

- [5] a) *M. B. Hocking*, Can. J. Chemistry 49, 3889 (1971); b) Can. J. Chemistry 50, 1224 (1972).
[6] a) *M. Conrad, M. Guthzeit*, Liebigs Ann. Chem. 222, 359 (1893); b) *F. Weidel*, Monatsh. 11, 513 (1890); c) *S. Ruhemann*, J. chem. Soc. (Transactions) 63, 874 (1893); d) *R. Smoluchowski*, Monatsh. 15, 56 (1894); e) *F. Feist, G. Pomme*, Liebigs Ann. Chem. 370, 41, 61 (1909); f) *F. B. Thole, J. F. Thorpe*, J. chem. Soc. 99, 2208 (1911); g) *F. R. Goss, C. K. Ingold, J. F. Thorpe*, J. chem. Soc. 123, 327 (1923); h) *R. P. Linstead, A. F. Mullidge*, J. chem. Soc. 1936, 478; i) *W. Borsche, J. Niemann*, Ber. deutsch. chem. Ges. 69, 1993, (1936); k) *J. S. Fitzgerald, G. A. R. Kon, J. chem. Soc. 1937, 725*; l) *W. S. Croxall, M. F. Fegley*, J. Am. chem. Soc. 72, 970 (1950).

99. Photochemische Reaktionen

76. Mitteilung [1]

UV.-Bestrahlung von 11-Oxo-Steroiden V

Die Photoisomerisierung von 3,20-Diäthylendioxy-5 α ,14 β ,17 α -pregnan

von Peter Gull, Yoshihisa Saito¹⁾, Hansuli Wehrli und Oskar Jeger

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, 8006 Zürich

(6. II. 74)

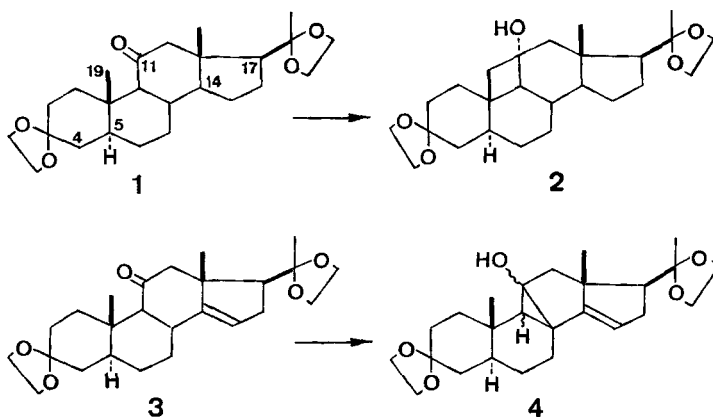
Summary. The UV.-isomerisation of 11-oxo-14 β ,17 α -pregnane **9** to the 11,19-cyclo-derivative **11** is described. In addition the Pb(OAc)₄-fragmentation of photoproduct **11** was investigated. **11** yielded besides the expected 11-oxo-19-hydroxy-pregnane **18** the novel 9,11-seco-11,19-cyclo-steroid **19**. The structure of **19** was established by chemical transformations and subsequently confirmed by X-ray analysis [2].

In einer Reihe von Arbeiten [3–7] beschrieben wir die UV.-Bestrahlung von 5 α -, 5 β - sowie Δ^5 -11-Oxo-Derivaten der Pregnan- bzw. Lanostanreihe, bei denen stets unter selektivem Angriff an der angulären C(19)-Methylgruppe in wechselnden Ausbeuten die entsprechenden 11,19-Cyclo-Produkte (vgl. z.B. **1** \rightarrow **2**; *Schema 1*) ausgebildet wurden. Die im Verlaufe dieser Untersuchungen beobachtete Abhängigkeit der Cyclisierungsgeschwindigkeit von der Konstitution und Konfiguration der Ausgangsketone an C(5) konnte – insbesondere unter Einbezug von 4,4-dimethylierten Pregnanen [5] – aufgrund von 1,3-diaxialen Wechselwirkungen auf die anzugreifende anguläre C(19)-Methylgruppe, hinlänglich erklärt werden. Dagegen liess sich der verlangsamende Effekt, den die 14 α -Methylgruppe der 11-Oxo-lanostane auf die Photocyclisierung ausübt, der sich in niedrigen chemischen Produktausbeuten wieder spiegelt, bisher nicht deuten [6] [7]. Wir haben deshalb mit der Überprüfung des Einflusses von Konstitution und Konfiguration von C(14) auf den Verlauf der UV.-Bestrahlung der 11-Oxo-Steroide der Pregnan-Reihe begonnen und bisher die neuartige Photoisomerisierung des Δ^{14} -ungesättigten 11-Ketons **3** zum Cyclopropanol **4** beschrieben [8]. In der vorliegenden Mitteilung berichten wir zunächst über die UV.-Bestrahlung eines 11-Oxo-Derivates der 5 α , 14 β , 17 α -Reihe (vgl. **9** \rightarrow **11**; *Schema 2*) und anschliessend über einen überraschenden Verlauf der Pb(OAc)₄-Fragmentierung des neuen Photoproduktes **11**.

¹⁾ Derzeitige Adresse: c/o Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. Research Laboratories, 1, Kashimacho, Higashiyodogawa-ku, Osaka/Japan.

Als Ausgangsmaterial für die Darstellung der 11-Oxo-14 β ,17 α -pregnan-Verbindung **9** diente das Dienon **5** [8], das vorerst nach einer von *Plattner et al.* [9] in der 11-Desoxyreihe erarbeiteten Vorschrift durch katalytische Hydrierung in das 14 β ,17 α -Tetrahydro-Derivat **6** umgewandelt wurde²⁾. Die 17 α -Konfiguration von **6** lässt sich aus dem negativen *Cotton*-Effekt im CD. (Circulardichrogramm) (290 nm; $\Delta\epsilon = -1,13$) direkt ableiten³⁾4). Dagegen wurde die 14 β -Konfiguration des Tetrahydro-Derivates **6** vorerst nur in Analogie zu den Ergebnissen in der 11-Desoxyreihe [9] postuliert; sie ergab sich später zwingend aus chemischen Umsetzungen mit Folgeprodukten von **6**⁵⁾ sowie auch aus der Röntgenstrukturanalyse von **19** [2].

