

280 nm. La LH-RH apparaît entre les fractions 47 et 58. Le peptide est purifié deux fois de la même façon et on obtient 10 mg de produit pur.

Analyse chromatographique sur gel de silice *Eastman Kodak Rf 0,24* dans le mélange de solvants *n*-ButOH–AcOH–H<sub>2</sub>O (4:1:1, *v/v*). Analyse électrophorétique sur papier *Whatman n° 1*, 400 V, 10 mA. Migration 12 cm en milieu AcOH–HCOOH–H<sub>2</sub>O (8:2:90, *v/v*).

4. *Activité biologique chez l'Homme*. Le décapeptide a été administré, par voie veineuse, à deux hommes normaux, à raison de 500 µg et 100 µg, lors de deux épreuves successives pour chaque sujet. Les injections ont été parfaitement tolérées et n'ont donné lieu à aucun trouble ou malaise. L'administration du décapeptide provoque entre la 20ème et la 25ème minute, une augmentation maximale du taux de l'hormone lutéotrophique circulante de 760 et 690% pour une dose de 500 µg, et de 600 et 500% pour une dose de 100 µg, par rapport à la moyenne des valeurs initiales (temps — 10 min et 0 min). En revanche, l'augmentation des taux de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) est soit nulle soit faible (160% de la valeur initiale), puisqu'une augmentation n'est observée qu'une seule fois dans les quatre épreuves, et ceci pour la dose de LH–RH la plus élevée [9]. Chez l'homme, l'activité du produit synthétique est supérieure à celle qui a été observée pour le produit extractif, puisque ce dernier provoque une élévation maximale du taux de LSH de 380% pour une dose de 90 µg et de 400% pour une dose de 810 µg (10), alors que les taux initiaux sont semblables dans les deux études [9] [10].

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] *A. V. Shally, Y. Baba, A. Arimura & T. W. Redding*, *Biochem. biophys. Res. Commun.* **42**, 50 (1971); *A. V. Shally, A. Arimura, Y. Baba, R. M. G. Nair, H. Matsuo, T. W. Redding & L. Debelfuk*, *ibid.* **43**, 393 (1971); *H. Matsuo, Y. Baba, R. M. G. Nair, A. Arimura & A. V. Shally*, *ibid.* **43**, 1334 (1971); *Y. Baba, H. Matsuo & A. V. Shally*, *ibid.* **44**, 459 (1971).
- [2] *P. G. Pietta & G. R. Marshall*, *Chem. Commun.* **1970**, 650.
- [3] *J. M. Stewart & J. D. Young*, «Solid Phase Peptide Synthesis», p. 41, W. H. Freeman edit., London 1969.
- [4] *E. Kaiser, R. L. Colescott, C. D. Bossinger & P. I. Cook*, *Analyt. Biochemistry* **34**, 595 (1970).
- [5] *R. B. Merrifield*, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 2149 (1963).
- [6] *F. Chillemi & R. B. Merrifield*, *Biochemistry* **8**, 4344 (1969).
- [7] *F. C. Westall & A. B. Robinson*, *J. org. Chemistry* **35**, 2842 (1970).
- [8] *J. Scotchler, R. Lozier & A. B. Robinson*, *J. org. Chemistry* **35**, 3151 (1970).
- [9] *G. Milhaud, P. Rivaille, P. Garnier, J. L. Chaussain, E. Binet & J. C. Job*, *C.r. hebd. Séances Acad. Sci., Série D*, **273**, 1858 (1971).
- [10] *A. J. Kastin, A. V. Schally, C. Gual, A. R. Midgley, M. C. Miller & A. Cabeza*, *J. clin. Invest.* **50**, 1551 (1971).

## 298. Steroide und Sexualhormone

241. Mitteilung [1]

### Die Partialsynthese von 3β-Methoxy-3α, 9α-oxido-7α-hydroxy-11α-acetoxy-5β-steroiden

von **R. Imhof, Frl. E. Gössinger, W. Graf, W. Schnüriger** und **H. Wehrli**

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

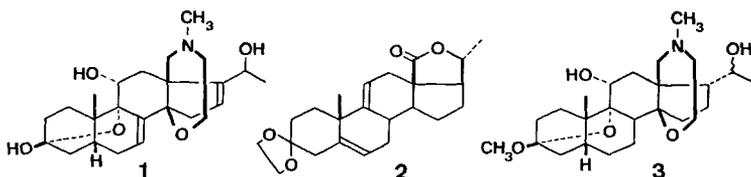
(12. II. 71)

*Summary.* The preparation of the title compounds **11**, **37**, and **39** is described. **37** will serve as starting material for a partial synthesis of the steroidal alkaloid batrachotoxinin A (**1**).

Im Rahmen eines Programmes zur Partialsynthese des Steroidalkaloids Batrachotoxinin A (**1**)<sup>1)</sup> berichteten wir in den vorangegangenen Mitteilungen über den Aufbau

<sup>1)</sup> Vgl. [2] und die dort zitierten weiteren Arbeiten.

der  $14\beta$ -O,18N-[Ep(oxyäthano-N-methylimino)]-Teilstruktur von **1** [3] sowie über die Bereitung des 3-O-Methyl-17 $\alpha$ ,20 $\xi$ -tetrahydrobatrachotoxinins A (**3**) [1], ausgehend vom 18,20-Lacton **2** [4]. In Fortsetzung dieser Arbeiten beschreiben wir nun die Überführung des Lactons **2**<sup>2)</sup> in 3 $\beta$ -Methoxy-3 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -oxido-7 $\alpha$ -hydroxy-11 $\alpha$ ,18-diacetoxy-20-oxo-5 $\beta$ -pregnan (**37**), das nach dem von uns entwickelten Aufbauprinzip [1] als Ausgangsmaterial für eine Partialsynthese von **1** eingesetzt werden soll.



In einer ersten Reaktionsfolge (Formelschema 1) wurde das bereits früher aus **2** dargestellte Keton **4** [4] mit einer äquivalenten Menge  $\text{OsO}_4$  umgesetzt. Überraschenderweise erhielt man dabei unter Hydroxylierung der sterisch zweifellos stärker gehinderten 9,11-Doppelbindung vorwiegend das 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -Diol **5**<sup>3)</sup> <sup>4)</sup>, das sich zum 11 $\alpha$ -Monoacetat **6** acetylieren liess. Die anschliessende Dehydrierung von **6** mit Dichlor-dicyan-*p*-benzoquinon in HCl-haltigem Dioxan<sup>5)</sup> lieferte das linear konjugierte Dienon **7** (UV.-Absorption bei 285 nm,  $\epsilon = 20100$ ), das sich durch Behandlung mit *p*-Nitroperbenzoesäure praktisch quantitativ zum 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Epoxyd **8**<sup>6)</sup> oxydieren liess. Die reduktive Öffnung des Epoxydringes von **8** unter Erhaltung des ungesättigten Ketonsystems gelang unter Anwendung einer von *Braude et al.* [9] entwickelten Methode der katalytischen Wasserstoffübertragung. Zu diesem Zwecke wurde das Epoxyd **8** in Methanollösung in Gegenwart eines Pd/BaSO<sub>4</sub>-Katalysators mit Cyclo-

<sup>2)</sup> Herrn Dr. G. Anner, CIBA-GEIGY AG, Basel, sei auch an dieser Stelle für die Überlassung grosserer Mengen des Lactons **2** bestens gedankt.

<sup>3)</sup> Die 9,11-Stellung der beim Übergang **4**  $\rightarrow$  **5** eingeführten Glykolgruppierung ergibt sich bereits aus dem UV.-Spektrum des acetylierten Hydroxylierungsproduktes [**6**:  $\lambda_{\text{max}} = 241$  (12600)]. Die  $\alpha$ -Konfiguration der neu eingeführten Hydroxylgruppen wird chemisch belegt durch Überführung von **5** in **39**, das auch aus **26** bereitet wurde, dessen 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -Konfiguration durch die Reaktionsfolge **26**  $\rightarrow$  **31**  $\rightarrow$  **32** [1] sichergestellt werden konnte.

