

232. Stereospezifische Synthese von $6\beta,7\beta$ -Methylen-20-spirox-4-en-3,21-dion (Prorenon)

Über Steroide. 235. Mitteilung¹⁾

von Peter Wieland

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

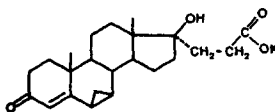
(26. VI. 79)

Stereospecific synthesis of $6\beta,7\beta$ -methylene-20-spirox-4-ene-3,21-dione

Summary

A stereospecific synthesis of the highly active $6\beta,7\beta$ -methylene-20-spiro-lactone **4** (*Prorenone*) is described.

Prorenon **4** und dessen Derivate (vgl. Prorenoate-K) [**2**] gehören zu den aktivsten Antimineralocorticoiden.



Prorenoate-K

Die Herstellung von **4** erfolgt durch Umsetzung des Dienons **12** mit Trimethylsulfoxonium-methylid [**3**]. Die dabei stattfindende Methylenierung der 6,7-Doppelbindung verläuft jedoch nicht stereospezifisch und man erhält **4** im Gemisch mit seinem $6\alpha,7\alpha$ -Isomeren. Die Reinerstellung von **4** auf diesem Wege ist deshalb verlustreich und aufwendig [**4**].

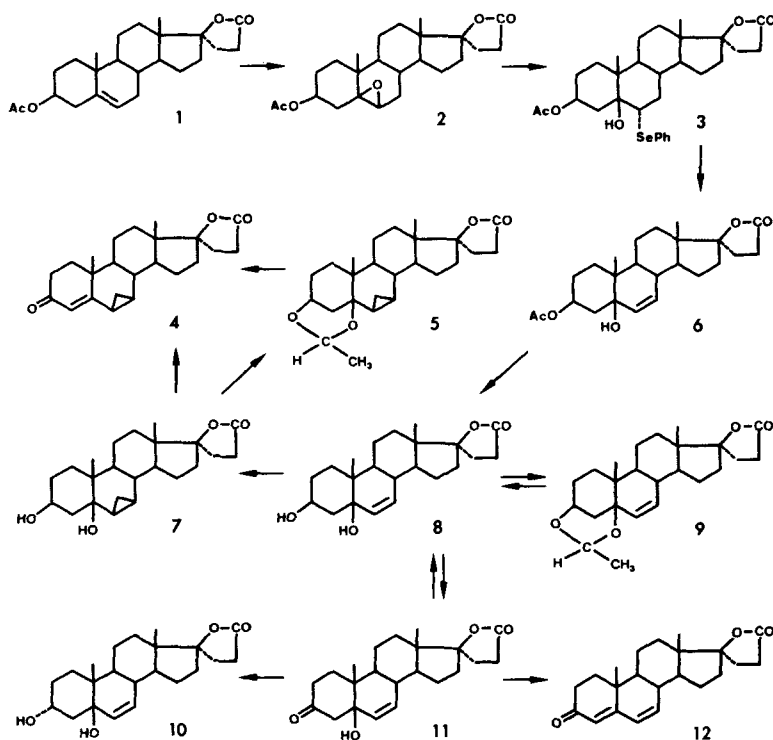
Nachstehend soll über ein neues Verfahren zur Herstellung von **4** berichtet werden, das eine stereospezifische Einführung einer Methylengruppe in die $6\beta,7\beta$ -Stellung unter dem dirigierenden Einfluss einer 5β -Hydroxygruppe beinhaltet.

Aufeinanderfolgende Umsetzung des bekannten und leicht zugänglichen Spirolactons **1** [**5**] mit *N*-Bromacetamid in Ameisensäure [**6**] und Natronlauge ergab nach Reacetylierung das β -Epoxid **2**. Unter Berücksichtigung von regeneriertem Ausgangsmaterial **1** belief sich die Ausbeute an **2** auf 76,5%. Behandlung des Epoxids **2** mit Selenophenol lieferte die 5β -Hydroxyverbindung **3**²⁾, die durch

¹⁾ 234. Mitteilung vgl. [**1**].

²⁾ Unter sauren Bedingungen liefern $5\beta,6\beta$ -Epoxide Produkte der diaxialen Öffnung, nämlich 5α -substituierte 6β -Hydroxy-Verbindungen. In dem annähernd neutralen Reaktionsmilieu bei der Umsetzung von **2** mit Selenophenol war jedoch eine Substitution nach dem S_N2 -Muster und somit ein Angriff am weniger substituierten C(6)-Atom ebenfalls denkbar.

