

176. Über 9β , 10α -Steroide

2. Mitteilung [1]

Strukturaufklärung von mikrobiologischen Umsetzungsprodukten mit Sauerstoff-Funktion in Stellung 11

von G. Saucy¹⁾, H. Els, F. Miksch und A. Fürst

(12. V. 66)

In dieser Arbeit berichten wir über die Aufklärung der Struktur und Konfiguration einiger auf mikrobiologischem Wege gewonnener 11-Hydroxy- 9β , 10α (retro)-Steroide der Androstan-, Pregnan- und Corticoid-Reihe [2] [3]²⁾.

Die mit Hilfe von *Aspergillus ochraceus* eingeführte, neue Hydroxylgruppe von **1** [2] erwies sich als leicht acetylierbar: Mit überschüssigem Acetanhydrid in Pyridin bei 25° entstand daraus das Diacetylderivat **1b** in hoher Ausbeute. Mit nur einem Äquivalent Acetanhydrid und bei einer Reaktionstemperatur von 4° bildete sich hingegen vorwiegend das 21-Mono-O-acetyl-Produkt **1a**. Durch Oxydation von **1a** mit Chromsäure in Aceton-Schwefelsäure [4] erhielt man in guter Ausbeute das Triketon **2a**, das mittels Pottasche in wässrigem Methanol zu **2** (« 9β , 10α -Cortison») verseift wurde; vgl. auch [3]. Diese Resultate zeigten, dass die *neu eingeführte Hydroxylgruppe sekundär* ist. Da das IR.-Spektrum des entsprechenden Ketons **2a** eine Bande bei 1718 cm^{-1} aufweist, muss sie *an einem 6-Ring* haften.

Zur Vereinfachung der weiteren Arbeit haben wir *die Seitenkette* von **1** mittels Natriumwismutat *oxydativ entfernt* [5] [6] und erhielten dadurch in guter Ausbeute die 17-Keto-Verbindung **4**. Diese lieferte bei der Acetylierung mit Acetanhydrid-Pyridin das Acetat **4a** und bei der Oxydation mit Chromsäure in 80-proz. Essigsäure das Triketon **5** [2], dessen IR.-Spektrum gegenüber demjenigen von **4** eine zusätzliche Sechsering-Carbonylbande (1686 cm^{-1}) aufweist. Der Beweis dafür, dass es sich bei **5** immer noch um ein 9β , 10α -Steroid handelt, wird weiter unten erbracht.

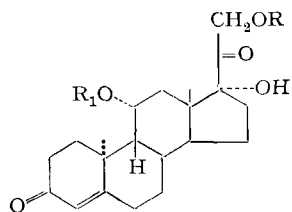
Ein weiterer Vertreter der Reihe, der ebenfalls auf mikrobiologischem Wege erhalten worden war [2]²⁾, das hydroxylierte 9β , 10α -Progesteron **7**, liess sich auch zu einem analogen Triketon **8** oxydieren. Zudem konnte es mikrobiologisch [2] zu **4** (und **10**) abgebaut und auf diese Weise auch mit **1** verknüpft werden. Verbindung **7** liess sich mit Acetanhydrid-Pyridin leicht in das Acetylderivat **7a** überführen.

Das UV.-Spektrum [$\epsilon_{(238 \text{ nm})} = 15800$] von **5** erfährt in alkalischem Milieu keine Verschiebung, wie man dies beim Vorliegen des 2,3-Diketo- Δ^4 - [7], oder des 3,6-Diketo- Δ^{4-8}) [8], bzw. des 3,7-Diketo- Δ^4 -Systems [9] erwarten würde.

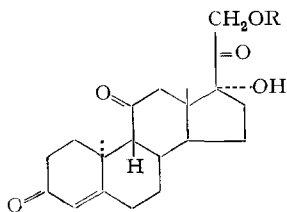
¹⁾ Gegenwärtige Adresse: HOFFMANN-LA ROCHE INC., Nutley, N. J.

²⁾ Veröffentlichung aus unserem Arbeitskreis in Vorbereitung.

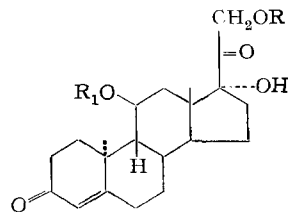
³⁾ Unveröffentlichte Versuche aus unserem Arbeitskreis.



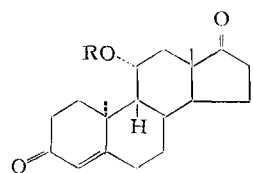
1 $R = R_1 = H$
1a $R = CH_3CO, R_1 = H$
1b $R = R_1 = CH_3CO$



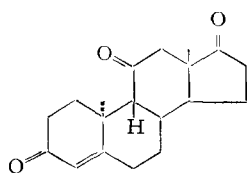
2 $R = H$
2a $R = CH_3CO$



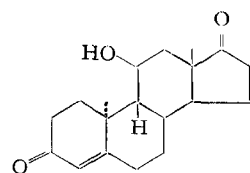
3 $R = R_1 = H$
3a $R = R_1 = CH_3CO$



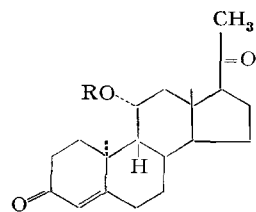
4 $R = H$
4a $R = CH_3CO$



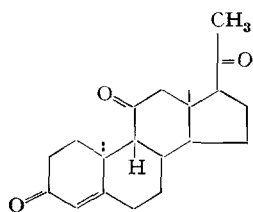
5



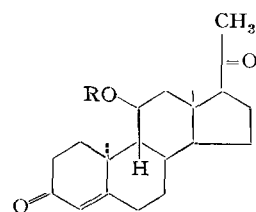
6



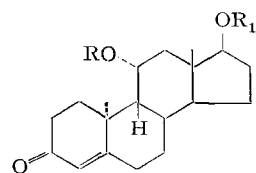
7 $R = H$
7a $R = CH_3CO$



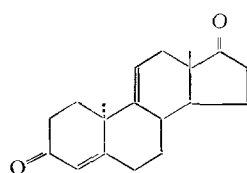
8



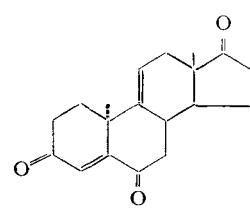
9 $R = H$
9a $R = CH_3CO$



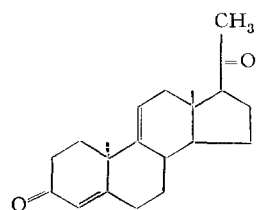
10 $R = R_1 = H$
10a $R = R_1 = CH_3CO$



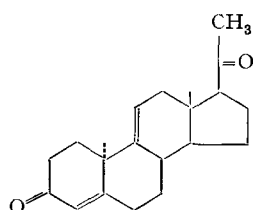
11



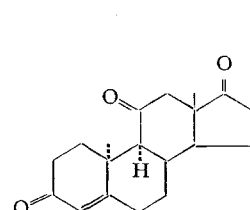
12



13



14



15

Bei der Behandlung von **4** mit Tosylchlorid in Pyridin bei 25° erhielten wir in weitgehend einheitlicher Reaktion das Wasserabspaltungsprodukt **11**⁴⁾), dessen Kernresonanzspektrum zusätzlich nur *ein* olefinisches Proton (5,65 ppm, Multipllett, Breite 12 Hz) zeigt. Daraus ergibt sich, dass die neue Doppelbindung dreifach substituiert ist und nur noch in der Stellung 7 oder 9(11) liegen kann. Das Progesteron-Derivat **7** lieferte bei der Abspaltung von Wasser die Verbindung **13** (NMR.-Spektrum: ebenfalls nur *ein* zusätzliches Vinyl-Proton, Multipllett bei 5,59 ppm, Breite 12 Hz), neben wenig **14**, dessen Bildung beim Arbeiten in N₂-Atmosphäre unterdrückt wird.

Die bei einem $\Delta^{4,7}$ -3-Ketosteroid in der normalen [10] und der 9 β ,10 α -Reihe [11] leicht erfolgende säurekatalysierte Isomerisierung zum vollständig konjugierten $\Delta^{4,6}$ -3-Keto-System konnte bei **11** nicht beobachtet werden⁶⁾. Demnach muss die neue Doppelbindung zwischen den C-Atomen 9 und 11 liegen.

Von den zwei noch verbleibenden Möglichkeiten für die Stellung der OH-Gruppe, nämlich am C12, bzw. C11, ist die letztere auf Grund der leichten Entstehung der $\Delta^{9(11)}$ -Verbindungen **11** und **13** als die richtige zu betrachten, denn es ist unwahrscheinlich, dass bei den milden Bedingungen der Wasserabspaltung die aus einer 12-Hydroxy-Verbindung zu erwartende 11,12-Doppelbindung sich in die 9(11)-Stellung isomerisieren würde.

Den *definitiven Beweis* für die Stellung **11** lieferte die saure und alkalische Behandlung der 9 β ,10 α -11-Keto-Verbindung **5**: Durch *Umkehrung der Konfiguration am C 9* erhielten wir daraus das 10 α -11-Keto-Derivat **15**⁷⁾.

Eine *andere Reihe*, die wir durch *mikrobiologische Hydroxylierung*²⁾ entsprechender Substrate erhielten, *bilden die Verbindungen 3, 6 und 9*⁸⁾. Unter den üblichen Acetylierungsbedingungen konnten **3** und **9** in guter Ausbeute in ihre Acetylderivate **3a** und **9a** übergeführt werden.

Dass es sich *bei 3, 6 und 9 um die 11-Epimeren von 1, 4 und 7 handelt*, liess sich einfach zeigen: Abbau von **3** mit Natriumwismutat [5] lieferte das Hydroxy-diketon **6**, dessen Oxydation das schon erwähnte Triketon **5** gab. Ferner liess sich **9** in die ebenfalls bereits beschriebene Triketo-Verbindung **8** überführen.

