

zwei Kristallisationen bei 179–181° schmolzen. $[\alpha]_D = +39^\circ$ (0,61). IR.: 3320 (breit), 1730, 1620, 1250. NMR.: 0,80/s CH₃-18, 2,03/s 17-OCOCH₃, 2,20/s NCOCH₃, 3,00–5,00/m CH-17 + CH₂-19 + NCH₂CH(OR)₂, 3,40 + 3,45/2s (OCH₃)₂.

C₂₇H₄₅NO₆ Ber. C 67,91 H 9,46 N 2,92% Gef. C 67,90 H 9,58 N 2,87%

5βO, 19N-[Ep(oxy-1'ξ-methoxyäthano-N-acetylamino)]-17β-acetoxy-androstan (**23**). - a) 100 mg **26** wurden in 5 ml abs. Benzol und 1 ml gesättigter methanolischer Salzsäure 1½ Std. bei Zimmer-temp. belassen. Anschliessende Aufarbeitung und Chromatographie ergaben 43 mg **23**, die nach zwei Kristallisationen bei 201–202° schmolzen. $[\alpha]_D = +21^\circ$ (0,47). IR.: 1725, 1640, 1250. NMR.: 0,77/s CH₃-18, 2,02/s 17-OCOCH₃, 2,07 + 2,12/2s (3H) NCOCH₃, 3,06 + 4,72/2d/J = 14 CH₂-19, 3,33/s OCH₃, 3,65/d/J = 5 CH₂-2', ca. 4,70/b CH-17, 5,14/t/J = 5 CH-1'. MS.: 446 (M⁺ - 1/1%), 387 (M⁺ - HCOOCH₃/82%), 331 (18%), 241 (20%), 43 (100%).

C₂₆H₄₁NO₅ Ber. C 69,76 H 9,23 N 3,13% Gef. C 69,85 H 9,22 N 3,15%

b) 2 mg **22** wurden analog zu **26** → **23** umgesetzt und aufgearbeitet. Nach einer Kristallisation resultierten 1,5 mg **23**, die bei 201° schmolzen. Identifikation nach Misch-Smp., IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm.

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung: W. Manser) ausgeführt. Die Aufnahme der NMR.-Spektren erfolgte in unserer Instrumentalabteilung (Leitung: Prof. Dr. W. Simon) und im physikalisch-chemischen Institut der Universität Basel (C.P.). Die massenspektrometrischen Analysen verdanken wir Herrn PD Dr. J. Seibl.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 236. Mitt.: R. Binder & H. Wehrli, Helv. 51, 1989 (1968).
- [2] T. Tokuyama, J. Daly, B. Witkop, I. L. Karle & J. Karle, J. Amer. chem. Soc. 90, 1917 (1968).
- [3] F. Märki & B. Witkop, Experientia 19, 329 (1963).
- [4] J. W. Daly, B. Witkop, P. Bommer & K. Biemann, J. Amer. chem. Soc. 87, 124 (1965).
- [5] E. Pfenninger, D. E. Poel, C. Berse, H. Wehrli, K. Schaffner & O. Jeger, Helv. 51, 772 (1968).
- [6] C. Djerassi, W. Klyne, T. Norin, G. Ohloff & E. Klein, Tetrahedron 21, 163 (1965), K. Schaffner & G. Snatzke, Helv. 48, 347 (1965).
- [7] P. S. Wharton & D. H. Bohlen, J. org. Chemistry 26, 3615 (1961).
- [8] M. Fétizon & M. Golfier, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 267, 900 (1968).
- [9] R. Tschesche, I. Mörner & G. Snatzke, Liebigs Ann. Chem. 670, 103 (1963).
- [10] W. H. McFadden, J. Wasserman, J. Corse, R. E. Lundin & R. Teranishi, Anal. Chemistry 36, 1031 (1964).

268. Steroide und Sexualhormone

238. Mitteilung [1]

Die Synthese von 14βO, 18N-Ep(oxyäthanoimino)-Steroiden¹⁾

von Frau L. Berner-Fenz, H. Berner, W. Graf und H. Wehrli

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich

(24. XI. 69)

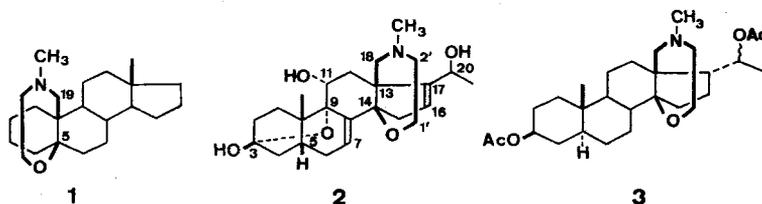
Summary. The synthesis of the title compound **3** is described. The reaction sequence will serve as a model for a partial synthesis of batrachotoxinin A (**2**).

In einer früheren Mitteilung [1] beschrieben wir die Erschliessung einer Verbindungsklasse (vgl. **1**), die im Bereich der Ringe A und B eine zu dem von Witkop

¹⁾ Zur Nomenklatur dieser Verbindungen vgl. [1].

aus dem Frosche *Phyllobates aurotaenia* isolierten und röntgenologisch aufgeklärten Steroidalkaloid Batrachotoxinin A (**2**)²⁾ analoge Überbrückung von C-5 nach C-19 aufweist.