Oxydation mit Wasserstoffsuperoxid und anschliessendem Erwärmen mit 1,5-Diaza-bicyclo[4.3.0]non-5-en in Pyridin in den Allylkohol **6** übergeführt wurde. Durch Verseifung resultierte aus letzterem das Diol **8**³⁾ in einer Gesamtausbeute von 60,5% bezogen auf das Epoxid **2**. Da sowohl **6** wie auch **8** eine freie 5 β -Hydroxygruppe aufweisen, sollten aus ihnen bei der Methylenierung nach *Simmons-Smith* stereospezifisch 6 β ,7 β -Methylenverbindungen resultieren. Die ersten Versuche wurden mit dem 3 β -Acetat **6** unternommen. Dabei traten jedoch Komplikationen auf, indem neben der Bildung schwach polarer Reaktionsprodukte auch eine teilweise Verseifung in 3 Stellung erfolgte. Unter identischen Reaktionsbedingungen (siedendes Gemisch von Äther und 1,2-Dimethoxyäthan) entstanden auch aus dem Diol **8** neben der gewünschten Cyclopropanverbindung **7** schwächer polare Nebenprodukte. Ein wesentlicher Anteil davon bestand aus dem cyclischen Acetal **9**⁴⁾, das mit verdünnter Salzsäure wieder zur Ausgangsverbindung **8** gespalten wurde. Ferner liess sich auch indirekt die Bildung des Acetals **5** nachweisen. Wurden nämlich die betreffenden Chromatogrammfrak-



³⁾ Über die Herstellung eines Δ^6 -5 β -ols auf einem anderen Wege berichteten vor einiger Zeit *Salmond et al.* [7]. Sie erhielten bei der Oxydation von 7 β -Phenylseleno-cholesterylbenzoat mit Wasserstoffsuperoxid in je ca. 45proz. Ausbeute Cholest-6-en-3 β ,5 β -diol-3-benzoat und 7-Dehydrocholesterylbenzoat.

⁴⁾ Nach ¹H-NMR.-Spektrum ist es einheitlich. Die relativen räumlichen Lagen von Wasserstoff und Methylgruppe am Acetal-C-Atom sind indessen nicht bekannt.

tionen sauer hydrolysiert, oxydiert und mit Eisessig erhitzt, so entstand das Δ^4 -3-Keton **4**. Die Bildung der Acetale **5** und **9** lässt sich wohl so erklären, dass unter den Reaktionsbedingungen eine geringe Menge des als Lösungsmittel verwendeten 1,2-Dimethoxyäthans zum Acetaldehyddimethylacetal umgelagert wird⁵), das dann mit **7** und **8** unter Umacetalisierung zu **5** bzw. **9** reagiert⁶). Obwohl experimentell nicht bewiesen, scheint eine weitere Methylenierung von **9** unter den Reaktionsbedingungen unwahrscheinlich.

Nachstehend seien kurz einige Versuche beschrieben, deren Ziel in der Verhinderung der unerwünschten Acetalbildung auf Umwegen bestand. So kann bei Anwesenheit einer 3-Oxo- oder einer 3 α -Hydroxygruppe diese Nebenreaktion nicht mehr zum Zuge kommen. Daher wurde das Diol **8** zum 3-Keton **11** oxydiert und dieses mit Lithiumtri-*t*-butoxy-aluminiumhydrid reduziert. Diese Reduktion lieferte ein Gemisch der beiden Diole **10** und **8** im Verhältnis von ca. 2,5:1. Versuche zur Einführung einer Methanobrücke in **10** und **11** verliefen jedoch viel uneinheitlicher als bei **8** (werden deshalb im exper. Teil nicht näher beschrieben). Bei dem 3-Keton **11** trat unter den Reaktionsbedingungen erwartungsgemäss eine Wasserabspaltung zum Dienon **12** als Konkurrenzreaktion auf.

