

152. Beitrag zur Partialsynthese 18-oxygenierter Cortexone II. Synthese von 18-Oxo-cortexon¹⁾

Über Steroide 231. Mitteilung²⁾

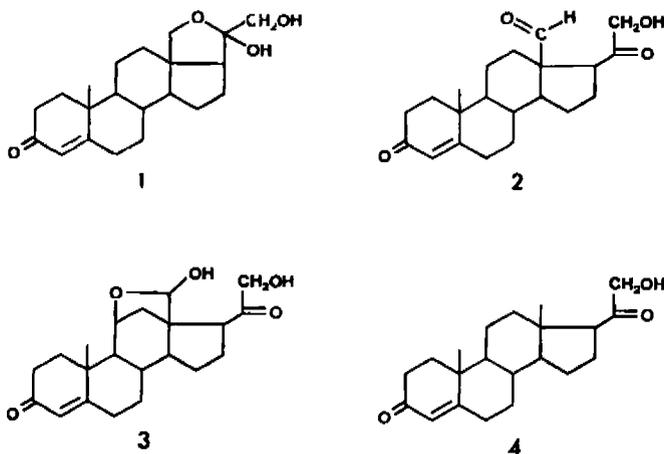
von **Michel Biollaz, Julius Schmidlin** und **Jaroslav Kalvoda**

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

(5. V. 75)

Summary. 18-Oxocortexonc, a potential metabolite of 11-deoxy-corticosterone and precursor of aldosterone has been synthesized, starting from 3 β -hydroxy-5-pregnene-20-one acetate *via* subsequent functionalization at positions 18 and 21.

In der vorangehenden Mitteilung [1] wurden einige neuartige Zugangswege zu 18-Hydroxy-cortexon (**1**) beschrieben. Diese Verbindung, ein Produkt der Nebennierenrinde, ist seit geraumer Zeit [2] bekannt und pharmakologisch eingehend untersucht worden. Neuerdings³⁾ wird ein Zusammenhang zwischen der erhöhten Plasmakonzentration dieses Hormons und der Entstehung bestimmter Arten essentieller Hypertonie vermutet. Der entsprechende 18-Aldehyd, das 18-Oxo-cortexon (**2**), wurde hingegen bis heute noch nicht isoliert und steht nur aufgrund theoretischer Überlegungen als möglicher biogenetischer Vorläufer von Aldosteron (**3**) bzw. als Metabolit von Cortexon (**4**) zur Diskussion [3].



Einem allgemeinen Interesse entsprechend, haben wir uns entschlossen, dieses fehlende Glied in der Reihe der 18-oxygenierten Cortexonderivate zu synthetisieren

¹⁾ 21-Hydroxy-3,20-dioxo-4-pregnen-18-al (18-Oxo-11-deoxy-corticosteron = 18-Oxo-DOC).

²⁾ 230. Mitteilung vgl. [1].

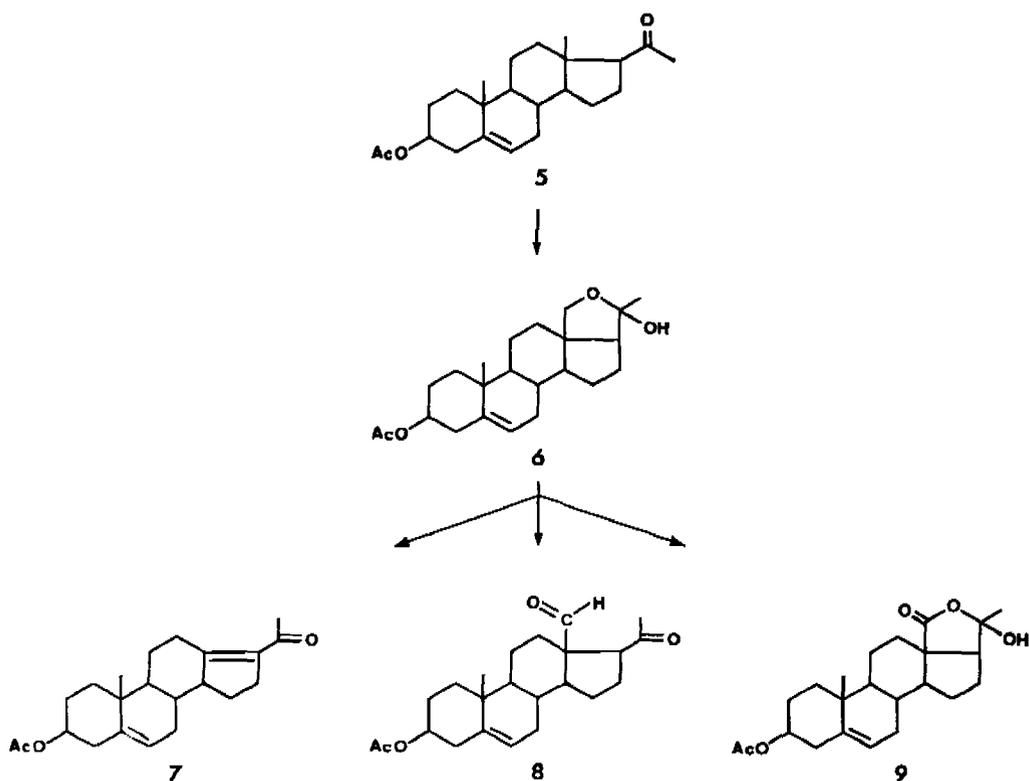
³⁾ Vgl. Literaturzusammenstellung in [1].

und einer näheren pharmakologischen Untersuchung zugänglich zu machen. Durch die Charakterisierung dieser Verbindung sollte auch ihr eventueller Nachweis in biogenem Material erleichtert werden.

Wie im Falle von 18-Hydroxy-cortexon, boten sich auch hier mehrere Wege zur Lösung der gestellten Aufgabe an. Sieht man bei der Diskussion des Problems von der Art der Ausbildung der in **2** vorhandenen Δ^4 -3-Oxo-Gruppierung ab und wählt man als Ausgangsstoff eine Pregnanverbindung, die am C(20) oxygeniert ist, so bleibt als wesentliche Alternative nur die Reihenfolge der Funktionalisierung der Stellungen 18 und 21.

