79 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H, 17-H), 5.44 (t,  $J = 6$  Hz, 1H, 16-H), 5.72 (s, 1H, 4-H). – MS:  $m/e = 342$  ( $\text{M}^+$ , 19%); 327 (M – CH<sub>3</sub>, 4); 314 (5); 300 (M – CH<sub>2</sub>CO, 22); 297 (M – CHO<sub>2</sub>, 100); 285 (3); 270 (11); 269 (4); 255 (17); 228 (10); 213 (5); 185 (6); 147 (27); 133 (24); 124 (24); 119 (24); 105 (36); 93 (40); 91 (58); 79 (56); 67 (25); 55 (28); 41 (38). – UV:  $\lambda_{\text{max}} = 240$  nm ( $\epsilon = 17700$ ).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4$  (342.4) Ber. C 73.66 H 7.65 O 18.69 Gef. C 73.92 H 7.44 O 18.51

16 $\beta$ , 21 $\xi$ -Epoxy-11 $\beta$ ,21 $\xi$ -dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion (**7**): 7.0 g (15.9 mmol) 17-Brom-11 $\beta$ ,16 $\beta$ ,21-trihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion<sup>17)</sup> (**6**) in 200 ml Dimethylformamid werden über Nacht bei Raumtemp. mit 7.0 g (71.3 mmol) wasserfreiem Kaliumacetat gerührt. Man filtriert vom Unlöslichen ab, engt das Filtrat i. Vak. ein und nimmt den Rückstand in einem Gemisch aus Essigester und Methylchlorid auf. Nach dem Neutralwaschen und Trocknen dampft man zur Trockne ein und chromatographiert das Rohprodukt mit 50–90% Essigester/Hexan. Ausb. 1.6 g (28%) **7**, Schmp. 253°C (aus Aceton/Hexan).  $[\alpha]_D^{25} = +14.1^\circ$  (Pyridin). – IR: 3500 (OH), 1757 (20-C=O), 1658 (3-C=O), 1615 (C=C,  $\Delta^4$ ), 1598 (C=C,  $\Delta^1$ ), 1040  $\text{cm}^{-1}$  (C–O–C). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_5]\text{Pyridin}$ ):  $\delta = 1.52$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>-18), 1.59 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-19), 4.43 (m,  $W_{1/2} = 9$  Hz, 1H, 11-H), 5.33 (m, 1H, 16-H), 5.43/5.50 (s, 1H, 21-H), 6.15 (s, 1H, 4-H), 6.38 (dd,  $J = 10$  und 2 Hz, 1H, 2-H), 7.38 (d,  $J = 10$  Hz, 1H, 1-H). – MS:  $m/e = 358$  ( $\text{M}^+$ , 9%); 340 (M – H<sub>2</sub>O,



4); 312 (M - 2H<sub>2</sub>O, 2); 311 (3); 284 (2); 265 (1); 251 (2); 225 (2); 186 (2); 163 (6); 147 (10); 122 (100); 121 (24); 107 (6); 91 (11); 79 (7); 67 (4); 55 (6); 41 (8). - UV:  $\lambda_{\max}$  = 239 nm ( $\epsilon$  = 15600).

C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> (358.5) Ber. C 70.38 H 7.31 O 22.32 Gef. C 70.16 H 7.14 O 22.47

*11 $\beta$ -Hydroxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21,16 $\beta$ -carbolacton (8)*: 2.4 g (6.7 mmol) **7** werden in 60 ml Aceton mit 20.0 g (0.23 mol) Mangan(IV)-oxid 3 d bei Raumtemp. gerührt. Das Mangan(IV)-oxid wird abfiltriert und der Rückstand mit Methanol gründlich gewaschen. Beim Einengen des Filtrats kristallisiert **8** aus. Ausb. 1.5 g (63%), Schmp. 262°C (Zers.).  $[\alpha]_D^{25}$  = +21.5° (Pyridin). - IR: 3390 (OH), 1785 (20-C=O), 1660 (3-C=O), 1615 (C=C,  $\Delta^4$ ), 1600 (C=C,  $\Delta^1$ ), 1245 cm<sup>-1</sup> (C-O-C). - <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>5</sub>]Pyridin):  $\delta$  = 1.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-18), 1.57 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-19), 2.93 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, 17-H), 4.46 (m,  $W_{1/2}$  = 10 Hz, 1H, 11-H), 5.39 (m, 1H, 16-H), 6.14 (s, 1H, 4-H), 6.37 (dd,  $J$  = 10 und 2 Hz, 1H, 2-H), 7.36 (d,  $J$  = 10 Hz, 1H, 1-H). - MS:  $m/e$  = 356 (M<sup>+</sup>, 8%); 338 (M - H<sub>2</sub>O, 6); 323 (M - H<sub>2</sub>O - CH<sub>3</sub>, 1); 311 (1); 265 (1); 251 (2); 237 (2); 225 (3); 186 (3); 173 (5); 161 (4); 147 (7); 135 (5); 122 (100); 121 (23); 107 (5); 93 (5); 91 (10); 77 (7); 55 (6); 41 (8). - UV:  $\lambda_{\max}$  = 239 nm ( $\epsilon$  = 15500).