Schema 1



Um eine unerwünschte Inversion an C(17) bei der Hydrolyse der Estergruppen von **6** auszuschliessen, wurde **6** mit LiAlH_4 zum C(20)-Epimerengemisch der entsprechenden Triole (vgl. **7**) reduziert, das dann zum einheitlichen Triketon **8** oxydiert wurde. Das CH(17)-Multiplett im NMR.-Spektrum von **8** bei 2,80 ppm spricht für die 17 α -Konfiguration von **8**⁴⁾. Unter basischen Reaktionsbedingungen liess sich **8** zu einer binären Gleichgewichtsmischung mit dem an C(17) epimeren Triketon mit β -ständiger Seitenkette äquilibrieren. In beiden Komponenten dieses nicht aufgetrennten Gemisches geben die angulären C(19)-Methylgruppen Anlass zu sich überlagernden Singulettten bei 1,22 ppm. Dagegen erscheint das C(18)-Methylsingulett von **8** im Spektrum der reinen Probe, wie auch in demjenigen des Äquilibrierungs-

2) Die IR-, NMR.- und MS.-Daten der neuen Verbindungen stimmen mit den vorgenommenen Strukturzuordnungen überein und werden in der Regel nur im exp. Teil der vorliegenden Arbeit angeführt.

3) Herrn Prof. Dr. G. *Snatzke*, Ruhr-Universität Bochum, danken wir für die Vermessung und Interpretation der Circulardichrogramme.

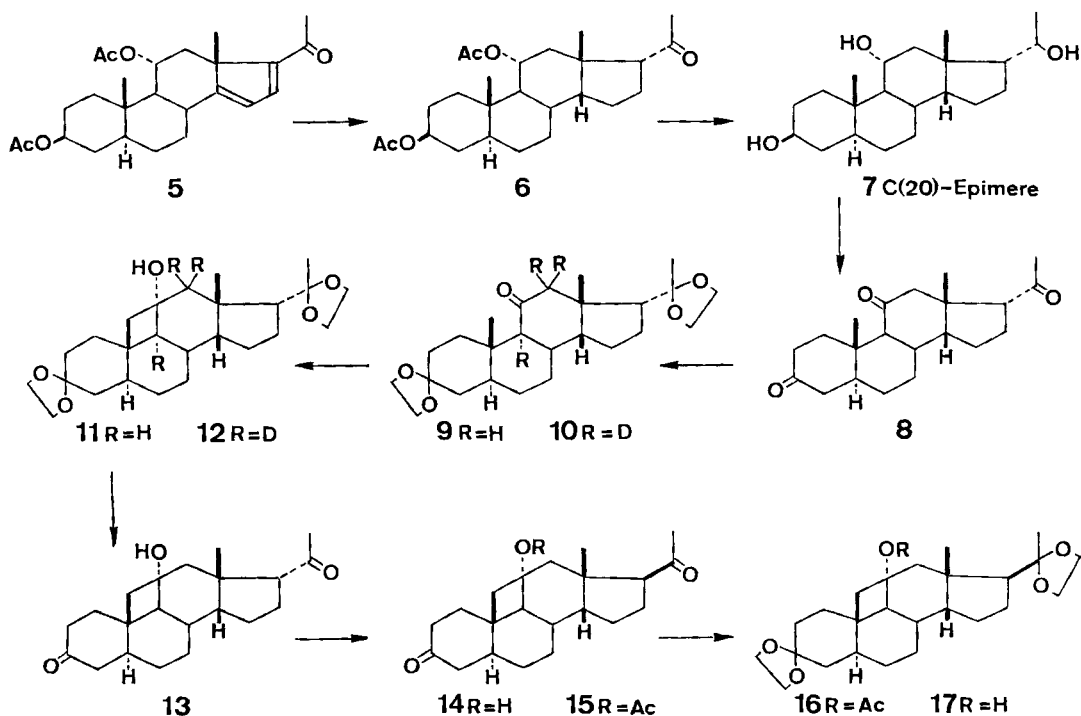
4) Einen zusätzlichen Hinweis auf die 17 α -Konfiguration von **6** lieferte auch das NMR.-Spektrum, in welchem CH(17) Anlass zu einem Multiplett bei 2,75 ppm gibt. In den Spektren der zu **6** an C(17) epimeren 20-Oxo-17 β -pregnane erscheint das CH(17)-Signal in der Regel bei höherem Feld und kann damit wegen Überlagerungen mit andern Signalen schwer lokalisiert werden.

5) Vgl. dazu die basenkatalysierte C(17)-Äquilibrierung von **8**.

gemisches bei 1,26 ppm. Zusätzlich kann man im Spektrum des Gemisches das C(18)-Methylsignal der an C(17) zu **8** epimeren 17 β -Verbindung bei 1,00 ppm lokalisieren⁶⁾. Da das C(18)-Methylsignal von 3,11,20-Trioxo-5 α ,14 α ,17 β -pregnan [10] Anlass zu einem Singulett bei 0,61 ppm gibt [3], das im NMR.-Spektrum des C(17)-Äquilibriumsgemisches von **8** nicht nachgewiesen werden kann, ist damit bewiesen, dass sich **8** vom obigen Triketon konfigurativ nicht nur an C(17), sondern auch an C(14) unterscheidet und somit 14 β -Konfiguration aufweist.

Durch Ketalisierung von **8** gelangte man schliesslich zum 11-Keton **9**, dem Ausgangsmaterial für die nachfolgend beschriebene Photoisomerisierung; der schwach negative Cotton-Effekt im CD. (301 nm; $\Delta\epsilon = -0,36$) von **9** ist mit der belegten 14 β -Konfiguration gut zu vereinbaren⁸⁾.

Schema 2



Bei der UV.-Bestrahlung von **9** mit einem Hg-Hochdruckbrenner in schwach basischem Äthanol (NaHCO₃) wurde praktisch quantitativ ein einziges Photoprodukt erhalten, dem aufgrund der nachfolgend zu besprechenden Umsetzungen (Schema 2 und 3) die 11,19-Cyclo-Struktur **11** zugeordnet werden konnte. Im IR.-Spektrum von **11** ist die im Ausgangsmaterial **9** bei 1706 cm⁻¹ auftretende Carbonylbande nicht mehr vorhanden, dafür erscheint bei 3460 cm⁻¹ eine Hydroxyllbande, deren tiefe

⁶⁾ Integrationsmässig entsprechen die Signale bei 1,00 und 1,26 ppm insgesamt einer Methylgruppe.

