

Vakuum bei 150° vollständig in **4** überführt, welches sich im direkten Vergleich als mit dem Naturprodukt identisch erwies¹⁾.

Der *J. R. Geigy AG*, Basel, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimentelles. – Für allgemeine Bemerkungen vgl. [4].

Anhydroholantogenin (4) [2]. 66 mg 3 β ,18-Diacetoxy-14 β -hydroxy-20-oxo-5 α ,17 α -pregnan (**2**) [1] wurden in 25 ml 3-proz. methanolischer KOH unter N₂-Atmosphäre 45 Min. gekocht. Dann verdünnte man mit CH₂Cl₂, wusch mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung neutral und dampfte im Vakuum ein. Dabei wurden 50 mg eines Gemisches von Holantogenin (**3**) und Anhydroholantogenin (**4**) erhalten, das durch zweimalige Sublimation im Hochvakuum bei 150° vollständig in **4** übergeführt werden konnte (40 mg). Smp. 174–175°. [α]_D = –40° (*c* = 0,83). IR.: 3600, 3500–3300 breit, 1470, 1400, 1270, 1130, 1035, 1000, 850 (in CCl₄). NMR.: δ = 0,82/s, CH₃-19; 1,40/s CH₃-21; 3,35–3,80/bm CH-3, 3,70 + 4,10/2*d*/*f* = 8 CH₂-18. MS.: *M*⁺ = 332.

C₂₁H₃₂O₃ Ber. C 75,86 H 9,70% Gef. C 75,92 H 9,63%

Die Identifizierung des Gemisches von **3** und **4** mit den Naturprodukten erfolgte durch Dünnschichtanalysen in den Systemen Essigester sowie Aceton-Hexan-(1:1). Reines **4** wurde zusätzlich identifiziert nach Misch-Smp., IR.- und Massenspektrum. Weiterhin stimmen die von uns angegebenen Drehungs- und NMR.-Werte mit den veröffentlichten Daten [2] von Anhydroholantogenin überein.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 238. Mitt.: *L. Berner-Fenz, H. Berner, W. Graf & H. Wehrli*, *Helv. 53*, 2258 (1970).
 [2] *M. M. Janot, Q. Khuong-Huu, C. Monneret, I. Kaboré, J. Hildesheim, S. D. Gero & R. Goutarel*, *Tetrahedron 26*, 1695 (1970).
 [3] *W. Klyne & D. H. R. Barton*, *J. Amer. chem. Soc. 71*, 1500 (1949).
 [4] *R. Binder & H. Wehrli*, *Helv. 51*, 1989 (1968).

¹⁾ Für die freundliche Überlassung von Vergleichspräparaten von Holantogenin und Anhydroholantogenin danken wir Herrn Dr. *R. Goutarel*, Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., Gif-sur Yvette, France, bestens.

270. Steroide und Sexualhormone

240. Mitteilung [1]

Die Synthese von 3 β -Methoxy-3 α ,9 α -oxido-11 α ,20 ξ -dihydroxy-14 β O,18N-[ep(oxyäthano-N-methylimino)]-5 β ,17 α -pregnan (3-O-Methyl-17 α ,20 ξ -tetrahydrobatrachotoxinin A)

von *W. Graf, H. Berner, Frau L. Berner-Fenz, Fr. E. Gössinger, R. Imhof* und *H. Wehrli*

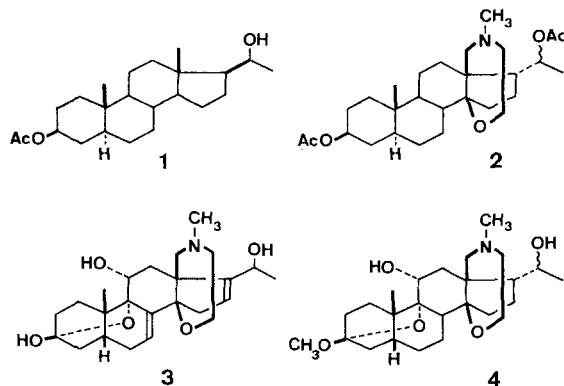
Organisch-chemisches Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Zürich

(13. X. 70)

Summary. The synthesis of 3-O-methyl-17 α ,20 ξ -tetrahydrobatrachotoxinin A (**4**) is described.

Im Rahmen der vorangehenden Mitteilung [2] beschrieben wir, ausgehend vom (20*R*)-3 β -Acetoxy-20-hydroxy-5 α -pregnan (**1**) [3], den erstmaligen partialsynthetischen Aufbau einer 14 β O,18N-[Ep(oxyäthano-N-methylimino)]-Teilstruktur (vgl. **2**)

wie sie im Steroidalkaloid Batrachotoxinin A (**3**)¹⁾ vorliegt. In Fortsetzung dieser Arbeiten berichten wir nun über die Synthese von 3 β -Methoxy-3 α ,9 α -oxido-11 α ,20 ξ -dihydroxy-14 β O,18N-[ep(oxyäthano-N-methylimino)]-5 β ,17 α -pregnan (**4**) (= 3-Methyl-17 α ,20 ξ -tetrahydrobatrachotoxinin A).



Als Ausgangsmaterial diente das erstmals von *Wettstein, Anner* und Mitarbeitern dargestellte 18,20-Lacton **5** [5]²⁾. In einer ersten Reaktionsfolge sollte **5** mittels Reduktions- und Oxydationsschritte sowie Variationen von Schutzgruppen in ein 3,20-Dioxo-18-acetoxy-5 β -Derivat (vgl. **11**) umgewandelt werden. Anschliessend beabsichtigten wir, ausgehend von **11**, auf oxydativem Wege das 3 β ,11 α -Hydroxy-3 α ,9 α -oxido-System aufzubauen und für die weiteren Umsetzungen zu schützen. In der dritten und letzten Phase der Synthese hatte dann, gemäss den in den vorangehenden Mitteilungen [2] [6] erarbeiteten Prinzipien, der Aufbau der 14,18-Brücke (\rightarrow **4**) zu erfolgen.