Die nachträgliche Ausbildung der 18-Oxogruppe in Verbindungen, welche in Stellung 21 bereits eine Hydroxyfunktion tragen, wurde von uns in Anlehnung an das Vorgehen bei der Herstellung des 18-Hydroxy-cortexons [1], mehrfach versucht. Die Anwendung dieses Prinzips hat jedoch bisher zu keinem befriedigenden Verfahren⁴⁾ geführt. Ferner ist es einstweilen nicht gelungen, das leicht zugängliche sowohl in 21- als auch in 18-Stellung hydroxylierte **1** durch einfache Dehydrierung in 18-Oxo-cortexon (**2**) umzuwandeln. Wir haben uns deshalb für ein Vorgehen ent-

Schema 1

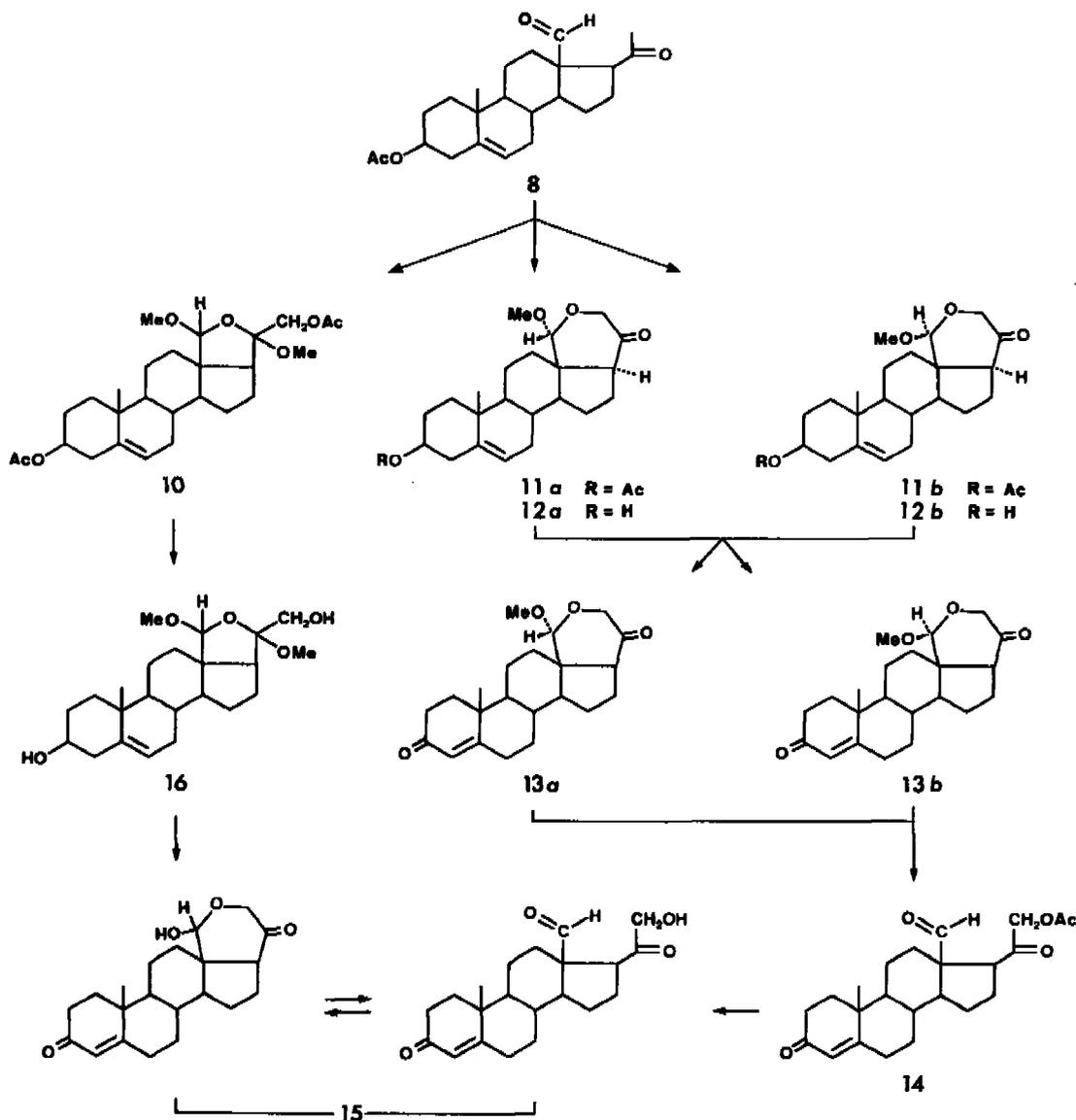


⁴⁾ M. Biollaz, unveröffentlichte Versuche.

schieden, bei welchem zuerst die 18-Oxo- und erst auf einer späteren Stufe die 21-Hydroxy-Funktion eingeführt wird.

Als Ausgangsmaterial diente uns das aus Pregnenolon-acetat (**5**) leicht zugängliche [4-7], in der cyclischen Halbacetalform vorliegende $3\beta,18$ -Dihydroxy-5-pregnen-20-on-3-acetat (**6**). Diese Verbindung liess sich mit Chrom(VI)-oxid in Pyridin bei 60° mit ca. 45proz. Ausbeute zum Ketoaldehyd **8** oxydieren. Als Nebenprodukte wurden die entsprechende 18-Säure **9** (in Lactolform) und die 18-Nor-Verbindung **7** erhalten.

Schema 2



Überraschend gut gelang die Einführung von Sauerstoff in 21-Stellung mit Hilfe von Blei(IV)-acetat (BTA) in Gegenwart von Bortrifluorid-ätherat in Benzol/Methanol [8]. Allerdings entstand dabei aus dem Ketoaldehyd **8** nicht das zu erwartende Acetoxylierungsprodukt, sondern ein Gemisch dreier acetalartiger Stoffe, welche sich für die weitere Synthese ebenfalls als brauchbar erwiesen. Durch chromatographische Auftrennung wurden daraus das überbrückte Bisacetal **10** (ca. 10%) und das Epimerengemisch **11** (ca. 50%) erhalten. Kristallisation und anschliessende mechanische Auftrennung der anfallenden zwei Kristallformen gestattete die Auftrennung von **11** in die beiden Komponenten **11a** und **11b**. Ihre analytischen Daten wie auch die Massen-, IR.- und NMR.-Spektren stehen mit den postulierten Acetal-Strukturen im Einklang. Im Falle der Verbindung **10** konnte die Konfiguration der beiden Methoxygruppen an C(18) und C(20) noch nicht bestimmt werden. Für die beiden Epimeren **11a** und **11b** möchten wir hingegen aufgrund der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (schwache «W-Kopplung» zwischen den Protonen in Stellung 17α und 18 wie auch 17α und 21 in **11b**), der CD.-Kurven (quasiantipodale CE.) und stereochemischer Überlegungen (bevorzugter Angriff des Methanols von der «hinteren» Seite der Molekel unter der Annahme eines synchronen Mechanismus), am C(18) die *R*-, bzw. *S*-Konfiguration (vgl. Formeln) zur Diskussion stellen⁵⁾.