Lage auf eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbildung zurückzuführen ist⁷⁾. Das NMR.-Spektrum von **11** beweist die tertiäre Natur dieser Hydroxylgruppe, indem im Bereiche von 3–4 ppm das für ein >CH-O-System typische Signal fehlt. Da ferner das Photoprodukt, gemäss Massenspektrum, mit dem Edukt **9** isomer ist, muss bei der Photoreaktion **9** → **11** ein zusätzlicher Ring ausgebildet worden sein. Aus dem NMR.-Spektrum von **11** geht weiter hervor, dass dieser Ring unter Angriff der photochemisch angeregten Carbonyls auf eine der beiden angulären Methylgruppen, d.h. unter Ausbildung der bereits erwähnten 11,19- (vgl. **11**) bzw. der alternativen 11,18-Cyclo-Struktur entstanden sein muss. Aus der chemischen Verschiebung der im Photoprodukt verbleibenden angulären Methylgruppe (1,20 ppm) konnte jedoch nicht abgeleitet werden, welche der beiden Strukturvarianten vorliegt. Als erster Hinweis zugunsten der 11,19-Cyclo-Variante (vgl. **11**) konnte die bereits erwähnte intramolekulare Wasserstoffbrücke⁷⁾ gewertet werden, die sich anhand von Modellbetrachtungen nur bei 11 α -Hydroxy-11,19-cyclo-Struktur zwischen der 11-Hydroxylgruppe und einem der beiden Ketalsauerstoffatome an C(20) bilden kann. Weitere, weitaus konkretere spektroskopische Hinweise auf die 11,19-Cyclo-Struktur von **11** liessen sich aus der nachfolgend zu besprechenden Reaktionssequenz ableiten, in deren Verlauf das Photoprodukt **11** in sein an C(17) epimeres Derivat **17** umgewandelt wurde (*Schema 2*). Dazu wurde **11** durch milde Säurebehandlung in das Diketon **13** übergeführt, das sich basisch unter Inversion an C(17) in **14** epimerisieren liess. Die grossen Abweichungen in den chemischen Verschiebungen der angulären Methylsignale von **13** (1,33 ppm) und **14** (0,89 ppm) können nur bei einer räumlichen Nachbarschaft der Methylgruppe zur sich epimerisierenden Seitenkette plausibel erklärt werden. Dieses Kriterium wird von den 11,19-Cyclo-Strukturen **13** und **14** ohne weiteres erfüllt. Dagegen dürften sich die chemischen Verschiebungen der C(19)-Methylgruppen in den alternativen 11,18-Cyclo-Strukturen bei Inversion der entfernten Seitenkette kaum wesentlich ändern. **14** wurde schliesslich über das Acetat **15** und das Diketal **16** in den zum Photoprodukt **11** an C(17) epimeren 11 α -Alkohol **17** umgewandelt. Dieser Alkohol gibt im IR.-Spektrum erwartungsgemäss Anlass zu einer Hydroxylbande bei 3600 cm⁻¹ (vgl. **11**: 3460 cm⁻¹), was auf eine Hydroxylgruppe ohne intramolekulare Wasserstoffbrücke hinweist. Damit ist auch das Vorliegen einer intramolekularen Wasserstoffbrücke zwischen dem 11-Hydroxyl und einem der Sauerstoffatome der C(20)-Ketalfunktion von **11** experimentell indirekt nachgewiesen worden.

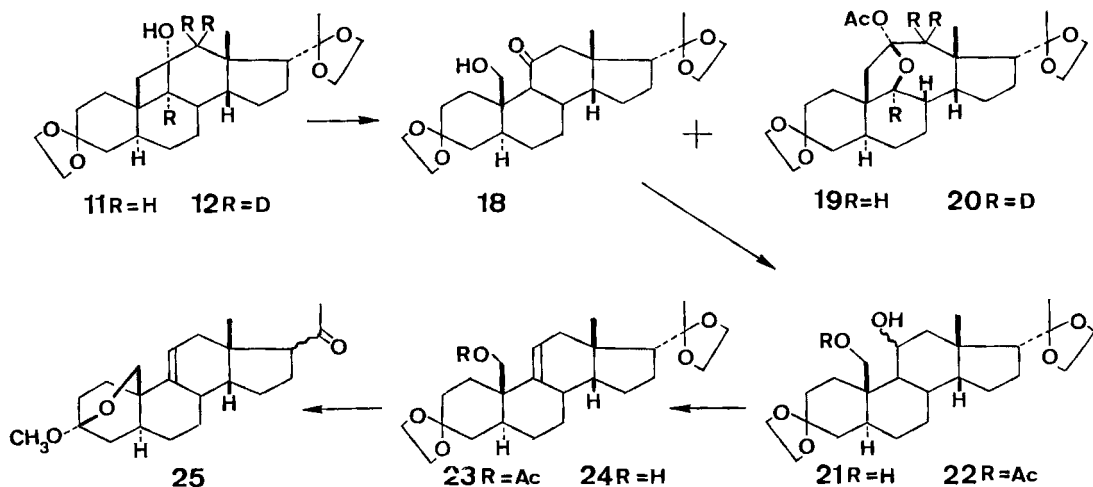
Obwohl diese Argumente die Struktur von **11** hinlänglich belegen, wurde das Photoprodukt **11** in Analogie zu den 11 α -Hydroxy-11,19-cyclo-Derivaten der 14 α -Reihe (vgl. [3–6]) einer Pb(OAc)₄-Fragmentierung unterworfen (*Schema 3*). In Abweichung zu den Ergebnissen der 14 α -Reihe, entstehen dabei als Hauptprodukt (62%) die Verbindung **19** und nur als Nebenprodukt, in ca. 20proz. Ausbeute, das erwartete 11-Oxo-19-hydroxy-pregnan **18**.

Zum Beweis der Struktur von **18** und somit des Photoproduktes **11** wurde **18** mit LiAlH₄ reduziert (→ **21**). Bei der Acetylierung von **21** entstand ein Gemisch, aus dem u. a. die 11 ξ -Hydroxy-19-acetoxy-Verbindung **22** isoliert wurde. **22** liess sich

⁷⁾ IR.-spektroskopisch bewiesen, indem Frequenz und relative Intensität in 5, 0,5 und 0,016proz. Lösungen in CCl₄ unverändert bleiben.

mit SOCl_2 zum ungesättigten $\Delta^9(11)$ -Derivat **23** dehydratisieren, das alkalisch zum 19-Alkohol **24** hydrolysiert wurde. Anschliessend behandelte man **24** zur Spaltung der Ketalgruppe 30 Std. mit Oxalsäure und nach Aufarbeitung 1 Std. mit 0,1N HCl in Methanol. Dabei resultierte das 3 α -Methoxy-3 β ,19-oxido-20-oxo- $\Delta^9(11)$ -5 α ,14 β ,17 ξ -pregnen (**25**)⁸⁾, dessen Struktur aus dem NMR.-Spektrum hervorging. So beobachtet man die Singulette der Methylgruppen C(18) und C(21) [1,08 und 2,10 ppm] sowie dasjenige der 3-Methoxygruppe [3,20 ppm]. Weiterhin sind bei 3,34 und 4,22 ppm⁹⁾ die beiden Dublette von $\text{CH}_2(19)$ ersichtlich, deren Spin-Spin-Wechselwirkung mittels Einstrahlungsexperiment überprüft wurde. Die Überführung des Photoproduktes **11** in **25** beweist dessen 11 α -Hydroxy-11,19-cyclo-Struktur eindeutig. Insbesondere gestattete diese Reaktionsfolge einen einwandfreien Ausschluss der wenig wahrscheinlichen 11,18-Cyclo-Struktur für das Produkt der UV.-Bestrahlung von **9**¹⁰⁾.