Zur Lösung des ersten Teilproblems (Formelschema 1) wurde die Lactongruppierung von **5** mit LiAlH₄ zum (20*R*)-18,20-Diol **6**³⁾ reduziert. Mit Hilfe einer anschließenden sauren Hydrolyse konnte das Ketalderivat **6** in die entsprechende 3-Keto- Δ^4 -Verbindung **7** umgewandelt werden. Durch Pd-katalysierte Hydrierung in äthanolischer KOH gelang die selektive Absättigung der Δ^4 -Doppelbindung von **7**, wobei bevorzugt das 5 β -Dihydroderivat **8** ausgebildet wurde. Die 5 β -Konfiguration von **8** ergab sich aus dem Circular dichroogramm⁴⁾ sowie aus den nachfolgend zu besprechenden Umwandlungen von **8** zu Derivaten mit 3 α ,9 α -Oxidostruktur (vgl. z. B. **14**). Entgegen einer von *Barton* [7] vertretenen Ansicht kann zwischen den beiden Hydroxylgruppen an C-18 und C-20 einer Verbindung vom Typus **8** sehr einfach differenziert werden durch eine kurzzeitige Acetylierung in Acetanhydrid-Pyridin bei

1) Vgl. dazu [4] und die dort zitierten weiteren Literaturstellen.

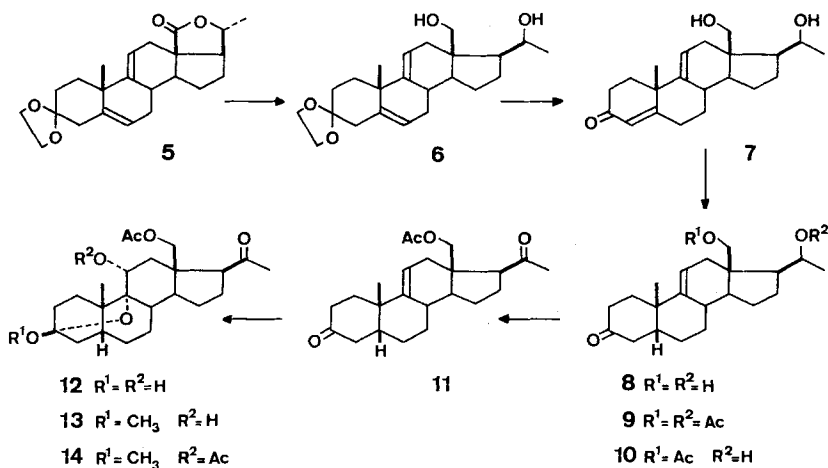
2) Herrn Dr. *G. Anner*, CIBA Aktiengesellschaft, Basel, sei auch an dieser Stelle für die grosszügige Überlassung bedeutender Mengen des Lactons **5** bestens gedankt.

3) Die IR.- und NMR.-Daten sowie die Massenspektren und die Circular dichroogramme (CD.) der neuen Verbindungen stimmen mit den vorgeschlagenen Strukturen überein und werden in der Regel nur im exp. Teil der Arbeit angeführt.

4) Die Vermessung und Interpretation der Circular dichroogramme verdanken wir Herrn Professor Dr. *G. Snatzke*, Chemisches Institut der Universität Bonn.

Zimmertemperatur⁵⁾. Dabei resultierte, neben dem bisher amorphen Diacetat **9** und nicht umgesetztem Diol **8** sowie Spuren eines weiteren Produktes⁶⁾, ein Monoacetat, dem auf Grund der anschliessenden CrO₃-Oxydation zum Methylketon **11** [NMR.: u. a. $\delta = 2,22/s$ CH₃-21] die 18-Acetoxy-20-hydroxy-Struktur **10** zugeordnet werden konnte. Da sich das Diacetat **9** mittels alkalischer Hydrolyse praktisch quantitativ in das Diol **8** zurückführen liess, wurde durch mehrmalige Wiederholung der partiellen Acetylierung eine hohe Gesamtausbeute an **10** erreicht. Mit der Bereitung der 3,20-Diketoverbindung **11** konnte die erste Phase der Partialsynthese von 3-O-Methyl-17 α ,20 ξ -tetrahydrobatrachotoxinin A (**4**) abgeschlossen werden⁷⁾.

Formelschema 1



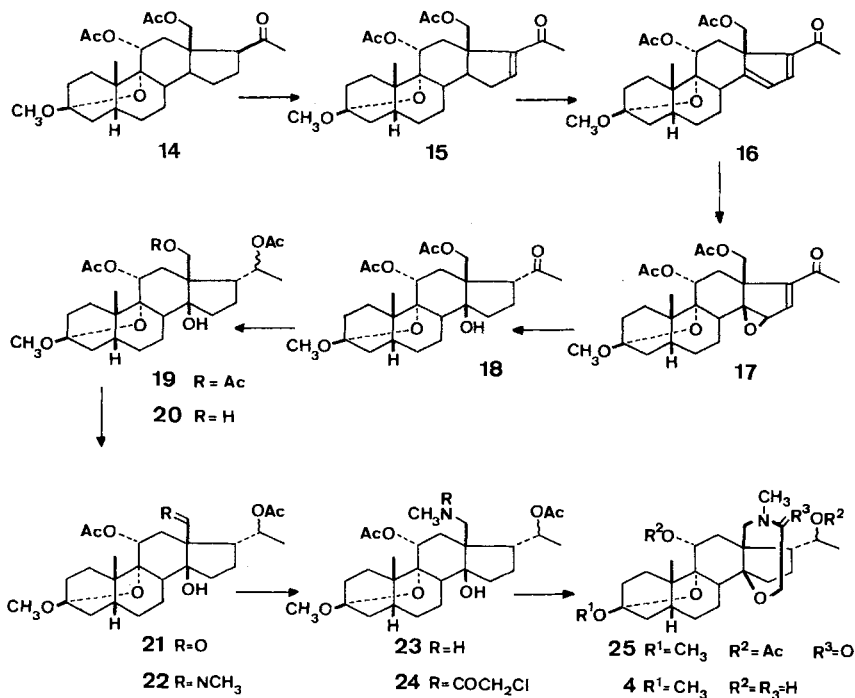
Der im Anschluss daran vorzunehmende Aufbau des 3 β ,11 α -Dihydroxy-3 α ,9 α -oxido-Systems (Formelschema 1) erfolgte durch Hydroxylierung der $\Delta^9(11)$ -Doppelbindung von **11** mit OsO₄⁸⁾ und Spaltung des gebildeten Osmiumesters mit H₂S. Das