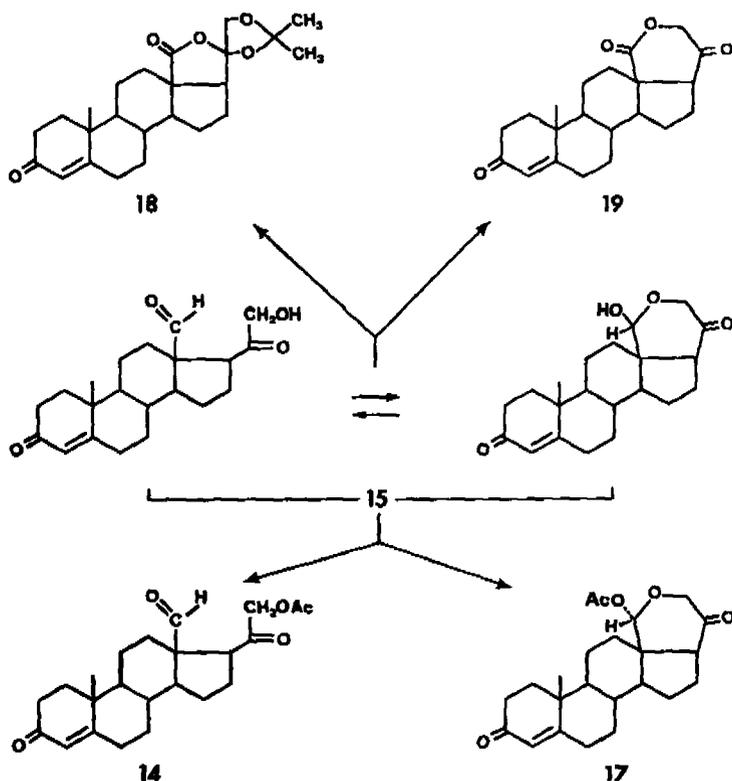
Zwecks Ausbildung der Δ^4 -3-Oxo-Gruppierung wurde das Epimerengemisch **11** basisch verseift, das erhaltene Rohprodukt (bestehend aus **12a** und **12b**) nach *Oppenauer* oxydiert und das anfallende Gemisch chromatographisch getrennt. Dabei konnten die Δ^4 -3-Ketone **13a** und **13b** im Verhältnis 2:1 in reiner Form isoliert und charakterisiert werden. Die Umsetzung eines Gemisches der Epimeren **13** mit Essigsäure/Perchlorsäure lieferte ausschliesslich das «offene» 18-Oxo-cortexon-21-acetat (**14**). Damit verblich als letzter Schritt die Hydrolyse der Esterfunktion an C(21). Nach Behandlung von **14** mit Kaliumhydroxid in wässrigem Dioxan bei Raumtemperatur konnte das gewünschte freie 18-Oxo-cortexon (**15**) in kristalliner Form isoliert werden. Gemäss dem NMR.-Spektrum liegt die Verbindung in Lösung zu etwa gleichen Teilen in der offenen Aldehyd- und der cyclischen Halbacetal-Form vor.

Wie sich gezeigt hat, lässt sich das als Nebenprodukt der BTA-Behandlung von **8** gebildete Bis-acetal **10** in einer dreistufigen Reaktionsfolge ebenfalls in 18-Oxo-cortexon umwandeln: Basische Verseifung von **10** führte zum Diol **16**, das nach Oxydation mittels Chrom(VI)-oxid/Pyridin in Methylencchlorid [9] und anschliessender Hydrolyse mit Salzsäure in Tetrahydrofuran direkt die gewünschte Verbindung **15** lieferte.

Die Racetylierung von **15** bei Raumtemperatur ergab ausser dem 21-Acetat **14** (~20%) ein einheitliches 18-Acetat **17** (~65%), das, aufgrund des negativen *Cotton*-Effektes und des NMR.-Spektrums, am C(18) dieselbe Konfiguration wie das bei der BTA-Reaktion in grösseren Mengen entstandene Acetal **11a** aufweisen dürfte. Bei der Oxydation von **15** mit Chrom(VI)-oxid/Schwefelsäure in Aceton [10] bildete sich neben dem (18 → 21)-Lacton **19** der Cortexon-18-säure vorwiegend das Acetonid **18** des (18 → 20)-Lactols der Cortexon-18-säure.

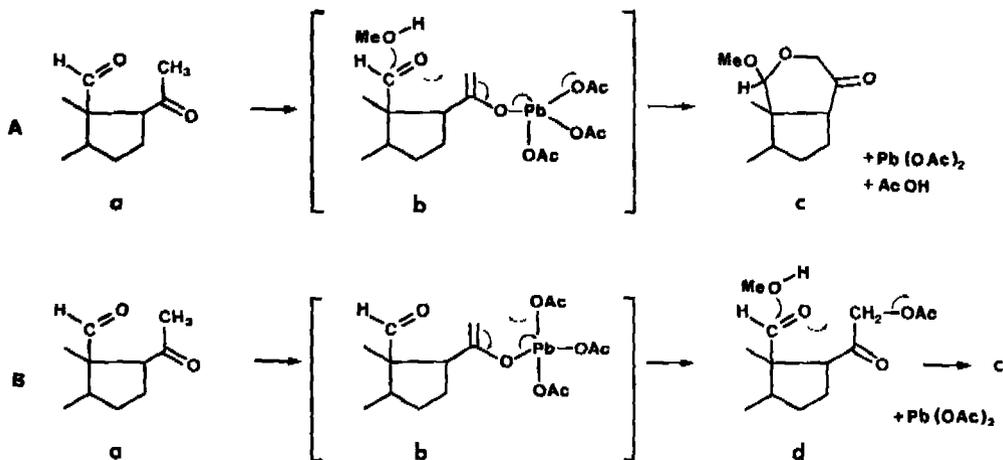
⁵⁾ Bezüglich des β -Pyranonrings in den beiden Epimeren lassen sich die physikalischen Daten am besten mit dem Vorliegen einer *quasi*-Wannen-Konformation in **11a** bzw. einer Sesselskonformation in **11b** vereinbaren.

Schema 3



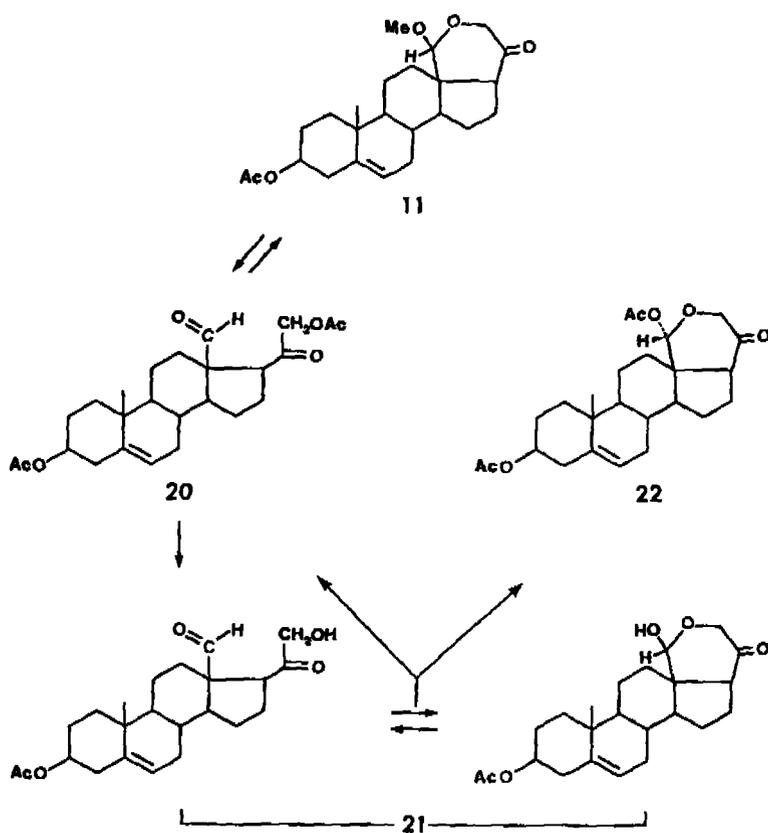
Der wichtigste Schritt in der obigen Synthese, die Bildung der Acetale 11 bei der Umsetzung von 8 mit BTA, stellt eine auf den ersten Blick unerwartete Umwandlung dar. Der Reaktion stehen u.a. die unten skizzierten Wege A und B offen. Nach dem Mechanismus A wären die Addition am C(18) und die Substitution am C(21) mit dem