Ein erster Hinweis auf *die Konfiguration der OH-Gruppe* am C11 liess sich aus den *NMR.-Spektren* gewinnen: **4** bzw. **7** besitzen ein Multipllett bei 4,43 bzw. 4,38 ppm mit ca. 23 Hz Gesamtaufspaltung (11-OH in -OD übergeführt), was auf ein axiales 11-Proton hinweist. Die entsprechenden Signale von **6** bzw. **9** bei 4,28 bzw. 4,27 ppm

⁴⁾ Daneben isolierten wir in kleinen Mengen auch die Verbindung **12**, die beim Arbeiten in N₂-Atmosphäre nicht entsteht.

⁵⁾ Unter den üblichen Ketalisierungsbedingungen ging **4** unter Verlust der 11-OH-Gruppe in das Diketal **16** über. Die Lage der Doppelbindungen in **16** ergab sich aus dem NMR.-Spektrum: Liniengruppe mit Zentrum bei 5,60 ppm, hervorgerufen durch die beiden Vinylprotonen an C₁₁ und C₆.

⁶⁾ Das UV.-Spektrum von **11** ist ferner in neutraler (Feinsprit) und alkalischer (0,01N NaOH in Feinsprit) Lösung praktisch gleich. Im Gegensatz dazu fanden wir für Lumisteron (9 β ,10 α -Ergosta-4,7,22-trien-3-on [11]) eine starke Verschiebung beim Übergang vom neutralen zum alkalischen Milieu: 239 nm ($\epsilon = 15\,500$) \rightarrow 262 nm ($\epsilon = 14\,000$), Schulter bei 320–360 nm.

⁷⁾ Die Herstellung von 11-Keto-10 α -Steroiden, ihre chemischen und physikalischen Eigenschaften werden demnächst publiziert.

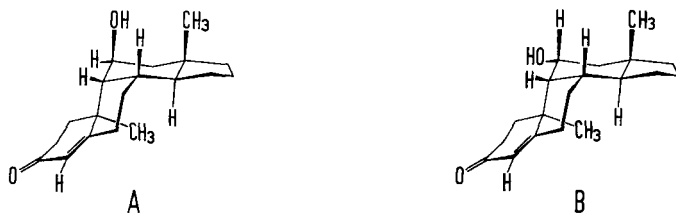
⁸⁾ SMIT & BAKKER [3] erhielten **3** und **6** aus **1** auf chemischem Wege; wir konnten den Übergang **5** \rightarrow **6** ebenfalls auf chemischem Wege realisieren.

haben dagegen nur eine Halbwertsbreite von ca. 8 Hz und entsprechen somit einem äquatorialen 11-Proton.

Bei der Sesselkonformation des Ringes C würde ein axiales und somit β -ständiges Proton (OH-Gruppe äquatorial, folglich α) an C11 mit den β -Protonen an C9 und C12 axial-äquatoriale und mit dem α -Proton an C12 axial-axiale Kopplungen eingehen. Die Struktur und Gesamtaufspaltung der gemessenen Signale von **4** bzw. **7** stimmen mit den Erwartungen gut überein. Die Werte für die einzelnen Kopplungskonstanten können den Spektren durch «first-order»-Analyse allerdings nicht entnommen werden, da durch Doppelresonanzversuche nachgewiesen wurde, dass die Protonen am C12 fast identische chemische Verschiebungen aufweisen. Mit Sicherheit folgt aus den diskutierten NMR.-Spektren die gleiche Stereochemie für das Kohlenstoffatom 11 der Verbindungen **4** (somit auch **1**) und **7**. Das gleiche gilt für die Verbindungen **6** (somit auch **3**) und **9** unter sich, für welche wegen der geringen Linienbreite des H11-Signals nur eine äquatoriale Anordnung des Protons möglich ist.⁹⁾¹⁰⁾

Die vergleichend durchgeführte Umsetzung des Epimerenpaares **7** und **9** nach der Methode von HOREAU zur Bestimmung der Konfiguration [12] [13] mit racemischem α -Phenylbuttersäureanhydrid lieferte überraschende Resultate. Beidemale wurde α -Phenylbuttersäure mit positivem Drehwert freigesetzt. Es scheint, dass nicht in allen Fällen nur die unmittelbare Umgebung den Verlauf der asymmetrischen Synthese entscheidend beeinflusst¹¹⁾.

Modellbetrachtungen lassen nun voraussagen, dass die 11 β (a)-OH-Gruppe, z. B. in **9** (vgl. A), sterisch stärker gehindert ist als im epimeren **7** (vgl. B). Da bei den 9 β ,10 α -Verbindungen der hindernde Einfluss der in der normalen Steroid-Reihe β -ständigen 19-Methylgruppe auf Substituenten in Stellung 11 ausfällt, sind hier kleinere Unterschiede zu erwarten.



Das Epimerenpaar **7** und **9** wurde bei 55° während genau 15 Min. vergleichend acetyliert. NMR.-Analyse des Reaktionsgemisches zeigte, dass **7** zu 70 \pm 5% und **9** zu 45 \pm 5% in die entsprechenden Acetate **7a** und **9a** umgesetzt worden waren, was mit den Erwartungen übereinstimmt.

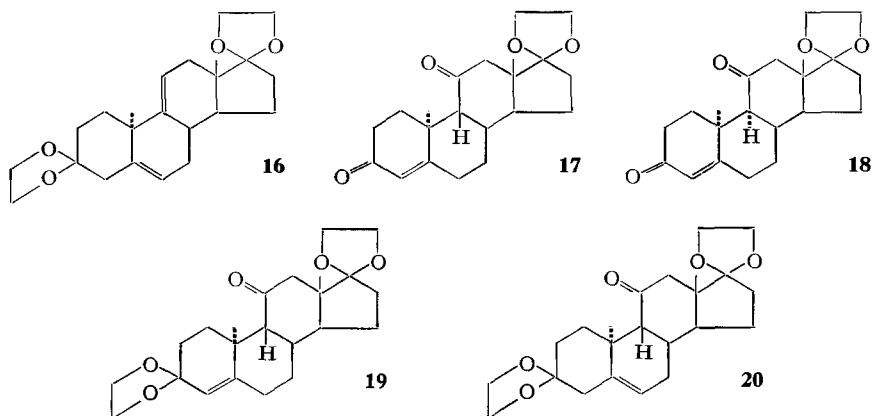
⁹⁾ SMIT & BAKKER untersuchten die Beeinflussung der Signale der 18- und 19-Methyl-Gruppen einiger 11-Hydroxy-9 β ,10 α -Steroide und kamen bezüglich Stereochemie zu den gleichen Resultaten [3].

¹⁰⁾ Die durch Dr. W. OBERHÄNSLI durchgeführte RÖNTGEN-Strukturanalyse des Bis-bromoacetyl-Derivates von **10** bestätigte unsere Beweisführung bezüglich Struktur und Stereochemie und zeigte zudem die Sesselkonformation der Ringe A, B und C.

¹¹⁾ Zwecks Kontrolle haben wir die Verbindungen **7** und **9** Herrn Prof. HOREAU, Collège de France, überlassen, und er hat unsere Resultate bestätigt. Für diese Hilfe sowie für wertvolle Diskussionen danken wir ihm bestens. - Über die theoretische Deutung des Befundes soll später berichtet werden.

Der Übergang von den 11 α -Alkoholen in der 9 β ,10 α -Reihe zu den entsprechenden 11-Ketonen ist durchwegs mit einer stärker positiven Drehung der letzteren (der ΔM_{589} -Wert beträgt im Mittel ca. + 320°; vgl. den exper. Teil) verbunden. Damit ist ein Hinweis dafür gegeben, dass **2**, **5** und **8** am C9 die gleiche Konfiguration besitzen¹²⁾. Da sich das Triketon **5** durch Reduktion mit LiAlH₄ und Oxydation des nicht isolierten Zwischenproduktes mit Dichlordicyanbenzochinon in **10** überführen liess und die Reduktion von **4** mit NaBH₄ in Pyridin [14] ebenfalls **10** lieferte¹³⁾, kommt **5** sicher die 9 β ,10 α -Konfiguration zu. Es sei noch erwähnt, dass die Oxydation von **10** zu **5** mit JONES-Reagens [4] in guter Ausbeute verlief.

In der Folge haben wir es noch unternommen, die Verbindung **5** durch partielle Reduktion in **4** bzw. **6** zurückzuführen. Zu diesem Zwecke benötigten wir das 3,17-Diketal von **5**. Um eine Epimerisierung an C9 möglichst zu vermeiden⁷⁾, wählten wir eine kurze Reaktionszeit und erhielten ein kompliziertes Reaktionsgemisch, das erst durch mehrfache Chromatographie aufgetrennt werden konnte. Neben Ausgangsmaterial **5** isolierten wir das Monoketal **17** und sein 9-Epimeres⁷⁾ **18** sowie die beiden Diketale **19** und **20**. Letztere Verbindungen konnten wir an Al₂O₃- und Silicagel-Säulen nur unvollständig trennen. Es liessen sich lediglich zwei, gemäss Dünnschichtchromatogramm als einheitlich erscheinende Fraktionen (Smp. 117–119° bzw. 129–130°) gewinnen, deren NMR.-Spektren aber zeigten, dass es sich dabei noch um 1:1- bzw. 1:4-Gemische von **19** und **20** handelt. Die Trennung der beiden Präparate gelang schliesslich an mit Silbernitrat beladenem Silicagel. Die Lage der Doppelbindung in **19** und **20** geht aus ihren NMR.-Spektren hervor: **19** zeigt ein nicht aufgelöstes Dublett bei 5,3 ppm ($J_{H_4-H_6}$ ca. 2 Hz, allylische Kopplung), während im Spektrum von **20** ein Multiplett bei 5,4 ppm von ca. 8 Hz Breite auftritt, das vom Vinylproton an C6 herrührt.