<sup>4)</sup> Die IR., UV., NMR.- und CD.-Daten stimmen mit den vorgenommenen Strukturzuordnungen überein und werden in der Regel nur im exp. Teil dieser Arbeit aufgeführt.

<sup>5)</sup> Zur Methodik vgl. [5].

<sup>6)</sup> Die Zuordnung der 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Konfiguration von **8** erfolgte in Analogie zum sterisch bekannten Reaktionsverlauf einer parallelen Umsetzung in der Cortisonreihe [6]. Erwartungsgemäss ergeben sich für **8** und 3-Oxo-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -oxido-17 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^4$ -androst-1-en [7] praktisch deckungsgleiche Circular dichroismogramme<sup>7)</sup>. Die Ausbildung eines 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Epoxyds ist auch zu erwarten nach den Untersuchungen von *Henbest* [8] über den dirigierenden Einfluss von benachbarten Hydroxylgruppen bei Persäure-Epoxydationen. In Übereinstimmung mit den Beobachtungen von *Henbest* erwies sich die Epoxydierung **7**  $\rightarrow$  **8** als wesentlich schneller und selektiver, und damit präparativ ergiebiger als analoge Umsetzungen an Substraten ohne zusätzliche 9 $\alpha$ -Hydroxyfunktion (vgl. z. B. [7]).

<sup>7)</sup> Die Aufnahme und Interpretation der Circular dichroismogramme verdanken wir Herrn Professor Dr. G. Snatzke, Chemisches Institut der Universität Bonn.

hexen als Wasserstoffquelle zum 7 $\alpha$ -Alkohol **9**<sup>8)</sup> reduziert. Katalytische Hydrierung der äusserst labilen 7-Hydroxyverbindung **9** führte zum nicht weiter charakterisierten 3 $\beta$ -Hydroxy-3 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -oxido-Derivat **10**, das durch Behandlung mit methanolischer HCl in die 3-Methoxyverbindung **11** umgewandelt werden konnte.

Ausgehend von **11** dürfte sich eine Partialsynthese von Batrachotoxinin A (**1**) nach der von uns zum Aufbau der 14 $\beta$  O,18N-[Ep(oxyäthano-N-methylimino)]-Brücke entwickelten Methode im Prinzip realisieren lassen. Dabei soll die 7-Hydroxylgruppe erst im Anschluss an den Aufbau der 14,18-Brücke unter Ausbildung der 7,8-Doppelbindung eliminiert werden. Beim hier kurz skizzierten Vorgehen wären jedoch Schwierigkeiten bezüglich der Differenzierung der Sauerstofffunktionen an C-7, C-11, C-18 und C-20 vorauszusehen. So würde z. B. die LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion von **11** zum Tetrol **39** führen, das sich nur nach einem aufwendigen, mehrstufigen Verfahren selektiv zu einem für die geplante Synthese erforderlichen 20-Ketoderivat (vgl. z. B. **37**) oxydieren liesse. Auch waren die beim Übergang **8**  $\rightarrow$  **9**  $\rightarrow$  **10**  $\rightarrow$  **11** erzielten Ausbeuten nicht befriedigend. Diese Überlegungen gaben den Anlass zu einer Erweiterung der bisherigen Arbeiten unter Einbezug anderer, im Hinblick auf das angestrebte Synthesziel besser geeigneter Ausgangsmaterialien. In einer dieser Versuchsreihen wurde dazu die Verbindung **12** [1] zum Diacetat **13** acetyliert, das sich unter sauren Bedingungen zum  $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigten Keton **14** hydrolysieren liess. Die Hydroxylierung von **14** mit einem Äquivalent OsO<sub>4</sub> in Pyridin führte zu einem 5:1-Gemisch<sup>9)</sup> der Diole **15** und **16**, das in Form der Monoacetylderivate **17**<sup>10)</sup> und **18** in seine Komponenten aufgetrennt werden konnte.

Die im Hinblick auf die mehrstufige Synthese von Batrachotoxinin A (**1**) ungünstigen Ausbeuteverhältnisse der Osmylierungsprodukte **15** und **16** [**15**:**16** wie 5:1] gaben Anlass zur Ausarbeitung einer weiteren Synthesevariante unter intermediärem Schutz der 4,5-Doppelbindung (Formelschema 2): Zu diesem Zwecke wurde das  $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigte Keton **19** [1] mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in alkalischer Lösung zu einem (2:1)-Gemisch der Epoxide **20** (4 $\beta$ ,5 $\beta$ ) und **21** (4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ) oxydiert, das sich chromatographisch in seine Komponenten trennen liess. Die Epoxidkonfigurationen von **20** und **21** gehen eindeutig aus den circulardichroitischen Daten [10]<sup>7)</sup> hervor. Das in grösserer Ausbeute anfallende Epoxid **20** wurde während 20 Min. in einem Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch acetyliert<sup>11)</sup>. Dabei resultierte neben wieder verwendbarem Ausgangsmate-

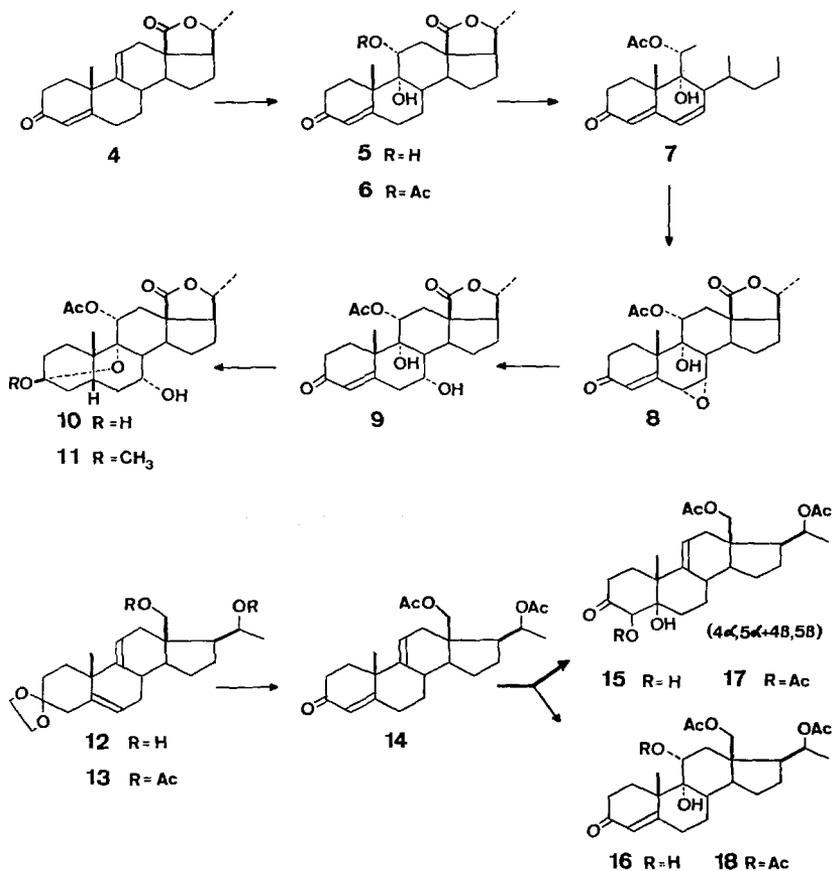
<sup>8)</sup> Die 7-Stellung der Hydroxylgruppe von **9** wird eindeutig belegt durch die noch zu besprechenden Umwandlungen von **9** in **39**, das auch aus **35** hergestellt werden konnte. Die basenkatalysierte Rückführung von **35** in das Dienon **33** ist beweisend für die 7-Stellung der Hydroxylgruppen von **35** wie auch von **9** und schliesst das alternative Vorliegen der Hydroxylgruppen an C-6 aus.