C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> (356.5) Ber. C 70.76 H 6.79 O 22.45 Gef. C 70.68 H 7.00 O 22.53

*(20R)-3 $\beta$ ,11 $\alpha$ ,20-Trihydroxy-17 $\alpha$ -pregn-5-en-21,16 $\alpha$ -carbolacton (9)*: Unter 2b-analogen Bedingungen wird ein mit 30 l Nährlösung beschickter Fermenter mit einer 72 h gewachsenen Pilzkultur des Stammes *Aspergillus ochraceus* beimpft und germiniert. Nach 12 h Anwachszeit gibt man eine Lösung von 15 g (34.8 mmol) **1** in 75 ml Dimethylformamid hinzu und fermentiert weitere 87 h unter Luftzufuhr und Rühren. Anschließend wird das Pilzmycel abfiltriert, das Kulturfiltrat mit Isobutylmethylketon extrahiert und der Extrakt zur Trockne eingedampft. Den Rückstand chromatographiert man mit 0 - 20% Methylenchlorid/Aceton und kristallisiert aus Aceton. Ausb. 1.46 g (11%) **9**, Schmp. 311 - 313°C.  $[\alpha]_D^{25}$  = -75° (Pyridin). - IR: 3530/3490/3350 (OH), 1730 (O-C=O, Lacton), 1205/1035/1005 cm<sup>-1</sup> (C-O-C). - <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>5</sub>]Pyridin):  $\delta$  = 0.81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-18), 1.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-19), 2.76 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, 17-H), 3.24 (dt,  $J$  = 13 und 3 Hz, 1H, 1-H), 3.82 (m,  $W_{1/2}$  = 18 Hz, 1H, 3-H), 4.34 (m,  $W_{1/2}$  = 18 Hz, 1H, 11-H), 4.84 (d,  $J$  = 7 Hz, 1H, 20-H), 5.09 (dt,  $J$  = 7 und 1.5 Hz, 1H, 16-H), 5.44 (dd,  $J$  = 5 und 2 Hz, 1H, 6-H). - MS:  $m/e$  = 362 (M<sup>+</sup>, 82%); 344 (M - H<sub>2</sub>O, 100); 329 (M - H<sub>2</sub>O - CH<sub>3</sub>, 45); 326 (34); 311 (37); 287 (23); 269 (11); 259 (11); 251 (10); 233 (10); 223 (12); 211 (12); 159 (25); 145 (39); 131 (34); 119 (43); 105 (62); 93 (75); 91 (63); 79 (44); 67 (30); 55 (40); 41 (60).

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub> (362.4) Ber. C 69.60 H 8.34 O 22.07 Gef. C 69.36 H 8.51 O 21.87

## Literatur

- <sup>1</sup> C. L. Hewett und D. S. Savage, J. Chem. Soc. C 1966, 484; 1967, 582; G. N. Mitchell und F. I. Carroll, J. Am. Chem. Soc. 95, 7912 (1973); vgl. auch W. R. Beckett und D. S. Savage, J. Med. Chem. 16, 1116 (1973).
- <sup>2</sup> L. Salce, G. G. Hazen und E. F. Schoenewaldt, J. Org. Chem. 35, 1681 (1970); H. Hofmeister, H. Laurent, G. A. Hoyer und R. Wiechert, Chem. Ber. 107, 1235 (1974).
- <sup>3</sup> S. A. Achmad und G. W. K. Cavill, Aust. J. Chem. 16, 858 (1963); G. W. K. Cavill und C. D. Hall, Tetrahedron 23, 1119 (1967); Y. Naya und M. Kotake, Tetrahedron Lett. 1968, 1645; W. Reusch und P. Mattison, Tetrahedron 23, 1953 (1967).
- <sup>4</sup> K. Oka und S. Hara, J. Am. Chem. Soc. 99, 3859 (1977); K. Oka und S. Hara, J. Org. Chem. 43, 4408 (1978); P. Kočovský und V. Černý, Collect. Czech. Chem. Commun. 43, 327 (1978).
- <sup>5</sup> J. W. Barrett und R. P. Linstead, J. Chem. Soc. 1936, 611; E. L. Eliel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, S. 329, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1966; P. A. Grieco, T. Takigawa und D. R. More, J. Am. Chem. Soc. 101, 4380 (1979).
- <sup>6</sup> M. Riediker und W. Graf, Helv. Chim. Acta 62, 1586 (1979).

