

- [54] K. Grob, *Helv.* 48, 1362 (1965); 51, 718 (1968).
[55] J. Horacek, *Collect. czechoslov. chem. Commun.* 26, 772 (1961).
[56] A. Habich, R. Barner, W. von Philipshorn & H. Schmid, *Helv.* 48, 1297 (1965).
[57] E. Vogel, *Practical Organic Chemistry*, Longmans, London 1962, 3. Aufl., S. 327.
[58] L. F. Fieser & M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, J. Wiley & Sons, New York 1967, S. 142.
[59] R. T. Aplin, H. E. Browning & P. Chamberlain, *Chem. Commun.* 1967, 1071.
[60] H. E. Ramsden, J. R. Leebrick, S. D. Rosenberg, E. H. Miller, J. J. Walburn, A. F. Balint & R. Cserr, *J. org. Chemistry* 22, 1602 (1957).
[61] P. B. D. de la Mare, E. D. Hughes, P. C. Merriman, L. Pichat & C. A. Vernon, *J. chem. Soc.* 1958, 2563.
[62] W. Kirmse & H. Urbach, *Chem. Ber.* 105, 840 (1972).
[63] M. L. Sassiver & J. English, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 4891 (1960).
[64] C. A. Vernon, *J. chem. Soc.* 1954, 423.
[65] M. M. Martin & G. J. Gleicher, *J. Amer. chem. Soc.* 86, 233 (1964).
[66] I. A. Goodman & P. H. Wise, *J. Amer. chem. Soc.* 72, 3076 (1950).
[67] W. N. White, D. Gwynn, R. Schlitt, Ch. Girard & W. Fife, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 3271 (1958).
[68] R. A. Rossi & J. F. Bunnell, *J. org. Chemistry* 38, 2314 (1973).
[69] G. A. Olah & J. A. Olah, *J. org. Chemistry* 32, 1612 (1967).
[70] L. Ulrich, H.-J. Hansen & H. Schmid, *Helv.* 53, 1323 (1970).

151. Beitrag zur Partialsynthese 18-oxygenierter Cortexone I. Synthese von 18-Hydroxy-cortexon

Über Steroide, 230. Mitteilung¹⁾

von Michel Biollaz, Jaroslav Kalvoda und Julius Schmidlin

Departement Forschung, Division Pharma, Ciba-Geigy AG, Basel, Schweiz

(5. V. 75)

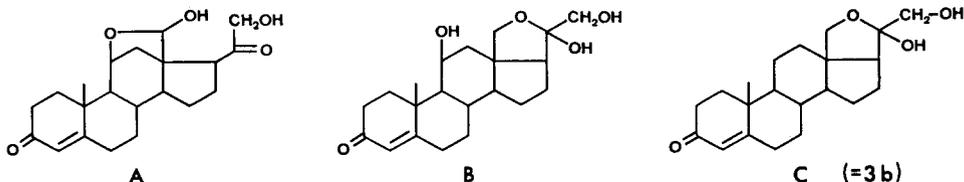
Summary. Two improved procedures for the synthesis of 18-hydroxycortexone and derivatives thereof are presented. One approach involved the development of an efficient method for preparing cyclic 20-enol ethers as key intermediates for the oxygenation at position 21. In an alternative sequence, starting from a 21-hydroxypregnene compound, 18-functionalization has been achieved as the final step by *hypiodite reaction*.

Beim Studium der Biogenese des Aldosterons (A) [2] stellte sich schon früh die Frage nach der physiologischen Bedeutung der Einführung von Sauerstoff in Stellung 18 bei anderen hormonal wirksamen, 18-unsubstituierten Steroiden, insbesondere solchen der Pregnanreihe. Es war daher naheliegend, dass sich unser Interesse im Anschluss an die Total- und Partialsynthese des Aldosterons der Herstellung derartiger Verbindungen zuwandte. Eine Reihe von Arbeiten betraf vor allem 18-oxygenierte Progesterone und 18-oxygenierte Cortexone, mit oder ohne zusätzliche Sauerstoff-Funktionen in 11- und 17-Stellung [3]. Die Mehrzahl dieser neuen Steroidhormonanaloga wurde der beschränkten Verfügbarkeit wegen bis heute biologisch noch wenig untersucht²⁾. Eine Ausnahme hiervon bildet neben 18-Hydroxy-corti-

¹⁾ 229. Mitt. s. [1a]; 228. Mitt. vgl. [1b].

²⁾ Über eine vergleichende Untersuchung 18-oxygenierter Progesterone an Lymphblasten und Fibroblasten *in vitro* s. [4].

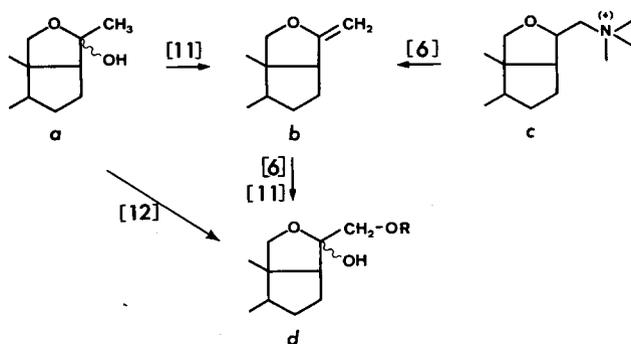
costeron (**B**) das 18-Hydroxy-cortexon (**C**) [5] [6]³⁾. Es besitzt Natrium-retenierende [7] und antiphlogistische [8] Wirkung und wird nach neueren Untersuchungen auch mit der Entstehung bestimmter Arten essentieller Hypertonie [9] [10] in Zusammenhang gebracht.



