

180. Eine ergiebige Herstellung von $1\alpha,3\beta$ -Dihydroxy- Δ^5 -steroiden durch Reduktion von $1\alpha,2\alpha$ -Epoxy-4,6-dien-3-onen mit Lithium in Ammoniak

von Andor Fürst, Ludvik Labler und Werner Meier

Pharmazeutische Forschungsabteilung F. Hoffmann-La Roche & Co., AG., CH-4002 Basel

Herrn Prof. Dr. G. Büchi zum 60. Geburtstag gewidmet

(22. V. 81)

An Efficient Procedure for Preparing $1\alpha,3\beta$ -Dihydroxy- Δ^5 -steroids by Reduction of $1\alpha,2\alpha$ -Epoxy-4,6-dien-3-ones with Lithium in Ammonia

Summary

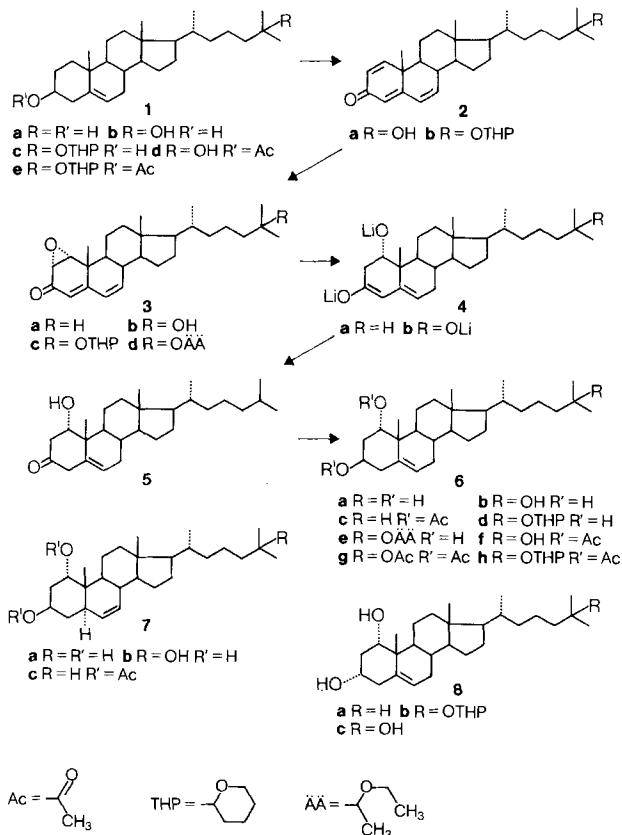
A number of $1\alpha,3\beta$ -dihydroxy- Δ^5 -steroids of the cholestane, (20*S*)-20-methylpregnane (23,24-dinorcholane), pregnane and androstane series were synthesized from common steroidal precursors. A process originally reported by *Barton et al.*, based on 1,4,6-trien-3-ones as intermediates, was used for the introduction of the 1α -hydroxyl function. The last step of this process, consisting of lithium/ammonia reduction of $1\alpha,2\alpha$ -epoxy-4,6-dien-3-ones, was found to be crucial and therefore subjected to particular study. A reproducible procedure permitting high-yield conversion was developed. It consists of first reducing the epoxydienone with an approximately stoichiometric amount of lithium in ammonia to give, after protonation with ammonium chloride, a 1α -hydroxy-5-en-3-one. This intermediate is then further reduced by repeated alternating treatment with ammonium chloride and an equivalent amount of lithium.

Kurz nach der vor rund zehn Jahren erfolgten Entdeckung von $1\alpha,25$ -Dihydroxycholecalciferol ($1\alpha,25$ -(OH)₂-D₃) als Metabolit und hormonal aktive Form von Vitamin D₃ wurde in 1α -Hydroxycholecalciferol (1α -OH-D₃) ein synthetisches Analogon mit biologisch sehr ähnlichem Wirkungsprofil aufgefunden [1]. Dieser Befund liess auf eine besondere Bedeutung der 1α -Hydroxylgruppe in Vitamin-D(Calciferol)-Verbindungen schliessen und bewog uns, weitere 1α -hydroxylierte Derivate für biologische Untersuchungen zu synthetisieren. Zur Herstellung solcher Analoga sind $1\alpha,3\beta$ -Dihydroxy- Δ^5 -steroiden geeignete Zwischenprodukte, wie dies bereits durch die ersten Partialsynthesen von 1α -OH-D₃ [2–4] und $1\alpha,25$ -(OH)₂-D₃ [5] [6] belegt ist. Für unser Vorhaben benötigten wir Vertreter der (20*S*)-20-Methylpregnan(23,24-Dinorcholan)-, Pregnan- und Androstanreihe, die für den Anbau verschiedener Seitenketten geeignet sind.