Schema 3



Es verblieb somit noch das Problem der Struktur des Hauptproduktes **19** der $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ -Fragmentierung von **11** (Schema 3). Aus dem IR.-Spektrum von **19** sind die Absorptionsbanden einer Acetatgruppe bei 1735 und 1242 cm^{-1} (CCl_4) ersichtlich. Die tertiäre Natur dieses Acetats geht aus dem NMR.-Spektrum hervor, in welchem das für eine $>\text{CH}-\text{OAc}$ -Gruppe typische Signal zwischen 4 und 5 ppm fehlt. Da-

⁸⁾ Auf die Bestimmung der für den Strukturbeweis bedeutungslosen C(17)-Konfiguration von **25** wurde verzichtet. An sich ist für **25** sowohl 17 α - wie auch 17 β -Konfiguration denkbar, weil unter den Bedingungen der Umsetzung **24** \rightarrow **25** eine Isomerisierung der Seitenkette nicht auszuschliessen ist.

⁹⁾ Das Dublett bei 4,22 ppm weist eine zusätzliche Feinstruktur durch «long-range»-Kopplung mit CH(1) bzw. CH(5) auf [$J_{1,19}$ bzw. $5,19 = 3,5$].

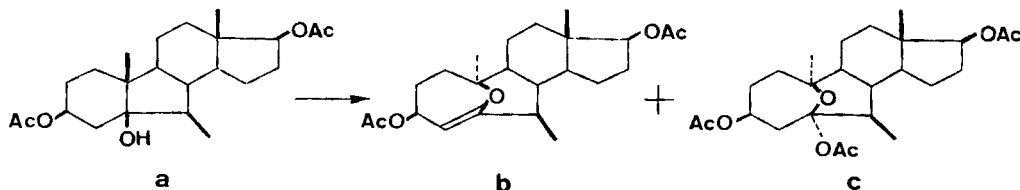
¹⁰⁾ Eine 11,18-Cyclo-Struktur des Eduktes der vorangehend beschriebenen Reaktionsfolge vgl. **11** \rightarrow **18** \rightleftharpoons **25** würde unter Annahme einer zusätzlichen Seitenkettenisomerisierung ein dem 3,9-Oxidoderivat **25** entsprechendes 3-Oxo-18,20-oxido-20 ξ -methoxy- $\Delta^9(11)$ -5 α ,14 β -pregnen liefern, das jedoch aufgrund der im NMR.-Spektrum von **25** eindeutig nachgewiesenen Methylketongruppierung [δ u. a. = 2,10, s, $\text{CH}_3(21)$] auszuschliessen ist.

gegen erscheint nebst den Signalen der Methylgruppen C(18) und C(21) sowie denjenigen der Ketalgruppierungen bei 3,54 ppm ein Dublett mit einer Kopplungskonstante von 11 Hz, das bezüglich chemischer Verschiebung dem Wasserstoff eines $>CH-O$ -Systems entspricht. Aufgrund der Aufspaltung zu einem Dublett ($J = 11$ Hz) dürfte das obige System zu einer Methingruppe benachbart sein. Unter Vorwegnahme der Resultate von anschliessenden Versuchen mit an C(9) und C(12) trideutierten Derivaten (vgl. **9** \rightarrow **10** \rightarrow **12** \rightarrow **20**) lassen sich im NMR.-Spektrum von **19** auch die A-Teile der beiden AB-Signalsysteme $CH_2(12)$ und $CH_2(19)$ zuordnen [2,82, *d*, $J_{12,12} = 16$, CH(12); 2,63, *d*, $J_{19,19} = 14$, CH(19)]¹¹⁾. Basierend auf diesen Daten sowie einer massenspektroskopisch ermittelten Bruttoformel $C_{27}H_{40}O_7$, war es schliesslich möglich, für das Hauptprodukt der Fragmentierung von **11** die 9 β ,11 β -Oxido-11 α -acetoxy-9,11-seco-11,19-cyclo-Struktur **19** vorzuschlagen¹²⁾. Dabei leiteten wir die β -Konfiguration der 9,11-Oxidofunktion lediglich aus Modellbetrachtungen ab, die gezeigt haben, dass eine entsprechende Verbindung mit α -ständiger Sauerstoffbrücke ohne Veränderungen an weiteren, nicht unmittelbar an der Fragmentierung beteiligten Zentren, nicht zu realisieren ist. Der obige Strukturvorschlag konnte in der Folge zusätzlich gestützt werden durch die NMR.-Daten der aus **9** mittels NaOD/D₂O-Behandlung (\rightarrow **10**), UV.-Bestrahlung (\rightarrow **12**) und Fragmentierung bereiteten d₃-Verbindung **20**. Das NMR.-Spektrum von **20** unterscheidet sich im 2 bis 4 ppm-Bereich von demjenigen der undeutierten Verbindung **19** durch das Fehlen der Dublette bei 3,54 und 2,82 ppm, die in **19** CH(9) und CH(12) zugeordnet worden sind. Da sich jedoch zumindest im Modell von **19** (z.B. zwischen der 11 α -Acetoxygruppe und der 20-Ketalfunktion) ausserordentlich starke sterische Wechselwirkung geltend machen und überdies LiAlH₄-Reduktionen von **19** nicht zum erwarteten 9,11-Diol, sondern lediglich zum Halbacetal **28** (Schema 4) geführt haben¹³⁾, wurde die Struktur und insbesondere der räumliche Aufbau von **19** schliesslich von Karle [2] durch eine Röntgenanalyse bestätigt¹⁴⁾.

Schliesslich stellte sich noch die Frage, ob das, gegenüber früheren Fragmentierungsreaktionen mit 11 α -Hydroxy-11,19-cyclo-Verbindungen der 14 α -Reihe, bei denen jeweils selektiv die 11,19-Bindungen gespalten worden sind, abweichende

¹¹⁾ Die B-Teile dieser AB-Systeme erscheinen bei höherem Feld als 2,00 ppm. und sind von anderen Signalen überlagert.