<sup>9)</sup> Obwohl sich das Ausgangsmaterial **14** im Bereiche der Ringe A bis C strukturmässig nicht vom Lacton **4** unterscheidet, wurde ein grosser Unterschied in der Reaktivität der entsprechenden Doppelbindungen (**4**:  $\Delta^{9,11} > \Delta^4$ ; **14**:  $\Delta^4 > \Delta^{9,11}$ ) gegenüber äquimolaren Mengen von OsO<sub>4</sub> beobachtet. Dieses unterschiedliche Reaktionsverhalten dürfte zurückzuführen sein auf zusätzliche Spannungen im Ringsystem von **4**, die durch die 18,20-Lactongruppierung verursacht werden.

<sup>10)</sup> Aus einer NMR.-Analyse geht hervor, dass es sich bei **17** nochmals um ein Gemisch der epimeren 4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ - bzw. 4 $\beta$ ,5 $\beta$ -Derivate handeln dürfte. Auf die Auftrennung dieses Epimorengemisches wurde verzichtet.

<sup>11)</sup> Zur Methodik vgl. [1].

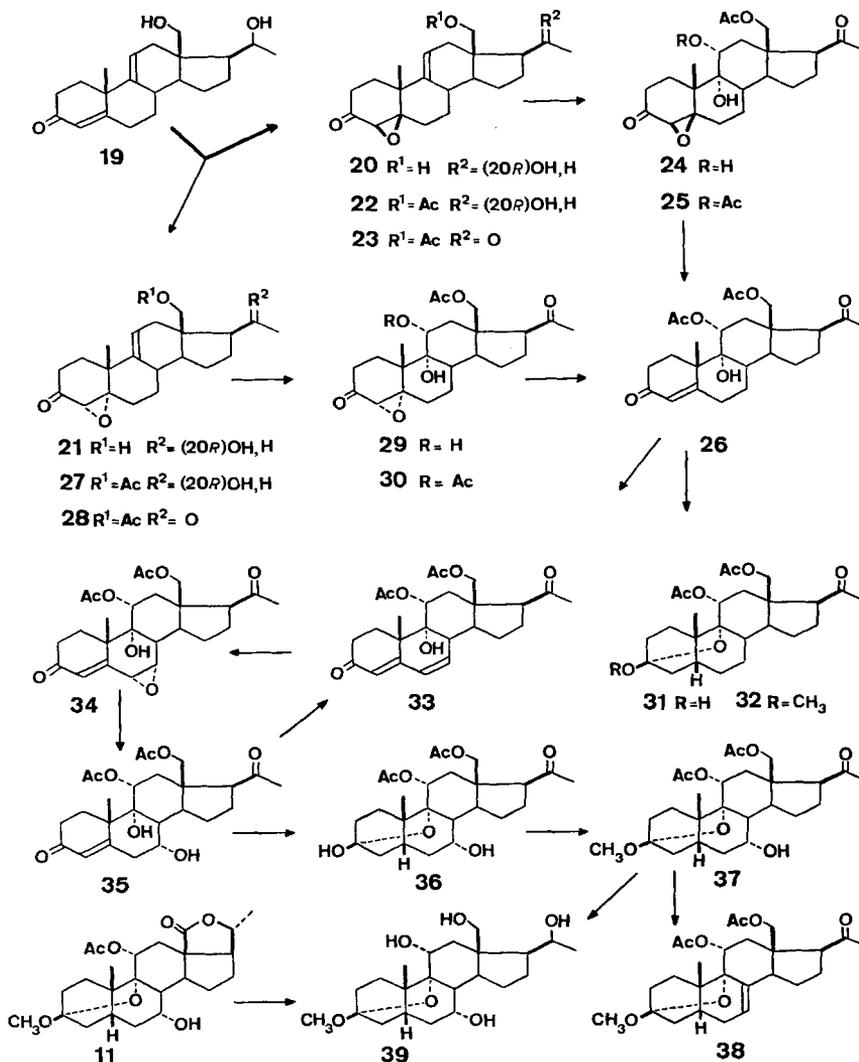
## Formelschema 1



rial **20** vorwiegend das 18-Monoacetat **22**. CrO<sub>3</sub>-Oxydation dieses Monoacetats führte dann zum 3,20-Diketon **23**, das sich mit OsO<sub>4</sub> zum 9,11-Diol **24** hydroxylieren liess. Acetylierung ( $\rightarrow$  **25**) und Reduktion mit Zn oder NaJ in Eisessig lieferte schliesslich das  $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigte Keton **26**. Zum gleichen Keton **26** gelangte man auch ausgehend vom 4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -Epoxid **21** nach einer analogen Reaktionssequenz (**21**  $\rightarrow$  **27**  $\rightarrow$  **28**  $\rightarrow$  **29**  $\rightarrow$  **30**  $\rightarrow$  **26**) sowie auf einfachere Weise ausgehend vom nicht aufgetrennten Gemisch der Epoxide **20** und **21** (**20** + **21**  $\rightarrow$  **22** + **27**  $\rightarrow$  **23** + **28**  $\rightarrow$  **24** + **29**  $\rightarrow$  **25** + **30**  $\rightarrow$  **26**). Mittels katalytischer Hydrierung ( $\rightarrow$  **31**) und Behandlung mit HCl in Methanol wurde **26** in die bekannte Verbindung **32** [1] übergeführt. Damit ist die  $\alpha$ -Konfiguration der beiden Sauerstoffsubstituenten an C-9 und C-11 von **26** eindeutig belegt. Dehydrierung von **26** mit Dichlor-dicyan-*p*-benzoquinon in HCl-haltigem Dioxan<sup>5)</sup> ergab das Dienon **33**, das sich mit *p*-Nitroperbenzoesäure zum 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Epoxid **34**<sup>12)</sup>

<sup>12)</sup> Die Epoxid-Konfigurationszuordnung für **34** beruht auf analogen Argumenten wie im Falle der Verbindung **8**. Vgl. dazu Fussnote 6 der vorliegenden Arbeit. Die 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Konfiguration lässt sich noch zusätzlich belegen durch den Nachweis einer intramolekularen Wasserstoffbrücke zwischen der 9 $\alpha$ -Hydroxylgruppe und dem Epoxidring von **34**.

Formelschema 2



oxydieren liess. **34** wurde darauf in Gegenwart eines Pd/BaSO<sub>4</sub>-Katalysators in Dioxan mit Cyclohexen als Wasserstoffdonator zum 7 $\alpha$ -Alkohol **35**<sup>13)</sup> reduziert. Eine katalytische Hydrierung von **35** führte schliesslich zum nicht weiter charakterisierten

<sup>13)</sup> Die 7-Stellung der bei der Epoxidöffnung (**34** → **35**) erhaltenen Hydroxylgruppe ergibt sich aus der im NMR.-Spektrum von **35** gemessenen chemischen Verschiebung ( $\delta = 4,07/m$  CH-7) für das zur Hydroxylgruppe geminale Proton (CH-7). Eine alternative Öffnung des Epoxidringes von **34** zu einem 6 $\alpha$ -Hydroxyderivat würde, bedingt durch die Anwesenheit einer vicinalen Doppelbindung, für CH-6 eine chemische Verschiebung nach tieferem Felde erwarten lassen. Auf rein chemischem Wege konnte die 7-Stellung der Hydroxylgruppe von **35** belegt werden durch eine basenkatalysierte Wassereliminierung zum Dienon **33**.

Halbacetal **36**, das in methanolischer HCl zum O-Methylderivat **37** umgesetzt wurde. **37** liess sich in der Folge mit  $\text{LiAlH}_4$  zum Tetrol **39** reduzieren, das auch durch Reduktion des 18,20-Lactons **11** bereitet werden konnte. Mit der Umwandlung von **11** resp. **37** in das Tetrol **39** gelang die Verknüpfung der beiden entsprechenden Versuchsreihen. Weiterhin konnte **37** mit  $\text{POCl}_3$  zur 7,8-ungesättigten Verbindung **38** dehydratisiert werden, die sich im Bereiche der Ringe A bis C lediglich bezüglich Schutzgruppen vom Steroidalkaloid Batrachotoxinin A (**1**) unterscheidet.