Im Hinblick auf diese Befunde und die schlechte Zugänglichkeit⁴⁾ von **C** wurde in neuester Zeit nach besseren Wegen zur Herstellung dieser Verbindung gesucht [11] [12]. Wir haben uns ebenfalls eingehend mit der Erschliessung einer ergiebigen Synthese für 18-Hydroxy-cortexon (= 18-Hydroxy-DOC) (**C**) befasst und berichten im folgenden über unsere diesbezüglichen Ergebnisse⁵⁾.

Die beiden Sauerstoffatome in Stellung 18 und 21 stellen charakteristische Merkmale der Struktur von **C** dar. Ausgehend von Verbindungen vom Typus des 3 β -Hydroxy-5-pregnen-20-ons bzw. 4-Pregnen-3,20-dions stellt demnach die Funktionalisierung der Methylgruppen C(18) und C(21) die Hauptaufgabe bei der Herstellung von 18-Hydroxy-cortexon dar. Das prinzipielle Vorgehen ist somit im wesentlichen eine Frage der Reihenfolge, mit welcher die beiden Sauerstoff-Funktionen eingeführt werden.

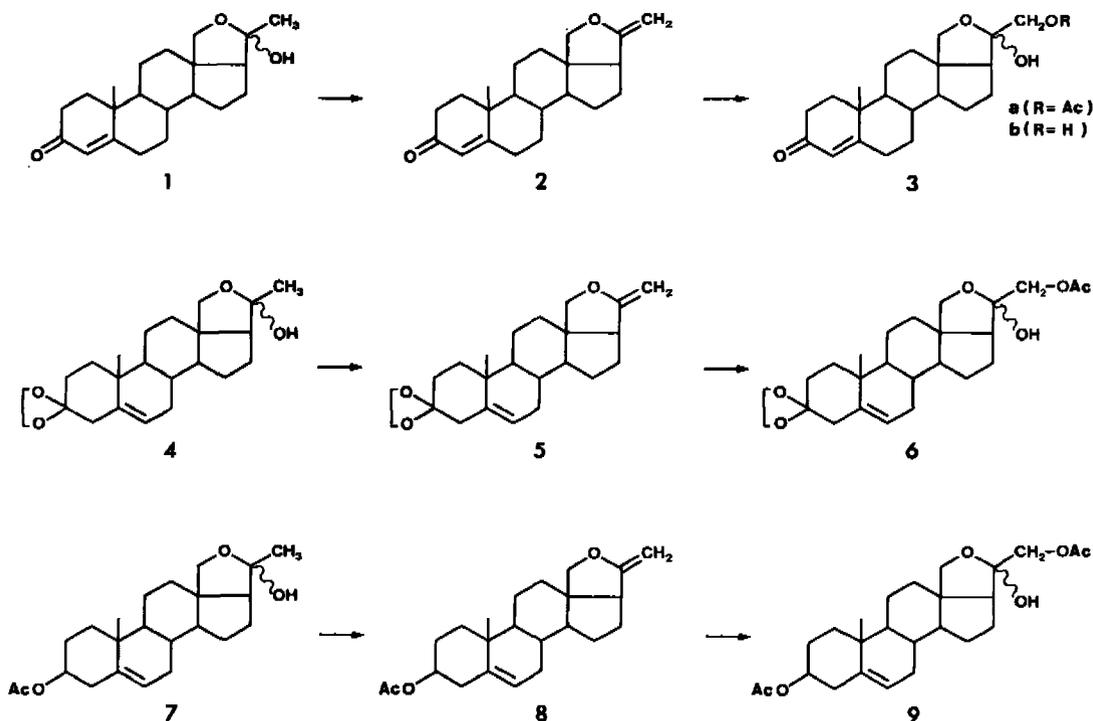
Bei den bis heute beschriebenen Verfahren zur Herstellung von **C** [6] [11] [12] wird jeweils in einem ersten Schritt die C(18)-Methylgruppe oxygeniert und erst nachher die 21-Hydroxygruppe eingeführt. Als eine wichtige Zwischenstufe tritt



- 3) Wie in den Formeln **B** und **C** ausgedrückt, liegen beide 18-Hydroxy-Verbindungen vorwiegend in der entsprechenden 18,20-Cyclohalbacetalform (Gemisch von (20*R*)- und (20*S*)-Epimerem) vor.
- 4) Bis vor kurzem war nur die von *Pappo* [6] beschriebene Synthese aus Conessin-Derivaten bekannt.
- 5) Diese Arbeiten sind Teil eines inzwischen abgeschlossenen grösseren Programms (vgl. anschliessende Publikation [13] über die Synthese von 18-Oxo-cortexon).

dabei jeweils ein Enoläther der Partialstruktur **b** auf, der aus **a**, bzw. **c** zugänglich ist [11] [6]. Nach einer kürzlich von *Kirk & Rajagopalan* beschriebenen, einfachen Synthese [12] wird ein in cyclischer Halbacetalform **a** vorliegendes 18-Hydroxy-20-oxo-Derivat mit Blei(IV)-acetat direkt ins 21-Acetat der Partialstruktur **d** ($R = Ac$) übergeführt. Der Enoläther **b** wurde von diesen Autoren lediglich als Zwischenprodukt postuliert, ohne dass sich sein Auftreten direkt nachweisen liess. Ebenso schwierig erwies es sich [12], die genannte Zwischenstufe **b** nach [11] herzustellen.