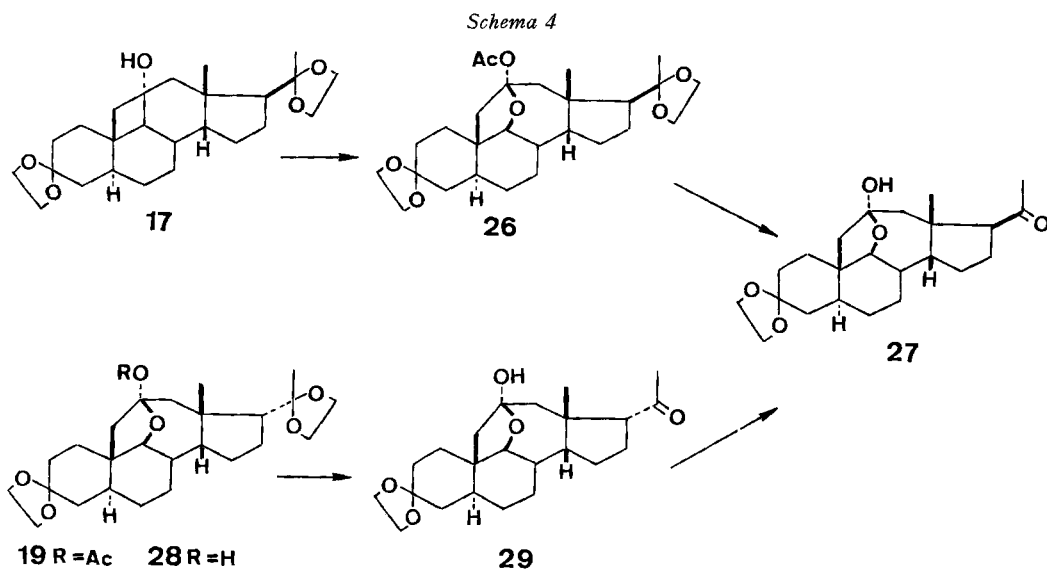
¹²⁾ Vgl. dazu auch die bereits früher beschriebenen Pb(OAc)₄-Fragmentierungen des 5 β -Hydroxy-6 β -methyl-B-nor-androstans **a**, bei der die beiden 5,10-Oxido-5,10-seco-Derivate **b** und **c** isoliert wurden, von denen **c** bezüglich strukturellem Aufbau mit dem Fragmentierungsprodukt **19** übereinstimmt [11].



¹³⁾ Zu **28** gelangte man auch durch alkalische Hydrolyse von **19**.

¹⁴⁾ Wir danken Frau Dr. I. L. Karle, Laboratory for the Structure of Matter, U.S. Naval Research Laboratory, Washington, D. C., bestens für die Ausführung dieser Analyse und Mitteilung des Resultates vor der Veröffentlichung.

Fragmentierungsverhalten von **11** (\rightarrow **19**) auf die 14β - oder die 17α -Konfiguration des Ausgangsmaterials zurückzuführen ist. Deshalb wurde der zu **11** an C(17) epimere 11α -Alkohol **17** mit β -ständiger Seitenkette analog fragmentiert (Schema 4). Dabei isolierte man in vergleichbarer Ausbeute das zu **19** an C(17) epimere Produkt **26**, woraus sich ergibt, dass ausschliesslich die 14β -Konfiguration von **11** für den unerwarteten Verlauf der Fragmentierung verantwortlich ist. Die Struktur von **26** wurde folgendermassen sichergestellt: eine basische Hydrolyse von **26** und eine selektive saure Spaltung der 20-Ketalfunktion führten zum 20-Oxo-Derivat **27**. Zur gleichen Verbindung **27** gelangte man auch ausgehend von dem aus **19** bereiteten Halbacetal **28** durch Spaltung der 20-Ketalgruppe (\rightarrow **29**) und Isomerisierung der Seitenkette (\rightarrow **27**).



Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung sowie der Ciba-Geigy AG, Basel, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Für allgemeine Bemerkungen vgl. [12]. Die Silicagelchromatogramme wurden mit Benzol/Essigester 1:1 oder einem im Text vermerkten Lösungsmittel eluiert. Die optischen Drehungen wurden in CH_2Cl_2 , die IR.-Spektren in CCl_4 gemessen.

3 β ,11 α -Diacetoxy-20-oxo-5 α ,14 β ,17 α -pregnan (6). 1,5 g **5** wurden in 500 ml Feinsprit in Gegenwart von 375 mg 10proz. Pd/CaCO₃ erschöpfend hydriert. Dann filtrierte man vom Katalysator ab, dampfte ein und filtrierte in CH_2Cl_2 an neutralem Al₂O₃ (Akt. II). Nach einmaliger Kristallisation resultierten 1,4 g Kristalle. Smp. 125°. $[\alpha]_{\text{D}} = -22^\circ$ (0,54). – IR.: 1730, 1709, 1240. – NMR.: 0,92 + 1,13, 2s, CH₃(18) + CH₃(19); 2,00 + 2,06, 2s, 3 + 11-OCOCH₃; 2,18, s, CH₃(21); 2,75, m, CH(17); 4,67 + 4,96, 2bm, CH(3) + CH(11). – CD.: 290 nm ($\Delta\epsilon = -1,13$, in Acetonitril). – MS.: $M^+ - 43 = 375$.

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_5$ Ber. C 71,74 H 9,15% Gef. C 71,64 H 9,12%

3,11,20-Trioxo-5 α ,14 β ,17 α -pregnan (8). Zu einer Lösung von 1 g **6** in 500 ml abs. Äther gab man unter Argon portionenweise 0,9 g LiAlH₄. Dann kochte man 1 Std. und zersetzte den Hydridüberschuss durch vorsichtige Zugabe von gesättigter wässriger (NH₄)₂SO₄-Lösung. Darauf wurde

vom anorganischen Anteil abfiltriert und mit Essigester/Methanol 1:1 nachgewaschen. Dann dampfte man das Filtrat im Vakuum ein, wobei 800 mg des rohen Epimerengemisches **7** resultierten, die direkt in 500 ml Aceton mit einem Überschuss an 8 N CrO₃ in 8 N H₂SO₄ bei Zimmertemp. während 20 Min. oxydiert wurden. Übliche Aufarbeitung und anschliessende Filtration in CH₂Cl₂ an neutralem Al₂O₃ (Akt. II) ergaben 542 mg **8**, die nach zwei Kristallisationen bei 155° schmolzen. [α]_D = +43° (0,37). – IR.: 1710. – NMR.: 1,22, s, CH₃(19); 1,26, s, CH₃(18); 2,18, s, CH₃(21); 2,80, m, CH(17). – MS.: M⁺ = 330.