Reduktion des 1:1-Gemisches der 11-Keto-diketale **19** und **20** mit Lithium in flüssigem Ammoniak sowie Entfernung der Schutzgruppe führte hauptsächlich zum 11 α (e)-Alkohol **4** neben ca. 10% des 11 β (a)-Epimeren **6**. Das gleiche 1:1-Gemisch

¹²⁾ Die ORD.-Kurven der 9 β ,10 α -11-Ketone haben im Bereich von 300–700 nm einen stärker positiven Untergrund als ihre 9-Epimere; der Übergang 11 α -Hydroxy-9 β ,10 α → 11-Keto-10 α ist durch *negative* M_{589} -Werte charakterisiert; vgl. Fussnote⁷⁾.

¹³⁾ **10** wurde auch aus 9 β ,10 α -Testosteron mikrobiologisch erhalten ([2] und Fussnote²⁾).

von **19** und **20** reduzierten wir auch mit LiAlH_4 und erhielten – nach Hydrolyse – überwiegend die 11α -Verbindung **4**; das 11β -Epimere **6** liess sich hier nur in sehr kleiner Menge isolieren.

Es soll hervorgehoben werden, dass die zuletzt erwähnten Versuche die $9\beta,10\alpha$ -Konfiguration unserer 11-Keto-Verbindungen zwar zusätzlich erhärten, dass sie aber über den sterischen Verlauf der Reduktion der Carbonyl-Funktion lediglich ein qualitatives Bild vermitteln. Danach werden $9\beta,10\alpha$ -11-Ketone sowohl mit Li-NH_3 als auch mit LiAlH_4 überwiegend zu den äquatorialen Alkoholen reduziert (vgl. auch [3]), wodurch sie sich von den 11-Ketonen normaler Konfiguration unterscheiden. Die um die Bindung C8–C9 «geknickte» Form der $9\beta,10\alpha$ -Steroide sowie die räumliche Lage der 19-Methyl-Gruppe sind offensichtlich für diesen Unterschied verantwortlich.

Wir danken Herrn A. SMIT, Weesp, Holland, für die uns zu Beginn unserer Arbeit überlassenen Angaben über 11α -Hydroxy- $9\beta,10\alpha$ -Steroide. Seine Daten konnten von uns bestätigt werden und bildeten die Grundlage für die hier beschriebene Strukturaufklärung. Herrn Dr. O. A. DE BRUIN, Weesp, Holland, danken wir für die Ausgangsstoffe **1**, **7** und **10** sowie für den Austausch einiger Vergleichspräparate.

Für die Mikroanalysen (Dr. A. DIRSCHERL), Bestimmung der ORD.-Spektren (Dr. F. BURKHARDT), der IR.-Spektren (Dr. L. CHOPARD), der UV.-Spektren (Dr. J. WÜRSCH) und für die Durchführung einiger Trennungen durch präparative Dünnschichtchromatographie (Dr. P. SOMMER) möchten wir ebenfalls unseren Dank aussprechen.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden in einer evakuierten Kapillare bestimmt und sind korrigiert. Die UV.-Spektren wurden in Feinspritzlösung, die IR.-Spektren in KBr aufgenommen. Die Messung der Rotationsdispersionsspektren erfolgte in ca. 0,1-proz. Lösung in Dioxan, 1-dm-Rohr (min = Minimum, max = Maximum, s = Schulter). Die $[\alpha]_{589}^{25}$ -Werte stammen aus den ORD.-Kurven. Die NMR.-Spektren wurden auf einem VARIAN A-60 in Deuteriochloroform aufgenommen; 0,2% Tetramethylsilan (TMS) als interner Standard. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm (TMS = 0) angegeben.

Für die Säulenchromatogramme verwendeten wir neutrales Aluminiumoxid, Aktivitätsgrad III, und Kieselgel (MERCK), Korngrösse 0,05–0,20 mm. Die Dünnschichtchromatogramme wurden auf üblichen Kieselgelplatten (Silicagel G, MERCK) durchgeführt; Sprühreagens: 50-proz. wässrige *p*-Toluolsulfonsäure; kurzes Erhitzen auf 140° .

1. $11\alpha,17\alpha,21$ -Trihydroxy- $9\beta,10\alpha$ -pregn-4-en-3,20-dion (**1**). – Aus $17\alpha,21$ -Dihydroxy- $9\beta,10\alpha$ -pregn-4-en-3,20-dion [3] durch mikrobiologische Umsetzung mit *Aspergillus ochraceus* [2] [3].

a) Aus Äthylenchlorid: Smp. 196–198°; enthält 1 Mol. Äthylenchlorid.

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_5, \text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$	Ber. C 59,86	H 7,43	O 17,34	Cl 15,37%
(461,41)	Gef. „ 60,21	„ 7,42	„ 17,15	„ 15,14%

$[\alpha]_{589}^{25} = -57^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(265)} = -3400^\circ$, $\alpha_{(310)} = +1050^\circ$ (max), $\alpha_{(320)} = +980^\circ$ (s), $\alpha_{(330)} = +640^\circ$ (s), $\alpha_{(346)} = +239^\circ$ (s), $\alpha_{(360)} = -199^\circ$ (min), $\alpha_{(384)} = -184^\circ$ (max), $\alpha_{(377)} = -380^\circ$ (min), $\alpha_{(700)} = -35^\circ$. – UV.-Maximum bei 241 nm ($\epsilon = 16950$).

b) Durch Trocknen im Hochvakuum bei 80° konnte **1** frei von Lösungsmittel erhalten werden: Smp. 198–199°, $[\alpha]_{589}^{25} = -72^\circ$. – UV.-Maximum bei 240 nm ($\epsilon = 16500$). – IR.-Banden: 3367, 1695, 1634, 1608 cm^{-1} .

2. $11\alpha,17\alpha$ -Dihydroxy-21-acetoxy- $9\beta,10\alpha$ -pregn-4-en-3,20-dion (**1a**). 2 g **1** (enthaltend 1 Mol. Äthylenchlorid) wurden in 20 ml Pyridin gelöst und nach Zugabe von 0,5 ml Essigsäureanhydrid drei Tage bei 4° stehengelassen. Nach Zufügen von 5 ml Äthanol wurde $\frac{1}{2}$ Std. bei 20° stehengelassen, dann mit Äther extrahiert und nacheinander mit 1N Schwefelsäure, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im

Vakuum eingedampft. Der Rückstand (1,93 g), der nach Dünnschichtanalyse hauptsächlich **1a** neben wenig **1** und **1b** enthielt, wurde an 195 g Silicagel chromatographiert. Mit Benzol-Äther-(1:2)- und -(1:4)-Gemischen wurden 365 mg rohes Diacetat **1b** eluiert. Die Benzol-Äther-(1:9)- und die Äther-Eluate lieferten insgesamt 1,509 g 21-Monoacetat **1a**. Durch Kristallisation aus Äther-Hexan wurden daraus zwei Fraktionen gewonnen: 1,036 g, Smp. 208–213°, und 134 mg, Smp. 205–208°. Eine Probe der 1. Fraktion von **1a** wurde für die Analyse noch 3mal umkristallisiert: Smp. 219–221°.

$C_{23}H_{32}O_6$ (404,49) Ber. C 68,29 H 7,97% Gef. C 68,31 H 7,99%

$[\alpha]_{589}^{25} = -42^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(270)} = -4160^\circ$, $\alpha_{(319)} = +1922^\circ$ (max), $\alpha_{(335)} = +978^\circ$ (s), $\alpha_{(345)} = +434^\circ$ (min), $\alpha_{(348)} = +447^\circ$ (max), $\alpha_{(361)} = -121^\circ$ (min), $\alpha_{(365)} = -92^\circ$ (max), $\alpha_{(377)} = -338^\circ$ (min), $\alpha_{(700)} = -31^\circ$. – UV.-Maximum bei 241 nm ($\epsilon = 16800$). – NMR.-Signale: 18- $CH_3 = 0,76$; 19- $CH_3 = 1,59$; 21-OAc = 2,18; H-11 = 4,38; $-OCH_2 = 5,0$; H-4 = 5,72 ppm. – IR.-Banden: 3472, 1730, 1656, 1230 cm^{-1} .

3. 11 α ,21-Diacetoxy-17 α -hydroxy-9 β ,10 α -pregn-4-en-3,20-dion (**1b**). Das aus dem obigen Chromatogramm erhaltene Diacetat **1b** wurde für die Analyse mehrfach aus Äther-Hexan umkristallisiert: Smp. 208–216°.

$C_{25}H_{34}O_7$ (446,52) Ber. C 67,24 H 7,68% Gef. C 66,98 H 7,54%

$[\alpha]_{589}^{25} = -33^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(270)} = -4190^\circ$, $\alpha_{(320)} = +940^\circ$ (max), $\alpha_{(330)} = +482^\circ$ (min), $\alpha_{(335)} = +555^\circ$ (max), $\alpha_{(343)} = +299^\circ$ (min), $\alpha_{(350)} = +394^\circ$ (max), $\alpha_{(360)} = +100^\circ$ (min), $\alpha_{(364)} = +111^\circ$ (max), $\alpha_{(380)} = -77^\circ$ (min), $\alpha_{(700)} = -25^\circ$. – UV.-Maximum bei 239 nm ($\epsilon = 17300$). – NMR.-Signale: 18- $CH_3 = 0,80$; 19- $CH_3 = 1,45$; OAc = 2,03, 2,18; $-OCH_2 = 4,95$; H-4 = 5,73 ppm. – IR.-Banden: 3436, 1745, 1656, 1235 cm^{-1} .