Im Rahmen der vorliegenden Veröffentlichung berichten wir über den erstmaligen partialsynthetischen Aufbau einer einfachen 14 β O,18N-[Ep(oxyäthano-N-methylimino)]-Verbindung (vgl. **3**), die sich von Batrachotoxinin A (**2**) durch eine *trans*-Verknüpfung der Ringe A und B und das Fehlen der Substituenten an C-9 und C-11 sowie der beiden Doppelbindungen an C-7 und C-16 unterscheidet.



Als Ausgangsmaterial für unsere Versuche diente das (20*R*)-Hydroxypregnan **4** [3], das nach bekannten Vorbildern [4–6] mit Hilfe der Hypojoditreaktion, d. h. durch Behandlung mit Pb(OAc)₄ in Anwesenheit von ca. 0,5 Äquivalent J₂, zu einem Gemische bestehend aus unumgesetztem Ausgangsmaterial **4** und dem 18-Jodderivat **5** umgewandelt wurde. Dieses äusserst labile Gemisch wurde in Analogie zu den bereits zitierten Arbeiten [4–6] mit CrO₃ zu den Ketonen **6** und **7** oxydiert. Behandlung der resultierenden binären Mischung mit Silberacetat in Methanol lieferte ein weiteres Zweikomponentensystem, bestehend aus unverändertem Keton **7** und dem Halbacetalacetat **8**³⁾. Die Chromatographie dieses Gemisches an desaktiviertem Kieselgel ergab unter Hydrolyse der 20-Acetoxygruppe das freie Halbacetal **9**⁴⁾ neben grösseren Mengen Pregnanolonacetat **7** und weiteren nicht charakterisierten Nebenprodukten. Durch Behandlung von **9** mit Acetanhydrid-Pyridin bei erhöhter Temperatur⁵⁾ konnte in einer präparativ nicht vollständig befriedigenden Reaktion das 3,18-Diacetat **10**⁶⁾ erhalten werden. Bromierung von **10** mit einer äquimolekularen Menge Pyridinhydrobromid-perbromid und HBr-Abspaltung durch Behandlung mit siedendem Dimethylformamid ergab das α,β -ungesättigte Keton **11**, das sich mit N-Brom-

²⁾ Für die Arbeiten von *Witkop* vgl. [2] und die dort zitierten Literaturstellen.

³⁾ Auf Grund der im NMR.-Spektrum des Gemisches ersichtlichen Signale bei $\delta = 3,43 + 3,73/2d/J = 9$ CH₂-18 sowie $\delta = 1,37/s$ CH₂-21 dürfte es sich bei **8**, im Gegensatz zu der in der Literatur [5] für eine im Bereiche der Ringe C und D analoge Verbindung vertretenen Ansicht, nicht um ein 18-Acetoxy-20-keto-Derivat (vgl. **10**) sondern um ein Halbacetalacetat (vgl. **8**) handeln. Im übrigen lässt sich die leichte Hydrolysierbarkeit der fraglichen Acetatgruppe (**8** \rightarrow **9**) nur auf der Basis dieser Halbacetalstruktur erklären. Vgl. dazu die partielle Verseifung von **8** (\rightarrow **9**) an wässrigem Kieselgel oder die Hydrolyse entsprechender Verbindungen [4] in wässriger Essigsäure.

⁴⁾ Die IR.- und NMR.-Daten stimmen jeweils mit den vorgenommenen Strukturzuordnungen überein und werden in der Regel nur im experimentellen Teil der Arbeit angeführt.

⁵⁾ Zur Methodik vgl. [4] und [7].

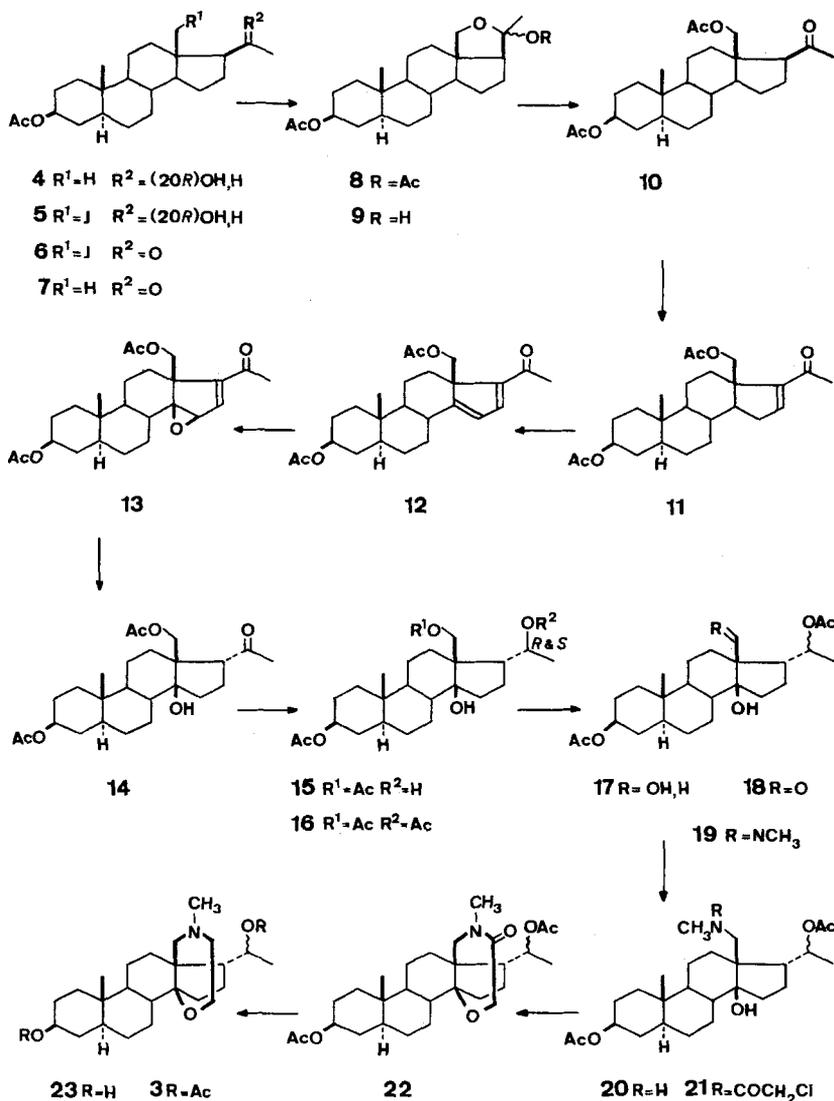
⁶⁾ Die NMR.-spektroskopischen Daten von **10** [u. a. $\delta = 3,80 + 4,12/2d/J = 12$ CH₂-18 und $2,19/s$ CH₂-21] unterscheiden sich deutlich von den entsprechenden Daten für **8**. Ebenso unterscheidet sich **10** im Dünnschichtchromatogramm von beiden Hauptkomponenten des Gemisches **7** + **8**. Damit wird die von uns postulierte Halbacetalacetat-Struktur für **8** zusätzlich belegt (vgl. dazu Fussnote 3).