Aufgrund von Beobachtungen, welche in anderem Zusammenhang⁶⁾ gemacht worden sind, ist es uns jedoch gelungen, eine Methode zu entwickeln, welche die Herstellung von Enoläthern vom Typus **b** in reiner Form und in hoher Ausbeute gestattet, und somit den Zugang zu 18-Hydroxy-cortexon und seinen Derivaten wesentlich erleichtert.

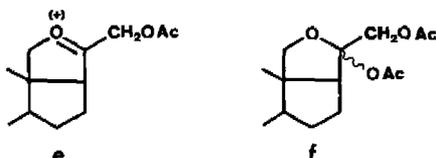


So liefern die aus den entsprechenden 18-unsubstituierten 20-Hydroxy-Verbindungen mittels der *Hypoioditreaktion* [15–17] zugänglichen 18-Hydroxy-pregnenc 1, 4 und 7 beim Erwärmen mit Aluminiumisopropylat in Toluol die 20-Enoläther 2, 5 und 8. Bei diesen Verbindungen handelt es sich durchwegs um gut kristallisierende Stoffe, welche in reinem Zustand überraschend stabil sind. Charakteristisch ist ihre grosse Empfindlichkeit gegenüber Säuren, indem sie bereits an Kieselgel schnell und vollständig zu den Ausgangssubstanzen hydratisiert werden. Entsprechend ihrer Enolätherstruktur weisen 2, 5 und 8 im IR.-Spektrum eine typische Bande bei

⁶⁾ Vgl. dazu [14] über ein vereinfachtes Syntheseverfahren für Aldosteron.

$\sim 1670\text{ cm}^{-1}$ und im NMR.-Spektrum Signale der Protonen der Methylidengruppe bei $\delta \sim 3,75$ und $\sim 4,10$ ppm auf. An die Enoldoppelbindung lassen sich unter verschiedenen Bedingungen leicht zwei Hydroxylgruppen anlagern: So erhält man aus dem reinen Enoläther **2** z. B. mit Osmium(VIII)-oxid/Natriumchlorat in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat in Tetrahydrofuran/Wasser mit 81% Ausbeute das freie 18-Hydroxy-cortexon (**3b**)⁷⁾.

Die leichte Herstellbarkeit der Enoläther **b** bot uns die Möglichkeit, die oben erwähnte Hypothese von *Kirk* zu überprüfen. Bei der Behandlung von **2**, **5** und **8** mit vorgetrocknetem Blei(IV)-acetat in aprotischen Lösungsmitteln wie Benzol, Dioxan und Methylenchlorid⁸⁾ wurden bereits bei Raumtemperatur innert 30–60 Min. in praktisch quantitativer Ausbeute die 21-Acetate **3a**, **6** bzw. **9** gebildet. Die Reaktion verläuft bedeutend schneller und einheitlicher⁹⁾ als die entsprechende Umsetzung der halbacetalartigen Ausgangssubstanzen **a**.



In Abwesenheit von Wasser können die isolierten Hydroxyacetate **d** nicht die Primärprodukte der Reaktion darstellen. Man muss deshalb annehmen, dass intermediär entweder dem Oxonium-Ion **e** entsprechende Spezies oder 20,21-Diacetate vom Typus **f** gebildet werden, die dann während der Aufarbeitung bzw. bei der Chromatographie in die Endprodukte **3a**, **6** und **9** übergehen. Unabhängig von der reaktionsmechanistischen Deutung im einzelnen, zeigt die erfolgreiche Umsetzung der Enoläther **b** mit Blei(IV)-acetat, dass diese Verbindungen, wie von *Kirk & Rajagopalan* postuliert, tatsächlich Zwischenprodukte der Reaktion **a** \rightarrow **d** darstellen können.

Bei der Herstellung von 18-Hydroxy-cortexon kann nun jedoch auch ein anderer Weg eingeschlagen werden, der sich vom obigen Vorgehen formell dadurch unterscheidet, dass die 18-Sauerstoff-Funktion erst am Schluss eingeführt wird¹⁰⁾. Eine auf diesem Prinzip beruhende einfache Synthese von **3** konnte wie folgt realisiert werden:

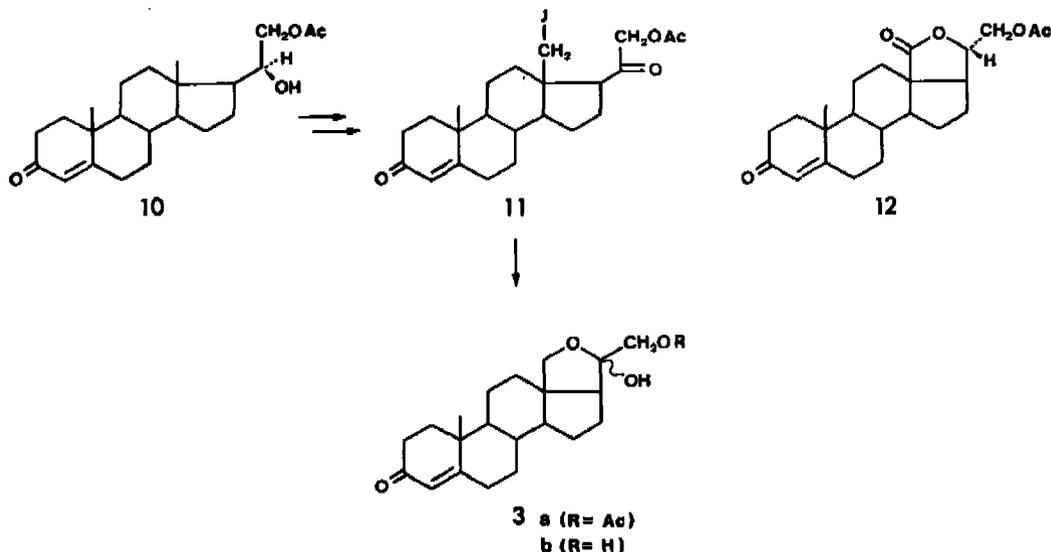
Das aus Cortexon leicht zugängliche Hydroxyacetat **10** [18] wurde unter den Bedingungen [19] [20] der *Hypoioditreaktion* mit Blei(IV)-acetat und Jod behandelt und das anfallende Zwischenprodukt mit Chrom(VI)-oxid in Schwefelsäure/Aceton oxidiert. Durch Chromatographie und anschliessende Kristallisation konnte dabei das gewünschte Jodketon **11** in reiner Form erhalten werden; als Nebenprodukt fiel das Lacton **12** an. Die Behandlung des Jodketons mit Silberacetat in wässrigem Dioxan

⁷⁾ Vgl. dazu [6] und [11].

⁸⁾ Die Reaktion kann auch in Eisessig durchgeführt werden, wobei die Ausbeuten jedoch weniger gut sind.

⁹⁾ Bei der direkten Umwandlung von **1** in **3a** bildet sich als schwer abtrennbares Nebenprodukt das entsprechende 21-Norlacton (3-Oxo-21-norpregn-4-en-20,18-lacton) [5].

¹⁰⁾ Über ein ähnliches Verfahren wurde von *U. Guzzi* in einem Vortrag am 4. Internationalen Steroidhormon-Kongress in Mexico (1.–8. 9. 1974) berichtet.



lieferte in hoher Ausbeute das 21-Acetat **3a**, das unter milden basischen Bedingungen zur Endsubstanz, dem freien 18-Hydroxy-cortexon **3b** verseift wurde.

Die eingangs beschriebene Methode zur Herstellung der 20-Enoläther **b** und deren Umsetzung mit Osmium(VIII)-oxid/Natriumchlorat bzw. Blei(IV)-acetat, wie auch die Überführung von **10** in **3**, stellen attraktive Alternativen zu den bisherigen Synthesen von 18-Hydroxy-cortexon und seiner funktionellen Derivate dar.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Smp. wurden mit einem Apparat nach *Tottoli* bestimmt und sind nicht korrigiert. Die optischen Drehungen wurden, sofern nichts anderes vermerkt, in Chloroform in einem Rohr von 10 cm Länge auf einem *Perkin-Elmer*-Apparat Mod. 141 bei 20° ermittelt. Die $[\alpha]_D$ wurden aus den beiden gemessenen Werten bei den Hg-Dampflinien von 546 und 578 nm extrapoliert (Fehlergrenzen $\pm 1^\circ$). Die Spektren wurden wie folgt aufgenommen: UV.-Spektren in Dioxan mit einem *Cary-15*; IR.-Spektren, wenn nicht anders angegeben, in CH_2Cl_2 mit einem *Perkin-Elmer* Mod. 221; NMR.-Spektren in CDCl_3 mit *Varian* Mod. HA-100 oder HA-100-D (100 MHz; δ in ppm bezogen auf Tetramethylsilan, *s* = Singulett, *d* = Dublett, *m* = Multiplett, *br.* = breit, unstrukturiert, *AB* = *AB*-System, *ABC* = *ABC*-System, *J* = Kopplungskonstante in Hz); Massenspektren mit *Varian* CH-7 (Signale als *m/e*).

18,20-Epoxy-4,20-pregnadien-3-on (2). Eine Lösung von 6,60 g 18,20-Epoxy-20-hydroxy-4-pregnen-3-on (= 18-Hydroxy-progesteron) (**1**) [19] in 250 ml abs. Toluol wurde unter Argon mit 3,0 g Aluminiumisopropylat versetzt und unter Rühren während 2,5 Std. auf 98° erwärmt. Nach dem Abkühlen auf 25° fügte man dem gelblichen Gemisch 6,0 g basisches Aluminiumoxid (Akt. III) zu und rührte noch weitere 5 Min. Anschließend nutschte man ab, wusch den Rückstand mit abs. Toluol und engte das farblose Filtrat im Vakuum ein. Der kristalline Rückstand (5,9 g) lieferte nach Umlösen aus abs. Diäthyläther/Hexan reines **2** vom Smp. 125–126°. $[\alpha]_D = +128^\circ$ ($c = 0,580$ in Dioxan). – IR.: Banden u.a. bei 1665, 1615, 1230, 1040 u. 870 cm^{-1} . – UV.: $\lambda_{\text{max}} = 235 \text{ nm}$ ($\epsilon = 18300$). – NMR.: Signale u.a. bei $\delta = 1,12$ (*s*; $\text{H}_3\text{C}(19)$); 3,75 und 4,11 (2 br. *s*; $\text{H}_2\text{C}(21)$); 3,81 und 3,92 (*AB/J* = 9; $\text{H}_2\text{C}(18)$); 5,73 (br. *s*; $\text{HC}(4)$). MS.: 312 (*M*).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (312,44) Ber. C 80,73 H 9,03% Gef. C 81,00 H 9,20%