4. 21-Acetoxy-17 α -hydroxy-9 β ,10 α -pregn-4-en-3,11,20-trion (**2a**). 1,00 g **1a** (chromatographisch rein, nicht umkristallisiert) wurde in 15 ml Aceton gelöst und unter Eiskühlung und Rühren innerhalb von 30 Min. mit 2,0 ml JONES-Lösung [4] versetzt. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch noch 2 Std. bei 25° gerührt und hierauf 5 ml Alkohol zugefügt. Nach Extraktion mit Methylenchlorid und Aufarbeitung erhielt man 918 mg Oxydationsprodukt, das an 40 g Silicagel chromatographisch gereinigt wurde. Die Äther-, Äther-Essigester- und Essigester-Eluate lieferten insgesamt 752 mg 11-Keton **2a**, das sich in der Dünnschichtanalyse als einheitlich erwies. Einmalige Kristallisation aus Aceton-Hexan gab 627 mg **2a**; Smp. 250–255°. Für die Analyse wurde eine Probe noch 4mal umkristallisiert: Smp. 252–255°.

$C_{23}H_{30}O_6$ (402,47) Ber. C 68,63 H 7,51% Gef. C 68,39 H 7,52%

$[\alpha]_{589}^{25} = +35^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(260)} = -2900^\circ$, $\alpha_{(277)} = -3900^\circ$ (min), $\alpha_{(313)} = +2270^\circ$ (s), $\alpha_{(321)} = +3690^\circ$ (max), $\alpha_{(327, 330)} = +3010^\circ$ (s), $\alpha_{(334)} = +2830^\circ$ (s), $\alpha_{(345)} = +1390^\circ$ (s), $\alpha_{(380)} = +82^\circ$ (min), $\alpha_{(400)} = +159^\circ$ (max), $\alpha_{(700)} = +15^\circ$. – UV.-Maximum bei 238 nm ($\epsilon = 15600$). – NMR.-Signale: 18- $CH_3 = 0,71$; 19- $CH_3 = 1,43$; OAc = 2,18; $-OCH_2 = 4,93$; H-4 = 5,78 ppm. – IR.-Banden: 3390, 1745, 1718, 1686, 1634, 1613, 1222 cm^{-1} .

5. 17 α ,21-Dihydroxy-9 β ,10 α -pregn-4-en-3,11,20-trion (**2**). 500 mg **2a** wurden in 10 ml Methanol gelöst und nach Zugabe einer Lösung von 125 mg Pottasche in 2,5 ml Wasser unter Stickstoff 1½ Std. bei 25° gerührt. Die Reaktionslösung wurde in Methylenchlorid aufgenommen. Die organische Phase wurde 3mal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (441 mg) wurde an 45 g Silicagel chromatographisch gereinigt. Die Chloroform-Essigester-(2:1)-, (1:1)- und die Essigester-Eluate, total 227 mg, dünn-schichtchromatographisch rein, lieferten nach 3maliger Kristallisation aus Aceton-Hexan 131 mg analysenreines **2**; Smp. 230–233°.

$C_{21}H_{28}O_6$ (360,44) Ber. C 69,97 H 7,83% Gef. C 70,10 H 7,81%

$[\alpha]_{589}^{25} = +15^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(270)} = -3580^\circ$, $\alpha_{(276)} = -3730^\circ$ (min), $\alpha_{(313)} = +1990^\circ$ (s), $\alpha_{(320)} = +3200^\circ$ (max), $\alpha_{(327)} = +2740^\circ$ (min), $\alpha_{(332)} = +2850^\circ$ (max), $\alpha_{(363)} = +268^\circ$ (s), $\alpha_{(367)} = +275^\circ$ (s), $\alpha_{(380)} = -30^\circ$ (min), $\alpha_{(700)} = +4^\circ$. – UV.-Maximum bei 237,5 nm ($\epsilon = 16000$). – NMR.-Signale: 18- $CH_3 = 0,70$; 19- $CH_3 = 1,42$; $-OCH_2 = 4,49$; H-4 = 5,78 ppm. – IR.-Banden: 3425, 1686, 1656, 1626 cm^{-1} .

6. *11 β ,17 α ,21-Trihydroxy-9 β ,10 α -pregn-4-en-3,20-dion (3)*. Aus *17 α ,21-Dihydroxy-9 β ,10 α -pregn-4-en-3,20-dion* [3] durch mikrobiologische Umsetzung³⁾. Kristallisiert aus Aceton-Hexan; Smp. 237–238°.

$C_{21}H_{30}O_5$ (362,45) Ber. C 69,61 H 8,34 O 22,07% Gef. C 69,94 H 8,65 O 22,05%

$[\alpha]_{589}^{25} = -77^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(255)} = -7100^\circ$, $\alpha_{(305)} = 0$, $\alpha_{(313)} = +550^\circ$ (max), $\alpha_{(315)} = +500^\circ$ (min), $\alpha_{(320-321)} = +610^\circ$ (max), $\alpha_{(330)} = +310^\circ$ (min), $\alpha_{(334-336)} = +480^\circ$ (max), $\alpha_{(343)} = +170^\circ$ (min), $\alpha_{(350-351)} = +370^\circ$ (max), $\alpha_{(358-360)} = 0^\circ$ (min), $\alpha_{(364)} = +40^\circ$ (max), $\alpha_{(368)} = 0^\circ$, $\alpha_{(378)} = -184^\circ$ (min), $\alpha_{(589)} = -77^\circ$, $\alpha_{(700)} = -57^\circ$. – UV.-Maximum bei 240 nm ($\epsilon = 16700$). – NMR.-Signale: 18-CH₃ = 0,94; 19-CH₃ = 1,34 ppm. – IR.-Banden: 3510, 3450, 3300, 1724, 1667, 1607 cm⁻¹.

7. *11 β ,21-Diacetoxy-17 α -hydroxy-9 β ,10 α -pregn-4-en-3,20-dion (3a)*. 4 g **3** wurden in 40 ml abs. Pyridin und 120 ml Acetanhydrid gelöst und 1 Std. bei 60° unter Stickstoff belassen. Darauf wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Essigester aufgenommen und unter Eiskühlung nacheinander mit Wasser, 0,5N Salzsäure, Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und aus Essigester-Isopropyläther umkristallisiert. Ausbeute 4,15 g reines **3a**. Zur Analyse wurde nochmals umkristallisiert; Smp. 167–168°.

$C_{25}H_{34}O_7$ (446,52) Ber. C 67,24 H 7,68 O 25,08% Gef. C 67,55 H 7,65 O 25,22%

$[\alpha]_{589}^{25} = -35^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(250)} = -6400^\circ$, $\alpha_{(276)} = -3490^\circ$ (s), $\alpha_{(305)} = 0^\circ$, $\alpha_{(313)} = +700^\circ$ (s), $\alpha_{(320-322)} = +1040^\circ$ (max), $\alpha_{(331)} = +500^\circ$ (min), $\alpha_{(334-337)} = +580^\circ$ (max), $\alpha_{(345)} = +300^\circ$ (min), $\alpha_{(350-351)} = +390^\circ$ (max), $\alpha_{(361-367)} = +101^\circ$ (s), $\alpha_{(373)} = 0^\circ$, $\alpha_{(380-383)} = -77^\circ$ (min), $\alpha_{(589)} = -35^\circ$, $\alpha_{(700)} = -27^\circ$. – UV.-Maximum bei 240 nm ($\epsilon = 16800$). – NMR.-Signale: 18-CH₃ = 0,85; 19-CH₃ = 1,38; 11-OAc = 2,0; 21-OAc = 2,15; -OCH₂- = 4,7, 5,12 ($J_{gem} = 17$ Hz); H-11(e) = 5,30; H-4 = 5,69 ppm. – IR.-Banden: 3484, 1756, 1736, 1673, 1622, 1244 cm⁻¹.

8. *11 α -Hydroxy-9 β ,10 α -androst-4-en-3,17-dion (4)*. 1,50 g **1** (enthaltend 1 Mol. Äthylenchlorid) wurden in einem Gemisch von 120 ml Eisessig und 120 ml Wasser gelöst. Nach Zugabe von 18,5 g Natriumwismutat wurde die resultierende Suspension während 30 Min. bei 25° geschüttelt und dann durch eine Nutsche (Filterhilfsmittel) filtriert. Der Rückstand wurde mehrere Male mit insgesamt 300 ml Methylenchlorid gewaschen. Das Filtrat wurde nun unter Eiszusatz durch Zugabe von 120 ml konz. Natronlauge annähernd neutralisiert, dann geschüttelt und in die beiden Phasen getrennt. Die wässrige Schicht wurde 2mal mit je 150 ml Methylenchlorid nachextrahiert. Nach 3maligem Waschen mit je 150 ml Wasser wurden die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, vereinigt und im Vakuum eingedampft. Der feste Rückstand (0,95 g) wurde in 10 ml Benzol gelöst und an 30 g Aluminiumoxid chromatographisch gereinigt. Mit Benzol-Äther-Gemischen und mit Äther und Chloroform wurde das dünnschichtchromatographisch reine Abbauprodukt eluiert. Die Eluate wurden eingedampft, vereinigt und aus Aceton-Isopropyläther umkristallisiert. Man erhielt 685 mg reines **4**; Smp. 201,5–202°. (Die Benzoleluate des Chromatogramms enthielten noch weitere Mengen **4**, die aber durch ein weniger polares Nebenprodukt [15] verunreinigt waren.)

$C_{19}H_{26}O_3$ (302,40) Ber. C 75,46 H 8,67 O 15,87% Gef. C 75,62 H 8,61 O 15,98%

$[\alpha]_{589}^{25} = -44^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(260)} = -3600^\circ$, $\alpha_{(320)} = +1980^\circ$ (max), $\alpha_{(348)} = +423^\circ$ (s), $\alpha_{(360)} = -173^\circ$ (min), $\alpha_{(364)} = -145^\circ$ (max), $\alpha_{(375)} = -400^\circ$ (min), $\alpha_{(700)} = -30^\circ$. – UV.-Maximum bei 240 nm ($\epsilon = 16130$). – NMR.-Signale: 18-CH₃ = 0,97; 19-CH₃ = 1,49; H-11 = 4,43; H-4 = 5,78 ppm. – IR.-Banden: 3401, 1733, 1637, 1597 cm⁻¹.