Wenn auf den Zusatz von Äther verzichtet und die Reaktion in reinem 1,2-Dimethoxyäthan als Lösungsmittel durchgeführt wurde, konnte die Temperatur bei der Methylenierung (**8**→**7**) auf 50 bis 55° erhöht werden. Durch die dadurch bedingte Verkürzung der Reaktionsdauer von 17 auf eine Stunde liess sich schliesslich die Entstehung der Acetale **5** und **9** praktisch vollständig vermeiden. Da es nicht gelang, die Verbindung **7** kristallin zu erhalten, wurde sie in roher Form durch Oxydation und Wasserabspaltung zur Zielverbindung **4** umgesetzt. Die Ausbeute an **4** betrug dabei 50% (bezogen auf das Diol **8**).

Das beschriebene Verfahren ermöglicht somit die Herstellung der Verbindung **4** (Prorenon) mit einer Gesamtausbeute von ca. 23% in stereospezifischer Weise aus dem Spirolacton **1**.

Experimenteller Teil

(Unter Mitarbeit von *Joseph Bachmann* und *Hansjörg Haas*)

Allgemeines. Die Smp. wurden mit einem Apparat nach *Tottoli* mit einem Satz von verkürzten Thermometern bestimmt. IR.-Spektren wurden in CH₂Cl₂, ¹H-NMR.-Spektren (100 MHz) in CDCl₃ aufgenommen; δ in ppm bezogen auf Tetramethylsilan (*s*=Singulett, *d*=Dublett, *m*=Multipllett, *J*=Kopplungskonstante in Hz).

3 β -Hydroxy-5 β ,6 β -oxido-20-spiroxan-21-on-acetat (2). Zu einer Lösung von 54 g 3 β -Hydroxy-20-spirox-5-en-21-on-acetat (**1**) in 500 ml 97proz. Ameisensäure wurde unter Rühren eine Suspension von 33,8 g *N*-Bromsuccinimid in 500 ml Methylenchlorid unter Nachspülen mit 500 ml Methylenchlorid gegeben. Nach kurzer Zeit resultierte eine klare Lösung. 1 Std. und 50 Min. später wurde eine Lösung von 5,4 g NaHSO₃ in 2,7 l Wasser zugegeben. Nach Abtrennen der wässrigen Phase wurde mit Methylenchlorid nachextrahiert, getrocknet und i.V. bei 40° eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/Äther/Aceton wurden 49,78 g 5 α -Brom-3 β ,6 β -dihydroxy-20-spiroxan-21-on-3-acetat-6-formiat vom Smp. 200–200,5° (Zers.) erhalten. - IR.: 1770, 1735, 1240, 1170 cm⁻¹. - ¹H-NMR.: 0,96 (*s*, 3 H-C(18)); 1,32 (*s*, 3 H-C(19)); 2,02 (*s*, CH₃CO); 5,46 (*m*, H-C(3) und H-C(6)); 8,06 (*s*, H-CO₂).

C₂₅H₃₅BrO₆ (511,46) Ber. C 58,71 H 6,90% Gef. C 58,52 H 6,78%

- ⁵) Gas-chromatographisch konnte in dem *eingesetzten* 1,2-Dimethoxyäthan kein Acetaldehyd-dimethylacetal nachgewiesen werden.
⁶) Bei Verwendung anderer Lösungsvermittler als 1,2-Dimethoxyäthan für die Ausgangsverbindung **8** sank die Ausbeute an Verbindung **7** beträchtlich.

Eine Mischung von 46 g des oben erhaltenen Kristallisates, 460 ml Methanol und 74 ml 50proz. NaOH-Lösung wurde während 30 Min. in einem verschlossenen Kolben bei einer Badtemperatur von 40° gerührt. Nach Zugabe von 92 ml Eisessig und Eindampfen i.V. wurde der Rückstand während 2½ Std. mit 400 ml Pyridin/Acetanhydrid 1:1 bei 50° verrührt. Darauf wurde i.V. eingedampft und restliches Pyridin und Acetanhydrid durch Abdampfen mit Toluol entfernt. Die Aufarbeitung erfolgte durch Zugabe von Methylenechlorid und Wasser, Waschen mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Trocknen und Eindampfen i.V. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Methylenechlorid/Äther wurden 25,84 g 2 vom Smp. 184–186,5° erhalten. Das analysierte Präparat schmolz bei 187–190°. - IR.: 1770, 1735, 1235 cm⁻¹. - ¹H-NMR.: 0,91 (s, 3 H-C(18)); 1,04 (s, 3 H-C(19)); 2,04 (s, H₃CO); 3,11 (d, J = 3, H-C(6)); 4,8 (m, H-C(3)).