Schema 4



eigentlichen Oxydationsschritt gekoppelt (**b** → **c**). Bei der Variante B würde hingegen in einer ersten Stufe, gemäss einer allgemein akzeptierten Formulierung [11], die Acetoxylierung am C(21) unter Ausbildung des Zwischenproduktes **d** erfolgen, welches dann unter Beteiligung der 18-Oxo-Gruppe in das Produkt **c** übergehen müsste. Selbstverständlich könnte dem Cyclisationschritt in beiden Fällen (A und B) eine Halbacetalisierung der Aldehyd-Funktion vorangehen.

Schema 5



Um das Verhalten eines potentiellen Zwischenproduktes vom Typus **d** unter den Reaktionsbedingungen testen zu können, haben wir aus dem Epimerengemisch **11**, in Analogie zur Umsetzung **13** → **14**, durch Behandlung mit Essigsäure/Perchlorsäure den Acetoxyaldehyd **20** hergestellt⁶⁾ und diesen in Benzol/Methanol-Lösung der Einwirkung von Bortrifluorid-ätherat ausgesetzt. Die Aufarbeitung lieferte nun tatsächlich, und in hoher Ausbeute, das Acetal-Gemisch **11**. Dieses Experiment beweist die Realisierbarkeit des Weges B bezüglich der Umwandlung **d** → **c**; allerdings kann dadurch die Möglichkeit einer mit der Oxydationsstufe gekoppelten intramolekularen Substitution am C(21) gemäss dem Weg A nicht ausgeschlossen werden.

⁶⁾ Die Verbindung lässt sich unter milden basischen Bedingungen zum Monoacetat **21** (Gemisch der offenen und cyclischen Form) verseifen. Die Reacetylierung von **21** liefert neben **20** das einheitliche cyclische 18-Acetat **22** (vgl. Übergang **15** → **14** + **17**).

Experimenteller Teil

(Unter Mitarbeit von U. Bernhard)

Allgemeines. Die Smp. wurden mit einem Apparat nach *Tolloli* bestimmt und sind nicht korrigiert. Die optischen Drehungen wurden, sofern nicht anders vermerkt, in Chloroform in einem Rohr von 10 cm Länge auf einem *Perkin-Elmer*-Apparat Mod. 141 ermittelt. Die $[\alpha]_D^{20}$ 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 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, *J* = Kopplungskonstante in Hz); Massenspektren mit *Varian* CH-7; CD.-Spektren in Dioxan mit einem *Jasco* J-20. Die Rohprodukte wurden im allgemeinen an der 100fachen Menge Kieselgel «*Merck*» (0,05–0,20 mm) mittels Stufensäulen aufgetrennt.

Oxydation von 3 β ,18-Dihydroxy-5-pregnen-20-on-3-acetat (6) zu 7, 8 und 9. 10 g 6 [6] wurden mit 1,25 l einer 0,2M-Lösung von Chrom(VI)-oxid in Pyridin unter Rühren 1½ Std. auf 60–62° erwärmt. Hierauf wurden ca. 800 ml Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert, der Rückstand unter Rühren auf 5 l Eis/Wasser gegossen, der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser ausgewaschen. Das so erhaltene Rohprodukt wurde getrocknet und an Kieselgel in Toluol/Äthylacetat 95:5 chromatographiert, wobei die ersten Fraktionen 280 mg 3 β -Hydroxy-18-nor-pregna-5,13(17)-dien-20-on-acetat (7) lieferten. Zur Analyse wurde aus Diisopropyläther/Hexan umkristallisiert, Smp. 116–118°. $[\alpha]_D = -111^\circ$ (*c* = 0,568). – UV.: 253 nm (ϵ = 13300). – IR.: 1735, 1680, 1610, 1245, 1035 cm^{-1} . – NMR.: 0,96 (*s*; $\text{H}_3\text{C}(19)$); 2,00 (*s*; 3- OCOCH_3); 2,23 (*s*; $\text{H}_3\text{C}(21)$); ca. 4,65 (*br. m*; HC(3)); 5,42 (*m*; HC(6)). – MS.: 342 (*M*).

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (342,46) Ber. C 77,15 H 8,83% Gef. C 76,94 H 8,58%

Spätere Fraktionen enthielten 4,9 g 3 β -Hydroxy-20-oxo-5-pregnen-18-al-acetat (8) vom Smp. 137–138° (aus Methylchlorid/Diisopropyläther kristallisiert). $[\alpha]_D = +4^\circ$ (*c* = 0,859). – IR. 2740, 1735, 1705, 1240 cm^{-1} . – NMR.: 0,93 (*s*; $\text{H}_3\text{C}(19)$); 2,00 (*s*; 3- OCOCH_3); 2,11 (*s*; $\text{H}_3\text{C}(21)$); ca. 4,6 (*br. m*; HC(3)); 5,35 (*m*; HC(6)); 9,81 (*s*; HC(18)). – MS.: 372 (*M*).

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 74,12 H 8,61%

Aus den weiteren, mit Toluol/Äthylacetat 4:1 eluierten Fraktionen erhielt man neben 820 mg unverändertem Edukt 6 zusätzlich 1,2 g 18 \rightarrow 20-Lactol 9 des 3 β -Hydroxy-20-oxo-5-pregnen-18-säureacetats. Die Verbindung schmolz nach 2maligem Umkristallisieren aus Methylchlorid/Diisopropyläther bei 186–188°. $[\alpha]_D = -28^\circ$ (*c* = 0,443). – IR.: 3600, 1765, 1735, 1240 cm^{-1} . – NMR.: 1,08 (*s*; $\text{H}_3\text{C}(19)$); 1,60 (*s*; $\text{H}_3\text{C}(21)$); 2,00 (*s*; 3- OCOCH_3); ca. 4,6 (*br. m*; HC(3)); 5,35 (*m*; HC(6)). – MS.: 388 (*M*).