9. *11 α -Acetoxy-9 β ,10 α -androst-4-en-3,17-dion (4a)*. 1,00 g **4** wurde in 10 ml Pyridin gelöst und nach Zugabe von 2 ml Essigsäureanhydrid 16 Std. bei 25° und anschliessend noch 2 Std. bei 50° stehengelassen. Nach Zugabe von 10 ml Alkohol wurde das Reaktionsgemisch weitere 10 Min. auf 50° erhitzt und hierauf im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der feste Rückstand (Smp. 170–172°), der auf Grund der Dünnschichtanalyse noch wenig **4** enthielt, wurde an 30 g Aluminiumoxid chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol-(1:2)-, -(1:4)-, Benzol und mit Benzol-Äther-(9:1)-Gemischen wurde das Acetat **4a** eluiert. Nach 3maliger Kristallisation aus Aceton-Hexan erhielt man 710 mg reines **4a**; Smp. 171–172,5°.

$C_{21}H_{28}O_4$ (344,44) Ber. C 73,22 H 8,19% Gef. C 73,43 H 8,10%

$[\alpha]_{589}^{25} = -34^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(365)} = -3660^\circ$, $\alpha_{(320)} = +1340^\circ$ (max), $\alpha_{(333)} = +640^\circ$ (s), $\alpha_{(345)} = +265^\circ$ (min), $\alpha_{(350)} = +295^\circ$ (max), $\alpha_{(360)} = -71^\circ$ (min), $\alpha_{(365)} = -46^\circ$ (max), $\alpha_{(378)} = -229^\circ$ (min), $\alpha_{(700)} = -19^\circ$. – UV.-Maximum bei 238 nm ($\epsilon = 16600$). – NMR.-Signale: $18\text{-CH}_3 = 1,03$; $19\text{-CH}_3 = 1,45$; H-11 = 5,43; H-4 = 5,78 ppm. – IR.-Banden: 1724, 1661, 1608, 1227 cm^{-1} .

10. *9\beta,10\alpha*-Androst-4-en-3,11,17-trion (**5**). – a) *Aus 4*: 300 mg **4** wurden in 5 ml Eisessig gelöst und nach Zufügen einer Lösung von 100 mg Chromtrioxid in 1 ml 80-proz. Essigsäure 3 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Der nach Extrahieren mit Äther und üblicher Aufarbeitung erhaltene Rückstand wurde an 15 g Aluminiumoxid chromatographiert. Die Benzoleluate wurden eingedampft und aus Aceton-Isopropyläther umkristallisiert, wobei 209 mg reines Triketon **5**, Smp. $182,5\text{--}183^\circ$, erhalten wurden.

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (300,38) Ber. C 75,97 H 8,05 O 15,98% Gef. C 76,11 H 7,95 O 15,96%

$[\alpha]_{589}^{25} = +64^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(265)} = -3480^\circ$, $\alpha_{(280)} = -4760^\circ$ (min), $\alpha_{(311)} = +2470^\circ$ (s), $\alpha_{(322)} = +4800^\circ$ (max), $\alpha_{(330)} = +3840^\circ$ (min), $\alpha_{(332)} = +3940^\circ$ (max), $\alpha_{(365)} = +584^\circ$ (s), $\alpha_{(380)} = +156^\circ$ (min), $\alpha_{(395)} = +251^\circ$ (max), $\alpha_{(700)} = +44^\circ$. – UV.-Maximum bei 238 nm ($\epsilon = 15800$). – NMR.-Signale: $18\text{-CH}_3 = 0,92$; $19\text{-CH}_3 = 1,35$; H-4 = 5,8 ppm. – IR.-Banden: 1733, 1686, 1661, 1604 cm^{-1} .

b) *Aus 10*: 10,0 g **10** wurden in 200 ml Aceton gelöst und unter Rühren und Kühlung mit kaltem Wasser innerhalb von 10 Min. mit 20 ml JONES-Lösung [4] versetzt. Die Reaktionslösung, die ein grüngelbtes Harz enthielt, wurde noch 1 Tag bei 20° stehengelassen und hierauf mit 10 ml Alkohol versetzt. Die Aufarbeitung nach a) gab 9,5 g rohes **5**. Direkte Kristallisation aus ca. 80 ml Methanol lieferte 7,029 g **5**, Smp. $179\text{--}180^\circ$. Aus der Mutterlauge konnten durch Chromatographie und Kristallisation weitere 0,83 g **5** gewonnen werden, Smp. $180\text{--}182^\circ$. Die nach a) und b) erhaltenen Produkte waren identisch.

11. *11\beta*-Hydroxy-*9\beta,10\alpha*-androst-4-en-3,17-dion (**6**). 1,5 g **3** wurden wie unter 8. beschrieben mit Natriumwismutat zur Verbindung **6** abgebaut. Man erhielt 0,8 g Rohprodukt, das mehrmals aus Essigester-Isopropyläther kristallisiert 0,64 g analysenreines **6** ergab; Smp. $163\text{--}165^\circ$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (302,43) Ber. C 75,46 H 8,67 O 15,87% Gef. C 75,32 H 8,79 O 15,80%

$[\alpha]_{589}^{25} = -63^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(256)} = -7800^\circ$, $\alpha_{(309)} = 0^\circ$, $\alpha_{(320\text{--}321)} = +1060^\circ$ (max), $\alpha_{(330)} = +460^\circ$ (min), $\alpha_{(335)} = +630^\circ$ (max), $\alpha_{(343)} = +300^\circ$ (min), $\alpha_{(350)} = +490^\circ$ (max), $\alpha_{(360)} = +90^\circ$ (min), $\alpha_{(364)} = +150^\circ$ (max), $\alpha_{(371)} = 0^\circ$, $\alpha_{(378)} = -153^\circ$ (min), $\alpha_{(589)} = -63^\circ$, $\alpha_{(700)} = -44^\circ$. – UV.-Maximum bei 239 nm ($\epsilon = 15900$). – NMR.-Signale: $18\text{-CH}_3 = 1,16$; $19\text{-CH}_3 = 1,24$; H-11(e) = 4,28; H-4 = 5,76 ppm. – IR.-Banden: 3482, 3433, 1737, 1668, 1612 cm^{-1} .

12. *11\alpha*-Hydroxy-*9\beta,10\alpha*-pregn-4-en-3,20-dion (**7**). Durch mikrobiologische Umsetzung [2] von *9\beta,10\alpha*-Pregn-4-en-3,20-dion; Smp. $232\text{--}235^\circ$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15 O 14,53% Gef. C 76,31 H 9,16 O 14,75%

$[\alpha]_{589}^{25} = -39^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(250)} = -6000^\circ$, $\alpha_{(299)} = 0^\circ$, $\alpha_{(301)} = +260^\circ$ (s), $\alpha_{(311\text{--}315)} = +1630^\circ$ (s), $\alpha_{(320)} = +1780^\circ$ (max), $\alpha_{(330\text{--}335)} = +990^\circ$ (s), $\alpha_{(343\text{--}350)} = +460^\circ$ (s), $\alpha_{(358)} = 0^\circ$, $\alpha_{(360)} = -133^\circ$ (min), $\alpha_{(365)} = -88^\circ$ (max), $\alpha_{(377)} = -372^\circ$ (min), $\alpha_{(589)} = -39^\circ$, $\alpha_{(700)} = -25^\circ$. – UV.-Maximum bei 242 nm ($\epsilon = 16900$). – NMR.-Signale: $18\text{-CH}_3 = 0,73$; $19\text{-CH}_3 = 1,57$; $21\text{-CH}_3 = 2,16$; H-11 = 4,38; H-4 = 5,75 ppm. – IR.-Banden: 3425, 1704, 1639, 1597 cm^{-1} .

13. *11\alpha*-Acetoxy-*9\beta,10\alpha*-pregn-4-en-3,20-dion (**7a**). 100 mg **7** wurden in 5 ml Acetanhydrid und 5 ml Pyridin gelöst und unter Rühren auf 80° erwärmt. Nach 2 Std. war plattenschromatographisch kein **7** mehr nachweisbar. Nach Aufarbeitung und 3maliger Kristallisation aus CH_2Cl_2 -Isopropyläther erhielt man 51 mg reines **7a**; Smp. $173\text{--}174^\circ$.

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 74,17 H 8,60%

$[\alpha]_{589}^{25} = -18^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(266)} = -4540^\circ$, $\alpha_{(301)} = 0^\circ$, $\alpha_{(312)} = +1308^\circ$ (s), $\alpha_{(320)} = +1368^\circ$ (max), $\alpha_{(332)} = +770^\circ$ (min), $\alpha_{(335)} = +789^\circ$ (max), $\alpha_{(344)} = +420^\circ$ (min), $\alpha_{(350)} = +468^\circ$ (max), $\alpha_{(360)} = +45^\circ$ (min), $\alpha_{(365)} = +62^\circ$ (max), $\alpha_{(371)} = 0^\circ$, $\alpha_{(378)} = -158^\circ$ (min), $\alpha_{(589)} = -18^\circ$, $\alpha_{(700)} = -12^\circ$. – UV.-Maximum bei 238 nm ($\epsilon = 17300$). – NMR.-Signale: $18\text{-CH}_3 = 0,78$; $19\text{-CH}_3 = 1,56$; OAc = 2,09; $21\text{-CH}_3 = 2,14$; H-11 = 5,43; H-4 = 5,76 ppm. – IR.-Banden: 1727, 1695, $1667, 1608, 1235\text{ cm}^{-1}$.

14. *9 β ,10 α -Pregn-4-en-3,11,20-trion (8)*. - a) *Aus 7*: 1,65 g **7** wurden in 33 ml Eisessig gelöst, bei 25° unter Rühren mit einer Lösung von 0,40 g Chromtrioxid in 5 ml 80-proz. Essigsäure versetzt und 28 Std. bei 25° belassen. Die Reaktionslösung wurde mit 1 ml 10-proz. NaHSO₃-Lösung versetzt, in Äther aufgenommen und mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (1,589 g) wurde an 100 g Silicagel chromatographiert. Die Benzol-Äther-(2:1)- und -(1:1)-Eluate gaben zusammen 1,356 g kristallines **8**. Zur Analyse wurde aus CH₂Cl₂-Isopropyläther umkristallisiert: Smp. 162–163°.