Arbeiten zur Überführung einer Verbindung vom Typus **37** bzw. **38** in Batrachotoxinin A (**1**) sind zurzeit in unserem Laboratorium im Gange.

Der CIBA-GEIGY AG, Basel, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil

Für allgemeine Bemerkungen vgl. [11]. Die Silicagelchromatogramme wurden mit Essigester-Chloroform-Methanol-(10:10:1)-Gemisch oder einem im Text vermerkten Gemisch eluiert.

(18 → 20)-Lacton der (20R)-3-Oxo-9 $\alpha$ ,20-dihydroxy-11 $\alpha$ -acetoxy- $\Delta^4$ -pregnen-18-säure (**6**). 6,03 g **4** wurden in 70 ml Pyridin mit 5 g  $\text{OsO}_4$  14 Std. im Dunkeln bei Zimmertemp. belassen. Dann dampfte man unter mehrmaligem Zusatz von Benzol im Vakuum ab, löste den Rückstand in 450 ml Dioxan, fügte 300 ml gesättigte wässrige  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung zu und leitete während 1 Std.  $\text{H}_2\text{S}$  durch. Dann setzte man 30 g Filterpapierschnitzel zu und erwärmte 2 Std. auf 80°. Nach Filtration über Celite wusch man mit Essigester und Methanol nach, dampfte im Vakuum ein, löste den Rückstand in Essigester und arbeitete wie üblich auf. Das rohe Diol **5** acetylierte man über Nacht bei Zimmertemp. in 50 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1), dampfte im Vakuum ein, filtrierte in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durch neutrale  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Akt. III) und chromatographierte darauf die 5,45 g Rohprodukt in Essigesterlösung. Dabei wurden 3,38 g **6** erhalten, Smp. 246° nach zwei Kristallisationen.  $[\alpha]_D^{20} = +86^\circ$  (0,50). IR.: 3580, 1750, 1670, 1625, 1250. UV.: 241 (12600). NMR.: 1,40/d/J = 6  $\text{CH}_3$ -21, 1,50/s  $\text{CH}_3$ -19, 2,10/s 11-OCOCH<sub>3</sub>, 4,45/q/J = 6 CH-20, 5,85/d/J<sub>11,12 $\alpha$</sub>  = 11 (zusätzliche Feinstruktur durch  $J_{11,12\beta}$  = 6) CH-11, 5,90/s CH-4. MS.:  $M^+ = 402$ .

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_6$  Ber. C 68,63 H 7,51% Gef. C 68,73 H 7,36%

(18 → 20)-Lacton der (20R)-3-Oxo-9 $\alpha$ ,20-dihydroxy-11 $\alpha$ -acetoxy- $\Delta^{4,8}$ -pregnadien-18-säure (**7**). Zu einer Lösung von 1,075 g **6** in 80 ml 0,3N HCl in Dioxan gab man unter Rühren bei Zimmertemp. während 5 Std. portionenweise 660 mg Dichlor-dicyan-*p*-benzochinon. Nach einer weiteren Stunde verdünnte man mit Essigester, wusch mit gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und arbeitete wie üblich auf. Das Rohprodukt wurde in Essigester durch neutrales  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Akt. III) filtriert und anschliessend im selben Lösungsmittel chromatographiert. Dabei resultierten 736 mg Dienon **7**, die zweimal umkristallisiert bei 236–237° schmolzen.  $[\alpha]_D^{20} = +10^\circ$  (0,45). IR.: 3570, 1750, 1665, 1630, 1590, 1245. UV.: 285 (20100). NMR.: 1,38/d/J = 6  $\text{CH}_3$ -21, 1,40/s  $\text{CH}_3$ -19, 2,10/s 11-OCOCH<sub>3</sub>, 4,45/q/J = 6 CH-20, 5,70–6,40/m CH-4 + CH-6 + CH-7 + CH-11. MS.:  $M^+ = 400$ .

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_6$  Ber. C 68,98 H 7,05% Gef. C 68,79 H 7,09%

(18 → 20)-Lacton der (20R)-3-Oxo-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -oxido-9 $\alpha$ ,20-dihydroxy-11 $\alpha$ -acetoxy- $\Delta^4$ -pregnen-18-säure (**8**). 762 mg **7** wurden in 90 ml  $\text{CHCl}_3$  mit 762 mg *p*-Nitroperbenzoesäure 4 Std. im Dunkeln bei Zimmertemp. gerührt. Darauf verdünnte man mit Essigester, wusch nacheinander mit wässrigen Lösungen von KJ,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , NaCl,  $\text{NaHCO}_3$  und NaCl und dampfte ein. Die 790 mg Rohprodukt wurden in Essigester chromatographiert. Dabei eluierte man 556 mg **8**, Smp. nach zwei Kristallisationen ab 270° (Zers.).  $[\alpha]_D^{20} = +70^\circ$  (0,45). IR.: 3440, 1750, 1680, 1625, 1240. UV.: 235 (12900). NMR.: 1,45/s  $\text{CH}_3$ -19, 1,47/d/J = 6  $\text{CH}_3$ -21, 2,01/s 11-OCOCH<sub>3</sub>, 3,40–3,80/m CH-6 + CH-7, 4,50/q/J = 6 CH-20, 5,75/d/J<sub>11,12 $\alpha$</sub>  = 8 (zusätzliche Feinstruktur durch  $J_{11,12\beta}$  = 6) CH-11, 6,35/s CH-4. CD.<sup>7</sup>: 396 (+0,14), 376 (+0,78), 353 (+1,46), 345 (+1,48) [ $\lambda_{\text{max}}$  in nm;  $A_E$ -Werte in Klammern; Äthanollösung]. MS.:  $M^+ = 416$ .

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_7$  Ber. C 66,33 H 6,78% Gef. C 66,13 H 6,76%

(18 → 20)-Lacton der (20R)-3 $\beta$ -Methoxy-3 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -oxido-7 $\alpha$ ,20-dihydroxy-11 $\alpha$ -acetoxy-5 $\beta$ -pregnan-18-säure (**11**). 250 mg **8** wurden mit 170 mg 5-proz. Pd/BaSO<sub>4</sub>-Katalysator in 50 ml abs. Methanol

mit 1 ml reinstem Cyclohexen unter heftigem Rühren 13 Min. gekocht. (Ölbadtemp. 120°). Dann wurde vom Katalysator abfiltriert und im Vakuum eingedampft. Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (reinst 0,05–0,2 mm *Merck*) lieferte 115 mg 7 $\alpha$ -Alkohol **9** (IR.: 3580, 1755, 1670, 1605, 1245. MS.:  $M^+ = 418$  C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>7</sub>), die in 15 ml Methanol in Gegenwart von 28 mg 5-proz. Pd/C erschöpfend hydriert wurden. Nach Abfiltrieren vom Katalysator und Eindampfen wurden die 114 mg Hydrierungsprodukte (vorwiegend Verbindung **10**) in 5 ml 0,01N methanolischer HCl gelöst und 1 Std. bei Zimmertemp. belassen. Dann dampfte man im Vakuum zur Trockene ein und chromatographierte, wobei 70 mg *Methoxyverbindung 11* eluiert wurden; nach zwei Kristallisationen Smp. 222–223°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +5° (0,45). IR.: 3520, 2840, 1755, 1740, 1245. NMR.: 1,08/s CH<sub>3</sub>-19, 1,38/d/J = 6 CH<sub>3</sub>-21, 2,10/s 11-OCOCH<sub>3</sub>, 3,45/s 3-OCH<sub>3</sub>, 3,80/bm CH-7, 4,40/q/J = 6 CH-20, 5,65/t/J = 8 CH-11. MS.:  $M^+ = 434$ .