- 5) Interessanterweise verliefen entsprechende Versuche zu einer Art von Umkehrung des Verfahrens, d. h. zur partiellen Verseifung von **9**, bisher ohne Erfolg. Sämtliche alkalische Hydrolyseversuche lieferten, je nach Bedingungen, nur unumgesetztes Diacetat **9** und/oder Diol **8**.
- 6) Dabei dürfte es sich wahrscheinlich um das entsprechende 18-Hydroxy-20-acetoxy-Derivat handeln. Auf die Charakterisierung dieser nur in minimaler Ausbeute anfallenden Verbindung wurde vorläufig verzichtet.
- 7) An sich könnte **11**, ausgehend von **6**, auch nach einer andern Reaktionssequenz bereit werden: Dabei müsste **6** zuerst selektiv an der primären Hydroxylgruppe C-18 acetyliert werden. Daraufhin würde die verbleibende Hydroxylgruppe an C-20 zum Keton oxydiert, die Ketalfunktion an C-3 abgespalten und die Δ^4 -Doppelbindung unter Ausbildung von **11** abgesättigt. Orientierende Vorversuche in dieser Richtung haben jedoch ergeben, dass unter den für einen stereoselektiven Verlauf der fraglichen Hydrierung ($\Delta^4 \rightarrow 5\beta$) erforderlichen alkalischen Bedingungen eine teilweise Hydrolyse der 18-Acetatgruppe eintritt. Dabei wird spontan ein 18,20-Oxido-20-hydroxy-halbacetal ausgebildet, das sich nur in schlechter Ausbeute zum 18-Acetoxy-20-keton reacetylieren lässt (vgl. z. B. [6]).
- 8) Das vorliegende Hydroxylierungsergebnis steht im Widerspruch zu Aussagen von Fieser [8], wonach sich $\Delta^9(11)$ -Steroide der 5 β -Reihe mit OsO₄ nicht oxydieren lassen. Im Gegensatz zu dieser Literaturangabe erwies sich die Osmylierung von **11** als eine langsame (Reaktionsdauer ca. 1 Woche), präparativ jedoch sehr ergiebige Reaktion.

anfallende Produkt der Hydroxylierung dürfte auf Grund der Intensität der Carbonyl-absorption im IR.-Spektrum weitgehend in der Halbacetalform **12** vorliegen. Durch kurzzeitige Behandlung mit HCl in Methanol wurde das rohe Hydroxylierungsprodukt **12** selektiv zum Methoxyderivat **13** veräthert, das sich anschliessend zum Diacetat **14** verestern liess. Mit der Bereitung von **14** konnte auch das zweite Teilproblem der Synthese von 3-O-Methyl-17 α ,20 ξ -tetrahydrobatrachotoxinin A (**4**), die Errichtung des 3 α ,9 α -Oxidosystems und dessen Schutz für die weiteren Umsetzungen, gelöst werden.

Im Rahmen einer dritten und letzten Phase hatte nun noch der Aufbau der 14 β O,18N-[Ep(oxyäthano-N-methylimino)]-Brücke nach den bereits im Rahmen der Synthese von **2** entwickelten Prinzipien [2] [6] zu erfolgen (Formelschema 2). Die in diesem Zusammenhang primär erforderliche Hydroxylierung von C-14 musste nach einem im Vergleich mit den früheren Versuchen [2] leicht modifizierten Verfahren vorgenommen werden. Bedingt durch das gegenüber Säuren labile 3 β -Methoxy-3 α ,9 α -oxido-System von **14** konnte die Einführung der Δ^{16} -Doppelbindung (\rightarrow **15**) nicht durch Bromierung von **14** mit Pyridinhydrobromid-perbromid und anschliessende HBr-Abspaltung vorgenommen werden. Dagegen liess sich **14** praktisch ohne Nebenreaktionen mit N-Bromsuccinimid unter externer Bestrahlung mit sichtbarem Licht [9]⁹ in α -Stellung zur Carbonylgruppe bromieren. Die nachfolgende HBr-Elimination zum Enon **15** erfolgte dann mit LiBr/Li₂CO₃ in Dimethylformamid. Eine nochmalige

Formelschema 2



⁹) Durch Verwendung einer intensiven Lichtquelle (1000 Watt) konnte die Ausbeute der Bromierungsreaktion wesentlich verbessert werden.

Bromierung von **15** mit N-Bromsuccinimid in Allylstellung zur Doppelbindung und eine anschliessende zweite HBr-Abspaltung lieferte das Dienon **16**. Die Epoxidierung von **16** zum 14,15-Epoxid **17** wurde mit *p*-Nitroperbenzoesäure im System Chloroform-Methanol ausgeführt. Durch den Methanolzusatz konnte auch unter den stark sauren Epoxidierungsbedingungen eine Abspaltung der 3-Methoxygruppe weitgehend verhindert werden. Eine Pd-katalysierte Hydrierung von **17** führte anschliessend zum 17 α -Dihydroketon **18**. Die 17 α -Konfiguration von **18** liess sich durch Vergleich der circulardichroitischen Daten⁴⁾ von **18** mit Literaturwerten [2] belegen. NaBH₄-Reduktion von **18** und anschliessende Acetylierung des rohen Reduktionsproduktes ergab ein Gemisch der an C-20 epimeren Triacetoxyderivate in einem ungefähren Mengenverhältnis von 4:1¹⁰⁾, dessen Hauptkomponente (**19**; Smp. 200–203°; $[\alpha]_D = +7^\circ$) durch Kristallisation in reiner Form dargestellt werden konnte. Eine alkalische Hydrolyse von **19** lieferte unter milden Bedingungen das Diol **20**, das sich mit CrO₃ in Aceton-Schwefelsäure bei tiefer Temperatur und kurzer Reaktionszeit zum Hydroxyaldehyd **21** oxydieren liess. Die Kondensation von **21** mit Methylamin und anschliessende Nachacetylierung führten zur Iminoverbindung **22**, welche mit NaBH₄ zum Methylamin **23** reduziert werden konnte. Der Einbau der Brückenkohlenstoffatome erfolgte durch N-Acylierung von **23** mit Chloracetylchlorid zur N-Chloracetylverbindung **24**.