C₂₁H₃₀O₃ Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,22 H 9,16%

3,20-Diäthylendioxy-11-oxo-5α,14β,17α-pregnan (**9**). 200 mg **8** kochte man in 60 ml Benzol und 5,6 ml Äthylenglycol in Gegenwart von 44 mg *p*-Toluolsulfonsäure 4 Std. am Wasserabscheider. Dann gab man auf eiskalte wässrige NaHCO₃-Lösung und arbeitete wie üblich auf. Nach Filtration des Rohproduktes in CH₂Cl₂ an neutralem Al₂O₃ (Akt. II) resultierten 261 mg Kristalle, die nach zwei Kristallisationen bei 152° schmolzen. [α]_D = +50° (0,46). – IR.: 1706. – NMR.: 1,08 + 1,14, 2s, CH₃(18) + CH₃(19); 1,29, s, CH₃(21); 3,96, s, 3 + 20-(OCH₂)₂. – CD.: 301 nm (Δε = -0,36 in Acetonitril). – MS.: M⁺ = 418.

C₂₅H₃₈O₅ Ber. C 71,75 H 9,14% Gef. C 71,81 H 9,18%

3,20-Diäthylendioxy-11α-hydroxy-11,19-cyclo-5α,14β,17α-pregnan (**11**). 180 mg **9** wurden in drei Portionen in je 16 ml gesättigter äthanolischer NaHCO₃-Lösung in einem Quarzröhrchen je 6¹/₂ Std. mit dem ungetriebenen Licht eines wassergekühlten Hg-Hochdruckbrenners (Q81, Hanau) bestrahlt. Dann wurden die drei Proben vereinigt, im Vakuum eingengt, in Essigester aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Dabei resultierten 175 mg Kristalle, die nach zwei Kristallisationen bei 139° schmolzen. [α]_D = +65° (1,24). – IR.: 3460. Die tiefe Lage der Hydroxylbande ist auf intramolekulare Wasserstoffbrückenbildung zurückzuführen⁷). – NMR.: 1,20, s, CH₃(18); 1,35, s, CH₃(21); 3,92 + 3,98, 2s, 3 + 20-(OCH₂)₂ (CDCl₃ + D₂O). – MS.: M⁺ = 418.

C₂₅H₃₈O₅ Ber. C 71,75 H 9,14% Gef. C 71,76 H 9,09%

3,20-Dioxo-11α-hydroxy-11,19-cyclo-5α,14β,17α-pregnan (**13**). 306 mg **11** belies man in 30 ml 90proz. wässrigem Aceton mit 30 mg *p*-Toluolsulfonsäure über Nacht bei 66°. Dann arbeitete man auf, wobei 240 mg Kristalle resultierten. Smp. nach zwei Kristallisationen 165°. [α]_D = +67° (0,58). – IR.: 3460, 1716, 1700. Die tiefe Lage der Hydroxylbande ist auf intramolekulare Wasserstoffbrückenbildung zurückzuführen⁷). – NMR.: 1,33, s, CH₃(18); 2,28, s, CH₃(21) (CDCl₃ + D₂O). – MS.: M⁺ = 330.

C₂₁H₃₀O₃ Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,37 H 9,12%

3,20-Dioxo-11α-hydroxy-11,19-cyclo-5α,14β-pregnan (**14**). 240 mg **13** wurden in 24 ml gesättigter methanolischer K₂CO₃-Lösung 1 Std. gekocht. Nach Aufarbeitung ergaben sich 220 mg Kristalle. Smp. 209–210° (2mal umkristallisiert). [α]_D = +159° (0,59). – IR.: 3580, 3450 (breit), 1704 (Schulter bei 1680, CHCl₃). – NMR.: 0,89, s, CH₃(18); 2,20, s, CH₃(21) (CDCl₃ + D₂O). – MS.: M⁺ = 330.

C₂₁H₃₀O₃ Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,38 H 9,16%

3,20-Dioxo-11α-acetoxy-11,19-cyclo-5α,14β-pregnan (**15**). 260 mg **14** wurden in 10 ml Acetanhydrid/Pyridin 1:1 unter Argon 2¹/₂ Tage auf 60° erwärmt. Dann dampfte man im Vakuum ein und filtrierte das anfallende Rohprodukt in CH₂Cl₂ an neutralem Al₂O₃ (Akt. II). Dabei ergaben sich 230 mg Kristalle, die nach zwei Kristallisationen bei 176° schmolzen. [α]_D = +190° (1,03). – IR.: 1740, 1722, 1710, 1236. – NMR.: 0,84, s, CH₃(18); 2,11, s, 11-OCOCH₃; 2,15, s, CH₃(21). – MS.: M⁺ = 372.

C₂₃H₃₂O₄ Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 74,13 H 8,64%

3,20-Diäthylendioxy-11α-acetoxy-11,19-cyclo-5α,14β-pregnan (**16**). 225 mg **15** wurden wie **8** → **9** ketalisiert. Dabei resultierten 200 mg Kristalle, die nach zwei Kristallisationen bei 154–155° schmolzen. [α]_D = +105° (0,69). – IR.: 1734, 1239. – NMR.: 0,87, s, CH₃(18); 1,95, s, 11-OCOCH₃; 3,84, s, 3 + 20-(OCH₂)₂ (CCl₄). – MS.: M⁺ = 460.

C₂₇H₄₀O₆ Ber. C 70,40 H 8,75% Gef. C 70,26 H 8,60%

3,20-Diäthylendioxy-11α-hydroxy-11,19-cyclo-5α,14β-pregnan (**17**). Eine Lösung von 209 mg **16** in 120 ml abs. Äther versetzte man unter Argon vorsichtig mit 100 mg LiAlH₄ und reduzierte

wie **6** → **7**. Dabei fielen 200 mg Rohprodukt an, die in Benzol/Essigester 3:2 chromatographiert wurden. Es liessen sich 160 mg **17** eluieren, die nicht nur Kristallisation gebracht werden konnten. – IR.: 3600, 3500 (breit). – NMR.: 1,00, s, CH₃(18); 1,35, s, CH₃(21); 4,00, s, 3 + 20-(OCH₂)₂ (CDCl₃ + D₂O). – MS.: M⁺ = 418 (C₂₅H₃₈O₅).