C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub> Ber. C 66,34 H 7,89% Gef. C 66,21 H 7,83%

(20R)-3-Äthylendioxy-18,20-diacetoxy- $\Delta^{4,9(11)}$ -pregnadien (**13**). 5 g **12** wurden in 100 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch über Nacht bei Zimmertemp. acetyliert. Dann dampfte man im Vakuum ein, filtrierte in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lösung über neutrales Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Akt. III) und kristallisierte einmal um. Smp. 158–159°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +8° (0,46). IR.: 1735, 1250. NMR.: 1,23/d/J = 6 CH<sub>3</sub>-21, 1,24/s CH<sub>3</sub>-19, 2,01 + 2,05/2s 18- + 20-OCOCH<sub>3</sub>, 3,98/s 3-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, ca. 4,90/b CH-20, 5,45/bm CH-6 + CH-11.

C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub> Ber. C 70,71 H 8,35% Gef. C 70,70 H 8,38%

(20R)-3-Oxo-18,20-diacetoxy- $\Delta^{4,9(11)}$ -pregnadien (**14**). 8,7 g **13** beliess man in 75 ml Aceton und 12 ml Wasser mit 2 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1,5 Std. bei 70°. Dann versetzte man mit Wasser bis zur Kristallisation. Das Kristallisat wurde abfiltriert, mit viel Wasser neutral gewaschen, im Vakuum getrocknet und einmal umkristallisiert (6,42 g). Smp. 130–132°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +83° (0,37). IR.: 1735, 1677, 1620, 1250 (CCl<sub>4</sub>). UV.: 243 (14700).

C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 72,43 H 8,27% Gef. C 72,52 H 8,30%

Oxydation von (20R)-3-Oxo-18,20-diacetoxy- $\Delta^{4,9(11)}$ -pregnadien (**14**) mit einem Äquivalent OsO<sub>4</sub>. 3,334 g **14** wurden mit 2,2 g OsO<sub>4</sub> wie **4** → **5** umgesetzt, aufgearbeitet (→ **15** + **16**) und wie **5** → **6** acetyliert. Die acetylierten Hydroxylierungsprodukte (**17** + **18**) filtrierte man in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durch neutrales Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Akt. III) und chromatographierte darauf in Benzol-Essigester-(1:1)-Lösung an Kieselgel (reinst 0,05–0,2 mm *Merck*). Dabei wurden zuerst 1,9 g 4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ - + 4 $\beta$ ,5 $\beta$ -Epimerengemisch **17** eluiert, das nicht weiter aufgetrennt wurde. IR.: 3570, 1755, 1730, 1260. UV.: keine Absorption im Bereiche von 240 nm. NMR.: 1,17 + 1,42/2s (total 3H; Intensitätsverhältnis ca. 2:1) CH<sub>3</sub>-19, 1,20/d/J = 6 CH<sub>3</sub>-21, 2,01 + 2,05 + 2,20/3s 4- + 18- + 20-OCOCH<sub>3</sub>, 3,95/s CH<sub>2</sub>-18, ca. 4,80/b, CH-20, 5,28 + 5,32/2s (total 1H; Intensitätsverhältnis ca. 1:2) CH-4, 5,70/b CH-11. MS.:  $M^+ = 490$  C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>O<sub>8</sub>.

Spätere Fraktionen bestanden aus 410 mg *Triacetylverbindung 18*, Smp. 205° nach zwei Kristallisationen. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +167° (0,40). IR.: 3580, 1730, 1670, 1620, 1255. UV.: 243 (14100). NMR.: 1,15/d/J = 6 CH<sub>3</sub>-21, 1,40/s CH<sub>3</sub>-19, 2,05 + 2,10 + 2,15/3s 11- + 18- + 20-OCOCH<sub>3</sub>, 3,70 + 4,45/2d/J = 12 CH<sub>2</sub>-18, 4,85/m CH-20, 5,15/d/J<sub>11,12 $\alpha$</sub>  = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>11,12 $\beta$</sub>  = 5) CH-11, 5,90/s CH-4. MS.:  $M^+ = 490$ .

C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>O<sub>8</sub> Ber. C 66,10 H 7,81% Gef. C 66,10 H 7,80%

Epoxydierung von (20R)-3-Oxo-18,20-dihydroxy- $\Delta^{4,9(11)}$ -pregnadien (**19**). 11,53 g **19** wurden in 700 ml Methanol-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-(2:1)-Gemisch unter Rühren bei -20° gleichzeitig mit 120 ml 30-proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und 45 ml 4N wässriger KOH versetzt. Nach 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Tagen Rühren bei 4° verdünnte man mit Essigester und wusch nacheinander mit wässrigen Lösungen von NaCl, KJ, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> und nochmals NaCl. Das nach dem Trocknen und Eindampfen der organischen Phase erhaltene Rohprodukt wurde chromatographiert, wobei man zuerst 2,53 g (20R)-3-Oxo-4 $\beta$ ,5 $\beta$ -oxido-18,20-dihydroxy- $\Delta^{9(11)}$ -pregnen (**20**) eluierte. Smp. 215–216° nach zwei Kristallisationen. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +122° (0,50). IR.: 3610, 3500–3400, 1710. NMR.: 1,20/d/J = 6 CH<sub>3</sub>-21, 1,30/s CH<sub>3</sub>-19, 2,97/s CH-4, 3,55/s CH<sub>2</sub>-18, 3,85/b CH-20, 5,50/m CH-11. CD.<sup>7</sup>): 308 (+3,47), 226 (+0,73), 198 (+8,00) [ $\lambda$ <sub>max</sub> in nm;  $\Delta\epsilon$ -Werte in Klammern, Äthanollösung]. MS.:  $M^+ = 346$ .

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 72,80 H 8,73% Gef. C 72,78 H 8,75%

Spätere Fraktionen bestanden nach Dünnschichtanalyse [Lösungsmittelsystem: Essigester-Chloroform-Methanol-(10:10:1)] aus einem Gemisch der Epoxide **20** und **21** (4,7 g).

Zuletzt wurden 160 mg (20R)-3-Oxo-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -oxido-18,20-dihydroxy- $\Delta^9(11)$ -pregnen (**21**) eluiert, Smp. 155° nach zwei Kristallisationen aus Äther-Diisopropyläther.  $[\alpha]_D = -117^\circ$  (0,50). IR.: 3600, 3550–3100, 1705. NMR.: 1,18/d/J = 6 CH<sub>3</sub>-21, 1,23/s CH<sub>3</sub>-19, 3,07/s CH-4, 3,54/s CH<sub>2</sub>-18, 3,90/b CH-20, 5,53/m CH-11. CD.  $\tau$ : 304 (-4,54), 232 (+0,39), 211 (-3,27) [ $\lambda_{\max}$  in nm,  $\Delta\epsilon$ -Werte in Klammern, Äthanollösung]. MS.:  $M^+ = 346$ .

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 72,80 H 8,73% Gef. C 72,53 H 8,87%

(20R)-3-Oxo-4 $\beta$ ,5 $\beta$ -oxido-18-acetoxy-20-hydroxy- $\Delta^9(11)$ -pregnen (**22**). 1,631 g **20** wurden während 20 Min. in 30 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:2)-Gemisch bei Zimmertemp. acetyliert. Dann zersetzte man das überschüssige Acetanhydrid durch vorsichtige Zugabe von 35 ml Methanol, wobei die Temp. durch Zufügen von Trockeneis auf 0° gehalten wurde, belies 1 Std. bei Zimmertemp., dampfte im Vakuum ein und chromatographierte den Rückstand in Essigester-Chloroform-(1:1)-Gemisch. Dabei wurden 540 mg **22** eluiert; nach zwei Kristallisationen Smp. 105–106°.  $[\alpha]_D = +134^\circ$  (0,46). IR.: 3580, 1740, 1715, 1235. NMR.: 1,17/d/J = 6 CH<sub>3</sub>-21, 1,30/s CH<sub>3</sub>-19, 2,13/s 18-OCOCH<sub>3</sub>, 2,97/s CH-4, 3,60/b CH-20, 3,98+4,17/2d/J = 11 CH<sub>2</sub>-18, 5,45/m CH-11. MS.:  $M^+ = 388$ .

C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 71,24 H 8,37%

Spätere Fraktionen ergaben 806 mg Edukt **20**.