C₂₁H₂₈O₃ (328,44) Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,95 H 8,32%

[α]₅₈₉^{25°} = +63°. Rotationsdispersion: α (₂₆₅) = -2880°, α (₂₇₂₋₂₇₄) = -3480° (min), α (₂₉₉) = 0°, α (₃₁₀₋₃₁₄) = +2580° (s), α (₃₂₁) = +3810° (max), α (₃₂₈) = +2930° (min), α (₃₃₃) = +3130° (max), α (₃₆₂₋₃₆₅) = +403° (s), α (₃₇₈₋₃₈₀) = +50° (min), α (₄₀₀) = +202° (max), α (₅₈₉) = +63°. - UV.-Maximum bei 237 nm (ϵ = 15000). - NMR.-Signale: 18-CH₃ = 0,68; 19-CH₃ = 1,40; 21-CH₃ = 2,15; H-4 = 5,81 ppm. - IR.-Banden: 1686, 1658, 1605 cm⁻¹.

b) *Aus 9*: 0,2 g **9** wurden wie oben mit 50 mg Chromtrioxid in 10 ml Eisessig oxydiert. Nach analoger Aufarbeitung und Kristallisation aus CH₂Cl₂-Isopropyläther erhielt man 140 mg **8**, Smp. 163–164°; identisch mit dem aus **7** erhaltenen Triketon.

15. *11 β -Acetoxy-9 β ,10 α -pregn-4-en-3,20-dion (9a)*. 120 mg **9** wurden in einem Gemisch von 5 ml Acetanhydrid und 5 ml Pyridin gelöst und unter Rühren 3 Std. bei 80° belassen. Nach dieser Zeit war plattenchromatographisch kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar. Nach Aufarbeitung und Kristallisation aus CH₂Cl₂-Isopropyläther erhielt man 80 mg reines **9a**, Smp. 167–168°.

C₂₃H₃₂O₄ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66 O 17,18% Gef. C 74,14 H 8,60 O 17,38%

[α]₅₈₉^{25°} = -34°. Rotationsdispersion: α (₂₄₅) = -9000°, α (₃₀₁) = -290° (s), α (₃₀₃) = 0°, α (₃₁₈) = +839° (s), α (₃₂₁) = +1073° (max), α (₃₃₁) = +522° (min), α (₃₃₆) = +636° (max), α (₃₄₄) = +369° (min), α (₃₅₇) = +482° (max), α (₃₆₂) = +136° (min), α (₃₆₅) = +148° (max), α (₃₇₃) = 0°, α (₃₈₀) = -81° (min), α (₅₈₉) = -34°, α (₇₀₀) = -26°. - UV.-Maximum bei 238 nm (ϵ = 16600). - NMR.-Signale: 18-CH₃ = 0,85; 19-CH₃ = 1,34; OAc = 2,0; 21-CH₃ = 2,07; H-11(e) = 5,24; H-4 = 5,67 ppm. - IR.-Banden: 1730, 1707, 1667, 1617 cm⁻¹.

16. *11 β -Hydroxy-9 β ,10 α -pregn-4-en-3,20-dion (9)*. Durch mikrobiologische Umsetzung⁸⁾ von *9 β ,10 α -Pregn-4-en-3,20-dion*; Smp. 241–243°.

C₂₁H₃₀O₃ (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15 O 14,52% Gef. C 76,33 H 9,14 O 14,46%

[α]₅₈₉^{25°} = -40°. Rotationsdispersion: α (₂₆₀) = -6800°, α (₃₀₃) = 0°, α (₃₁₀₋₃₁₄) = +970° (s), α (₃₂₀₋₃₂₁) = +1210° (max), α (₃₃₀) = +660° (min), α (₃₃₄₋₃₃₆) = +750° (max), α (₃₄₃₋₃₄₆) = +480° (min), α (₃₅₀) = +580° (max), α (₃₆₂₋₃₆₄) = +202° (s), α (₃₇₄) = 0°, α (₅₈₉) = -40°, α (₇₀₀) = -29°. - UV.-Maximum bei 240 nm (ϵ = 15800). - NMR.-Signale: 18-CH₃ = 0,87; 19-CH₃ = 1,29; 21-CH₃ = 2,13; H-11 = 4,27; H-4 = 5,75 ppm. - IR.-Banden: 3490, 1701, 1651, 1606 cm⁻¹.

17. *Vergleichende Acetylierung von 7 und 9 zu 7a und 9a*. - a) *11 α -Acetoxy-9 β ,10 α -progesteron (7a)*. 100 mg **7** wurden in einem Gemisch von 5 ml Pyridin und 5 ml Acetanhydrid gelöst und während genau 15 Min. bei 55° unter Rühren erwärmt. Anschliessend wurde auf Eiswasser gegossen, in Essigester aufgenommen und unter Eiskühlung nacheinander mit Wasser, 1N Salzsäure, Wasser, 1N Natronlauge und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Man erhielt 110 mg Harz, das nach Trocknen im Hochvakuum im NMR. untersucht wurde. Die NMR.-Analyse (Me-18-Signale) ergab eine Acetylierungsausbeute von 70 ± 5%.

b) *11 β -Acetoxy-9 β ,10 α -progesteron (9a)*. 100 mg **9** wurden genau wie oben acetyliert. Man erhielt 112 mg Rohprodukt, das nach Trocknen im Hochvakuum durch NMR. analysiert wurde. Die NMR.-Analyse (Me-18-Signale) ergab eine Acetylierungsausbeute von 45 ± 5%.

18. *11 α ,17 β -Dihydroxy-9 β ,10 α -androst-4-en-3-on (10)*. - a) *Aus 9 β ,10 α -Testosteron* durch mikrobiologische Hydroxylierung mittels *Aspergillus ochraceus* [2]: Smp. 234,5–236°.

b) *Aus 4*: 750 mg **4** wurden in 10 ml Pyridin gelöst und mit 190 mg Natriumborhydrid (pulverisiert) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Std. bei Raumtemperatur gerührt, hierauf mit Aceton und Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Nach dem Waschen mit Wasser

wurde die ätherische Lösung über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand enthielt nach Dünnschichtanalyse mehrere Substanzen. Durch Chromatographie an 65 g Silicagel konnten zunächst neben weniger polaren Produkten (ca. 50 mg) mit Benzol-Aceton-(2:1)- und -(1:1)-Gemischen ca. 250 mg noch leicht verunreinigtes Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden. Die folgenden Benzol-Aceton-(1:1)- und -(1:2)-Eluate lieferten ca. 250 mg nahezu reines (Dünnschichtanalyse) Diol **10**. Daraus liessen sich durch Umkristallisieren aus Äther 86 mg analysenreines Produkt gewinnen: Smp. 234–235°.

$C_{19}H_{28}O_3$ (304,43) Ber. C 74,96 H 9,27% Gef. C 74,97 H 9,11%

$[\alpha]_{589}^{25} = -128^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(270)} = -2380^\circ$, $\alpha_{(314)} = -568^\circ$ (s), $\alpha_{(324)} = -225^\circ$ (max), $\alpha_{(328)} = -303^\circ$ (min), $\alpha_{(336)} = -57^\circ$ (max), $\alpha_{(343)} = -377^\circ$ (min), $\alpha_{(350)} = -262^\circ$ (max), $\alpha_{(360)} = -765^\circ$ (min), $\alpha_{(365)} = -660^\circ$ (max), $\alpha_{(376)} = -878^\circ$ (min), $\alpha_{(700)} = -81^\circ$. – UV.-Maximum bei 241,5 nm ($\epsilon = 16100$). – NMR.-Signale: 18-CH₃ = 0,86; 19-CH₃ = 1,50; H-4 = 5,73 ppm. – IR.-Banden: 3413, 1645, 1600, 1028 cm⁻¹.

Dieses Präparat erwies sich als identisch mit dem mikrobiologisch hergestellten **10** [2].

c) *Aus 5*: Zu einer Lösung von 300 mg Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml Äther (N₂) tropfte man innerhalb 1 Std. unter Rühren eine Lösung von 1,0 g **5** in 30 ml Tetrahydrofuran. Die resultierende Suspension wurde noch 24 Std. bei Raumtemperatur gerührt und hierauf tropfenweise mit ca. 2 ml einer konz. Lösung von Natronlauge + Natriumsulfat (ca. 1:1) versetzt. Dabei bildete sich ein körniger Niederschlag, der abfiltriert und mehrfach mit Chloroform gewaschen wurde. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und der in 35 ml Dioxan gelöste Rückstand nach Zugabe von 0,55 g Dichlordicyanbenzochinon 20 Std. bei 20° gerührt. Hierauf wurde die Reaktionslösung filtriert und der Rückstand mit Äther und Benzol gewaschen. Das Filtrat wurde 3mal mit 3N Natronlauge und 3 mal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Aus dem Reaktionsprodukt konnten durch Chromatographie an Silicagel (vgl. unter b) und 2malige Kristallisation aus Aceton-Hexan 82 mg analysenreines **10** gewonnen werden; identisch mit authentischem Material.

19. *11 α ,17 β -Diacetoxy-9 β ,10 α -androst-4-en-3-on (10a)*. 1,0 g **10** wurde in einem Gemisch von 10 ml Pyridin und 5 ml Essigsäureanhydrid 3 Std. auf 50° und nach Zugabe von 50 ml Methanol weitere 15 Min. auf 50° erwärmt. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand an 30 g Aluminiumoxid chromatographiert. Die vereinigten Petroläther-Benzol-Eluate lieferten nach Kristallisation aus Aceton-Hexan 557 mg reines **10a**; Smp. 120–121,5°.