succinimid in Allylstellung zur Doppelbindung bromieren liess. Die Dehydrobromierung des rohen Bromderivates lieferte das durch kleinere Mengen **11** verunreinigte amorphe Dienon **12**⁷⁾. Die Epoxidierung des nicht weiter gereinigten Dienons **12** mit *p*-Nitroperbenzoesäure führte in Übereinstimmung mit entsprechenden Arbeiten in der 18-Methylreihe [8] zum 14 β , 15 β -Epoxid **13**. Die β -Konfiguration ergab sich durch einen Vergleich der circulardichroitischen Daten von **13** mit denjenigen von 3 β -Acetoxy-14 β , 15 β -oxido-20-oxo- Δ^{16} -5 α -pregnen [8]⁸⁾. Katalytische Hydrierung von **13** an einem Pd/BaSO₄-Katalysator in Äthanol lieferte, wiederum in Übereinstimmung mit den Befunden in der 18-Methylreihe [8], als Hauptprodukt⁹⁾ das 14 β -Hydroxy-17 α -pregnan **14**.

Die Zuordnung der Konfiguration der Seitenkette von **14** erfolgte wiederum auf Grund eines Vergleichs des Circulardichrogramms mit demjenigen der entsprechenden 18-Methylverbindung [8]⁸⁾. Die Li[Al(*t*-BuO)₃H]-Reduktion von **14** führte gemäss NMR.- und Dünnschichtanalyse zu einem bisher nicht aufgetrennten Gemisch der beiden an C-20 epimeren Alkohole (vgl. **15**). Die Rückoxydation dieses Epimerengemisches zum Ausgangsketon **14** beweist, dass sich die beiden Alkohole **15** nur in ihrer Konfiguration an C-20 unterscheiden und schliesst eine partielle Epimerisierung an C-17 vorgängig zum Reduktionsschritt (**14** \rightarrow **15**) aus. Acetylierung der beiden Diole **15** führte zum gleichfalls nicht aufgetrennten Gemisch der beiden an C-20 epimeren Triacetate (vgl. **16**). Milde alkalische Hydrolyse dieses Triacetatgemisches lieferte nach sorgfältiger chromatographischer Auftrennung die beiden an C-20 epimeren Diole (vgl. **17**) vom Smp. 180–181° bzw. 183–184°¹⁰⁾ im ungefähren Mengenverhältnis von 3:1. Die kurze Oxydation des in grösserer Ausbeute angefallenen Diols vom Smp. 180–181° (vgl. **17**) mit CrO₃ in Aceton-Schwefelsäure bei tiefer Temperatur lieferte praktisch quantitativ den Hydroxyaldehyd **18**¹¹⁾.

In Analogie zu der von uns vorangehend beschriebenen Überführung eines 5 β -Hydroxy-19-aldehyds in eine überbrückte Verbindung vom Typus **1** [1] ergab die Kondensation von **18** mit Methylamin im Bombenrohr bei 115° und anschliessende Nachacetylierung der teilweise hydrolysierten Acetatgruppen an C-3 und C-20 die Iminverbindung **19**. NaBH₄-Reduktion lieferte daraus das Methylamin **20**. Durch selektive N-Acylierung von **20** mit Chloracetylchlorid zum N-Chloracetylderivat **21** erfolgte der Einbau der fehlenden Brückenkohlenstoffatome.