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 70,99 H 8,43%

Umsatzung von 3 β -Hydroxy-20-oxo-5-pregnen-18-al-acetat (8) mit Blei(IV)-acetat/Bortrifluorid zu 10, 11a und 11b. Eine Lösung von 5,0 g 8 in 200 ml Benzol und 11 ml Methanol versetzte man bei 7° mit 12 ml Bortrifluorid-ätherat, rührte 15 Min. und gab sodann 7 g getrocknetes Bleitetraacetat zu. Nachdem das Gemisch 5 Std. bei RT. gerührt worden war, wurde auf Eis/Wasser gegossen, in Äther aufgenommen, der Extrakt mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde in Hexan/Äthylacetat 9:1 an der 50fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Die ersten Fraktionen enthielten 710 mg eines dünnenschicht-chromatographisch nicht einheitlichen Produktes, aus welchem sich durch Umkristallisieren aus Diäthyläther/Hexan reines 18,20-Epoxy-18,20-dimethoxy-5-pregnen-3 β ,21-diol-diacetat (10) vom Smp. 150–152° isolieren liess. $[\alpha]_D = -36^\circ$ (*c* = 0,530). – IR.: 1740, 1730, 1235, 1110, 1035 cm^{-1} . – NMR.: 0,96 (*s*; $\text{H}_3\text{C}(19)$); 2,00 (*s*; 3- OCOCH_3); 2,05 (*s*; 21- OCOCH_3); 3,23 und 3,42 (2 *s*; 18- OCH_3 und 20- OCH_3); 3,91 und 4,51 (*AB/J* = 11; $\text{H}_3\text{C}(21)$); ca. 4,6 (*br. m*; HC(3)); 4,62 (*s*; HC(18)); ca. 5,38 (*m*; HC(6)). – MS.: 475 (*M* – H).

$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_7$ (476,59) Ber. C 68,04 H 8,46% Gef. C 68,06 H 8,36%

Spätere Fraktionen lieferten 3,2 g 18,21-Epoxy-3 β -hydroxy-18-methoxy-5-pregnen-20-on-acetat (11) als Gemisch des (18*R*)- und (18*S*)-Epimeren 11a bzw. 11b. Bei der Kristallisation aus Methylchlorid/Hexan erhielt man 11a in farblosen Prismen und 11b in farblosen Nadelchen. Die beiden Verbindungen konnten mechanisch getrennt werden. Nach 2maligem Umkristallisieren

aus Methylenchlorid/Hexan schmolz die (18*R*)-Verbindung **11a** bei 178–179°. $[\alpha]_D = -118^\circ$ ($c = 0,456$). - IR.: 1730, 1245, 1115, 1055, 1045 cm^{-1} . - NMR.: 0,98 (s; $\text{H}_3\text{C}(19)$); 2,00 (s; 3-OCOCII₃); 3,32 (s; 18-OCH₃); 3,84 und 4,09 (A/B/J = 17; $\text{H}_2\text{C}(21)$); ca. 4,5 (br. m; HC(3)); 4,62 (s; HC(18)); 5,4 (m; HC(6)). - CD. ($c = 2,527 \cdot 10^{-3}\text{M}$): $[\theta]_{340} 0$, $[\theta]_{320} - 1107$, $[\theta]_{315} - 1700$, $[\theta]_{312} - 1740$, $[\theta]_{307} - 2294$, $[\theta]_{305} - 2453$, $[\theta]_{303} - 2413$, $[\theta]_{300} - 2215$, $[\theta]_{290} - 1701$, $[\theta]_{270} - 395$, $[\theta]_{250} - 39$. - MS.: 402 (M).

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_5$ (402,51) Ber. C 71,61 H 8,51% Gef. C 71,85 H 8,62%

Die (18*S*)-Verbindung **11b** wurde aus Methylenchlorid/Hexan bis zum konstanten Smp. von 180–185° umkristallisiert. $[\alpha]_D = +65^\circ$ ($c = 0,349$). - IR.: 1730, 1240, 1115, 1055, 1035 cm^{-1} . - NMR.: 1,02 (s; $\text{H}_3\text{C}(19)$); 2,00 (s; 3-OCOCII₃); 3,35 (s; 18-OCH₃); 3,84 und 4,11 (A/B/J = 17; $\text{H}_2\text{C}(21)$); ca. 4,6 (br. m; HC(3)); 4,80 (br. s; HC(18)); 5,4 (m; HC(6)). - CD. ($c = 2,040 \cdot 10^{-3}\text{M}$): $[\theta]_{340} 0$, $[\theta]_{320} + 1005$, $[\theta]_{310} + 2034$, $[\theta]_{305} + 2328$, $[\theta]_{303} + 2426$, $[\theta]_{300} + 3524$, $[\theta]_{297} + 2549$, $[\theta]_{295} + 2451$, $[\theta]_{280} + 2255$, $[\theta]_{270} + 833$, $[\theta]_{250} + 98$. - MS.: 402 (M).

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_5$ (402,51) Ber. C 71,61 H 8,51% Gef. C 71,50 H 8,51%

Verseifung von 18,21-Epoxy-3 β -hydroxy-18-methoxy-5-pregnen-20-on-acetal (11) zum Epimeren-Gemisch 12a und 12b und anschliessende Dehydrierung zu 13a bzw. 13b. Eine Lösung von 2,6 g des Epimeren-Gemisches **11** in 68 ml Methanol und 68 ml einer 0,5*N* methanolischen Kaliumhydroxid-Lösung wurde unter Stickstoff 30 Min. auf 45° erwärmt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in Methylenchlorid und Wasser aufgenommen. Die organische Phase wurde mit verd. NaCl-Lösung neutral gewaschen, eingedampft und der Rückstand mit Hexan/Äthylacetat 2:1 an Kieselgel chromatographiert. Der kristalline Eindampfrückstand (2,2 g) von 18,21-Epoxy-3 β -hydroxy-18-methoxy-5-pregnen-20-on (Epimerengemisch von **12a** und **12b**) wurde ohne weitere Reinigung für die nachfolgende *Oppenauer*-Oxydation verwendet. Eine Probe des Gemisches schmolz nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Äther bei 86–90°. - IR.: 3600, 1725, 1115, 1055, 1040 cm^{-1} . - MS.: 360 (M), 342 (M - H₂O), 329 (M - CH₃O), 300 (M - CH₃OCHO).