C₂₄H₃₄O₅ (402,51) Ber. C 71,61 H 8,51% Gef. C 71,66 H 8,37%

Auf gleiche Weise wurde auch die Mutterlauge (24 g) des Bromhydrinformiates behandelt. Nach Filtration des Rohproduktes durch 120 g Kieselgel unter Nachwaschen mit 2,6 l Toluol und 4 l Toluol/Essigester 9:1 wurde der Rückstand der i.V. eingedampften Eluate mit der Mutterlauge des oben erhaltenen Kristallisates von 2 vereint. Durch Umlösen aus Methylenechlorid/Äther wurden so weitere 10,14 g Epoxid 2 vom Smp. 172–178^{o7}) erhalten.

Die Mutterlauge (17,7 g) wurde in 485 ml Eisessig gelöst und unter Rühren mit 38 g einer Zink/Kupfer-Legierung [8] versetzt. Durch Wasserkühlung wurde die Innentemperatur auf ca. 20° gehalten. Nach 24 Std. wurde abgenutscht, mit Methylenechlorid, Wasser und Methanol nachgewaschen und i.V. eingedampft. Nach Zugabe von Methylenechlorid wurde mit Wasser, verd. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und i.V. eingedampft. Die Lösung des Rückstandes in Toluol wurde durch 80 g Kieselgel filtriert unter Nachwaschen mit 4,5 l Toluol/Essigester 49:1. Nach Umlösen des Rückstandes der i.V. eingedampften Eluate aus Methylenechlorid/Äther wurden 6,23 g der Ausgangs Verbindung 1 vom Smp. 183–190^{o7}) zurückerhalten.

3β,5β-Dihydroxy-6a-phenylseleno-20-spiroxan-21-on-3-acetat (3). Zu einer Suspension von 14,4 g Diphenyldiselenid in 240 ml Äthanol wurden im N₂-Strom unter Eiskühlung und Rühren innert 30 Min. 3,68 g Natriumborhydrid gegeben. Unter starker Gasentwicklung ging dabei das Diphenyldiselenid in Lösung. Nach weiteren 30 Min. wurde nacheinander mit 6 ml Eisessig und 4,76 g des Epoxides 2 versetzt. Darauf wurde während 24 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Anschliessend wurde abgekühlt, mit Methylenechlorid verdünnt, mehrmals mit NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde in Toluollösung unter Nachwaschen mit 4 l Toluol/Essigester 7:3 durch 200 g Kieselgel filtriert. Durch Umlösen des Rückstandes des i.V. eingedampften Filtrates aus Äther wurden 5,01 g der Phenylselenoverbindung 3 vom Smp. 243–247° erhalten. - IR.: 3600, 1770, 1740, 1580, 1230 cm⁻¹. - ¹H-NMR.: 0,88 (s, 3 H-C(18)); 1,02 (s, 3 H-C(19)); 2,09 (s, CH₃CO); 3,6 (m, H-C(6)); 5,26 (m, H-C(3)); 7,26 und 7,6 (2m, arom. H).

C₃₀H₄₀O₅Se (559,61) Ber. C 64,39 H 7,21% Gef. C 64,34 H 7,24%

3β,5β-Dihydroxy-20-spirox-6-en-21-on-3-acetat (6). Zu einem Gemisch von 1,16 g Natriumacetat, 5 g der Phenylselenoverbindung 3, 1,61 ml Eisessig, 94 ml Äthanol und 47 ml Tetrahydrofuran wurden unter Rühren und Eiskühlung innert 20 Min. 18,8 ml 30proz. Wasserstoffsperoxid gegeben. Nach 2¼stdg. Rühren bei RT. wurde auf verd. NaCl-Lösung geleert, mit Methylenechlorid extrahiert, mit verd. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und i.V. bei 30° eingedampft. Der Rückstand wurde in 190 ml Pyridin und 24 ml 1,5-Diaza-bicyclo[4.3.0]non-5-en gelöst und während 21 Std. in verschlossenem Kolben in N₂-Atmosphäre auf 63° erwärmt. Das Gemisch wurde darauf unter Kühlung mit Eis/Methanol mit 24 ml Eisessig versetzt. Nach Zugabe von 1,5 l Wasser wurde mit Toluol extrahiert, mit verd. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde in Toluollösung durch 24 g Florisil filtriert unter Nachwaschen mit 1 l Toluol/Essigester 4:1. Nach Eindampfen des Filtrates i.V. und Umlösen des Rückstandes aus Methylenechlorid/Äther wurden 3 g des Allylalkohols 6 vom Smp. 166–169° erhalten, der in dieser Reinheit⁸) für die