18,20-Epoxy-20,21-dihydroxy-4-pregnen-3-on-21-acetat (3a). – A. Aus **2**. 1,25 g Enoläther **2** in 30 ml Benzol wurden innert 5 Min. mit einer Suspension von 2,0 g vorgetrocknetem Blei(IV)-acetat in 20 ml Benzol versetzt. Nach 25 Min. Rühren bei Raumtemperatur (RT.) wurde der aus-

und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Chromatographie des Rohproduktes in Hexan/Äthylacetat 2:1 an Kieselgel erhielt man 1,12 g **3a**, das aus Äthylacetat/Hexan umkristallisiert bei 146-150° schmolz. $[\alpha]_D = +136^\circ$ ($c = 0,577$). - IR., NMR.- und Massen-Spektren identisch mit denjenigen von **3a** aus **11** (vgl. folgenden Absatz).

B. Aus 11. Eine Lösung von 710 mg **11** in 16 ml Dioxan wurde nach Zugabe von 4 ml Wasser und 710 mg Silberacetat 3 Std. unter Lichtausschluss bei 85° gerührt. Nach Abnutschen der festen Anteile wurde das Filtrat im Wasserstrahlvakuum eingedampft und das Rohprodukt in Hexan/Äthylacetat 1:1 durch eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Das als Gemisch der beiden 20-Epimeren I und II⁹⁾ anfallende **3a** (520 mg) wurde aus Aceton/Äthylacetat/Hexan umkristallisiert. Smp. 150-152¹¹⁾. $[\alpha]_D = +138^\circ$ ($c = 0,640$). - UV.: $\lambda_{\max} = 235$ nm ($\epsilon = 17500$). - IR.: Banden u.a. bei 3600, 1745, 1670, 1620 u. 1230 cm^{-1} . NMR.: Signale u.a. bei 1,08 (s; $\text{H}_2\text{C}(19)$); 2,07 (s; 21-OCOCH₃); 2,88 (s; OH in I); 3,05 (s; OH in II); 3,67 (s; $\text{H}_2\text{C}(18)$ in II); 3,78 (s; $\text{H}_2\text{C}(18)$ in I); 3,98 und 4,16 ($A/B/J = 11$; $\text{H}_2\text{C}(21)$ in II); 4,13 und 4,30 ($A/B/J = 11$; $\text{H}_2\text{C}(21)$ in I); 5,73 (br. s; HC(4)). - MS.: 389 ($M + H$), 370 ($M - \text{H}_2\text{O}$), 328 ($M - \text{CH}_3\text{COOH}$), 315 ($M - \text{CH}_2\text{OCOCCH}_3$), 299.

$\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 71,01 H 8,35%

18,20-Epoxy-20,21-dihydroxy-4-pregnen-3-on(18-Hydroxy-cortexon) (3b). - **A. Aus 3a.** Eine Lösung von 1,16 g **3a** in 20 ml Dioxan wurde mit 2 ml 2N KOH versetzt und unter Argon-Atmosphäre 4 Std. bei RT. gerührt. Dann wurde das Gemisch auf Eis/Wasser gegossen, mit Äthylacetat extrahiert, die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig Pyridin gelöst und in Hexan/Äthylacetat 1:1 durch eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Durch Kristallisation aus Aceton/Äthylacetat wurden 880 mg 18-Hydroxy-cortexon (**3b**) erhalten, Smp. 169-171¹¹⁾, $[\alpha]_D = +154^\circ$ ($c = 0,542$). - UV.: $\lambda_{\max} = 235$ nm ($\epsilon = 17200$). - IR.: Banden u.a. bei 3550, 3400, 1665, 1610, 1015 u. 1005 cm^{-1} . - NMR.: Signale u.a. bei 1,06 (s; $\text{H}_2\text{C}(19)$); 3,57-3,85 (m; $\text{H}_2\text{C}(18)$ und $\text{H}_2\text{C}(21)$); 5,68 (br. s; HC(4)). - MS.: 347 ($M + H$), 328 ($M - \text{H}_2\text{O}$), 315 ($M - \text{CH}_2\text{OH}$), 299.

$\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_4$ (346,45) Ber. C 72,80 H 8,73% Gef. C 72,57 H 8,79%

B. Aus 2. 930 mg **2** in 50 ml Tetrahydrofuran wurden unter Argon mit einer Lösung von 920 mg Natriumchlorat und 85 mg Natriumhydrogencarbonat in 7 ml Wasser vermischt. Die trübe Lösung wurde mit 50 mg Osmium(VIII)-oxid versetzt und 6 Std. bei RT. gerührt. Anschliessend wurde das hellbraune Gemisch im Wasserstrahlvakuum auf ca. 20 ml eingengt, in Äthylacetat aufgenommen, die organische Phase mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der in wenig Pyridin gelöste Eindampfrückstand wurde in Toluol/Äthylacetat 1:1 an Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 840 mg **3b**. Umkristallisation aus Äthylacetat/Aceton lieferte ein bei 170-172° schmelzendes Präparat. $[\alpha]_D = +151^\circ$ ($c = 0,947$). - IR., NMR.- und Massen-Spektren identisch mit denjenigen von **3b** aus **3a**, vgl. vorangehenden Absatz.