- 7) Lactone des Typs **8** wurden bisher als Abbauprodukte von Naturstoffen oder als Produkte der halogenierenden Lactonisierung beschrieben: *E. S. Belenkaya, L. M. Morosovskaya, L. J. Klimova* und *G. S. Grinenko*, *Khim. Farm. Zh.* **12** (5), 105 (1978) [Chem. Abstr. **89**, 215 659 V (1978)]; *Y. Sato* und *N. Ikehawa*, *J. Org. Chem.* **25**, 786, 789 (1960); **26**, 5058 (1961); *J. E. Pike, J. E. Grady, J. S. Evans* und *C. G. Smith*, *J. Med. Chem.* **7**, 348 (1964); *D. H. R. Barton, A. L. J. Beckwith* und *A. Goosen*, *J. Chem. Soc.* **1965**, 181; *M. H. Tankard* und *J. S. Whitehurst*, *Tetrahedron* **30**, 451 (1974); *Upjohn Company* (Erf. *J. E. Pike*), US-Pat. 3,268,521 (23. 8. 1966) [Chem. Abstr. **65**, 7246 d (1966)]; *E. E. van Tamelen* und *M. Shamma*, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 2315 (1954); *J. Klein*, ebenda **81**, 3611 (1959); *H. O. House, R. G. Carlson* und *H. Babad*, *J. Org. Chem.* **28**, 3359 (1963); *G. Berti*, *Tetrahedron* **4**, 393 (1958); *A. W. Burgstahler* und *J. C. Nordin*, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 198 (1961); *E. J. Corey* und *T. Hase*, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 335.
- 8) *R. F. Zürcher*, *Helv. Chim. Acta* **46**, 2054 (1963); *K. Tori* und *K. Aono*, *Annu. Rep. Shionogi Res. Lab. [Osaka]* **14**, 136 (1964) [Chem. Abstr. **67**, 27508 (1967)].
- 9) *J. Romo, G. Rosenkranz, C. Djerassi* und *F. Sondheimer*, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 1277 (1953).
- 10) *Upjohn Company* (Erf. *J. R. Parikh* und *W. V. E. Doering*), US-Pat. 3,444,216 (13. 5. 1969) [Chem. Abstr. **71**, 50375 n (1969)].
- 11) Vgl. *P. Wieland, K. Heusler* und *A. Wettstein*, *Helv. Chim. Acta* **43**, 523 (1960).
- 12) *H. Kägi* und *K. Miescher*, *Helv. Chim. Acta* **22**, 683 (1939); **32**, 761 (1949).
- 13) Vgl. *J. McMurry*, *Org. React.* **24**, 187 (1976); *P. D. G. Dean*, *J. Chem. Soc.* **1965**, 6655; *W. L. Meyer* und *A. S. Levinson*, *J. Org. Chem.* **28**, 2184 (1963); *F. Elsinger, J. Schreiber* und *A. Eschenmoser*, *Helv. Chim. Acta* **43**, 113 (1960); *J. E. McMurry* und *G. B. Wong*, *Synth. Commun.* **2**, 389 (1972).
- 14) Vgl. *W. Kirmse* und *G. Rauleder*, *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 1333; *S. Terashima, M. Hayashi, Ch. Ch. Tseng* und *K. Koga*, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1763.
- 15) *H. G. Kuivila*, *Synthesis* **1970**, 499.
- 16) *P. Y. Demarco, E. Farkas, D. Dodrell, B. L. Mylari* und *E. Wenkert*, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5480 (1968).
- 17) Schering A. G., unveröffentl. Ergebnisse: Schmp. 154 °C (Zers.),  $[\alpha]_D^{25} = +104^\circ$ .