Der Ringschluss zum Lactam **25** gelang wiederum nach der im Rahmen der vorangehenden Mitteilungen [2] [6] entwickelten Methode durch Behandlung von **24** mit Natriumhydrid in einem Benzol-Tetrahydrofuran-Gemisch. Die Struktur des dabei in ca. 80-proz. Ausbeute anfallenden Cyclisationsproduktes **25** geht eindeutig aus den spektroskopischen Daten hervor. So weist das IR.-Spektrum u.a. eine für Verbindungen von diesem Typus charakteristische Lactamabsorption bei 1650 cm⁻¹ auf. Im NMR.-Spektrum geben die beiden Brückenmethylengruppen CH₂-18 und CH₂-1' Anlass zu zwei teilweise überlagerten *AB*-Signalsystemen [$\delta = 3,31 + 4,06/2d/J = 14$, CH₂-18; $3,92 + 4,27/2d/J = 15$, CH₂-1'], deren Spin-Spin-Wechselwirkung im Falle von CH₂-18 zusätzlich durch ein Einstrahlungsexperiment belegt werden konnte. Die LiAlH₄-Reduktion von **25** lieferte das gewünschte Diolamin **4**, dessen Struktur sich wiederum aus den spektroskopischen Daten ergab. So erschienen z.B. im NMR.-Spektrum von **24** bei $\delta = 2,69$ und $3,00$ ppm die beiden Dublette der Methylenprotonen CH₂-18 sowie im Bereiche von $2,20$ bis $3,80$ ppm u.a. das komplexe Signalsystem der vier Brückenprotonen CH₂-1' und CH-2'. Im Massenspektrum von **24** beobachtete man, ausgehend vom Molekel-Ion [$M^+ = 435$], u.a. eine dominierende Abspaltung von Wasser [$M^+ - 18 = 417$], gefolgt von der Elimination der Heterobrücke [$M^+ - H_2O - (OCH_2CH_2N(CH_3)CH_2) = 330$].

Der *J. R. Geigy AG*, Basel, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. *L. B.-F.* dankt ferner der *Syntex SA*, Mexico, für ein Stipendium.

Experimenteller Teil

Für allgemeine Bemerkungen vgl. [10]. Die Silicagelchromatogramme wurden mit Essigester oder einem im Text vermerkten Lösungsmittelgemisch eluiert.

(20R)-3-Äthylendioxy-18, 20-dihydroxy- $\Delta^8,9(11)$ -pregnadien (**6**). 10 g **5** [5] wurden in 300 ml abs. Tetrahydrofuran mit 7 g LiAlH₄ 2 Std. gekocht. Dann zersetzte man das überschüssige Hydrid

¹⁰⁾ NMR.-Analyse des Rohgemisches.

unter Eiskühlung durch vorsichtige Zugabe von 5 ml gesättigter wässriger $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -Lösung, fügte 20 g Celite zu, rührte 30 Min. bei Zimmertemp., filtrierte vom $\text{Al}(\text{OH})_3$ -Celite-Gemisch ab, wusch mit Essigester nach und dampfte das Filtrat im Vakuum ein. Dabei resultierten 9,7 g Kristalle, Smp. 201° nach zwei Kristallisationen aus Methylenchlorid-Hexan. $[\alpha]_{\text{D}} = -35^\circ$ (0,49). IR.: 3600, 3500–3200.

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_4$ Ber. C 73,74 H 9,15% Gef. C 73,66 H 9,24%

(20R)-3-Oxo-18,20-dihydroxy- $\Delta^{4,9(11)}$ -pregnadien (**7**). 10,7 g **6** wurden in 1,5 l Aceton und 100 ml H_2O 2 Std. mit 1,5 g *p*-Toluolsulfonsäure gekocht, dann engte man im Vakuum auf ca. 500 ml ein und fügte Wasser zu bis zum Kristallisationsbeginn. Das resultierende Kristallisat wurde anschliessend abfiltriert, mit viel Wasser neutral gewaschen und einmal aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Dabei resultierten 8 g Kristalle vom Smp. 194°. $[\alpha]_{\text{D}} = +59^\circ$ (0,61). IR.: 3600, 3550–3100, 1660, 1615. UV.: 244 (16700).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$ Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,36 H 9,15%

(20R)-3-Oxo-18,20-dihydroxy- $\Delta^{9(11)}$ -5 β -pregnen (**8**). 7 g **7** wurden in 250 ml 0,1 N äthanolischer KOH in Gegenwart von 1 g 5-proz. Pd/C hydriert. Nach Aufnahme der für ein Äquivalent berechneten Wasserstoffmenge wurde die Hydrierung abgebrochen und die Lösung durch Filtration vom Katalysator befreit. Dann fügte man bis zum Kristallisationsbeginn Wasser zu, filtrierte anschliessend das Kristallisat ab, wusch mit viel Wasser neutral und kristallisierte aus Methanol-Wasser um. Dabei wurden 6,7 g **8** vom Smp. 198° erhalten. $[\alpha]_{\text{D}} = -2^\circ$ (0,49). IR.: 3600, 3550–3200, 1705. CD.⁴): 311 (–0,33), 301 (–0,58), 293 (–0,63) $[\lambda_{\text{max}}$ in nm; ϵ -Werte in Klammern; Dioxanlösung].