3-Äthylendioxy-18,20-epoxy-5,20-pregnadien (5). Eine Lösung von 3,74 g 3-Äthylendioxy-18,20-epoxy-5-pregnen-20-ol (**4**)¹²⁾ in 80 ml abs. Toluol wurde mit 1,6 g Aluminiumisopropylat versetzt und unter Argon 3 Std. bei 102° gerührt. Nach Abkühlen auf 25° gab man 2 g Aluminiumoxid (basisch, Akt. III) zu, rührte weitere 5 Min. und nutschte ab. Beim Eindampfen des Filtrats wurden 3,5 g **5** erhalten, welches aus Tetrahydrofuran/Diäthyläther umkristallisiert wurde: Smp. 171°, $[\alpha]_D = +4^\circ$ ($c = 0,670$, Dioxan). - IR.: Banden u.a. bei 1670, 1110, 1095, 1040, 1025, 870, 820 u. 800 cm^{-1} . - NMR.: Signale u.a. bei 0,94 (s; $\text{H}_2\text{C}(19)$); 3,75 und 4,05 (br. s; $\text{H}_2\text{C}(21)$); 3,72-3,98 ($A/B/J = 9$; $\text{H}_2\text{C}(18)$); 3,93 (s; $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 5,35 (m; HC(6)). - MS.: 356 (M).

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_3$ (356,49) Ber. C 77,49 H 9,05% Gef. C 77,65 H 8,89%

3-Äthylendioxy-18,20-epoxy-5-pregnen-20,21-diol-21-acetat (6). Zu einer Lösung von 356 mg **5** in 10 ml Dioxan wurden unter Rühren bei RT. 490 mg vorgetrocknetes Blei(IV)-acetat gegeben. Nach 60 Min. wurde vom gelben Niederschlag abgetrennt, das Filtrat mit Äthylacetat verdünnt, die organische Phase nacheinander mit verd. Natriumthiosulfat- und ges. Natriumchlorid-Lösung

¹¹⁾ Pappo [6] gibt, abweichend von uns, für das von ihm erhaltene freie 18-Hydroxy-cortexon den Smp. 191-195° und für das entsprechende 21-Acetat den Smp. 158-159° an.

¹²⁾ Substanz vom Smp. 168-170° und $[\alpha]_D = -4^\circ$ ($c = 0,531$, Chloroform), hergestellt mit Hilfe der Hypojoditreaktion [19], vgl. auch [12].

gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Hexan/Äthylacetat 2:1 über Kieselgel filtriert. Man erhielt 360 mg **6** (Gemisch der 20-Epimeren I und II)⁹, das aus Äthylacetat/Hexan umkristallisiert bei 169-171° schmolz. $[\alpha]_D = +11^\circ$ ($c = 0,638$). - IR.: Banden u.a. bei 3600, 1750, 1230, 1110 u. 1025 cm^{-1} . - NMR.: Signale u.a. bei 0,94 (s; $\text{H}_3\text{C}(19)$); 2,10 (s; 21- OCOCH_3); 2,70 (s; OH in I); 2,82 (s; OH in II); 2,68 (br. s; $\text{H}_2\text{C}(18)$ in II); 3,80 (br. s; $\text{H}_2\text{C}(18)$ in I); 3,92 (s; $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 4,00 und 4,17 ($AB/J = 11$; $\text{H}_2\text{C}(21)$ in II); 4,13 und 4,31 ($AB/J = 11$; $\text{H}_2\text{C}(21)$ in I); 5,35 (m; HC(6)). - MS.: 432 (M), 414 (M - H_2O), 372 (M - CH_3COOH), 359 (M - $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$), 343.

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_6$ (432,54) Ber. C 69,42 H 8,39% Gef. C 69,22 H 8,38%

18,20-Epoxy-5,20-pregnadien-3 β -ol-acetat (**8**). 3,74 g 18,20-Epoxy-5-pregnen-3 β ,20-diol-3-acetat **7** [21] löste man bei 60° in 80 ml abs., über LiAlH_4 destilliertem Toluol, gab unter Überleiten von trockenem Stickstoff 1,60 g Aluminiumisopropylat zu und rührte 2 $\frac{1}{2}$ Std. bei 105° (Innentemperatur). Hierauf liess man das Gemisch auf 25° abkühlen, rührte nach dem Zusetzen von 2 g basischem Aluminiumoxid (Akt. III) 5 Min. und nutschte alsdann unter Nachwaschen mit Toluol von den festen Anteilen ab. Der Eindampfrückstand des Filtrats (3,45 g) lieferte nach Umkristallisieren aus Tetrahydrofuran/Äther/Hexan 2,15 g reines **8** vom Smp. 157°. $[\alpha]_D = -23^\circ$ ($c = 0,455$, Dioxan). - IR.: Banden u.a. bei 1725, 1667, 1285, 1230, 1040 u. 800 cm^{-1} . - NMR.: Signale u.a. bei 0,95 (s; $\text{H}_3\text{C}(19)$); 2,00 (s; 3- OCOCH_3); 3,75 und 4,10 (2 br. s; $\text{H}_2\text{C}(21)$); 3,80 und 3,94 ($AB/J = 9$; $\text{H}_2\text{C}(18)$); ca. 4,6 (br. m; HC(3)); 5,38 (m; HC(6)). - MS.: 356 (M), 314 (M - CH_3CO), 296 (M - CH_3COOH).