7) Der tiefliegende Smp. ist dadurch bedingt, dass es sich um ein Gemisch von 3-Acetat und 3-Formiat handelt. Die Entstehung gewisser Mengen an 3-Formiat ist so zu erklären, dass das bei der Verseifung des Bromhydrinformiates gebildete Natriumformiat vor der Acetylierung nicht abgetrennt wurde.

8) Nach DS. enthielt er geringe Mengen des Diols 8.

nächste Stufe (Verseifung zu **8**) eingesetzt wurde. Eine chromatographisch gereinigte und weiter umkristallisierte Probe schmolz bei 185–194°. - IR.: 3580, 1770, 1740, 1230 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$.: 0,96 (s, 3 H-C(18, 19)); 2,09 (s, CH_3CO); 5,16 (m, H-C(3)); 5,46 (s, H-C(6) und H-C(7)).

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_5$ (402,51) Ber. C 71,61 H 8,51% Gef. C 71,86 H 8,45%

3 β ,5 β -Dihydroxy-20-spirox-6-en-21-on (**8**). Eine Lösung von 2 g des Acetates **6** in 200 ml Methanol wurde unter N_2 mit 40 ml 1N NaOH versetzt und 6 Std. bei RT. stehengelassen. Darauf wurde mit 72 ml 1N HCl angesäuert, nach 6 Min. auf 1,2 l verd. NaCl-Lösung gegossen und mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit verd. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und i.V. eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/Äther wurden 1,72 g des Diols **8** vom Smp. 203–204° erhalten. - IR.: 3600, 3500, 1770 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$.: 0,97 (s, 3 H-C(18, 19)); 4,14 (m, H-C(3)); 5,49 (s, H-C(6) und H-C(7)).

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (360,48) Ber. C 73,30 H 8,95% Gef. C 73,17 H 9,00%

Umsetzung von 3 β ,5 β -Dihydroxy-20-spirox-6-en-21-on (**8**) mit Methylenjodid und Zink-Kupfer. a) In 1,2-Dimethoxyäthan/Äther. Zu einer Mischung von 2,6 l Äther, 346 g Methylenjodid und 130 g Zink-Kupfer-Legierung [8] wurden unter Rühren im N_2 -Strom 13,4 g Jod gegeben. Innert 3 Min. war das Jod aufgebraucht. Darauf wurde mit einer Lösung von 10 g des Diols **8** in 545 ml 1,2-Dimethoxyäthan unter Nachspülen mit 90 ml Äther versetzt. Nach 17stdg. Kochen unter Rückfluss wurde unter Eis/Methanol-Kühlung mit 300 g Kaliumacetat versetzt und 30 Min. verrührt. Anschließend wurde der Kolbeninhalt auf 7 l 10proz. Kaliumacetat-Lösung unter Nachspülen mit Methylenchlorid geleert. Nach Abnutschen und Nachwaschen mit Methylenchlorid wurde mit verd. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde darauf mit insgesamt 1 l Toluol an 320 g Kieselgel absorbiert. Aus den mit Toluol/Essigester 19:1 eluierten Fraktionen wurden zunächst 1,98 g des rohen Acetals **9** erhalten. Eine aus Äther umgelöste Probe schmolz bei 221–225°. - $^1\text{H-NMR}$.: 0,97 (s, 3 H-C(18, 19)); 1,29 (d, $J=5$, $\text{H}_3\text{C}(\text{O}-\text{CH}-\text{O})$); 4,3 (m, H-C(3)); ca. 5,5 (m, H-C(6), H-C(7) und $\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$).