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$ Ber. C 75,86 H 9,70% Gef. C 76,04 H 9,83%

(20R)-3-Oxo-18-acetoxy-20-hydroxy- $\Delta^{9(11)}$ -5 β -pregnen (**10**). 5,1 g **8** acetylierte man in 40 ml Ac_2O und 60 ml Pyridin während 1 Std. bei Zimmertemp. Dann wurde das überschüssige Acetanhydrid durch vorsichtige Zugabe von 90 ml Methanol zersetzt, wobei die Temp. durch Zufügen von Trockeneis auf ca. 0° gehalten wurde. Anschliessend belies man 1 Std. bei Zimmertemp., dampfte im Vakuum ein und chromatographierte das Rohprodukt in Benzol-Essigester-(1:1)-Gemisch. Dabei wurden zuerst 1,5 g amorphes Diacetat **9** (IR.: 1740–1700, 1250) eluiert, das sich durch Hydrolyse in 5-proz. methanolischer KOH in **8** zurückführen liess.

Spätere Fraktionen ergaben 2,1 g (20R)-3-Oxo-18-acetoxy-20-hydroxy- $\Delta^{9(11)}$ -5 β -pregnen (**10**), Smp. 110° nach Kristallisation aus Methylenchlorid-Hexan. $[\alpha]_{\text{D}} = 0^\circ$ (0,48). IR.: 3580, 1730, 1710, 1250.

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_4$ Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 74,13 H 9,33%

Weitere Fraktionen lieferten noch 1,3 g unumgesetztes Diol **8**.

3,20-Dioxo-18-acetoxy- $\Delta^{9(11)}$ -5 β -pregnen (**11**). 1,5 g **10** wurden in 100 ml Aceton bei Zimmertemp. mit einem Überschuss an 8 N CrO_3 in 8 N H_2SO_4 während 15 Min. oxydiert. Dann fügte man Methanol zu, arbeitete auf und filtrierte das Rohprodukt an neutralem Al_2O_3 (Akt. III) in Methylenchlorid. Anschliessend wurde einmal umkristallisiert, wobei 1,4 g **11** vom Smp. 112–114° resultierten. $[\alpha]_{\text{D}} = +67^\circ$ (0,48). NMR.: 1,14/s CH_3 -19, 1,93/s 18-OCOCH₃, 2,19/s CH_3 -21, 3,81 + 3,96/2d/J = 11 CH_2 -18, 5,60/b CH-11. IR.: 1745, 1720, 1710, 1230 (CCl_4). MS.: $M^+ = 372$.

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4$ Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 74,02 H 8,75%

3 β -Methoxy-3 α ,9 α -oxido-11 α ,18-diacetoxy-20-oxo-5 β -pregnan (**14**). 1,15 g **11** versetzte man in 15 ml Pyridin mit 1,2 g OsO_4 und belies eine Woche im Dunkeln bei Zimmertemp. Dann wurde im Vakuum unter mehrmaliger Zugabe von Benzol zur Trockne eingedampft und anschliessend in 40 ml frisch dest. Dioxan gelöst. Nach Zugabe von 40 ml gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung leitete man während 1 Std. H_2S durch das obige Zweiphasensystem. Darauf fügte man 6 g Filterpapierschnitzel zu und erwärmte eine Stunde auf 70°. Nachher filtrierte man durch Celite und wusch nacheinander mit 500 ml Essigester, 100 ml Methanol, 100 ml Wasser, 100 ml Methylenchlorid und nochmals 500 ml Essigester nach, verdünnte das Filtrat mit mehr Essigester und arbeitete auf. Dabei resultierten 1,23 g Rohprodukt, die in Essigester-Methanol-(9:1)-Lösung chromatographiert wurden, wobei 1,13 g kristallines **12** [IR.: 3600–3200, 1740, 1710, 1230 (CCl_4)] eluiert wurden. 775 mg nicht weiter gereinigtes **12** belies man anschliessend in 30 ml 0,1 N methanolischer HCl 20 Min. bei Zimmertemp. Dann wurde die Reaktionsmischung auf wässriges NaHCO_3 gegeben und aufgearbeitet. Die resultierenden 745 mg rohes Methoxyderivat **13** acetylierte man ohne Reinigung in 30 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch 4 Std. bei 70°. Dann dampfte

man im Vakuum ein, filtrierte in Methylenchlorid an neutralem Al_2O_3 (Akt. III) und kristallisierte die erhaltenen 780 mg **14** einmal um, wobei ein Smp. von 151–152° erreicht wurde. $[\alpha]_D = +106^\circ$ (0,46). NMR.: 0,91/s CH_3 -19, 1,98 + 2,05/2s 11- + 18- OCOCH_3 , 2,14/s CH_3 -21, 3,42/s 3- OCH_3 , 3,74 + 4,16/2d/J = 11 CH_2 -18, 4,91/d/J_{11,12 α} = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{11,12 β} = 4) CH-11. IR.: 1730, 1705, 1250. MS.: $M^+ = 462$.

$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_7$ Ber. C 67,51 H 8,28% Gef. C 67,53 H 8,33%

3 β -Methoxy-3 α ,9 α -oxido-11 α ,18-diacetoxy-20-oxo- Δ^{18} -5 β -pregnen (15). 500 mg **14** wurden in 40 ml CCl_4 mit 208 mg fein pulverisiertem 96-proz. N-Bromsuccinimid und 10 mg α, α' -Azodiisobutyronitril unter externer Bestrahlung mit einer 1000-W-Glühlampe 1 Std. gekocht. Dann kühlte man ab, filtrierte vom ausgefallenen Succinimid ab, wusch mit CCl_4 nach und dampfte das Filtrat im Vakuum ein. Das resultierende Bromierungsprodukt wurde ohne Reinigung in 40 ml abs. Dimethylformamid mit 500 mg Li_2CO_3 und 500 mg LiBr unter N_2 -Atmosphäre 160 Min. auf 120° erwärmt. Dann verdünnte man mit viel Essigester, wusch mindestens fünfmal mit Wasser, arbeitete wie üblich auf und filtrierte das erhaltene Rohprodukt an neutralem Al_2O_3 (Akt. III). Dabei wurden 435 mg **15** erhalten, die nach zwei Kristallisationen (307 mg) bei 167–168° schmolzen. Durch Chromatographie der Mutterlaugen in Hexan-Aceton-(3:1)-Lösung und anschließende Kristallisation der Eluate konnten noch weitere 37 mg **15** erhalten werden. $[\alpha]_D = +61^\circ$ (0,53). NMR.: 0,98/s CH_3 -19, 1,98 + 2,04/2s 11- + 18- OCOCH_3 , 2,22/s CH_3 -21, 3,38/s 3- OCH_3 , 4,17/s CH_2 -18, 5,29/d/J_{11,12 α} = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{11,12 β} = 5) CH-11, 6,81/m CH-16. IR.: 1730, 1668, 1590, 1245. UV.: 237 (7850). MS.: $M^+ = 460$.