Pb(OAc)₄-Fragmentierung von 11. 8 g Pb(OAc)₄ wurden vorerst unter Lichtausschluss 30 Min. bei 20° im Hochvakuum getrocknet und anschliessend mit 5,25 g CaCO₃ in 140 ml abs. Benzol kurz aufgekocht. Dann fügte man 3,2 g **11** in 210 ml abs. Benzol zu und kochte 1 Std. und 25 Min. Übliche Aufarbeitung und Chromatographie des dabei erhaltenen Rohproduktes lieferten zuerst 2,277 g 3,20-Diäthylendioxy-9β,11β-oxido-11α-acetoxy-9,11-seco-11,19-cyclo-5α,14β,17α-pregnan (**19**), die nach drei Kristallisationen bei 164–165° schmolzen. [α]_D = +55° (0,37). – IR.: 1733, 1240. – NMR.: 1,19, s, CH₃(18); 1,41, s, CH₃(21); 2,08, s, 11-OCOCH₃; 2,63, d, J_{19,19} = 14, CH(19); 2,82, d, J_{12,12} = 16, CH(12); 3,54, d, J_{8,9} = 11, CH(9); 3,96, s, 3 + 20-(OCH₂)₂. – MS.: M⁺ = 476. C₂₇H₄₀O₇ Ber. C 68,04 H 8,46% Gef. C 68,09 H 8,47%

In späteren Fraktionen wurden 685 mg 3,20-Diäthylendioxy-11-oxo-19-hydroxy-5α,14β,17α-pregnan (**18**) eluiert, die nach zwei Kristallisationen aus Chloroform/Hexan bei 184–185° schmolzen. [α]_D = +37° (0,91). – IR.: 3410, 1688 (CHCl₃). – NMR.: 1,17, s, CH₃(18); 1,30, s, CH₃(21); 3,61 + 3,84, 2d, J = 14, CH₂(19); 3,98, s, 3 + 20-(OCH₂)₂ (CDCl₃ + D₂O). – MS.: M⁺ = 434.

C₂₅H₃₈O₆ Ber. C 69,09 H 8,81% Gef. C 69,16 H 8,70%

9,12,12-Trideuteriofragmentierungsprodukt 20. 50 mg **9** wurden in 5 ml Dioxan und 1 ml D₂O mit 200 mg Natriummethylat versetzt und während 70 Std. im Einschussrohr auf 180° erwärmt. Nach üblicher Aufarbeitung resultierten 45 mg **10** [NMR.: 1,02 + 1,08, 2s, CH₃(18) + CH₃(19); 1,21, s, CH₃(21); 3,85, m, 3 + 20-(OCH₂)₂ (CCl₄). – MS.: M⁺ = 421], die wie **9** → **11** bestrahlt wurden. Dabei ergaben sich 35 mg **12** [IR.: 3460. – NMR.: 1,18, s, CH₃(18); 1,33, s, CH₃(21); 3,92, m, 3 + 20-(OCH₂)₂ (CCl₄). – MS.: M⁺ = 421], die wie **11** → **18** + **19** fragmentiert wurden. Dabei resultierten u. a. 15 mg **20**. – IR.: 1733, 1250. – NMR.: 1,18, s, CH₃(18); 1,40, s, CH₃(21); 2,08, s, 11-OCOCH₃; 2,62, d, J_{19,19} = 14, CH(19); 3,96, s, 3 + 20-(OCH₂)₂. – MS.: M⁺ = 479.

3,20-Diäthylendioxy-11β-hydroxy-19-acetoxy-5α,14β,17α-pregnan (22). 185 mg **18** wurden in 30 ml abs. Dioxan wie **6** → **7** bei 60° reduziert und aufgearbeitet. Es fielen 180 mg rohes Diol **21** an, die über Nacht bei Zimmertemp. in 5 ml Acetanhydrid/Pyridin 1:1 acetyliert wurden. Dann dampfte man im Vakuum ein und chromatographierte in Benzol/Essigester 3:2. Dabei eluierte man u. a. 96 mg **22**, die bisher nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten. – IR.: 3600, 1740, 1235. – NMR.: 1,32 + 1,38, 2s, CH₃(18) + CH₃(21); 2,10, s, 19-OCOCH₃; 4,00, s, 3 + 20-(OCH₂)₂; 4,20 + 4,56, 2d, J = 13, CH₂(19); 4,40, b, CH(11) (CDCl₃ + D₂O). – MS.: M⁺ = 478 (C₂₇H₄₂O₇)

3,20-Diäthylendioxy-19-acetoxy-Δ⁹⁽¹¹⁾-5α,14β,17α-pregnen (23). Eine Lösung von 80 mg **22** in 2 ml abs. Pyridin versetzte man mit 0,042 ml SOCl₂ und belies 3 Std. unter Argon bei Zimmertemp. Dann goss man auf eiskalte wässrige NaHCO₃-Lösung und arbeitete auf. Dabei resultierten nach einer Kristallisation aus Hexan 50 mg **23**. Smp. nach zwei Kristallisationen 146–147°. [α]_D = +11° (0,56). – IR.: 1736, 1233. – NMR.: 0,95, s, CH₃(18); 1,23, s, CH₃(21); 1,92, s, 19-OCOCH₃; 3,86, s, 3 + 20-(OCH₂)₂; 3,97 + 4,43, 2d, J = 11, CH₂(19); 5,25, m, CH(11) (CCl₄). – MS.: M⁺ = 460.

C₂₇H₄₀O₆ Ber. C 70,40 H 8,75% Gef. C 70,47 H 8,71%

3,20-Diäthylendioxy-19-hydroxy-Δ⁹⁽¹¹⁾-5α,14β,17α-pregnen (24). 58 mg **23** wurden in 6 ml gesättigter methanolischer K₂CO₃-Lösung 3½ Std. gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie in Benzol/Essigester 3:2 ergaben sich 33 mg **24**, die bisher nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten. – IR.: 3540. – NMR.: 1,02, s, CH₃(18); 1,22, s, CH₃(21); 3,47, s, CH₂(19); 5,33, m, CH(11) (CCl₄ + D₂O). – MS.: M⁺ = 418 (C₂₅H₃₈O₅).