-
- 7) Auf die experimentell schwierige Abtrennung der Enon-Verunreinigung konnte verzichtet werden, da bei der nachfolgenden Epoxidierung nur das Dienon **12** zur Oxidoverbindung **13** umgesetzt wurde, währenddem das Enon **11** unter den angewandten Reaktionsbedingungen nicht reagierte. **13** liess sich in der Folge ohne Schwierigkeiten von **11** trennen.
- 8) Die beiden Verbindungen zeigen praktisch deckungsgleiche Circulardichrogramme (vgl. exp. Teil dieser Arbeit). Deren Vermessung verdanken wir Herrn PD Dr. G. Snatzke, Universität Bonn.
- 9) Auf eine Charakterisierung der bei der Hydrierung in kleineren Mengen anfallenden Nebenprodukte wurde verzichtet.
- 10) Für die weiteren zur Charakterisierung erforderlichen Daten vgl. den exp. Teil der vorliegenden Arbeit.
- 11) Im Gegensatz dazu konnte das dem Dialkohol **17** entsprechende 5 β , 19-Diol der eingangs erwähnten Modellreihe [1] mit Hilfe von CrO₃ nur in präparativ unbefriedigender Ausbeute zum 19-Aldehyd oxydiert werden. Das beste Resultat ergab im Modellfall die Oxydation des 5 β , 19-Diols mit Ag₂CO₃ nach der Methode von Fétizon [9], welche bei der Oxydation von **17** (\rightarrow **18**) versagte.



Das N-Chloracetylderivat **21** zeigt das gleiche massenspektroskopische Fragmentierungsverhalten wie die entsprechende Verbindung der 5,19-Modellreihe [1]: Das Massenspektrum von **21** zeigt neben dem Molekül-I m/e 525 zwei Schlüsselbruchstücke bei m/e 327 und 328. Abspaltung von Wasser, Essigsäure und der gesamten Seitenkette ($CH_2-NCH_3-CO-CH_2-Cl$) führt zum Bruchstück mit der Massenzahl m/e 327. Andererseits gelangt man durch Eliminierung von Essigsäure, dem 14β -Hydroxyl und der gesamten Seitenkette unter Ausbildung einer Δ^{13} -Doppelbindung zum Bruchstück mit der Massenzahl m/e 328. Auch ein schrittweiser Abbau der Seitenkette ($M^+ - Cl$, $M^+ - CH_2Cl$, $M^+ - COCH_2Cl$) kann, wenn auch in geringem Masse, beobachtet werden.

Der Ringschluss zum Lactam **22** gelang bei einem 90-proz. Umsatz in einer Ausbeute von 83% durch Behandlung von **21** mit Natriumhydrid in einem Gemisch von absolutem Benzol und Tetrahydrofuran in Gegenwart einer katalytischen Menge von Äthanol. Die Struktur des halogenfreien Cyclisationsproduktes **22** geht eindeutig aus den spektroskopischen Daten hervor. So zeigt das IR.-Spektrum von **22** u.a. eine Lactambande bei 1650 cm^{-1} . Dagegen fehlt die im Ausgangsmaterial beobachtete Hydroxylabsorption bei 3380 cm^{-1} . Im NMR.-Spektrum von **22** geben die beiden Methylengruppen $\text{CH}_2\text{-18}$ und $\text{CH}_2\text{-1}'$ Anlass zu zwei *AB*-Systemen [$\delta = 2,88 + 4,11/2d/J = 15\text{ CH}_2\text{-18}$, $3,89 + 4,38/2d/J = 15\text{ CH}_2\text{-1}'$]. Die LiAlH_4 -Reduktion von **22** führte zum amorphen tertiären Amin **23**, das als kristallines Diacetat **3** charakterisiert werden konnte. Die Struktur von **3** wird durch die spektroskopischen Daten belegt. Das IR.-Spektrum von **3** zeigt als einzige charakteristische Bande im Carbonylbereich diejenige der beiden O-Acetylgruppen bei 1730 cm^{-1} . Dadurch wird eine Lactamreduktion unter Öffnung der Brücke zwischen C-2' und dem Stickstoff ausgeschlossen. In Übereinstimmung mit dem IR.-Befund erscheinen im NMR.-Spektrum von **3** u.a. bei $\delta = 2,50$ und $2,71$ ppm die beiden Dublette der Methylenprotonen $\text{CH}_2\text{-18}$. Teilweise damit überlagert beobachtet man im Bereiche von $2,2\text{--}4,0$ ppm das komplexe *ABXY*-Signalsystem der vier Brückenwasserstoffatome $\text{CH}_2\text{-1}'$ und $\text{CH}_2\text{-2}'$.

Die überbrückten Verbindungen **3** und **22** geben im Massenspektrum Anlass zu Molekel-Ionen bei m/e 489 (**22**) bzw. 475 (**3**). Die massenspektroskopische Spaltung des Siebenringes erfolgt bei beiden Verbindungen entweder in einem Schritt, wobei die ganze Brücke [$-\text{OCH}_2\text{-CR-NCH}_2\text{-CH}_2-$, **22**: $\text{R} = \text{O}$; **3**: $\text{R} = \text{H}_2$] eliminiert wird, oder schrittweise, beginnend mit formaler Abspaltung von Formaldehyd [**22**: m/e 459; **3**: m/e 445] und nachfolgender Eliminierung des Restes der Brücke. Nach Abspaltung von Essigsäure gelangt man in der Folge zu einem beiden Verbindungen gemeinsamen Schlüsselbruchstück bei m/e 328. Der Basispeak desamins **3** bei m/e 88 ($\text{CH}_2\text{-NCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$) gibt einen Hinweis auf den Fragmentierungsmechanismus der Brücke: Im Primärschritt bricht die β -Bindung zum Stickstoff und nachfolgend wird unter Eliminierung eines Protons an C-8 oder C-15 die Brücke vom Steroidgerüst gelöst. Beim Lactam **22** ist diese Fragmentierung nicht zu beobachten, da dort nach der Eliminierung von Formaldehyd eine sehr gute Stabilisierungsmöglichkeit der positiven Ladung am Amidcarbonyl besteht.