$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_7$ Ber. C 67,80 H 7,88% Gef. C 67,70 H 7,92%

3 β -Methoxy-3 α ,9 α -oxido-11 α ,18-diacetoxy-20-oxo- $\Delta^{14,18}$ -5 β -pregnadien (16). 477 mg **15** wurden in 40 ml CCl_4 mit 229 mg 96-proz. N-Bromsuccinimid und 20 mg α, α' -Azodiisobutyronitril 20 Min. unter externer Bestrahlung mit einer 1000-W-Glühlampe gekocht. Darauf kühlte man ab, filtrierte vom entstandenen Succinimid ab, wusch mit CCl_4 nach und dampfte das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Das rohe Bromierungsprodukt wurde anschliessend mit 500 mg LiBr und 500 mg Li_2CO_3 in 35 ml Dimethylformamid unter Rühren in einer N_2 -Atmosphäre während 15 Min. auf 130° erwärmt. Dann dampfte man im Vakuum ein, arbeitete wie üblich auf und chromatographierte das Rohprodukt in Benzol-Essigester-(2:1)-Lösung. Dabei erhielt man 300 mg **16**, die nach je einer Kristallisation aus Äther-Isopropyläther und Aceton-Hexan bei 138–139° schmolzen. $[\alpha]_D = +302^\circ$ (0,50). NMR.: 1,08/s CH_3 -19, 1,94 + 2,09/2s 11- + 18- OCOCH_3 , 2,37/s CH_3 -21, 3,32/s 3- OCH_3 , 4,37 + 4,93/2d/J = 11 CH_2 -18, 5,52/d/J_{11,12 α} = 11 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{11,12 β} = 5) CH-11, 6,28/m CH-15, 7,35/m CH-16. IR.: 1735, 1640, 1530, 1465, 1250. UV.: 312 (10550). MS.: $M^+ = 458$.

$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_7$ Ber. C 68,10 H 7,47% Gef. C 67,67 H 7,38%

3 β -Methoxy-3 α ,9 α ;14 β ,15 β -bis-oxido-11 α ,18-diacetoxy-20-oxo- Δ^{18} -5 β -pregnen (17). 250 mg chromatographisch gereinigtes, jedoch nicht umkristallisiertes Dienon **16** wurden in einer Mischung von 100 ml abs. CHCl_3 und 1 ml abs. CH_3OH mit 500 mg *p*-Nitroperbenzoesäure 80 Min. gekocht. Dann wurde mit Essigester verdünnt und nacheinander gewaschen mit wässrigen Lösungen von Kaliumjodid, Natriumthiosulfat, Kochsalz, Natriumhydrogencarbonat und nochmals Natriumchlorid. Das nach dem Eindampfen der organischen Phase erhaltene Rohprodukt chromatographierte man in Hexan-Aceton-(3:1)-Lösung. Dabei erhielt man 210 mg **17**, Smp. 197–198° nach zwei Kristallisationen. $[\alpha]_D = +66^\circ$ (0,58). NMR.: 0,95/s CH_3 -19, 1,99 + 2,06/2s 11- + 18- OCOCH_3 , 2,19/s CH_3 -21, 3,28/s 3- OCH_3 , 3,86/s CH-15, 4,08 + 4,78/2d/J = 11 CH_2 -18, 5,44/d/J_{11,12 α} = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{11,12 β} = 5) CH-11, 6,88/s CH-16. IR.: 1735, 1670, 1605. UV.: 248 (6890). MS.: $M^+ = 474$.

$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_8$ Ber. C 65,80 H 7,22% Gef. C 65,98 H 7,16%

3 β -Methoxy-3 α ,9 α -oxido-11 α ,18-diacetoxy-14 β -hydroxy-20-oxo-5 β ,17 α -pregnan (18). 100 mg **17** wurden in 20 ml Äthanol in Gegenwart von 40 mg 5-proz. Pd/BaSO₄ erschöpfend hydriert. Die durch Filtration vom Katalysator befreite Lösung wurde anschliessend im Vakuum eingedampft und das resultierende Rohprodukt in Benzol-Essigester-(1:1)-Lösung chromatographiert. Dabei resultierten neben weiteren nicht charakterisierten Produkten 41 mg **18**, Smp. 157–158° nach zweimaliger Kristallisation. $[\alpha]_D = 0^\circ$ (0,40). NMR.: 0,96/s CH_3 -19, 2,09 + 2,15/2s 11- + 18- OCOCH_3 , 2,22/s CH_3 -21, 3,40/m CH-17, 3,47/s 3- OCH_3 , 4,30 + 4,60/2d/J = 15 CH_2 -18, 5,05/

$d/J_{11,12\alpha} = 12$ (zusätzliche Feinstruktur durch $J_{11,12\beta} = 5$) CH-11. IR.: 3600, 3400, 1735, 1705, 1245. CD. λ): 290 (-1,21). MS.: $M^+ = 478$.