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (360,48) Ber. C 73,30 H 8,95% Gef. C 73,05 H 9,07%

Eine Lösung von 2,15 g des obigen Gemisches von **12a** und **12b** in 100 ml abs. Toluol wurde mit 1,1 g Aluminiumisopropylat und 11 ml Cyclohexanon versetzt und 1 Std. unter Rückfluss am Wasserabscheider gekocht. Nach Aufnehmen in Äther/Methylenchlorid wurde die organische Phase mit *Seignettesalz*-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Bei der Chromatographie des Rohprodukts an 230 g Kieselgel in Toluol/Äthylacetat 9:1 wurden zuerst 1,25 g (18*R*)-18,21-Epoxy-20-methoxy-4-pregnen-3,20-dion (**13a**) eluiert, Smp. 158–159° (aus Methylenchlorid/Hexan kristallisiert). $[\alpha]_D = +38^\circ$ ($c = 0,430$). - UV.: 235 nm ($\epsilon = 17400$). - IR.: 1720, 1665, 1115, 1050 cm^{-1} . - NMR.: 1,17 (s; $\text{H}_3\text{C}(19)$); 3,36 (s; 18-OCH₃); 3,85 und 4,10 (A/B/J = 17; $\text{H}_2\text{C}(21)$); 4,67 (s; HC(18)); 5,73 (br. s; HC(4)). - MS.: 358 (M).

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (358,46) Ber. C 73,71 H 8,44% Gef. C 73,59 H 8,53%

Spätere Fraktionen bestanden aus 550 mg (18*S*)-18,21-Epoxy-20-methoxy-4-pregnen-3,20-dion (**13b**). Nach 2maligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Hexan: Smp. 139–141°. $[\alpha]_D = +231^\circ$ ($c = 0,449$). - UV.: 235 nm ($\epsilon = 17300$). - IR.: 1720, 1670, 1630, 1115, 1050 cm^{-1} . - NMR.: 1,18 (s; $\text{H}_3\text{C}(19)$); 2,38 (s; 18-OCH₃); 3,84 und 4,11 (A/B/J = 17; $\text{H}_2\text{C}(21)$); 4,79 (br. s; HC(18)); 5,73 (br. s; HC(4)). - MS.: 358 (M).

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (358,46) Ber. C 73,71 H 8,44% Gef. C 73,63 H 8,51%

21-Hydroxy-3,20-dioxo-4-pregnen-18-al-acetat (14). 1,25 g des Epimeren-Gemisches **13a** und **13b** wurden unter Rühren bei 25° in 12 ml 0,1*N* Perchlorsäure in Eisessig gelöst. Die Lösung wurde 2 Std. in Stickstoffatmosphäre gerührt, dann unter Eiswasser-Kühlung mit 7 ml 2*N* Natriumacetat-Lösung versetzt und im Hochvakuum (Temperatur des Kolbeninhalts unter 20°) fast bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Äthylacetat aufgenommen und mit Wasser, 1*N* Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Bei der Chromatographie des Rohprodukts an 80 g Kieselgel liessen sich mit Hexan/Äthylacetat 1:1 870 mg **14** eluieren. Kristallisation aus Methylenchlorid/Diäthyläther/Hexan ergab 650 mg der reinen Verbindung vom Smp. 142–147°. $[\alpha]_D = +155^\circ$ ($c = 0,594$). - UV.: 235 nm ($\epsilon = 17900$). - IR.: 2730, 1750, 1730, 1670, 1620, 1230 cm^{-1} . - NMR.: 1,13 (s; $\text{H}_3\text{C}(19)$); 2,14 (s; 21-OCOCII₃); 4,64 (s; $\text{H}_2\text{C}(21)$); 5,72 (m; HC(4));

9,82 (s; HC(18)). - MS.: 387 (M + H), 386 (M), 358 (M - CO), 346 (M - CH₃CO), 326 (M - CH₃COOH), 285 (M - COCH₂OCOCH₃).

C₂₃H₃₀O₅ (386,47) Ber. C 71,48 II 7,82% Gef. C 71,43 H 7,84%

21-Hydroxy-3,20-dioxo-4-pregnen-18-al (15). - a) *Aus dem Acetat 14.* Eine Lösung von 386 mg **14** in 6,3 ml Dioxan wurde mit 78 mg Kaliumhydroxid in 0,63 ml Wasser versetzt und 60 Min. unter Argonatmosphäre bei RT. gerührt. Dann wurde das Gemisch auf Eis-Wasser getropft, mit Äthylacetat extrahiert, die organische Schicht mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Bei der Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit Hexan/Äthylacetat 1:1 resultierten nach Kristallisation der DC.-einheitlichen Fraktionen aus Äthylacetat/Hexan 125 mg **15** vom Smp. 112-114°. [α]_D = +92° (c = 0,672). - UV.: 234 nm (ϵ = 19500). - IR.: 3350, 1715, 1665, 1615 cm⁻¹. - NMR.: 1,13 (s; H₃C(19)); 4,05 und 4,25 (AB/J = 17; H₂C(21) im Aldehyd); 4,05 (m; H₂C(21) im Halbacetal); ca. 5,25 (m; HC(18) im Halbacetal); 5,73 (br. s; HC(4)); 9,86 (s; HC(18) im Aldehyd). - MS.: 344 (M), 326 (M - H₂O), 316 (M - CO), 313 (M - CH₂OH), 285 (M - COCH₂OH).

C₂₁H₂₈O₄ (344,14) Ber. C 73,22 H 8,19% Gef. C 73,32 H 8,28%

b) *Aus dem Bis-acetal 10 via 16.* 118 mg **10** wurden in 3 ml Methanol und 3 ml 0,5 N methanolischer Kaliumhydroxid-Lösung unter Stickstoffatmosphäre 45 Min. bei 45° verseift. Nach Aufnehmen des abgekühlten Gemisches in Äther/Methylenchlorid 3:1 wurde die organische Phase mit verd. NaCl-Lösung neutralgewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand in Hexan/Äthylacetat 1:1 über 2 g Kieselgel filtriert. Man erhielt 99 mg des Diols **16**, welches ohne weitere Reinigung für die Oxydation verwendet wurde. Das reine 18,20-Epoxy-18,20-dimethoxy-5-pregnen-3 β ,21-diol (**16**) kristallisiert aus Methanol/Wasser als Monohydrat vom Smp. 123-125°. - IR.: 3650, 3580, 3450, 1605, 1110, 1045 cm⁻¹. - MS.: 374 (M - H₂O), 361 (M - CH₃O), 360 (M - CH₃OH), 332 (M - CH₃OCHO), 300 (332 - ClI₃OH), 282 (300 - H₂O, metastabiles Ion 265,08).

C₂₂H₃₀O₅ · H₂O (410,53) Ber. C 67,29 H 9,33% Gef. C 67,21 H 9,40%

Eine Suspension von 120 mg Chrom(VI)-oxid in 3 ml Methylenchlorid und 0,2 ml Pyridin wurde mit 92 mg **16** in 1 ml Methylenchlorid versetzt. Nach 15 Min. Rühren bei 4° wurde die Lösung vom schwarzen Rückstand abdekantiert und 3mal mit Äther extrahiert. Die Ätherphasen und die Methylenchloridlösung wurden vereinigt mit kalter 1 N Natronlauge und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die Lösung des Rückstandes in Hexan/Äthylacetat 2:1 wurde über 1 g Kieselgel filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt (83 mg) wurde zur Acetalspaltung in 2 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 0,3 ml 5 N Salzsäure versetzt, das Gemisch 1 Std. bei RT. gerührt, mit Äthylacetat verdünnt, mit Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, die organische Phase getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde an 5 g Kieselgel in Hexan/Äthylacetat 1:2 chromatographiert und gab nach Kristallisation aus Äthylacetat/Hexan 54 mg reines **15** vom Smp. 113-115°. Die Verbindung ist mit dem auf dem Wege a) hergestellten Präparat identisch.