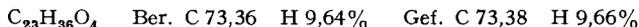
Der *J. R. Geigy* AG, Basel, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. *L. B.-F.* dankt ausserdem der *Syntex S.A.*, Mexiko, für ein Stipendium.

Experimenteller Teil

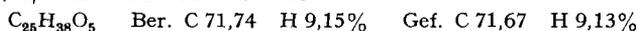
Für allgemeine Bemerkungen vgl. [1]. Die präparativen Säulenchromatogramme wurden mit einem im Text bezeichneten Lösungsmittelgemisch eluiert.

3 β -Acetoxy-18,20-oxido-20 ξ -hydroxy-5 α -pregnan (**9**). 100 g $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ kochte man während 1 Std. mit 20 g CaCO_3 in 1,7 l abs. Cyclohexan. Dann gab man unter heftigem Rühren eine heisse Lösung von 21,8 g (20 *R*)-*3 β -Acetoxy-20-hydroxy-5 α -pregnan* (**4**) [3] in 500 ml abs. Cyclohexan und 7,7 g J_2 zu und kochte anschliessend unter externer Bestrahlung mit einer 1000-Watt-Glühlampe und unter heftigem Rühren weitere 30 Minuten. Dabei beobachtete man eine praktisch vollständige Entfärbung der jodhaltigen Reaktionsmischung. Nach dem Abkühlen wurde durch Watte filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der anfallende Eindampfrückstand, zur Hauptsache bestehend aus den beiden *Alkoholen* **4** und **5**, wurde in 800 ml Aceton mit einem Überschuss

an 8N CrO₃ in 8N H₂SO₄ während 30 Min. bei 5° oxydiert. Dann fügte man 20 ml Isopropanol zu und arbeitete auf, wobei ein Gemisch der beiden *Ketone* **6** und **7** resultierte, das in 1,5 l CH₃OH mit 25 g AgOAc 3 Std. gekocht wurde. Das nach Filtration und Eindampfen im Vakuum erhaltene Substanzgemisch bestand vorwiegend aus dem Keton **7** und dem *Halbacetalacetat* **8**. Chromatographie an 2 kg desaktiviertem Kieselgel (10% Wasser) im System Benzol-Essigester-(10:1) lieferte u.a. 7,5 g **9**, die nach zwei Kristallisationen bei 169° schmolzen. $[\alpha]_D = +33^\circ$ (0,45). IR.: 3590, 1725, 1250. NMR.: 0,78/s CH₃-19, 1,50/s CH₃-21, 2,04/s 3-OCOCH₃, 3,73/s CH₂-18, ca. 4,70/b CH-3.

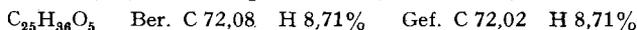


3β,18-Diacetoxy-20-oxo-5α-pregnan (**10**). 1 g **9** erwärmte man in 14 ml Pyridin-Acetanhydrid-(1:1)-Gemisch unter N₂ während 10 Std. auf 95°. Dann verdünnte man mit Essigester und wusch nacheinander mit 2N HCl, gesättigter NaHCO₃-Lösung und mit NaCl-Lösung. Das nach dem Eindampfen im Vakuum resultierende Rohprodukt chromatographierte man in Benzol-Essigester-(10:1)-Lösung an desaktiviertem Kieselgel (10% Wasser). Dabei wurden zuerst 395 mg **10** eluiert, die nach zwei Kristallisationen bei 107° schmolzen. $[\alpha]_D = +70^\circ$ (0,46). IR.: 1740, 1710, 1240 (CCl₄). NMR.: 0,84/s CH₃-19, 1,97+2,02/2s 3-+18-OCOCH₃, 2,19/s CH₃-21, 3,80+4,12/2d/J = 12 CH₂-18, ca. 4,70/b CH-3. MS.: M⁺-60 = 358.



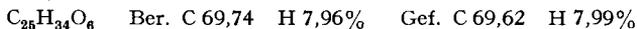
Spätere Fraktionen ergaben 386 mg unverändertes *Halbacetal* **9**.

3β,18-Diacetoxy-20-oxo-Δ¹⁸-5α-pregnen (**11**). 1,04 g **10** versetzte man im 50 ml CH₂Cl₂ mit 1,13 g 90-proz. Pyridinhydrobromid-perbromid und rührte während 30 Min. Dann arbeitete man auf und kochte das rohe Bromierungsprodukt (1,23 g) unter N₂ in 20 ml abs. Dimethylformamid während 3 Std. Übliche Aufarbeitung und Chromatographie in Benzol-Essigester-(6:1)-Lösung lieferten 860 mg Kristalle, die nach zwei Kristallisationen bei 135° schmolzen. $[\alpha]_D = +44^\circ$ (0,35). IR.: 1725, 1670, 1590, 1250. UV.: 238 (8920). NMR.: 0,87/s CH₃-19, 1,96+2,01/2s 3-+18-OCOCH₃, 2,26/s CH₃-21, 4,05+4,35/2d/J = 11 CH₂-18, ca. 4,70/b CH-3, 6,82/m CH-16.