3,20-Dioxo-4 $\beta$ ,5 $\beta$ -oxido-18-acetoxy- $\Delta^9(11)$ -pregnen (**23**). 500 mg **22** wurden in 25 ml Aceton bei Zimmertemp. mit einem Überschuss an 8N CrO<sub>3</sub> in 8N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> während 15 Min. oxydiert. Übliche Aufarbeitung lieferte 490 mg Rohprodukt, die in Essigester-Chloroform-(1:1)-Lösung chromatographiert und anschliessend zweimal umkristallisiert wurden (418 mg). Smp. 114–116°.  $[\alpha]_D = +187^\circ$  (0,53). IR.: 1740, 1705, 1240. NMR.: 1,30/s CH<sub>3</sub>-19, 2,00/s 18-OCOCH<sub>3</sub>, 2,25/s CH<sub>3</sub>-21, 2,97/s CH-4, 3,90/s CH<sub>2</sub>-18, 5,50/m CH-11. MS.:  $M^+ = 386$ .

C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 71,48 H 7,82% Gef. C 71,34 H 7,91%

3,20-Dioxo-4 $\beta$ ,5 $\beta$ -oxido-9 $\alpha$ -hydroxy-11 $\alpha$ ,18-diacetoxy-pregnan (**25**). 390 mg **23** wurden in 16 ml Pyridin mit 400 mg OsO<sub>4</sub> wie **4**  $\rightarrow$  **5** umgesetzt, aufgearbeitet ( $\rightarrow$  **24**) und wie **5**  $\rightarrow$  **6** acetyliert. Das Rohprodukt wurde in Essigester über neutrales Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Akt. III) filtriert und anschliessend in Essigester-Chloroform-(1:1)-Lösung chromatographiert. Dabei resultierten 380 mg **25**, die zweimal umkristallisiert bei 231–232° schmolzen.  $[\alpha]_D = +169^\circ$  (0,36). IR.: 3580, 1740, 1705, 1245. NMR.: 1,27/s CH<sub>3</sub>-19, 2,08+2,10/2s 11+18-OCOCH<sub>3</sub>, 2,20/s CH<sub>3</sub>-21, 3,15/s CH-4, 3,79+4,22/2d/J = 11 CH<sub>2</sub>-18, 5,25/d/J<sub>11,12 $\alpha$</sub>  = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch  $J_{11,12\beta} = 5$ ) CH-11. MS.:  $M^+ = 462$ .

C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub> Ber. C 64,92 H 7,41% Gef. C 65,01 H 7,46%

(20R)-3-Oxo-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -oxido-18-acetoxy-20-hydroxy- $\Delta^9(11)$ -pregnen (**27**). 750 mg **21** wurden **20**  $\rightarrow$  **22** acetyliert und chromatographiert. Dabei resultierten neben 413 mg Edukt **21** 215 mg Monoacetat **27**. Smp. nach zwei Kristallisationen aus Äther-Diisopropyläther 130°.  $[\alpha]_D = -125^\circ$  (0,64). IR.: 3580, 1735, 1710, 1250. NMR.: 1,20/d/J = 6 CH<sub>3</sub>-21, 1,23/s CH<sub>3</sub>-19, 2,12/s 18-OCOCH<sub>3</sub>, 3,06/s CH-4, 3,85/b CH-20, 3,95+4,19/2d/J = 11 CH<sub>2</sub>-18, 5,49/m CH-11. MS.:  $M^+ = 388$ .

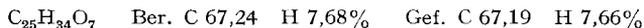
C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 71,22 H 8,36%

3,20-Dioxo-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -oxido-18-acetoxy- $\Delta^9(11)$ -pregnen (**28**). 400 mg **27**, wie **22**  $\rightarrow$  **23** oxydiert, ergaben 390 mg Kristalle vom Smp. 135° (zweimal umkristallisiert aus Äther-Diisopropyläther).  $[\alpha]_D = -22^\circ$  (0,60). IR.: 1735, 1710, 1250. NMR.: 1,25/s CH<sub>3</sub>-19, 2,00/s 18-OCOCH<sub>3</sub>, 2,23/s CH<sub>2</sub>-21, 3,06/s CH-4, 3,90/s CH<sub>2</sub>-18, 5,52/m CH-11. MS.:  $M^+ - 60 = 326$ .

C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 71,48 H 7,82% Gef. C 71,15 H 7,75%

3,20-Dioxo-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -oxido-9 $\alpha$ -hydroxy-11 $\alpha$ ,18-diacetoxy-pregnan (**30**). 260 mg **28**, wie **23**  $\rightarrow$  **24**  $\rightarrow$  **25** umgesetzt, aufgearbeitet und chromatographiert, ergaben 80 mg **30**, die bisher nicht kristallisierten.  $[\alpha]_D = +27^\circ$  (0,52). IR.: 3570, 1735, 1707, 1250. NMR.: 1,21/s CH<sub>3</sub>-19, 2,06+2,10/2s 11+18-OCOCH<sub>3</sub>, 2,20/s CH<sub>3</sub>-21, 2,90/s CH-4, 3,77+4,26/2d/J = 11 CH<sub>2</sub>-18, 4,12/d/J<sub>11,12 $\alpha$</sub>  = 11 (zusätzliche Feinstruktur durch  $J_{11,12\beta} = 5$ ) CH-11.

3,20-Dioxo-9 $\alpha$ -hydroxy-11 $\alpha$ ,18-diacetoxy- $\Delta^4$ -pregnen (**26**). – a) 360 mg **25** wurden in 13 ml siedendem Eisessig unter heftigem Rühren während 1 Std. portionenweise mit 1,8 g Zn-Staub versetzt. Dann rührte man weitere 1 $\frac{1}{2}$  Std. bei Siedetemp., kühlte ab, filtrierte vom Zn ab, dampfte im Vakuum ein und filtrierte den Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lösung durch neutrales Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Akt. III). Die anschließende Chromatographie in Essigester-Chloroform-(1:1)-Lösung lieferte 220 mg **26**, Smp. 196–197°, nach zwei Kristallisationen.  $[\alpha]_D^{20} = +166^\circ$  (0,52). IR.: 3580, 1740, 1708, 2670, 1618, 1240. UV.: 242 (14600). NMR.: 1,40/s CH<sub>3</sub>-19, 2,10 + 2,13/2s 11- + 18-OCOCH<sub>3</sub>, 1,20/s CH<sub>3</sub>-21, 3,80 + 4,30/2d/J = 11 CH<sub>2</sub>-18, 5,30/d/J<sub>11,12 $\alpha$</sub>  = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>11,12 $\beta$</sub>  = 5) CH-11, 5,90/s CH-4. MS.: M<sup>+</sup> = 446.

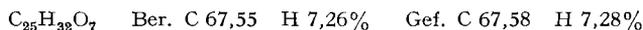


b) 215 mg amorphes Epoxid **30** wurden wie **25** → **26** umgesetzt. Dabei resultierten 130 mg Kristalle, Smp. 196–197° nach zwei Kristallisationen. Identifikation mit **26** durch Misch-Smp., IR.- und UV.-Spektrum sowie Dünnschichtchromatogramm.

Überführung des Gemisches der Epoxide **20** + **21** in **26**. 4,7 g des bei der Epoxydation von **19** anfallenden (2:1)-Gemisches (NMR.-Analyse) der Epoxide **20** und **21** wurden wie **20** → **22** acetyliert und chromatographiert. Dabei resultierten neben 2,6 g Eduktgemisch **20** + **21** 1,475 g Gemisch der Monoacetate **22** + **27**, die wie **22** → **23** zu einem Gemisch der Diketone **23** + **28** oxydiert wurden. Dabei erhielt man 1,2 g Rohprodukt, das in 20 ml Pyridin mit 1,2 g OsO<sub>4</sub> wie **23** → **24** → **25** umgesetzt wurde. Dabei ergaben sich nach Filtration in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lösung durch neutrales Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Akt. III) 1,065 g **25** + **30**, die mit 3 g NaJ in 100 ml Eisessig unter Rühren 30 Min. gekocht wurden. Dann dampfte man im Vakuum ein, verdünnte mit Essigester und wusch nacheinander mit wässrigen Lösungen von Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, NaCl, NaHCO<sub>3</sub> und nochmals NaCl. Das Rohprodukt ergab nach Chromatographie 805 mg Kristalle; nach zweimaligem Umkristallisieren Smp. 196°. Identifikation mit **26** durch Misch-Smp., IR.-Spektren und Dünnschichtchromatogramm.