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4$ (386,51) Ber. C 74,57 H 8,87% Gef. C 74,68 H 8,84%

Nach 30 Min. Verrühren des rohen Acetals mit 90 ml Methanol/2N HCl 14:1 wurden daraus 675 mg des Diols **8** vom Smp. 200–203° erhalten, das sich nach DS. und IR.-Spektrum mit dem weiter oben beschriebenen Präparat **8** als identisch erwies. Mit Toluol/Essigester 9:1 wurden zunächst weitere 3,42 g eluiert, die das Acetal **5** enthielten. Zur Hydrolyse der Acetal-Gruppierung wurde wie voran beschrieben mit methanolischer Salzsäure behandelt. Die darauffolgenden, mit dem gleichen Gemisch eluierten Fraktionen lieferten nach Eindampfen 6,26 g rohes **7**. Beide Rohprodukte wurden getrennt in der unter b) beschriebenen Weise durch Oxydation mit Chromtrioxid in Pyridin und nachfolgendem Erhitzen mit Eisessig in Prorenon (**4**) übergeführt. Aus dem ersten Rohprodukt wurden 80 mg **4** vom Smp. 178–181° erhalten. Die Identifizierung erfolgte durch DS., IR.-Spektrum und Misch-Smp. Die Ausbeute an **4** aus dem zweiten Rohprodukt betrug 3,38 g vom Smp. 177–180°.

b) In reinem 1,2-Dimethoxyäthan. Zu einer Mischung von 1,1 l 1,2-Dimethoxyäthan, 60 ml Methylenjodid und 60 g Zink-Kupfer-Legierung wurden im N_2 -Strom unter Rühren 4,8 g Jod gegeben. Nach Entfärbung wurde mit 10 g des Diols **8** unter Nachspülen mit 100 ml 1,2-Dimethoxyäthan versetzt. Innert 15 Min. wurde danach auf 42° erwärmt, worauf eine exotherme Reaktion unter Gasentwicklung einsetzte. Durch Kühlung mit Eis/Methanol wurde die Innentemperatur auf 50–55° gehalten. Nach 10 Min. wurde das Kühlbad entfernt und während weiteren 50 Min. durch zeitweises Erwärmen dafür gesorgt, dass die Innentemperatur nicht unter 50° fiel. Darauf wurde abgenutscht, mit Methylenchlorid nachgewaschen und mit Seignetsalz-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert, worauf die organischen Phasen mit verd. NaHCO_3 -Lösung gewaschen, getrocknet und i.V. eingedampft wurden. Der i.HV. bei 40° von hochsiedenden Anteilen weitgehend befreite Rückstand wurde darauf an 100 g Kieselgel chromatographiert. Mit 1,8 l Toluol und 3 l Toluol/Essigester 9:1 wurden zunächst geringe Mengen schwach polarer Anteile eluiert, während die darauffolgenden 7,8 l das Diol **7** enthielten. Das rohe Diol **7** wurde darauf mit 150 ml Pyridin zu einer 0-gradigen und 6 Std. vorher hergestellten Mischung von 590 ml Pyridin und 11 g Chromtrioxid gegeben. Nach 64stdg. Rühren bei RT. wurde unter Rühren und Nachspülen mit 1 l Toluol auf 920 ml einer 5proz. Na_2SO_3 -Lösung, 2 kg Eis, 2,9 l gesättigte NaCl-Lösung und 3 l Toluol gegossen. Die wässrige Phase wurde abgetrennt, mit 540 ml Eisessig versetzt und erneut 3mal mit

Toluol extrahiert. Nach mehrmaligem Waschen mit verd. NaCl-Lösung wurde getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde in 130 ml Eisessig gelöst und in N₂-Atmosphäre während 90 Min. auf 80° erwärmt. Darauf wurde i.V. eingedampft, 2mal mit Toluol abgedampft und an 280 g Kieselgel chromatographiert. Die Verbindung **4** wurde dabei mit Toluol/Essigester 96:4 eluiert. Durch Kristallisation aus Methylenchlorid/Äther unter Zugabe von wenig Aceton wurden insgesamt 5,3 g Prorenon **4** erhalten, dem nach DS. eine sehr geringe Menge an Dienon **12** anhaftete⁹. Zur Reinherstellung wurden 2,3 g davon in 100 ml Toluol gelöst und mit 3 ml Pyridin und 16,5 ml einer 2proz. Lösung von Osmiumtetroxid in Toluol versetzt. Nach 16 Std. wurden weitere 6,5 ml dieser Lösung zugegeben. Nach insgesamt 22½ Std. wurde mit 10 ml Cyclohexen versetzt und nach 30 Min. durch 34,5 g Kieselgel filtriert unter Nachwaschen mit 200 ml Toluol. Mit Toluol/Essigester 7:3 wurden 2,1 g reines **4** eluiert. Eine aus Methylenchlorid/Äther/Aceton umkristallisierte Probe schmolz bei 179-181,5°. $[\alpha]_D^{20} = -192$ ($c = 0,462$, Feinsprit). - UV.: $\epsilon_{264 \text{ nm}} = 18900$ (Feinsprit). - IR.: 1760, 1650, 1595 cm⁻¹. - ¹H-NMR.: 1,00 (s, 3 H-C(18)); 1,12 (s, 3 H-C(19)); 6,06 (s, H-C(4)).