3β,18-Diacetoxy-20-oxo-Δ¹⁴,18-5α-pregnadien (**12**). 800 mg **11** wurden unter Rühren mit 650 mg N-Bromsuccinimid in 50 ml CCl₄ in Gegenwart von 50 mg Azobisisobutyronitril 1 Std. gekocht. Dann liess man erkalten, filtrierte vom auskristallisierten Succinimid ab, wusch mit CCl₄ nach und dampfte im Vakuum ein. Das rohe Bromierungsprodukt kochte man anschliessend mit 1 g NaJ 3 Std. in 100 ml Aceton. Dann engte man im Vakuum ein, verdünnte mit Essigester und wusch mit Na₂S₂O₃-Lösung und mit Wasser. Das nach dem Eindampfen resultierende Rohprodukt wurde in Benzol-Essigester-(6:1)-Lösung chromatographiert, wobei 512 mg durch Edukt **11** leicht verunreinigtes Dienon **12**) anfielen. IR.: 1735, 1650, 1530, 1240 (CCl₄). UV.: 312 (6250).

3β,18-Diacetoxy-14β,15β-oxido-20-oxo-Δ¹⁸-5α-pregnen (**13**). 976 mg **12** versetzte man in 40 ml CHCl₃ mit 488 mg *p*-Nitroperbenzoesäure und belies 19 Std. unter Rühren und Lichtausschluss bei Zimmertemp. Dann verdünnte man mit Essigester und wusch nacheinander mit wässrigen Lösungen von KJ, Na₂S₂O₃, NaCl, NaHCO₃ und nochmals NaCl. Das nach dem Eindampfen im Vakuum anfallende Rohprodukt wurde in Benzol-Essigester-(4:1)-Lösung chromatographiert. Dabei resultierten 550 mg Kristalle, die nach zwei Kristallisationen bei 128–129° schmolzen. $[\alpha]_D = +62^\circ$ (0,42). IR.: 1725, 1670, 1600, 1250. UV.: 249 (8270). CD.⁸⁾: 332 (+1,00), 290 (+0,26), 251 (-8,34), 198 (+7,60) [λ_{max} in nm: Δε-Werte in Klammern; Dioxanlösung]¹²⁾. NMR.: 0,86/s CH₃-19, 2,01/s (6H) 3-+18-OCOCH₃, 2,24/s CH₃-21, 3,77/bs CH-15, 4,27+4,79/2d/J = 11 CH₂-18, ca. 4,70/b CH-3, 6,85/bs CH-16. MS.: M⁺ = 430.



3β,18-Diacetoxy-14β-hydroxy-20-oxo-5α,17α-pregnan (**14**). 672 mg **13** wurden in 80 ml C₂H₅OH in Gegenwart von 500 mg 5-proz. Pd auf BaSO₄ erschöpfend hydriert. Dann filtrierte man vom Katalysator ab, dampfte im Vakuum ein und chromatographierte in Benzol-Essigester-(1:1)-Lösung. Dabei eluierte man u.a. 425 mg amorphes **14**. IR.: 3600–3200 (breit), 1735, 1240 (CCl₄). CD.⁸⁾: 290 (-0,98)¹³⁾. NMR.: 0,82/s CH₃-19, 2,01+2,06/2s 3-+18-OCOCH₃, 2,17/s CH₃-21, ca.

¹²⁾ Vgl. dazu den CD. von *3β*-Acetoxy-14β,15β-oxido-20-oxo-Δ¹⁸-5α-pregnan [8]: 331 (+0,94), 295 (+0,32), 252 (-8,44), 213 (+8,10), 202 (+8,47).

¹³⁾ Vgl. dazu den CD. von *3β*-Acetoxy-14β-hydroxy-20-oxo-5α,17α-pregnan [8]: 288 (-1,81).

3,50/m CH-17, 4,31+4,48/2d/J = 12 CH₂-18, ca. 4,60/b CH-3 (CDCl₃+D₂O). MS.: C₂₅H₃₈O₆ M⁺-18 = 416.

Gemisch der beiden an C-20 epimeren 3β,18-Diacetoxy-14β,20ξ-dihydroxy-5α,17α-pregnane (vgl. 15). 282 mg **14** rührte man bei Zimmertemp. 5 Std. mit 430 mg Li[Al(*t*-BuO)₃H] in 40 ml Tetrahydrofuran. Dann zersetzte man das überschüssige Hydrid mit 5-proz. wässriger Essigsäure und arbeitete auf. Die anschliessende Chromatographie in Benzol-Essigester-(1:1)-Lösung lieferte 217 mg Epimerengemisch **15**, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. IR.: 3600–3300 (breit), 1735, 1240 (CCl₄). NMR.: 0,82/s CH₃-19, 1,14 und 1,18/je ein d/J = 6 (total 3H) CH₃-21 der beiden Epimeren, 1,98+2,08/2 s 3-+18-OCOCH₃, ca. 3,70/m CH-20, 4,23+4,64/2d/J = 12 CH₂-18, ca. 4,60/b CH-3 (CDCl₃+D₂O). MS.: C₂₅H₄₀O₆ M⁺ = 436.

Rückoxydation des obigen Epimerengemisches 15. 12 mg des Gemisches **15** wurden in 1,5 ml Aceton bei Zimmertemp. während 10 Min. mit einem Überschuss an 8N CrO₃ in 8N H₂SO₄ oxydiert. Übliche Aufarbeitung lieferte 11 mg des amorphen *Ketons 14* zurück. Identifikation nach IR.- und NMR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm.