Acetylierung von 21-Hydroxy-3,20-dioxo-4-pregnen-18-al (15) zu 14 und 17. 52 mg **15** wurden in 0,7 ml Pyridin und 0,5 ml Essigsäureanhydrid gelöst und die Lösung nach 16stdg. Stehen bei RT. unter mehrmaligem Zufügen von Benzol bei 25° im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand, der im DC. (Äthylacetat/Hexan 4:1) zwei Flecke zeigte, wurde an 9 g Kieselgel aufgetrennt. Mit Hexan/Äthylacetat 2:1 liessen sich 35 mg (18S)-18,21-Epoxy-18-hydroxy-4-pregnen-3,20-dion-acetat (**17**) eluieren. Aus Methylenchlorid/Hexan/Diäthyläther farblose Nadelchen vom Smp. 162-163°. [α]_D = +42° (c = 0,465). - UV.: 235 nm (ϵ = 19500). - IR.: 1750, 1730, 1670, 1615, 1225, 1120, 950 cm⁻¹. - NMR.: 1,12 (s; H₃C(19)); 2,12 (s; 18-OCOCH₃); 4,01 und 4,25 (AB/J = 17; H₂C(21)); 5,75 (br. s; HC(4)); 6,34 (s; HC(18)). - MS.: 386 (M).

C₂₃H₃₀O₅ (386,47) Ber. C 71,48 H 7,82% Gef. C 71,36 H 7,96%

Die späteren Eluate (mit Äthylacetat/Hexan 1:1) gaben 13 mg 21-Hydroxy-3,20-dioxo-4-pregnen-18-al-acetat (**14**), die aus Methylenchlorid/Diäthyläther/Hexan kristallisierten. Smp. 142-147°, Mischschmelzpunkt mit der aus **13** hergestellten Probe (s. oben) ohne Depression.

$[\alpha]_D = +151^\circ$ ($c = 0,236$). - NMR-, IR- und Massenspektrum identisch mit denjenigen von **14** aus **13**.

Oxydation von 21-Hydroxy-3,20-dioxo-4-pregnen-18-al (15) mit Chrom(VI)-oxid/Schwefelsäure (Jones-Reagens) [10] zu 18 und 19. Eine Lösung von 200 mg **15** in 4 ml Aceton wurde bei 5° mit einem kleinen Überschuss an Jones-Reagens [10] versetzt. Das Gemisch wurde 5 Min. bei 5° gerührt, zur Zerstörung des überschüssigen Reagens mit 2-Propanol versetzt, mit Äthylacetat verdünnt, mit Wasser, verd. Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand an Kieselgel mit Hexan/Äthylacetat 1:1 chromatographiert. Zuerst wurden 105 mg des Acetonids **18** des (18 \rightarrow 20)-Lactols der 21-Hydroxy-3,20-dioxo-4-pregnen-18-säure (20,21-Isopropylidendioxy-3-oxo-4-pregnen-18,20-lacton) eluiert. Smp. 217–219° (aus Aceton/Hexan kristallisiert). $[\alpha]_D = +147^\circ$ ($c = 0,433$). - UV.: 236 nm ($\epsilon = 17800$). - IR.: 1765, 1670, 1615, 910 cm^{-1} . - NMR.: 1,23 (s; $\text{H}_3\text{C}(19)$); 1,35 und 1,47 (2 s; Acetonid- CH_3); 3,98 und 4,25 (AB/J = 9; $\text{H}_2\text{C}(21)$); 5,70 (br. s; HC(4)). - MS.: 400 (M).

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (400,50) Ber. C 71,97 H 8,05% Gef. C 71,92 H 7,88%

Spätere Fraktionen ergaben 35 mg (18 \rightarrow 21)-Lacton **19** der 21-Hydroxy-3,20-dioxo-4-pregnen-18-säure (3,20-Dioxo-4-pregnen-18,21-lacton) vom Smp. 200–203° (aus Methylenchlorid/Diisopropyläther kristallisiert). $[\alpha]_D = +20^\circ$ ($c = 0,438$). - UV.: 235 nm ($\epsilon = 17500$). - IR.: 1740, 1725, 1670, 1620, 1142, 1123 cm^{-1} . - NMR.: 1,22 (s; $\text{H}_3\text{C}(19)$); 4,66 (s; $\text{H}_2\text{C}(21)$); 5,73 (br. s; HC(4)). - MS.: 342 (M).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (342,42) Ber. C 73,66 H 7,66% Gef. C 73,44 H 7,69%

3 β ,21-Dihydroxy-20-oxo-5-pregnen-18-al-diacetat (20). 500 mg des Epimeren-Gemisches **11** wurden unter Rühren bei 25° in 2 ml 0,1N Perchlorsäure in Eisessig gelöst. Die Lösung wurde 3 Std. unter Stickstoff geführt, dann unter Kühlung mit 0,8 ml 1N Kaliumacetat-Lösung versetzt und im Hochvakuum bei 20° Badtemperatur fast bis zur Trockne eingedampft. Aufnahmen des Rückstandes in Äthylacetat, Waschen mit Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung, Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen im Vakuum gab ein Rohprodukt, das an Kieselgel gereinigt wurde. Mit Hexan/Äthylacetat 3:1 wurden 350 mg rohes Diacetat **20** eluiert, das aus Diisopropyläther/Hexan umkristallisiert wurde. Smp. 109–110°. $[\alpha]_D = -4^\circ$ ($c = 0,570$). - IR.: 2740, 1750, 1725, 1235, 1035 cm^{-1} . - NMR.: 0,94 (s; $\text{H}_3\text{C}(19)$); 2,00 (s; 3-OCOCH₃); 2,13 (s; 21-OCOCH₃); ca. 4,6 (br. m; HC(3)); 4,66 (s; $\text{H}_2\text{C}(21)$); 5,37 (m; HC(6)); 9,80 (s; HC(18)). - MS.: 370 (M - CH_3COOH), 357 (M - $\text{ClF}_2\text{OCOCH}_3$), 342 (370 - CO), 269 (370 - $\text{COCH}_2\text{-OCOCH}_3$).