$C_{28}H_{32}O_5$ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 70,90 H 8,26%

$[\alpha]_{589}^{25} = -109^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(260)} = -3720^\circ$, $\alpha_{(304)} = -1000^\circ$ (s), $\alpha_{(313)} = -763^\circ$ (s), $\alpha_{(324)} = -454^\circ$ (max), $\alpha_{(328)} = -480^\circ$ (min), $\alpha_{(336)} = -206^\circ$ (max), $\alpha_{(343)} = -377^\circ$ (min), $\alpha_{(351)} = -218^\circ$ (max), $\alpha_{(360)} = -504^\circ$ (min), $\alpha_{(366)} = -433^\circ$ (max), $\alpha_{(376)} = -575^\circ$ (min), $\alpha_{(700)} = -73^\circ$. – UV.-Maximum bei 238 nm ($\epsilon = 17650$). – NMR.-Signale: 18-CH₃ = 0,95; 19-CH₃ = 1,52; 2mal OAc = 2,03, 2,06; H-17 = 4,77; H-11 = 5,39; H-4 = 5,75 ppm. – IR.-Banden: 1727, 1667, 1608, 1239 cm⁻¹.

20. *10 α -Androsta-4,9(11)-dien-3,17-dion (11)*. 10 g rohes **4** (aus Wismutat-Abbau) wurden in 100 ml Pyridin gelöst und unter Stickstoff mit 10 g *p*-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde während 4 $\frac{1}{2}$ Tagen bei Raumtemperatur im Dunkeln stehengelassen. Nach Zugabe von 30 ml Methanol wurde das Gemisch 5 Std. stehengelassen und hierauf mit Äther extrahiert. Nach Waschen mit verd. Schwefelsäure und Wasser wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, der nach Dünnschichtanalyse nur noch wenig **4** enthielt, wurde an 500 g Aluminiumoxid chromatographisch gereinigt. Die Petroläther-Benzol-(1:1)-, -(1:2)- und die Benzol-Eluate lieferten das weitgehend reine Olefin **11**, dessen Kristallisation aus Aceton-Isopropyläther zwei Fraktionen ergab: 3,55 g, Smp. 134,5–136°, und 1,62 g, Smp. 137–138°. Die Analysenprobe schmolz bei 137–138°.

$C_{18}H_{24}O_2$ (284,38) Ber. C 80,24 H 8,51% Gef. C 79,97 H 8,50%

$[\alpha]_{589}^{25} = -17^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(270)} = -2400^\circ$, $\alpha_{(281)} = -3300^\circ$ (min), $\alpha_{(314)} = +1910^\circ$ (s), $\alpha_{(322)} = +2750^\circ$ (max), $\alpha_{(350)} = +605^\circ$ (s), $\alpha_{(360)} = +250^\circ$ (s), $\alpha_{(376)} = +13^\circ$ (min), $\alpha_{(390)} = +43^\circ$ (max), $\alpha_{(700)} = -17^\circ$. – UV.-Maximum bei 237 nm ($\epsilon = 14500$). – NMR.-Signale: 18-CH₃ = 0,82; 19-CH₃ = 1,40; H-11 = 5,65; H-4 = 5,87 ppm. – IR.-Banden: 1730, 1650, 1613 cm⁻¹.

21. *10 α -Androsta-4,9(11)-dien-3,6,17-trion (12)*. In einem Dehydratisierungsversuch wurden 4 g **4** entsprechend den obigen Angaben (Herstellung von **11**) umgesetzt, mit dem Unterschied, dass die Reaktion nicht unter Stickstoff ausgeführt wurde. Nach Aufarbeitung, Chromatographie und Kristallisation (wie oben) wurden zunächst 1,693 g reines **11** gewonnen. Aus der Mutterlauge, zusammen mit den späteren Benzoleluaten des Chromatogramms, konnten durch einmalige Kristallisation aus Aceton-Hexan bei 0° 422 mg rohes **12**, Smp. 190–195°, gewonnen werden. Durch 3maliges Umkristallisieren erhielt man 150 mg reines **12**; Smp. 203–204° (gelbliche Prismen).

$C_{19}H_{22}O_3$ (298,37) Ber. C 76,48 H 7,43 O 16,09% Gef. C 76,41 H 7,33 O 16,07%

$[\alpha]_{589}^{25} = -92^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(260)} = -9100^\circ$, $\alpha_{(314)} = +1830^\circ$ (s), $\alpha_{(322)} = +2560^\circ$ (max), $\alpha_{(336-340)} = +1370^\circ$ (min), $\alpha_{(363)} = +1580^\circ$ (max), $\alpha_{(430)} = -625^\circ$ (s), $\alpha_{(437)} = -647^\circ$ (min), $\alpha_{(700)} = -57^\circ$. – UV.-Maximum bei 248 nm ($\epsilon = 11\,500$). – NMR.-Signale: 18-CH₃ = 0,92; 19-CH₃ = 1,43; H-11 = 5,82; H₄ = 6,48 ppm. – IR.-Banden: 1730, 1686, 1669, 1595 cm⁻¹.

22. *10 α -Pregna-4,9(11)-dien-3,20-dion (13) und 10 α -Pregna-4,9(11)-dien-3,6,20-trion (14)*. 1,0 g **7** wurde in 30 ml Benzol gelöst und nach Zugabe von 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure 9 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionslösung wurde in Äther aufgenommen, mit Hydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde an 50 g Al₂O₃ chromatographiert. Die Petroläther-Benzol-(1:1)-, -(1:2)- und -(1:4)-Eluate lieferten 378 mg reines **13**. Zur Analyse wurde nochmals aus CH₂Cl₂-Isopropyläther kristallisiert: Smp. 170–172°.

$C_{21}H_{28}O_3$ (312,44) Ber. C 80,73 H 9,03% Gef. C 80,59 H 9,11%

$[\alpha]_{589}^{25} = -62^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(262)} = -2090^\circ$, $\alpha_{(295)} = 0^\circ$, $\alpha_{(315)} = +1440^\circ$ (max), $\alpha_{(336)} = +775^\circ$ (s), $\alpha_{(354)} = 0^\circ$, $\alpha_{(360)} = -75^\circ$ (s), $\alpha_{(374)} = -241^\circ$ (min), $\alpha_{(589)} = -62^\circ$, $\alpha_{(700)} = -46^\circ$. – UV.-Maximum bei 238 nm ($\epsilon = 14\,300$). – NMR.-Signale: 18-CH₃ = 0,56; 19-CH₃ = 1,38; 21-CH₃ = 2,12; H-11 = 5,59; H-4 = 5,82 ppm. – IR.-Banden: 1701, 1658, 1608, 1229 cm⁻¹.

Die Benzoleluate enthielten 153 mg Triketon **14**; zur Analyse wurde aus Aceton-Hexan kristallisiert: Smp. 225–226°.

$C_{21}H_{26}O_3$ (326,43) Ber. C 77,27 H 8,03% Gef. C 77,34 H 8,20%

$[\alpha]_{589}^{25} = -143^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(265)} = -5300^\circ$, $\alpha_{(302)} = 0^\circ$, $\alpha_{(314)} = +860^\circ$ (s), $\alpha_{(317)} = +967^\circ$ (max), $\alpha_{(333)} = +540^\circ$ (min), $\alpha_{(362-366)} = +1170^\circ$ (max), $\alpha_{(424-428)} = -750^\circ$ (s), $\alpha_{(436)} = -762^\circ$ (min), $\alpha_{(589)} = -143^\circ$, $\alpha_{(700)} = -93^\circ$. – UV.-Maximum bei 248 nm ($\epsilon = 10\,800$). – NMR.-Signale: 18-CH₃ = 0,63; 19-CH₃ = 1,41; 21-CH₃ = 2,14; H-11 = 5,75; H-4 = 6,44 ppm. – IR.-Banden: 1692, 1672, 1600 cm⁻¹.

23. *3,3,17,17-Bis(äthylendioxy)-10 α -androsta-5,9(11)-dien (16)*. 300 mg **4** wurden in 30 ml Benzol gelöst, mit 150 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 3 ml Äthylenglykol versetzt und die Lösung unter Verwendung eines Wasserabscheiders 40 Std. unter Rückfluss erhitzt. Für die Aufarbeitung wurde die abgekühlte Lösung mit 0,5 ml Triäthylamin und 1 g festem Natriumhydrogencarbonat versetzt, gut durchgeschüttelt und hierauf mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde 3mal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Pottasche getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, 400 mg Öl, wurde an 15 g Aluminiumoxid chromatographiert. Die Petroläther-Benzol-(9:1)- und -(4:1)-Eluate lieferten nach dem Eindampfen 148 mg **16**. Für die Analyse wurde 1mal aus Aceton-Hexan bei 0° umkristallisiert: Smp. 140–141,5°.

$C_{23}H_{32}O_4$ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 73,90 H 8,80%

$[\alpha]_{589}^{25} = -123^\circ$. – NMR.-Signale: 18-CH₃ = 0,83; 19-CH₃ = 1,28; -OCH₂CH₂O- \approx 3,88, 3,95; H-6/H-11 = 5,60 ppm.

24. *Ketalisierung von 9 β ,10 α -Androst-4-en-3,11,17-trion (5) zu 17, 18, 19 und 20*. 2,0 g **5** wurden in 80 ml Benzol gelöst und nach Zugabe von 10 ml Äthylenglykol und 200 mg *p*-Toluolsulfonsäure 3 Std. unter Verwendung eines Wasserabscheiders zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wurde 1 ml Triäthylamin zugesetzt, in Äther aufgenommen, mit Hydrogencarbonatlösung gewaschen, über Pottasche getrocknet und nach der Filtration im Vakuum zur Trockne eingedampft. Man erhielt 2,42 g Öl, das an 240 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Als Eluierungsmittel wurde Petroläther-Benzol, Benzol, Benzol-Äther und Äther verwendet.

Die Fraktionen Benzol-Äther (4:1) enthielten 141 mg plattenchromatographisch einheitliches Produkt. Nach Kristallisation aus Benzol-Hexan erhielt man 90 mg analysenreines **17**; Smp. 175–176°.