Die an C-20 epimeren 3β,20ξ-Diacetoxy-14β,18-dihydroxy-5α,17α-pregnane (vgl. 17). 300 mg des Epimerengemisches **15** wurden in 10 ml Pyridin-Acetanhydrid-(1:1)-Gemisch über Nacht bei Zimmertemp. acetyliert. Nach dem Eindampfen im Vakuum resultierten 315 mg eines gleichfalls amorphen *Triacetatgemisches 16* [IR.: 3580, 1735, 1240 (CCl₄); MS.: C₂₇H₄₂O₇ M⁺-60 = 418], die in 70 ml Methanol mit 7,4 ml einer wässrigen 1-proz. NaHCO₃-Lösung 8 Min. gekocht wurden. Neutralisation mit Essigsäure, Aufarbeitung und Chromatographie in Benzol-Essigester-(1:1)-Lösung lieferte zuerst 47 mg unumgesetztes Triacetatgemisch **16**. Spätere Fraktionen ergaben 34 mg eines einheitlichen *3β,20ξ-Diacetoxy-14β,18-dihydroxy-5α,17α-pregnans (vgl. 17) vom Smp. 183–184°* (zweimal kristallisiert). [α]_D = -7° (0,54). IR.: 3600–3150 (breit), 1730, 1240 (CCl₄). NMR.: 0,80/s CH₃-19, 1,25/d/J = 6 CH₃-21, 1,98/s (6H) 3-+20-OCOCH₃, ca. 2,90/bm CH-17, 3,46+4,16/2d/J = 12 CH₂-18, ca. 4,65/b CH-3, 5,06/m CH-20 (CDCl₃+D₂O). MS.: M⁺-18 = 418.

C₂₅H₄₀O₆ Ber. C 68,77 H 9,24% Gef. C 68,88 H 9,27%

Nach einigen Übergangsfractionen (40 mg) enthielten die weiteren Eluate 113 mg des an *C-20 epimeren Diols (vgl. 17) vom Smp. 180–181°* (zweimal kristallisiert). [α]_D = -7° (0,46). IR.: 3600–3300 (breit), 1730, 1240 (CCl₄). NMR.: 0,81/s CH₃-19, 1,23/d/J = 6 CH₃-21, 2,00+2,03/2 s 3-+20-OCOCH₃, ca. 2,90/m CH-17, 3,48+4,10/2d/J = 12 CH₂-18, 4,40–5,00/bm CH-3+CH-20 (CDCl₃+D₂O). MS.: M⁺-18 = 418.

C₂₅H₄₀O₆ Ber. C 68,77 H 9,24% Gef. C 68,71 H 9,29%

3β,20ξ-Diacetoxy-14β-hydroxy-18-oxo-5α,17α-pregnan (18). 258 mg des in grösserer Ausbeute angefallenen Diols vom Smp. 180–181° (vgl. 17) wurden in 20 ml Aceton bei 0° unter Rühren während 2,75 Min. mit einem Überschuss von 8N CrO₃ in 8N H₂SO₄ oxydiert. Dann gab man 2 ml Isopropanol zu, arbeitete auf und chromatographierte in Benzol-Essigester-(1:1)-Lösung. Dabei resultierten 216 mg Kristalle, die nach zwei Kristallisationen bei 170–171° schmolzen. [α]_D = 0° (0,43). IR.: 3610, 3480, 2720, 1735, 1720+1710 (Doppelbande Aldehydcarbonyl), 1240 (CCl₄). NMR.: 0,74/s CH₃-19, 1,19/d/J = 6 CH₃-21, 1,95+1,99/2 s 3-+20-OCOCH₃, ca. 3,00/m CH-17, 4,40–4,90/m CH-3+CH-20, 9,64/s CH-18. MS.: M⁺-60 = 374.

C₂₅H₃₈O₆ Ber. C 69,09 H 8,81% Gef. C 68,94 H 8,83%

3β,20ξ-Diacetoxy-14β-hydroxy-18-[N-methyl-N-chloracetyl-amino]-5α,17α-pregnan (21). 149 mg **18** wurden mit 5 ml Methylamin in 6 ml abs. Benzol 16 Std. im Bombenrohr auf 115° erwärmt. Dann dampfte man im Vakuum ein und acetylierte den Rückstand in 7 ml Pyridin und 5 ml Acetanhydrid während 5 Std. bei Zimmertemp. Nach dem Eindampfen im Vakuum resultierten 170 mg *Imin 19* [IR.: 3300, 2760 (CH₃-N), 1730, 1650, 1240 (CCl₄)], die in 20 ml CH₃OH mit 150 mg NaBH₄ in 2 ml Wasser bei 20° während 20 Min. reduziert wurden. Nach der Aufarbeitung resultierten 160 mg *3β,20ξ-Diacetoxy-14β-hydroxy-18-methylamino-5α,17α-pregnan (20)* [IR.: 3500–2600 (breit), 1730, 1250], die zusammen mit 77 mg Chloracetylchlorid in 10 ml CHCl₃ unter heftigem Rühren bei 0° mit 27,8 mg NaOH in 2 ml Wasser versetzt wurden. Nach 20 Min. verdünnte man mit mehr CHCl₃, trennte die organische Phase ab und wusch mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung neutral. Das nach dem Eindampfen im Vakuum erhaltene Rohprodukt wurde in Benzol-Essigester-(1:1)-Lösung chromatographiert, wobei 107 mg Kristalle erhalten wurden. Smp. nach zwei Kristallisationen 208°. [α]_D = -21° (0,48). IR.: 3380 (breit), 1730, 1640, 1250. NMR.: 0,72/s

CH₃-19, 1,17/d/J = 6 CH₃-21, 1,97+2,03/2s 3-+20-OCOCH₃, 3,22/s NCH₃, 3,55+3,77/2d/J = 14 CH₂-18, 4,09/s COCH₂Cl, 4,50–5,00/bm CH-3+CH-20. MS.: 525 (M⁺/2%), 507 (3%), 447 (4%), 340 (43%), 328 (59%), 327 (49%), 43 (100%).