$C_{26}H_{38}O_8$ Ber. C 65,25 H 8,00% Gef. C 65,28 H 7,94%

3 β -Methoxy-3 α ,9 α -oxido-11 α ,18,20-*xi-diacetoxy-14 β -hydroxy-5 β ,17 α -pregnan (19)*. 197 mg **18** wurden in 10 ml Methanol während 20 Min. mit 200 mg NaBH₄ in 1 ml Wasser bei Zimmertemp. reduziert. Das angefallene rohe Reduktionsprodukt wurde darauf in 20 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch 3 Std. bei Zimmertemp. acetyliert. Dann dampfte man im Vakuum ein und chromatographierte in Benzol-Essigester-(1:1)-Lösung. Dabei wurden 172 mg kristalline Fraktionen eluiert, aus denen durch zweimalige Kristallisation 138 mg **19** vom Smp. 200-203° erhalten wurden. $[\alpha]_D = +7^\circ$ (0,31). NMR.: 0,98/s CH₃-19, 1,15/d/J = 6 CH₃-21, 2,10 + 2,12 + 2,19/3s 11- + 18- + 20-OCOCH₃, 3,47/s 3-OCH₃, 4,31 + 4,54/2d/J = 14 CH₂-18, 4,80/m CH-20, 5,29/d/J_{11,12 α} = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch $J_{11,12\beta} = 5$) CH-11. IR.: 3570, 3450 (breit), 1725, 1250. MS.: $M^+ = 522$.

$C_{26}H_{42}O_8$ Ber. C 64,35 H 8,10% Gef. C 64,18 H 8,05%

3 β -Methoxy-3 α ,9 α -oxido-11 α ,20-*xi-diacetoxy-14 β ,18-dihydroxy-5 β ,17 α -pregnan (20)*. 132 mg **19** wurden während 7 Min. in 18 ml einer 0,1-proz. NaHCO₃-Lösung in 90-proz. wässrigem Methanol bei Siedetemp. hydrolysiert. Nach anschliessender Aufarbeitung und Chromatographie in Benzol-Essigester-(1:1)-Lösung resultierten neben 18 mg Edukt **19** 82 mg **20**, Smp. 214-216° nach einer Kristallisation. $[\alpha]_D = -2^\circ$ (0,47). NMR.: 0,97/s CH₃-19, 1,24/d/J = 7, CH₃-21, 2,09/s (6H) 11- + 20-OCOCH₃, 3,44/s 3-OCH₃, 3,75 + 4,12/2d/J = 12 CH₂-18, 4,82/m CH-20, 4,99/d/J_{11,12 α} = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch $J_{11,12\beta} = 4$) CH-11. IR.: 3600, 3460, 1725, 1250. MS.: $M^+ = 480$.

$C_{26}H_{40}O_8$ Ber. C 64,98 H 8,39% Gef. C 64,82 H 8,30%

3 β -Methoxy-3 α ,9 α -oxido-11 α ,20-*xi-diacetoxy-14 β -hydroxy-18-oxo-5 β ,17 α -pregnan (21)*. 90 mg **20** wurden in 10 ml Aceton bei 0° unter Rühren während 3 Min. mit einem leichten Überschuss an 8 n CrO₃ in 8 n wässriger H₂SO₄ oxydiert. Nach Aufarbeitung und Chromatographie in Benzol-Essigester-(1:1)-Lösung resultierten 62 mg **21**, Smp. 209° nach zwei Kristallisationen. $[\alpha]_D = +13^\circ$ (0,40). NMR.: 0,90/s CH₃-19, 1,21/d/J = 6 CH₃-21, 2,02 + 2,13/2s 11- + 20-OCOCH₃, 3,45/s 3-OCH₃, 4,62/m CH-20, 4,98/d/J_{11,12 α} = 11 (zusätzliche Feinstruktur durch $J_{11,12\beta} = 5$) CH-11, 9,96/s CH-18. IR.: 3580, 3450, 2730, 1730, 1705, 1250. MS.: $M^+ = 478$.

$C_{26}H_{38}O_8$ Ber. C 65,25 H 8,00% Gef. C 65,17 H 7,95%

3 β -Methoxy-3 α ,9 α -oxido-11 α ,20-*xi-diacetoxy-14 β -hydroxy-18-(N-methyl-N-chloracetyl-amino)-5 β ,17 α -pregnan (24)*. 64 mg **21** wurden mit 1 ml Methylamin in 10 ml abs. Benzol 15 Std. im Bombenrohr auf 120° erwärmt. Dann dampfte man im Vakuum ein und acetylierte den Rückstand in 10 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch während 3 Std. bei Zimmertemp. Nach dem Eindampfen im Vakuum resultierten 67 mg **22** [IR.: 3200 (breit), 1725, 1665, 1250], die in 10 ml Methanol mit 75 mg NaBH₄ in 1 ml Wasser während 20 Min. reduziert wurden. Nach der Aufarbeitung fielen 60 mg **23** [IR.: 3500-2600, 2790, 1725, 1250] an, die zusammen mit 77 mg Chloracetylchlorid in 10 ml Chloroform unter heftigem Rühren bei 0° mit 28 mg NaOH in 2 ml Wasser versetzt wurden. Nach 10 Min. verdünnte man mit Essigester, arbeitete auf und chromatographierte das erhaltene Rohprodukt. Dabei resultierten 42 mg **24**, Smp. 173° nach zwei Kristallisationen. $[\alpha]_D = +12^\circ$ (0,42). NMR.: 0,89/s CH₃-19, 1,21/d/J = 6 CH₃-21, 2,14/s (6H) 11- + 20-OCOCH₃, 3,40 + 3,46/2s 3-OCH₃ + 18-NCH₃, 3,82/bs CH₂-18, 4,21/s CH₂Cl, 4,80/m CH-20, 5,04/d/J_{11,12 α} = 13 (zusätzliche Feinstruktur durch $J_{11,12\beta} = 4$) CH-11. IR.: 3350 (breit), 1725, 1640, 1250. MS.: $M^+ = 569/571$.