$C_{21}H_{28}O_4$ (344,44) Ber. C 73,22 H 8,19% Gef. C 73,00 H 8,13%

$[\alpha]_{589}^{25} = -33^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(260)} = -1200^\circ$, $\alpha_{(284)} = -2630^\circ$ (min), $\alpha_{(308)} = 0^\circ$, $\alpha_{(320)} = +1990^\circ$ (max), $\alpha_{(325)} = +1820^\circ$ (min), $\alpha_{(332)} = +2340^\circ$ (max), $\alpha_{(359)} = 0^\circ$, $\alpha_{(362)} = -45^\circ$ (min), $\alpha_{(367)} = -22^\circ$ (max), $\alpha_{(379)} = -288^\circ$ (min), $\alpha_{(589)} = -33^\circ$, $\alpha_{(700)} = -27^\circ$. – UV.-Maximum bei 238 nm ($\epsilon = 15900$). – NMR.-Signale: 18- $CH_3 = 0,88$; 19- $CH_3 = 1,39$; $-OCH_2CH_2O-$ = 3,92; H-4 = 5,78 ppm. – IR.-Banden: 1686, 1672, 1610, 1139 cm^{-1} .

Die restlichen Fraktionen wurden wieder vereinigt und an 200 g Al_2O_3 mit den gleichen Eluierungsmitteln chromatographiert. Aus den Benzol-Äther-(9:1)-Fraktionen erhielt man 230 mg rohes **18**, das zur Analyse aus Benzol-Hexan kristallisiert wurde. Ausbeute: 150 mg; Smp. 175–176°.

$C_{21}H_{28}O_4$ (344,44) Ber. C 73,22 H 8,19% Gef. C 73,38 H 8,17%

$[\alpha]_{589}^{25} = -249^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(270)} = -2550^\circ$, $\alpha_{(304)} = 0^\circ$, $\alpha_{(320)} = +1480^\circ$ (max), $\alpha_{(328-330)} = +1101^\circ$ (s), $\alpha_{(339)} = 0^\circ$, $\alpha_{(342)} = -308^\circ$ (min), $\alpha_{(346)} = -232^\circ$ (max), $\alpha_{(357)} = -1612^\circ$ (min), $\alpha_{(364)} = -1300^\circ$ (max), $\alpha_{(374)} = -1738^\circ$ (min), $\alpha_{(589)} = -249^\circ$, $\alpha_{(700)} = -168^\circ$. – UV.-Maximum bei 238 nm ($\epsilon = 15500$). – NMR.-Signale: 18- $CH_3 = 0,80$; 19- $CH_3 = 1,48$; $-OCH_2CH_2O-$ = 3,88; H-4 = 5,76 ppm. – IR.-Banden: 1689, 1656, 1618, 1034 cm^{-1} .

Die späteren Fraktionen enthielten ein ca. 1:2-Gemisch (nach NMR.) der Verbindungen **19** und **20** (500 mg). 150 mg dieses Gemisches wurden an mit Silbernitrat imprägnierten Platten präparativ aufgetrennt. Die Verbindungen **19** und **20** wurden aus Äther-Hexan zur Analyse kristallisiert.

Verbindung 19: Smp. 143–144°.

$C_{23}H_{32}O_5$ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 71,37 H 8,24%

$[\alpha]_{589}^{25} = -24^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(270)} = -2170^\circ$, $\alpha_{(280-293)} = -2040^\circ$ (s), $\alpha_{(311)} = 0^\circ$, $\alpha_{(312)} = +11^\circ$ (s), $\alpha_{(319)} = +1239^\circ$ (max), $\alpha_{(324)} = +1065^\circ$ (min), $\alpha_{(331)} = +1571^\circ$ (max), $\alpha_{(450)} = 0^\circ$, $\alpha_{(589)} = -24^\circ$, $\alpha_{(700)} = -21^\circ$. – NMR.-Signale: 18- $CH_3 = 0,85$; 19- $CH_3 = 1,27$; 2mal $-OCH_2CH_2O-$ = 3,95; H-4 = 5,3 ppm. – IR.-Banden: 1689, 1081 cm^{-1} .

Verbindung 20: Smp. 115–116°.

$C_{28}H_{32}O_5$ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 71,01 H 8,21%

$[\alpha]_{589}^{25} = +71^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(260)} = -1820^\circ$, $\alpha_{(277-280)} = -2350^\circ$ (s), $\alpha_{(283)} = -2410^\circ$ (min), $\alpha_{(304)} = 0^\circ$, $\alpha_{(318)} = +2104^\circ$ (max), $\alpha_{(322)} = +1964^\circ$ (min), $\alpha_{(330)} = +2510^\circ$ (max), $\alpha_{(589)} = +71^\circ$, $\alpha_{(700)} = +39^\circ$. – NMR.-Signale: 18- $CH_3 = 0,89$; 19- $CH_3 = 1,23$; 2mal $-OCH_2CH_2O-$ = $\sim 3,97$; H-6 = 5,39 ppm. – IR.-Banden: 1686, 1091 cm^{-1} .

25. 11 α - und 11 β -Hydroxy-9 β ,10 α -androst-4-en-3,17-dion (**4** und **6**) aus Gemisch **19/20**. – a) *Reduktion mit Lithium in Ammoniak*: Zu der blauen Lösung von 175 mg Lithium in 35 ml flüssigem Ammoniak tropfte man innerhalb von 5 Min. eine Lösung von 325 mg Gemisch (**19+20**, ca. 1:1) in 17 ml abs. Tetrahydrofuran. Nach 10 Min. Rühren tropfte man innerhalb von 15 Min. eine Lösung von 3,4 ml Methanol in 17 ml abs. Äther zu, wobei sich eine graue Suspension bildete. Nach Zugabe von 10 g festem, trockenem Ammoniumchlorid wurde das Ammoniak abdestilliert. Die resultierende ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde zwecks Hydrolyse der Ketalgruppen in 30 ml Aceton und 15 ml 1N Schwefelsäure 20 Std. bei 25° stengelassen. Dann wurde in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt (253 mg) wurde zunächst an 25 g Al_2O_3 chromatographiert. Aus den Benzol-Äther-(1:1)-Fraktionen erhielt man 21 mg reines **4**: Smp. 198–199°; identisch in allen Belangen mit einem authentischen Präparat.

Die Mutterlauge und die späteren Fraktionen (total 160 mg) wurden nun an 32 g Silicagel chromatographiert. Die Chloroform-Essigester-(2:1)-Eluate enthielten 33 mg rohes **6**, das aus CH_2Cl_2 -Isopropyläther kristallisierte: Smp. 163–165°; identisch in allen Belangen mit authentischem **6**³) [3].

b) *Reduktion mit $LiAlH_4$* : Zu einer Lösung von 500 mg Gemisch (**19+20**, ca. 1:1) in 25 ml abs. Tetrahydrofuran tropfte man innerhalb 15 Min. unter Eiskühlung und N_2 -Begasung eine

Lösung von 150 mg LiAlH_4 in 25 ml abs. Tetrahydrofuran. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch noch 30 Min. bei 0° und 1 Std. bei 20° gerührt. Für die Aufarbeitung fügte man tropfenweise ca. 1 ml einer konz. Lösung von Natronlauge + Natriumsulfat (ca. 1:1) zur Reaktionslösung. Nach dem Abfiltrieren und Waschen des Niederschlages mit Äther wurde das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde direkt mit 1N Schwefelsäure (12,5 ml) in Aceton (25 ml) wie unter a) beschrieben hydrolysiert. Das anfallende Rohprodukt **4** (380 mg; Smp. $195\text{--}197^\circ$) enthielt nur sehr wenig des isomeren 11β -Alkohols **6**. Zweimalige Kristallisation lieferte 250 mg reines **4**: Smp. $197\text{--}199^\circ$; identisch mit einem authentischen Präparat.

SUMMARY

The structure and stereochemistry of some 11α - and 11β -hydroxy- 9β , 10α (retro)-steroids of the androstane, pregnane and corticoid series, obtained microbiologically, has been elucidated.

Chemical and spectroscopic evidence as well as the isomerization of the 11 -keto- 9β , 10α - into the 11 -keto- 10α -system are presented in support of the structures proposed.

Chemische und physikalische Forschungsabteilung
der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co AG, Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 1. Mitt.: H. ELS, G. ENGLERT, M. MÜLLER & A. FÜRST, *Helv.* **48**, 989 (1965).
- [2] D. V. D. SIJDE, J. DE FLINES & W. F. V. D. WAARD, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **85** (1966), im Druck.
- [3] A. SMIT & J. BAKKER, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **85** (1966), im Druck.
- [4] K. BOWDEN, I. M. HEILBRON, E. R. H. JONES & B. C. L. WEEDON, *J. chem. Soc.* **1946**, 39.
- [5] C. J. W. BROOKS & J. K. NORZYMBERSKI, *Biochem. J.* **55**, 371 (1953).
- [6] M. HELLER, S. M. STOLAR & S. BERNSTEIN, *J. org. Chemistry* **27**, 328 (1962).
- [7] J. S. BARAN, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 1687 (1958).
- [8] L. F. FIESER, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 4386 (1953).
- [9] L. DORFMAN, *Chem. Reviews* **53**, 80 (1953).
- [10] F. JOHNSON, G. T. NEWBOLD & F. S. SPRING, *J. chem. Soc.* **1954**, 1302.
- [11] P. WESTERHOF & E. H. REERINK, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **79**, 771 (1960).
- [12] A. HOREAU, *Tetrahedron Letters* **75**, 506 (1961); **27**, 965 (1962); A. HOREAU & H. B. KAGAN, *Tetrahedron* **20**, 2431 (1964).
- [13] H. FALK & K. SCHLÖGL, *Mh. Chem.* **96**, 276 (1965).
- [14] D. KUPFER, *Tetrahedron* **75**, 193 (1961).
- [15] Vgl. L. F. FIESER & M. FIESER, «Steroids», S. 177 ff., Reinhold Publ. Corp., New York 1959.