C₂₈H₄₄NO₆Cl Ber. C 63,80 H 8,61 N 2,66% Gef. C 63,82 H 8,56 N 2,67%

3β,20ξ-Diacetoxy-14βO,18N-[ep(oxy-2'-oxo-äthano-N-methylimino)]-5α,17α-pregnan (**22**). 94 mg **21** wurden in 12 ml abs. Tetrahydrofuran und 12 ml abs. Benzol gelöst und nacheinander mit 40 mg Natriumhydrid und 0,3 ml einer Lösung von 160 mg C₂H₅OH in 100 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 7 Std. gekocht. Nach dem Abkühlen zersetzte man das überschüssige Natriumhydrid durch vorsichtige Zugabe von feuchtem Äther und arbeitete anschliessend auf. Chromatographie des Rohproduktes in Essigesterlösung lieferte, neben 10 mg unverändertem Ausgangsmaterial **21**, 73 mg der überbrückten Verbindung **22**. Smp. 261–262° nach zwei Kristallisationen. [α]_D = –100° (0,46). IR.: 1730, 1650, 1250. NMR.: 0,84/s CH₃-19, 1,18/d/J = 6 CH₃-21, 1,99+2,04/2s 3-+20-OCOCH₃, ca. 2,60/m CH-17, 2,88+4,11/2d/J = 15 CH₂-18, 3,08/s NCH₃, 3,89+4,38/2d/J = 15 CH₂-1', 4,50–4,90/bm CH-3+CH-20. MS.: 489 (M⁺/2%), 459 (5%), 399 (22%), 328 (61%), 161 (25%), 43 (100%).

C₂₈H₄₃NO₆ Ber. C 68,68 H 8,85 N 2,86% Gef. C 68,65 H 8,93 N 2,83%

3β,20ξ-Diacetoxy-14βO,18N-[ep(oxyäthano-N-methylimino)]-5α,17α-pregnan (**3**). 60 mg **22** kochte man 5 Std. in 30 ml abs. Äther und 10 ml abs. Tetrahydrofuran mit 80 mg LiAlH₄. Dann wurde vorsichtig mit wenig Wasser zersetzt, vom ausgefallenen Al(OH)₃ abfiltriert, mit CH₂Cl₂ nachgewaschen und das Filtrat eingedampft. Das resultierende amorphe rohe Amin **23** wurde anschliessend in 10 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch über Nacht acetyliert. Das nach dem Eindampfen im Vakuum anfallende Rohprodukt chromatographierte man in Essigester-Methanol-(10:1)-Lösung, wobei 22 mg kristallines überbrücktes Amin **3** erhalten wurden. Smp. unter Zersetzung ab 185° (zweimal umkristallisiert aus Methanol-Wasser). [α]_D = –51° (0,37). IR.: 1730, 1250. NMR.: 0,84/s CH₃-19, 1,18/d/J = 6 CH₃-21, 1,99/s (6 H) 3-+20-OCOCH₃, 2,36/s NCH₃, 2,50+2,71/2d/J = 14 CH₂-18, 2,20–3,10/bm CH-17+CH₂-2', 3,40–4,00/bm CH₂-1', 4,50–5,10/bm CH-3+CH-20. MS.: 475 (M⁺/1,25%), 415 (20%), 328 (73%), 268 (3,8%), 241 (2,5%), 161 (24%), 88 (100%), 43 (28%).

C₂₈H₄₅NO₅ Ber. C 70,70 H 9,54 N 2,95% Gef. C 70,49 H 9,51 N 2,83%

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung: W. Manser) ausgeführt. Die Aufnahme der NMR.-Spektren erfolgte in unserer Instrumentalabteilung (Leitung: Prof. Dr. W. Simon). Die massenspektrometrischen Analysen verdanken wir Herrn PD Dr. J. Seibl.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 237. Mitt.: H. Berner, L. Berner-Fenz, R. Binder, W. Graf, T. Grütter, C. Pascual & H. Wehrli, *Helv.* 53, 2252 (1970).
- [2] T. Tokuyama, J. Daly & B. Witkop, *J. Amer. chem. Soc.* 91, 3931 (1969).
- [3] W. Klyne & D. H. R. Barton, *J. Amer. chem. Soc.* 71, 1500 (1949).
- [4] Ch. Meystre, K. Heusser, J. Kalvoda, P. Wieland, G. Anner & A. Wettstein, *Helv.* 45, 1317 (1962).
- [5] E. Iseli & D. K. Fukushima, *Steroids Suppl.* 1, 11 (1965).
- [6] P. J. Sykes & R. W. Kelly, *J. chem. Soc.* 1968, 2913.
- [7] J. Schmidlin & A. Wettstein, *Helv.* 44, 1596 (1961).
- [8] Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser & E. Angliker, *Helv.* 30, 385 (1947).
- [9] M. Fétyon & M. Golfier, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* 267, 900 (1968).