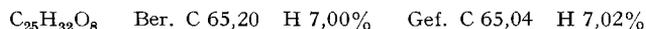
3 $\beta$ -Methoxy-3 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -oxido-11 $\alpha$ ,18-diacetoxy-20-oxo-5 $\beta$ -pregnan (**32**) [1]. 20 mg **26** wurden wie **9** → **10** hydriert, aufgearbeitet und anschliessend wie **10** → **11** ins 3 $\beta$ -Methoxyderivat **32** [1] umgewandelt. Chromatographie des Rohprodukts (19 mg) in Essigester lieferte 12 mg Kristalle vom Smp. 157° (zweimal umkristallisiert). Identifikation mit **32** [1] durch Misch-Smp., IR.- und NMR.-Spektrum und Drehung.

3,20-Dioxo-9 $\alpha$ -hydroxy-11 $\alpha$ ,18-diacetoxy- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien (**33**). – a) 470 mg **26** wurden mit 260 mg Dichlor-dicyan-*p*-benzochinon in 50 ml 0,45N HCl-haltigem Dioxan während 1 Std. wie **6** → **7** dehydriert. Aus dem Rochprodukt erhielt man durch Chromatographie 360 mg **33**; nach zwei Kristallisationen Smp. 202°.  $[\alpha]_D^{20} = +129^\circ$  (0,29). IR.: 3570, 1740, 1710, 1665, 1635, 1599, 1245. UV.: 285 (24500). NMR.: 1,31/s CH<sub>3</sub>-19, 2,10 + 2,15/2s 11- + 18-OCOCH<sub>3</sub>, 2,25/s CH<sub>3</sub>-21, 3,85 + 4,31/2d/J = 12 CH<sub>2</sub>-18, 5,30/d/J<sub>11,12 $\alpha$</sub>  = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>11,12 $\beta$</sub>  = 5) CH-11, 5,80–6,45/m CH-4 + CH-6 + CH-7. MS.: M<sup>+</sup> = 444.



b) 8 mg **35** wurden in 2 ml einer 0,01N methanolischen KOH-Lösung 20 Min. bei Zimmer-temp. belassen. Dann arbeitete man wie üblich auf und chromatographierte in Essigester. Dabei eluierte man 5 mg Kristalle, Smp. 197–198° nach einer Kristallisation. Identifikation mit **33** nach Misch-Smp., IR.- und UV.-Spektrum sowie Dünnschichtchromatogramm.

3,20-Dioxo-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -oxido-9 $\alpha$ -hydroxy-11 $\alpha$ ,18-diacetoxy- $\Delta^4$ -pregnen (**34**). 185 mg **33** wurden wie **7** → **8** epoxydiert, aufgearbeitet und chromatographiert. Dabei erhielt man 105 mg **34**. Smp. 209–210° nach zweimaligem Umlösen.  $[\alpha]_D^{20} = +177^\circ$  (0,30). IR.: 3440, 1740, 1710, 1680, 1625, 1245. Die tiefe Lage der Hydroxylbande ist auf intramolekulare Wasserstoffbrückenbildung zwischen der 9 $\alpha$ -Hydroxylgruppe und dem 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Oxidosauerstoff zurückzuführen, da Frequenz und relative Intensität in 0,2- und 0,012-proz. CCl<sub>4</sub>-Lösungen unverändert bleiben. UV.: 236 (15200). NMR.: 1,30/s CH<sub>3</sub>-19, 2,08 + 2,10/2s 11- + 18-OCOCH<sub>3</sub>, 2,25/s CH<sub>3</sub>-21, 3,30–4,35/m CH-6 + CH-7 + CH<sub>2</sub>-18, 5,12/d/J<sub>11,12 $\alpha$</sub>  = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>11,12 $\beta$</sub>  = 5) CH-11, 6,37/s CH-4. MS.: M<sup>+</sup> = 460.



Spätere Fraktionen des Chromatogrammes lieferten noch 56 mg Edukt **33**.

3,20-Dioxo-7 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -dihydroxy-11 $\alpha$ ,18-diacetoxy- $\Delta^4$ -pregnen (**35**). 56 mg **34** wurden mit 28 mg 5-proz. Pd/BaSO<sub>4</sub> in 6 ml Dioxan-Cyclohexen-(50:1)-Gemisch unter heftigem Rühren 20 Min. gekocht. Nach Abfiltrieren vom Katalysator dampfte man im Vakuum ein und chromatographierte an Kieselgel (reinst 0,05–0,2 mm *Merck*). Dabei wurden 45 mg Kristalle erhalten, Smp. 265–267° nach zwei Kristallisationen.  $[\alpha]_D = +91^\circ$  (0,22). IR.: 3580, 3440, 1740, 1710, 1670, 1620, 1240. UV.: 241 (13800). NMR.: 1,35/s CH<sub>3</sub>-19, 2,05+2,08/2s 11-+18-OCOCH<sub>3</sub>, 2,21/s CH<sub>3</sub>-21, 3,80+4,22/2d/J = 11 CH<sub>2</sub>-18, 4,07/b CH-7, 5,18/d/J<sub>11,12 $\alpha$</sub>  = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>11,12 $\beta$</sub>  = 5) CH-11, 5,91/s CH-4. MS.: M<sup>+</sup> = 462.

C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub> Ber. C 64,92 H 7,41% Gef. C 64,85 H 7,43%

3 $\beta$ -Methoxy-3 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -oxido-7 $\alpha$ -hydroxy-11 $\alpha$ ,18-diacetoxy-20-oxo-5 $\beta$ -pregnan (**37**). 45 mg **35** (chromatographisch gereinigt, jedoch nicht umkristallisiert) wurden wie **9** → **10** erschöpfend hydriert (→ **36**) und anschliessend wie **10** → **11** in **37**<sup>14</sup>) umgewandelt.

Chromatographie des erhaltenen Rohproduktes lieferte 27 mg **37**, Smp. 167–168° nach zwei Kristallisationen.  $[\alpha]_D = +78^\circ$  (0,30). IR.: 3500, 2830, 1735 (breit), 1255. NMR.: 0,97/s CH<sub>3</sub>-19, 2,07+2,17/2s 11-+18-OCOCH<sub>3</sub>, 2,25/s CH<sub>3</sub>-21, 3,41/s 3-OCH<sub>3</sub>, 3,75/m CH-7, 3,78+4,20/2d/J = 12 CH<sub>2</sub>-18, 4,95/b CH-11. MS.: M<sup>+</sup> = 478.

C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>O<sub>8</sub> Ber. C 65,25 H 8,00% Gef. C 65,00 H 8,05%

(20R)-3 $\beta$ -Methoxy-3 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -oxido-7 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,18,20-tetrahydroxy-4 $\beta$ -pregnan (**39**). - a) 20 mg **37** wurden in 10 ml abs. Äther mit 100 mg LiAlH<sub>4</sub> während 2 Std. bei Siedetemp. reduziert. Dann kühlte man ab, zersetzte den Hydridüberschuss mit gesättigter wässriger (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung, fügte etwas Celite zu, rührte 30 Min. bei Zimmertemp., filtrierte vom Al(OH)<sub>3</sub>-Celite-Gemisch ab und dampfte im Vakuum ein: 10 mg, die nach zwei Kristallisationen aus Methylenchlorid-Methanol ab 250° unter Zersetzung schmolzen.  $[\alpha]_D = +10^\circ$  (0,25 in Äthanol). IR.: 3400 (breit) in Nujol. MS.: M<sup>+</sup> = 396.