C₂₃H₃₀O₃ (354,47) Ber. C 77,93 H 8,53% Gef. C 77,54 H 8,37%

5β-Hydroxy-20-spirox-6-en-3,21-dion (**11**). Zu einer 1½ Std. vorher zubereiteten Mischung von 1,2 g Chromtrioxid und 48 ml Pyridin wurden bei 0° unter Rühren 621 mg des Diols **8** gegeben. Nach 48 Std. wurde erneut mit einer Mischung von 600 mg Chromtrioxid und 20 ml Pyridin versetzt. Nach einer Gesamtdauer von 78 Std. wurde mit Toluol verdünnt, mit 144 ml 5proz. Na₂SO₃-Lösung und verd. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und i.V. eingedampft. Durch Umlösen des Rückstandes aus Methylenchlorid/Äther wurden 459 mg des Ketons **11** vom Smp. 220-225° erhalten. - IR.: 3600, 1770, 1720 cm⁻¹. - ¹H-NMR.: 1,02 (s, 3 H-C(18) und 3 H-C(19)); 5,55 (m, H-C(6) und H-C(7)).

C₂₂H₃₀O₄ (358,64) Ber. C 73,71 H 8,44% Gef. C 73,89 H 8,51%

3α,5β-Dihydroxy-20-spirox-6-en-21-on (**10**). Wie voranstehend beschrieben wurde 1 g des Diols **8** zum 3-Keton **11** oxidiert, worauf die Lösung des Rohproduktes in 100 ml Tetrahydrofuran unter Rühren mit 3 g Lithium-tri-*t*-butoxyaluminiumhydrid versetzt wurde. Nach 2 Std. wurde auf Eis gegossen, mit Methylenchlorid extrahiert, mit verd. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und i.V. eingedampft. Nach Chromatographie des Rückstandes an 40 g Kieselgel und Kristallisation aus Methylenchlorid/Äther/Aceton wurden neben 228 mg des Diols **8** vom Smp. 204-208° 564 mg des Epimeren **10** vom Smp. 236-239,5° erhalten. - IR.: 3650, 1775 cm⁻¹. - ¹H-NMR.: 0,89 (s, 3 H-C(18)); 0,97 (s, 3 H-C(19)); ca. 3,9 (m, H-C(3)); 5,46 (m, H-C(6) und H-C(7)).

C₂₂H₃₂O₄ (360,48) Ber. C 73,30 H 8,95% Gef. C 73,40 H 8,86%

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

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. Kalvoda & J. Grob, *Helv.* 61, 1996 (1978).
- [2] L.M. Hofmann, L.J. Chinn, H.A. Pedrera, M.I. Krupnick & O.D. Sullymanov, *J. Pharmacol. exp. Ther.* 194, 450 (1975); L. Ramsay, I. Harrison, J. Shelton & M. Tidd, *Clin. Pharmacol. Ther.* 18, 391 (1975).
- [3] Deutsche Offenlegungsschrift 2264189, Merck & Co., Inc. Rahway, USA.
- [4] Deutsche Offenlegungsschrift 2410853, G.D. Searle & Co., Skokie, Ill, USA.
- [5] J.A. Cella & C.M. Kagawa, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 4808 (1957).
- [6] Deutsche Auslegeschrift 1793775, Syntex Corp. Panama.
- [7] W.G. Salmond, M.A. Barta, A.M. Cain & M.C. Sobala, *Tetrahedron Letters* 1977, 1683.
- [8] R.S. Schank & H. Shechter, *J. org. Chemistry* 24, 1825 (1959).

⁹ Infolge des nachstehend beschriebenen einfachen Reinigungsverfahrens wurden keine weiteren Versuche zur vollständigen Umsetzung von **8** unternommen.