3α-Meioxy-3β,19-oxido-20-oxo-Δ⁹⁽¹¹⁾-5α,14β,17ε-pregnen (25). 33 mg **24** wurden in 4 ml 90proz. wässrigem Aceton mit 4 mg Oxalsäure 30 Std. auf 66° erwärmt. Dann arbeitete man auf und setzte das Rohprodukt (25 mg) mit 1,4 ml 0,1 N HCl in Methanol 1 Std. bei Zimmertemp. um. Dann goss man auf eiskalte wässrige NaHCO₃-Lösung und arbeitete nochmals auf. Das dabei anfallende Rohprodukt (27 mg) wurde in Benzol/Essigester 2:1 chromatographiert, wobei 15 mg **25** eluiert wurden. Smp. 106–107° (2mal umkristallisiert). [α]_D = +54° (0,52). – IR. 1705. – NMR.: 1,08, s, CH₃(18); 2,10, s, CH₃(21); 2,60, m, CH(?); 3,20, s, 3-OCH₃; 3,34, d, J_{19,19} = 9, CH(19); 4,22, d, J_{19,19} = 9 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{19,1βzw.19,5} = 3,5), CH(19); 5,36, m,

CH(11); bei Einstrahlung mit der Frequenz von $\delta = 4,22$ vereinfacht sich das Dublett bei 3,34 zu einem Singulett (CCl_4). – MS.: $M^+ = 344$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3$ Ber. C 76,70 H 9,36% Gef. C 76,49 H 9,34%

3,20-Diäthylendioxy-9 β ,11 β -oxido-11 α -acetoxy-9,11-seco-11,19-cyclo-5 α ,14 β -pregnan (26). 160 mg **17** wurden mit 400 mg $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ in Gegenwart von 260 mg CaCO_3 in insgesamt 25 ml abs. Benzol wie **11** \rightarrow **18** + **19** fragmentiert. Dabei resultierten u. a. 159 mg **26**, die bisher nicht kristallisierten. – IR.: 1740, 1255. – NMR.: 0,88, s, CH_3 (18); 1,28, s, CH_3 (21); 2,00, s, 11- OCOCH_3 ; 3,40, d, $J_{8,9} = 11$, CH(9); 4,00, s, 3 + 20-(OCH_2) $_2$ (CCl_4). – MS.: $M^+ - 15 = 461$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_7$).

3-Äthylendioxy-9 β ,11 β -oxido-11 α -hydroxy-20-oxo-9,11-seco-11,19-cyclo-5 α ,14 β -pregnan (27). a) 172 mg **26** wurden vorerst wie **23** \rightarrow **24** umgesetzt und aufgearbeitet. Dabei fielen 164 mg eines Rohproduktes an, das in 8 ml 90proz. wässrigem Aceton mit 8 mg Oxalsäure 16 Min. auf 66° erwärmt wurde. Übliche Aufarbeitung und Chromatographie ergaben schliesslich 80 mg **27**, die nach zwei Kristallisationen bei 177–178° schmolzen. $[\alpha]_D = +108^\circ$ (0,43). – IR.: 3537, 1690 (CHCl_3). – NMR.: 0,79, s, CH_3 (18); 2,21, s, CH_3 (21); 3,33, d, $J_{8,9} = 10$, CH(9); 4,00, s, 3-(OCH_2) $_2$ ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$). – MS.: $M^+ = 390$.

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5$ Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,67 H 8,79%

b) 15 mg **29** wurden während 1 $\frac{1}{2}$ Std. wie **23** \rightarrow **24** umgesetzt. Dabei resultierten 11 mg Kristalle, die nach zwei Kristallisationen bei 177° schmolzen. Identifikation mit **27** nach Misch-Smp., IR.- und Massenspektrum sowie Dünnschichtchromatogramm.

3,20-Diäthylendioxy-9 β ,11 β -oxido-11 α -hydroxy-9,11-seco-11,19-cyclo-5 α ,14 β ,17 α -pregnan(28). a) 107 mg **19** wurden in 5 ml abs. Dioxan bei Siedtemp. mit 107 mg LiAlH_4 wie **6** \rightarrow **7** umgesetzt und aufgearbeitet. Dabei erhielt man 66 mg Kristalle. Smp. nach zwei Kristallisationen 142°. $[\alpha]_D = +16^\circ$ (0,38). – IR.: 3470. – NMR.: 1,15, s, CH_3 (18); 1,43, s, CH_3 (21); 3,38, d, $J_{8,9} = 11$, CH(9); 3,96, s, 3 + 20-(OCH_2) $_2$. – MS.: $M^+ = 434$.

b) 154 mg **19** wurden wie **23** \rightarrow **24** umgesetzt und aufgearbeitet. Dabei resultierten 130 mg Kristalle. Smp. nach drei Kristallisationen 142°. Identifikation mit **28** nach Misch-Smp., IR.-Spektrum und DC.

3-Äthylendioxy-9 β ,11 β -oxido-11 α -hydroxy-20-oxo-9,11-seco-11,19-cyclo-5 α ,14 β ,17 α -pregnan (29). 38 mg **28** wurden in 2 ml 90proz. wässrigem Aceton mit 2 mg Oxalsäure 17 Min. auf 66° erwärmt. Dann arbeitet man wie üblich auf, wobei 28 mg Kristalle resultierten, die nach drei Kristallisationen bei 178° schmolzen; $[\alpha]_D = +78^\circ$ (0,46). – IR.: 3500, 1680. – NMR.: 1,10, s, CH_3 (18); 2,27, s, CH_3 (21); 3,33, d, $J_{8,9} = 10$, CH(9); 3,98, s, 3-(OCH_2) $_2$ ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$). – MS.: $M^+ = 390$.

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5$ Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,72 H 8,77%

Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium der ETHZ (Leitung: W. Manser) ausgeführt. Die Aufnahme der NMR.-Spektren erfolgte unter Leitung von Herrn Professor Dr. J. F. M. Oth. Die massenspektroskopischen Analysen verdanken wir Herrn PD Dr. J. Seibl.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 75. Mitt.: F. Marti, H. Wehrli & O. Jeger, Helv. 56, 2698 (1973).
- [2] I. L. Karle, Acta Cryst. B, in Vorbereitung.
- [3] H. Wehrli, M. S. Heller, K. Schaffner & O. Jeger, Helv. 44, 2162 (1961).
- [4] M. S. Heller, H. Wehrli, K. Schaffner & O. Jeger, Helv. 45, 1261 (1962).
- [5] J. Iriarte, K. Schaffner & O. Jeger, Helv. 46, 1599 (1963).
- [6] E. Altenburger, H. Wehrli & K. Schaffner, Helv. 48, 704 (1965).
- [7] R. Imhof, W. Graf, H. Wehrli & K. Schaffner, Chem. Commun. 1969, 852.
- [8] P. Gull, H. Wehrli & O. Jeger, Helv. 54, 2158 (1971).
- [9] Pl. A. Plattner, H. Heusser & A. Segre, Helv. 31, 249 (1948).
- [10] M. Steiger & T. Reichstein, Helv. 21, 161 (1938).
- [11] D. Rosenthal, C. F. Lefler & M. E. Wall, Tetrahedron 23, 3583 (1967).
- [12] R. Binder & H. Wehrli, Helv. 51, 1989 (1968).