$C_{29}H_{44}ClNO_8$ Ber. C 61,09 H 7,78 N 2,46% Gef. C 60,74 H 7,74 N 2,71%

3 β -Methoxy-3 α ,9 α -oxido-11 α ,20-*xi-diacetoxy-14 β O,18 N-[ep(oxy-(2'-oxo-äthano)-N-methylimi-
no)]-5 β ,17 α -pregnan (25)*. 33 mg **24** wurden in 3 ml abs. Tetrahydrofuran und 3 ml abs. Benzol gelöst und nacheinander mit 20 mg Natriumhydrid und 0,1 ml einer Lösung von 160 mg Äthanol in 100 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt. Die Mischung wurde 4 Std. unter Argonatmosphäre gekocht. Nach dem Abkühlen zersetzte man das überschüssige Natriumhydrid durch vorsichtige Zugabe von feuchtem Äther, arbeitete auf und chromatographierte. Dabei resultierten 26 mg **25**, Smp. 239-240° nach zwei Kristallisationen. $[\alpha]_D = -64^\circ$ (0,25). NMR.: 0,99/s CH₃-19, 1,19/d/J = 6 CH₃-21, 2,06/s (6H) 11- + 20-OCOCH₃, 3,19/s NCH₃, 3,38/s 3-OCH₃, 3,31 + 4,06/2d/J = 14 CH₂-18, 3,92 + 4,27/2d/J = 15 CH₂-1', 4,70/m CH-20, 4,84/d/J_{11,12 α} = 13 (zusätzliche Feinstruktur

durch $J_{11,12\beta} = 4$) CH-11. Durch Einstrahlung bei 3,31 vereinfacht sich das Dublett bei 4,06 zu einem Singlett. IR.: 1725, 1650, 1245. MS.: $M^+ = 533$.

$C_{28}H_{43}NO_8$ Ber. C 65,27 H 8,12 N 2,62% Gef. C 65,07 H 7,90 N 2,81%

3 β -Methoxy-3 α ,9 α -oxido-11 α ,20 ξ -dihydroxy-14 β O,18N-[ep(oxyäthano-N-methylimino)]-5 β ,17 α -pregnan (4). 25 mg 25 reduziert man während 5,5 Std. in einer siedenden Mischung von 2 ml abs. Tetrahydrofuran und 10 ml abs. Äther mit 65 mg LiAlH₄. Dann wurde der Hydridüberschuss durch vorsichtige Zugabe von gesättigter wässriger (NH₄)₂SO₄-Lösung zersetzt, die Lösung mit Essigester verdünnt und dreimal mit einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung, der 5-proz. wässriger NH₃ zugesetzt worden war, gewaschen. Dann dampfte man im Vakuum ein und chromatographierte die erhaltenen 17 mg Rohprodukt in Essigester-Methanol-(6:1)-Lösung, deren Essigesterkomponente vorgängig zur Chromatographie mit wässrigem NH₃ gesättigt worden war. Die dabei erhaltenen Kristalle (11 mg) wurden im Gemisch Cyclohexan-Chloroform-Triäthylamin-Methanol-(16:4:1:1) rechromatographiert, wobei 9 mg 4 eluiert werden konnten, die nach zwei Kristallisationen aus Aceton-Wasser bei 175–176° schmolzen. $[\alpha]_D^{20} = +12^\circ$ (0,25 in Äthanol). NMR.: 1,08/s CH₃-19, 1,14/d/J = 6 CH₃-21, 2,38/s NCH₃, 2,69+3,00/2d/J = 14 CH₂-18, 3,40/s 3-OCH₃, 2,20–3,80/komplexes Signalsystem von CH-11+CH-20+CH₂-1'+CH₂-2'. IR.: 3560, 3250 (breit), 2860, 2800, 1100, 1030, 1000, 955. MS.: 435 (M^+ /0,6%), 417 (2,2%), 330 (11%), 312 (6%), 88 (100%).

$C_{26}H_{41}NO_5$ Ber. C 68,93 H 9,49 N 3,22% Gef. C 69,01 H 9,48 N 3,34%

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung: W. Manser) ausgeführt. Für die Aufnahme einiger NMR.-Spektren danken wir Herrn Dr. U. Scheidegger, Varian AG, Zürich. Die massenspektrometrischen Analysen verdanken wir Herrn PD Dr. J. Seibl.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 239. Mitt.: B. P. Schaffner, L. Berner-Fenz & H. Wehrli, Helv. 53, 2266 (1970).
- [2] L. Berner-Fenz, H. Berner, W. Graf & H. Wehrli, Helv. 53, 2258 (1970).
- [3] W. Klyne & D. H. R. Barton, J. Amer. chem. Soc. 71, 1500 (1949).
- [4] T. Tokuyama, J. Daly & B. Witkop, J. Amer. chem. Soc. 91, 3931 (1969).
- [5] Ch. Meystre, K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland, G. Anner & A. Wettstein, Helv. 45, 1317 (1962).
- [6] H. Berner, L. Berner-Fenz, R. Binder, W. Graf, T. Grütter, C. Pascual & H. Wehrli, Helv. 53, 2252 (1970).
- [7] A. L. Nussbaum, F. E. Carlon, E. P. Oliveto, E. Townley, P. Kabasakalian & D. H. R. Barton, Tetrahedron 18, 373 (1962).
- [8] L. F. Fieser, in L. F. Fieser & M. Fieser, Steroids, p. 669, Reinhold Publishing Corp., New York 1959.
- [9] R. U. Schock & W. J. Karpel, U.S. Pat. 2684963.
- [10] R. Binder & H. Wehrli, Helv. 51, 1989 (1968).

271. Recherches dans la série des cyclitols, XL Préparation de cyclopentane-triols et de cyclopentène-triols et -diols¹⁾

par G. Wolczunowicz, F. G. Cocu²⁾ et Th. Posternak

Laboratoires de Chimie biologique et organique spéciale de l'Université, Genève

(15 X 70)

Summary. Two as yet unknown cyclopentene-triols have been prepared. The replacement of the halogen of cyclopentene derivatives brominated in the allylic position has been investigated. In the presence of dimethyl sulfoxide and sodium hydrogen carbonate, the bromine of some of the

¹⁾ Toutes les substances asymétriques indiquées dans ce travail sont sous forme racémique; on a supprimé dans le texte les désignations (\pm)- ou DL-.

²⁾ Adresse permanente: Département de Chimie organique de l'Université de Bucarest.