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_6$ (430,52) Ber. C 69,74 H 7,96% Gef. C 69,71 H 8,01%

3 β ,21-Dihydroxy-20-oxo-5-pregnen-18-al-3-acetat (21). 230 mg **20** wurden mit 4,2 ml Dioxan und 48 mg Kaliumhydroxid in 0,42 ml Wasser bei RT. unter Stickstoffatmosphäre während 4 Std. verseift. Das Gemisch wurde dann mit Äther/Methylenchlorid verdünnt und die Lösung mit ges. Natriumchlorid-Lösung neutralgewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Chromatographie des Eindampfrückstands an Kieselgel mit Hexan/Äthylacetat 3:1 wurden 120 mg des mit der cyclischen Form im Gleichgewicht stehenden Hydroxyaldehyds **21** erhalten. Kristallisation aus Diäthyläther. Smp. 146–145°. - IR.: 3500, 1725, 1375, 1365, 1240, 1035 cm^{-1} . - NMR.: 0,96 (s; $\text{H}_3\text{C}(19)$); 2,00 (s; 3-OCOCH₃); ca. 4,2 (m; $\text{H}_2\text{C}(21)$ im Aldehyd); ca. 4,6 (m; HC(3)); ca. 5,2 (m; HC(6) und HC(18) im Halbacetal); 9,83 (HC(18) im Aldehyd). - MS.: 388 (M), 370 (M - H_2O), 328 (M - CH_3COOH), 269 (328 - COCH_2OH).

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (388,49) Ber. C 71,40 H 8,30% Gef. C 71,07 H 8,33%

Acetylierung von 3 β ,21-Dihydroxy-20-oxo-5-pregnen-18-al-3-acetat (21) zu 20 und 22. Eine Lösung von 110 mg des Tautomeren-Gemisches **21** in 0,9 ml Pyridin und 0,4 ml Essigsäureanhydrid wurde 25 Std. bei 5° stehengelassen. Hierauf wurde 4mal mit Benzol im Vakuum bei einer maximalen Badtemperatur von 28° zur Trockne eingedampft und der Rückstand, der im DC. (Äthylacetat/Hexan 3:1) zwei Flecke zeigte, an Kieselgel chromatographiert. Mit Hexan/Äthylacetat 4:1 wurden 25 mg **18**, 21-Epoxy-3 β ,18-dihydroxy-5-pregnen-20-on-diacetat (**22**) eluiert. Kristallisation aus Diäthyläther. Smp. 205–207°. $[\alpha]_D = -77^\circ$ ($c = 0,37$, Dioxan). - IR.: 1745, 1725, 1370, 1230, 1115, 1035, 1020, 1010, 955 cm^{-1} . - NMR.: 0,95 (s; $\text{H}_3\text{C}(19)$); 2,01 (s; 3-OCOCH₃); 2,10

(s; 18-OCOCH₃); 3,99 und 4,27 (*AB/J* = 17; H₂C(21)); *ca.* 4,6 (br. *m*; HC(3)); 5,4 (*m*; HC(6)); 6,31 (*s*; HC(18)). - CD. (*c* = 1,723 · 10⁻³ M): [θ]₃₃₀ 0, [θ]₃₂₅ - 58, [θ]₃₁₇ - 1595, [θ]₃₁₅ - 1740, [θ]₃₁₃ - 1653, [θ]₃₁₁ - 1567, [θ]₃₀₉ - 1799, [θ]₃₀₈ - 2524, [θ]₃₀₄ - 2582, [θ]₃₀₂ - 2292, [θ]₃₀₀ - 2176, [θ]₂₉₈ - 2089, [θ]₂₉₆ - 2162, [θ]₂₉₄ - 2089, [θ]₂₉₀ - 1566, [θ]₂₈₀ - 841, [θ]₂₆₀ - 87, [θ]₂₅₀ 0, [θ]₂₄₀ + 464, [θ]₂₃₀ + 1740. - MS.: 387 (*M* - CH₃CO), 370 (*M* - CH₃COOH), 327 (370 - CH₃CO), 310 (370 - CH₃COOH).

C₂₆H₃₄O₆ (430,52) Ber. C 69,74 H 7,96% Gef. C 69,87 H 8,04%

Spätere Fraktionen lieferten 63 mg 3β,21-Diacetat **20**. Kristallisation aus Isopropyläther/Hexan. Smp. 109-110°. [α]_D = -5° (*c* = 0,510). - IR.- und NMR.-Spektren identisch mit denjenigen des durch Acylolyse von **11** gewonnenen Präparats (vgl. oben).

Überführung von 3β,21-Dihydroxy-20-oxo-5-pregnen-18-al-diacetat (20) in 11. 165 mg **20** wurden in 6,6 ml Benzol und 0,33 ml Methanol gelöst, bei 7° mit 0,36 ml Bortrifluorid-ätherat versetzt und zuerst 1 Std. bei 10°, dann 5 Std. bei RT. gerührt. Der Ansatz wurde dann auf Eis gegossen, das Reaktionsprodukt in Äthylacetat aufgenommen, der Extrakt mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung neutralgewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand an Kieselgel mit Hexan/Äthylacetat 4:1 chromatografiert.

Nach dem Ablösen von 30 mg nicht näher untersuchter öliger Anteile wurden 103 mg des reinen kristallinen Gemisches der Epimeren **11a** und **11b** erhalten, das sich NMR.-spektroskopisch eindeutig mit **11** identifizieren liess.

Für die Ausführung der Mikroanalysen danken wir Dr. *W. Padowetz*, für die Aufnahme und Diskussion der Spektren den Herren Drs. *J. Bersier*, *J. P. Dubois*, *H. Fuhrer*, *H. Hürzeler*, *J. Liehr*, *P. Moser* und *G. Rist*.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *M. Biollaz, J. Kalvoda & J. Schmidlin*, *Helv.* **58**, 1425 (1975).
- [2] a) *F. W. Kahnt, R. Neher & A. Wettstein*, *Helv.* **38**, 1237 (1955); b) *R. Pappo*, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 1010 (1959).
- [3] *J. C. Melby, S. L. Dale & T. E. Wilson*, *Circulation Res.* **28**, [5] Suppl. II, 143 (1971).
- [4] *Ch. Meystre, K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland, G. Anner & A. Wettstein*, *Experientia* **17**, 475 (1961); *Helv.* **45**, 1317 (1962).
- [5] *E. Iseli & D. K. Fukushima*, *Steroids*, Suppl. I, 1965, 11.
- [6] *P. J. Sykes & R. W. Kelly*, *J. chem. Soc. (C)* 1968, 2913.
- [7] *P. Choay, C. Monneret & Q. Khuong-Huu*, *Bull. Soc. chim. France* 1973, 1456.
- [8] *J. D. Cocher, H. B. Henbest, G. H. Phillipps, G. P. Slater & D. A. Thomas*, *J. chem. Soc.* 1965, 6.
- [9] *R. Ratcliffe & R. Rodehorst*, *J. org. Chemistry* **35**, 4000 (1970).
- [10] *K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones & B. C. L. Weedon*, *J. chem. Soc.* 1946, 39.
- [11] *R. Criegee* in 'Oxidation in Organic Chemistry' (Ed. K. B. Wiberg), *Acad. Press*, New York 1965, p. 305ff.