C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub> Ber. C 66,64 H 9,15% Gef. C 65,96 H 9,06%

b) 30 mg **11** wurden wie **37** → **39** reduziert, aufgearbeitet und umkristallisiert. Dabei wurden 25 mg Kristalle erhalten, Smp. ab 250° (Zers.). Identifikation mit **39** durch IR.- und Massenspektrum sowie Dünnschichtchromatogramme in den Systemen Essigester, Essigester-Methanol (4:1) sowie Essigester-Chloroform-Methanol-(5:5:2).

3 $\beta$ -Methoxy-3 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -oxido-11 $\alpha$ ,18-diacetoxy-20-oxo- $\Delta^7$ -5 $\beta$ -pregnen (**38**). 22 mg **37** wurden in 0,4 ml Pyridin mit 0,1 ml POCl<sub>3</sub> über Nacht bei Zimmertemp. belassen. Aufarbeitung und Chromatographie ergaben 11 mg **38**. Nach zwei Kristallisationen aus Äther-Hexan Smp. 179–181°.  $[\alpha]_D = +15^\circ$  (0,25). IR.: 2840, 1740, 1710, 1245. NMR.: 0,38/s CH<sub>3</sub>-19, 2,03+2,11/2s 11-+18-OCOCH<sub>3</sub>, 2,21/s CH<sub>3</sub>-21, 3,32/s 3-OCH<sub>3</sub>, 3,62+3,92/2d/J = 12 CH<sub>2</sub>-18, 4,88/d/J<sub>11,12 $\alpha$</sub>  = 11 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>11,12 $\beta$</sub>  = 5) CH-11, 5,27/d/J = 5 (zusätzliche Feinstruktur durch J = 3) CH-7. MS.: M<sup>+</sup> = 460.

C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>O<sub>7</sub> Ber. C 67,80 H 7,88% Gef. C 67,59 H 7,96%

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH Zürich (Leitung: W. Manser) ausgeführt. Für die Aufnahme einiger NMR.-Spektren danken wir Herrn Professor Dr. J. F. M. Oth. Die massenspektrometrischen Analysen verdanken wir Herrn PD Dr. J. Seibl.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 240. Mitt.: W. Graf, H. Berner, L. Berner-Fenz, E. Gössinger, R. Imhof & H. Wehrli, *Helv. 53*, 2267 (1970).  
 [2] T. Tokuyama, J. Daly & B. Witkop, *J. Amer. chem. Soc. 91*, 3931 (1969).  
 [3] L. Berner-Fenz, H. Berner, W. Graf & H. Wehrli, *Helv. 53*, 2258 (1970).  
 [4] Ch. Meystre, K. Heuster, J. Kalvoda, P. Wieland, G. Anner & A. Wettstein, *Helv. 45*, 1317 (1962).
- <sup>14</sup>) **37** erwies sich gegenüber Säuren als äusserst labil. So genügten Spuren von Säuren in Äthanol-lösung bei Zimmertemp., um **37** innerhalb von Minuten zum entsprechenden 3 $\beta$ -Äthoxy-derivat umzuacetalisieren. Eine partielle Umacetalisierung von **37** wurde z. B. schon beobachtet beim blossen Umpipettieren von **37** in mit Äthanol stabilisiertem Chloroform, das mit Spuren von HCl verunreinigt war.

- [5] P. A. Diassi, S. D. Levine & R. M. Palmere, *J. med. Chemistry* **10**, 551 (1967).  
 [6] A. L. Nussbaum, G. Brabazon, T. L. Popper & E. P. Oliveto, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 2722 (1958).  
 [7] J. A. Saboz, T. Iizuka, H. Wehrli, K. Schaffner & O. Jeger, *Helv.* **51**, 1362 (1968).  
 [8] H. B. Henbest & R. A. L. Wilson, *J. chem. Soc.* **1957**, 1958.  
 [9] E. A. Braude & R. P. Linstead, *J. chem. Soc.* **1954**, 3544; E. A. Braude, R. P. Linstead & P. W. D. Mitchell, *ibid.* **1954**, 3578; E. A. Braude, R. P. Linstead, P. W. D. Mitchell & K. R. H. Wooldridge, *ibid.* **1954**, 3595.  
 [10] C. Djerassi, W. Klyne, T. Norin, G. Ohloff & E. Klein, *Tetrahedron* **21**, 163 (1965).  
 [11] R. Binder & H. Wehrli, *Helv.* **51**, 1989 (1968).

## 299. Steroide und Sexualhormone

242. Mitteilung [1]

### Herstellung von 14 $\beta$ -Hydroxy-20-keto- $\Delta^{16}$ -Steroiden: Ein neuer ergiebiger Zugang zu 3-O-Methyl-17 $\alpha$ , 20 $\xi$ -tetrahydrobatrachotoxinin A

von Frl. E. Gössinger, W. Graf, R. Imhof und H. Wehrli

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Zürich

(9. VII. 71)

*Summary.* A novel method for the reductive epoxide opening in a 14 $\beta$ ,15 $\beta$ -epoxy-20-oxo- $\Delta^{16}$ -pregnene **4** affords an almost quantitative yield of the 14 $\beta$ -hydroxy-20-oxo- $\Delta^{16}$ -pregnene **5**. This leads to a considerable improvement of the formerly published synthesis of 3-O-methyl 17 $\alpha$ ,20 $\xi$ -tetrahydrobatrachotoxinin A (**2**) [3].

Ausgehend vom Lacton **1** [2] beschrieben wir in einer vorangehenden Mitteilung [3] den partialsynthetischen Aufbau des 3-O-Methyl-17 $\alpha$ ,20 $\xi$ -Tetrahydroderivatives **2** von Batrachotoxinin A (**3**)<sup>1)</sup>. Dabei wurde primär die Lactongruppierung von **1** durch eine Folge von Reduktions-, Acetylierungs- und Oxydationsschritten in ein 18-Acetoxy-20-keto-System umgewandelt. Nach dem darauf erfolgten Aufbau der 3 $\beta$ -Methoxy-3 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -oxido-11 $\alpha$ -acetoxy-5 $\beta$ -pregnan-Teilstruktur wurde mittels zweimaliger Bromierungs- und Dehydrobromierungssequenz sowie einer Persäureoxydation die 14 $\beta$ ,15 $\beta$ -Oxidoverbindung **4** bereitet. Im Anschluss an die Epoxydierung wurde **4** durch präparativ nicht völlig befriedigende katalytische Hydrierung zum 17 $\alpha$ -20-Keton **7** reduziert. Die Verbindung **7** wurde über die Stufen **7**  $\xrightarrow{a}$  **8**  $\xrightarrow{b}$  **9**  $\xrightarrow{c}$  **10**  $\xrightarrow{d}$  **11**  $\xrightarrow{e}$  **17**  $\xrightarrow{f}$  **18**  $\xrightarrow{g}$  **19**<sup>2)</sup> (s. Formelschema) zum N-Chloracetat **19** umgewandelt, das sich durch Basenbehandlung zum Lactam **20** cyclisieren liess, welches mit LiAlH<sub>4</sub> zum gewünschten Amin **2** reduziert wurde.

Im Rahmen der vorliegenden Mitteilung berichten wir über eine Umgestaltung des Reduktionsschrittes **4**  $\rightarrow$  **7**, welche einerseits die Ausbeute verbesserte und ander-

<sup>1)</sup> Vgl. [4] und die dort zitierten weiteren Arbeiten von *Witkop et al.*

<sup>2)</sup> Diese Umsetzungen wurden unter den folgenden Bedingungen durchgeführt: a: NaBH<sub>4</sub> in Methanol-Wasser; b: Acetanhydrid in Pyridin; c: NaHCO<sub>3</sub> in Methanol-Wasser; d: CrO<sub>3</sub> in 8N wässrigem H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Aceton; e: CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> in Benzol; f: NaBH<sub>4</sub> in Methanol-Wasser; g: ClCH<sub>2</sub>COCl in CHCl<sub>3</sub>-wässrigem KOH.