$\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_3$ (356,49) Ber. C 77,49 H 9,05% Gef. C 77,63 H 9,30%

18,20-Epoxy-5-pregnen-3 β ,20,21-triol-21-acetat (**9**). Eine Lösung von 356 mg **8** in 10 ml Methylenchlorid (frisch über basisches Aluminiumoxid filtriert) wurde mit 480 mg Blei(IV)-acetat, das 5 Std. im Wasserstrahlvakuum bei 50° getrocknet worden war, versetzt und 1 Std. bei RT. gerührt. Abnutschen des ausgefallenen gelblichen Niederschlags unter Nachwaschen mit Äthylacetat und Eindampfen des mit verd. Natriumthiosulfat- und ges. Natriumchlorid-Lösung sowie mit Wasser gewaschenen Filtrats gab ein Rohprodukt, das an Kieselgel mit Hexan/Äthylacetat 2:1 chromatographiert wurde. Man erhielt 378 mg Diacetat **9** in Form eines Gemisches der beiden 20-Epimeren⁹ I und II, das nach Umkristallisieren aus Äthylacetat/Aceton/Hexan (285 mg) bei 180-181° schmolz. $[\alpha]_D = -9^\circ$ ($c = 0,594$). - IR.: Banden u.a. bei 3600, 1745, 1730, 1375, 1240 u. 1030 cm^{-1} . - NMR.: Signale u.a. bei 0,92 (s; $\text{H}_3\text{C}(19)$); 1,98 (s; 3- OCOCH_3); 2,08 (s; 21- OCOCH_3); 2,68 (s; OH in I); 2,80 (s; OH in II); 3,63 (br. s; $\text{H}_2\text{C}(18)$ in II); 3,75 (br. s; $\text{H}_2\text{C}(18)$ in I); 3,94 und 4,21 ($AB/J = 11$; $\text{H}_2\text{C}(21)$ in I); 4,11 und 4,28 ($AB/J = 11$; $\text{H}_2\text{C}(21)$ in I); ca. 4,58 (br. m; HC(3)); 5,35 (m; HC(6)). - MS.: 415 (M - OH), 372 (M - CH_3COOH), 359 (M - $\text{CH}_3\text{OCOCH}_3$), 343, 312 (372 - CH_3COOH); 299 (372 - $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$), 283 (343 - CH_3COOH).

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_6$ (432,54) Ber. C 69,42 H 8,39% Gef. C 69,24 H 8,68%

21-Hydroxy-18-jod-4-pregnen-3,20-dion-acetat (**11**) und 21-Hydroxy-3-oxo-4-pregnen-18,20-lacton-acetat (**12**). Eine Suspension von 2,0 g Calciumcarbonat und 6,0 g vorgetrocknetem Blei(IV)-acetat in 200 ml abs. Cyclohexan wurde auf einem Spiegelbrenner während 10 Min. unter Rückfluss gekocht, dann mit 1,52 g (6 mmol) Jod versetzt und weitere 10 Min. im Sieden gehalten. Man kühlte anschliessend auf 65° ab, tropfte unter Rühren und gleichzeitigem Bestrahlen mit einer 500 Watt-Lampe innert zwei Min. eine Lösung von 2,24 g (6 mmol) 20 β ,21-Dihydroxy-4-pregnen-3-on-21-acetat (**10**) [18] in 20 ml Methylenchlorid zu und bestrahlte weitere 26 Min. bei 62° Innentemperatur. Das Gemisch wurde hierauf abgekühlt, unter Nachwaschen mit Cyclohexan gentscht und das Filtrat nach Ausschütteln mit 10proz. Natriumthiosulfat-Lösung getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wurde anschliessend in 50 ml Aceton aufgenommen, die auf 5° abgekühlte Lösung mit 3,5 ml Jones-Reagens versetzt [22]. Das Gemisch wurde darauf 40 Min. bei 9-10° gerührt, das überschüssige Reagens durch Zugabe von 2-Propanol zerstört, die Lösung mit Äthylacetat verdünnt, mit Wasser, verd. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit Hexan/Äthylacetat 3:1 chromatographiert. Man erhielt dabei neben weiter nicht untersuchten Nebenprodukten 920 mg **11**, das nach Umkristallisieren aus Aceton/Hexan bei 105-107° schmolz (Zers.). $[\alpha]_D = +185^\circ$ ($c = 1,39$). - IR.: Banden u.a. bei 1745, 1725, 1670, 1620, 1375 u. 1230 cm^{-1} . - UV.: $\lambda_{\text{max}} = 235 \text{ nm}$ ($\epsilon = 18700$). - NMR.: Signale u.a. bei 1,18 (s; $\text{H}_3\text{C}(19)$); 2,17 (s; 21- OCOCH_3); 3,20 und 3,32 ($AB/J = 9$; $\text{H}_2\text{C}(18)$); 4,70 und 4,87 ($AB/J =$

16; H₂C(21)); 5,76 (br. s; HC(4)). – MS.: 498 (M), 456 (M – CH₂CO), 438 (M – CH₃COOH), 425 (M – CH₂OCOCCH₃), 397 (425 – CO), 370 (M – IIJ).

C₂₃H₃₁O₄ (498,41) Ber. C 55,43 H 6,27 J 25,46% Gef. C 55,63 H 6,23 J 25,37%

Spätere Fraktionen lieferten 540 mg **12**. Die Verbindung schmilzt nach Umkristallisieren aus Aceton/Hexan bei 200–201°. [α]_D = +120° (c = 0,509). – UV.: λ_{max} = 235 nm (ε = 18300). – IR.: Banden u. a. bei 1755, 1740, 1670, 1620 u. 1230 cm⁻¹. – NMR.: Signale u. a. bei 1,27 (s; H₂C(19)); 2,09 (s; 21-OCOCCH₃); 4,14–4,51 (AHC; HC(20) + H₂C(21)); 5,75 (br. s; HC(4)). – MS.: 386 (M).

C₂₃H₃₀O₅ (386,47) Ber. C 71,48 H 7,82% Gef. C 71,24 H 7,70%

Für die Ausführung der Mikroanalysen danken wir Dr. W. Padowetz, für die Aufnahme und Diskussion der Spektren den Herren Dres. J. Bersier, H. Fuhrer, J. Liehr und G. Rist.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) P. Wieland & H. Kaufmann, Helv. 56, 2044 (1973). b) L. Hotta & J. Kalvoda, Experientia 28, 625 (1972).
- [2] A. Wettstein, F. W. Kahnt & R. Neher, CIBA Found. Coll. Endocrin. 8, 170 (1954); F. W. Kahnt, R. Neher & A. Wettstein, Helv. 38, 1237 (1955); F. W. Kahnt, R. Neher & A. Wettstein, Experientia 11, 446 (1955); R. Neher & A. Wettstein, Helv. 43, 623 (1960); A. Wettstein, Experientia 17, 329 (1961).
- [3] P. Wieland, K. Heusler & A. Wettstein, Helv. 41, 1561, 1657 (1958); ibid. 43, 617, 2066 (1960); Chimia 14, 421 (1960); Helv. 44, 1374, 2121 (1961); J. Schmidlin & A. Wettstein, Helv. 42, 2636 (1959); ibid. 43, 973 (1960); ibid. 44, 1596 (1961); ibid. 45, 331 (1962); ibid. 46, 2799 (1963); K. Heusler & A. Wettstein, Helv. 45, 347 (1962); Ch. Meystre, K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland, G. Anner & A. Wettstein, Helv. 45, 1317 (1962); J. Kalvoda, J. Schmidlin, G. Anner & A. Wettstein, Experientia 18, 398 (1962); J. Kalvoda, K. Heusler, G. Anner & A. Wettstein, Helv. 46, 618 (1963); J. Urech, E. Vischer & A. Wettstein, Helv. 46, 2788 (1963).
- [4] B. Schär & J. Schmidlin, Europ. J. Steroids 1966, 333.
- [5] F. W. Kahnt, R. Neher & A. Wettstein, Helv. 38, 1237 (1955).
- [6] R. Pappo, J. Amer. chem. Soc. 81, 1010 (1959).
- [7] G. A. Porter & J. Kimsey, Clin. Res. 19, 196 (1971); vgl. auch D. Feldman & J. W. Funder, Endocrinology 92, 1389 (1973); D. Duval, J. W. Funder & P. Meyer, Therapiewoche 23, 4228, 4231 (1973); R. W. Gotshall & J. O. Davis, Amer. J. Physiol. 224, 1116 (1973).
- [8] G. J. Possanza, M. P. Li, J. T. Oliver, Y. Langlois & M. K. Birmingham, Fed. Proc. 32 (3), 255 Abs, abstract 242 (1973).
- [9] J. P. Rapp & L. K. Dahl, Endocrinology 88, 52 (1971); Nature 237, 338 (1972).
- [10] J. T. Oliver, M. K. Birmingham, A. Bartová, M. P. Li & T. H. Chan, Science 182, 1249 (1973); vgl. auch M. K. Birmingham, J. T. Oliver, M. P. Li, T. H. Chan, A. Bartová & P. B. Stewart, Fed. Proc. 32 (3), 352 Abs, abstract 762 (1973); J. C. Melby, S. L. Dale & T. E. Wilson, Circulation Res. 28, [5] Suppl. 2, 143 (1971); J. C. Melby, S. L. Dale, R. J. Grekin, R. Gaunt & T. E. Wilson, Recent Prog. Hormone Res. 28, 287 (1972).
- [11] M. P. Li, C. P. Lantos, H. Traikou, M. K. Birmingham & T. H. Chan, J. Steroid Biochemistry 1, 259 (1970); Dissertation M. P. Li, McGill University, Montreal, 1973.
- [12] D. N. Kirk & M. S. Rajagopalan, J. chem. Soc. Chem. Commun. 1974, 145.
- [13] M. Biollaz, J. Schmidlin & J. Kalvoda, Helv. 58, 1433 (1975).
- [14] J. Schmidlin, Publikation in Vorbereitung.
- [15] Ch. Meystre, K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland, G. Anner & A. Wettstein, Experientia 17, 475 (1961).
- [16] K. Heusler & J. Kalvoda, Angew. Chem. 76, 518 (1964); Angew. Chem., Internat. Edit. 3, 525 (1964).
- [17] J. Kalvoda & K. Heusler, Synthesis 1971, 501.
- [18] M. L. Lewbart & J. J. Schneider, J. org. Chemistry 29, 2559 (1964).
- [19] Ch. Meystre, K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland, G. Anner & A. Wettstein, Helv. 45, 1317 (1962).
- [20] P. Choay, C. Monneret & Q. Khuong-Huu, Bull. Soc. chim. France 1973, 1456.
- [21] P. J. Sykes & R. W. Kelly, J. chem. Soc. [C] 1968, 2913.
- [22] K. Bowden, I. M. Heilbron, F. R. H. Jones & B. C. L. Weedon, J. chem. Soc. 1946, 39.