In der Anwendung einer erstmals von *Barton et al.* [3] [6] zur Umwandlung von Cholesterin (**1a**) und 25-Hydroxycholesterin (**1b**) (s. *Schema 1*) in die 1α -Hydroxy-

Derivate **6a** bzw. **6b** benützten Reaktionsfolge erhofften wir uns einen raschen Zugang zu den Zielverbindungen. Diese führt über 1,4,6-Trien-3-one **2** zu 1 α , 2 α -Epoxy-4,6-dien-3-onen **3** und weist in der Reduktion von **3** zu **6** eine zuvor nicht bekannte Umwandlung auf. Zur experimentellen Ausführung der letzteren wird in [3] bloss mitgeteilt, dass sie mit grossem Überschuss an Lithium und Ammoniumchlorid in Ammoniak/Tetrahydrofuran (THF) bei -33° erfolgte. Da uns eine kurz danach von *Okamura et al.* [7] veröffentlichte Ausführungsform auch nicht befriedigte, suchten wir vorerst nach einem geeigneten Verfahren. Ein solches wurde in der Folge mit dem leicht zugänglichen Epoxid **3a** [8] der *Cholestanreihe* als Substrat entwickelt. Vor der Beschreibung eigener Resultate möchten wir auf Arbeitsweisen anderer Autoren eingehen, wodurch gleichzeitig auch die Problematik dieser Reaktion ersichtlich wird.

Schema 1



Okamura et al. [7] reduzierten **3a** zu **6a** durch Zugabe des Steroids zu Lithium im Verhältnis von 1 mol:75 g-atom (1:75 Teile) bei -75° in Ammoniak/THF und anschliessendes Versetzen bei -33° mit bzgl. Lithium überschüssigem Ammoniumchlorid; **6a** wurde in 49% Ausbeute isoliert. Bei der Nachar-

beutung¹⁾ haben wir bei uns²⁾ in mehreren, augenscheinlich gleich ausgeführten 10-mmol-Ansätzen das Reduktionsprodukt **6a** [9], welches als chromatographisch gut zu reinigender Diester **6c** [9]³⁾ isoliert wurde, in Ausbeuten von 25–43% erhalten. Reproduzierbare Ausbeuten von 40–45% an **6c** erreichten wir dann bei Verwendung von über Natrium destilliertem Ammoniak und Ausführung der Reaktion bei –33°. In Anlehnung an [7] ausgeführte Reduktionen sind in der Literatur ebenfalls mit **3a** [11]⁴⁾ [12] und mit verschiedenen Analoga [13–16] beschrieben, wobei Ausbeuten von 30% [15] bis 74% [12]⁵⁾ vermerkt wurden. In Abweichung von [7] wurde gemäss einem Patent [17] das aus der Behandlung von **3a** mit Lithium und Ammoniak resultierende Gemisch zu Ammoniak/Ammoniumchlorid gegeben und danach **6a** in 54,6% Ausbeute erhalten. DeLuca *et al.* [18] reduzierten 1 α ,2 α -Epoxy-4,6-pregnadien-3-on vorerst nur mit 15 Teilen Lithium, fügten Ammoniumchlorid im Überschuss, anschliessend zusätzlich 42 Teile Lithium zu und isolierten das entsprechende 1 α ,3 β -Dihydroxy- Δ^5 -steroid in 70% Ausbeute. Wir gewannen nach dieser Variante aus **3a** rund 60% **6a**. Wie Mazur *et al.* [19] fanden, nimmt die Reduktion einen anderen Verlauf, wenn sie von Anfang an in Gegenwart von bzgl. Lithium überschüssigem Ammoniumchlorid erfolgt. Aus einer mit **3a** beschriebenen Umsetzung wurden 45% Δ^6 -Olefin **7a** neben je 20% **6a** und Cholesterin (**1a**) isoliert. Dieser Befund, den wir im wesentlichen bestätigen konnten¹⁾, machte nachträglich verständlich, dass die eigene Nacharbeitung ähnlicher, in der Patentliteratur [20] mit **3a** und **3b** beschriebener Verfahren zu Gemischen aus **6a** und **7a** bzw. **6b** und **7b** führte¹⁾ 6).

Bei systematischen Versuchen mit **3a** stellten wir fest, dass ein Teil Epoxydienon sowohl bei –33° als auch bei –75° in trockenem Ammoniak sehr rasch vier Teile Lithium verbraucht und das gebildete Produkt von überschüssigem Metall augenscheinlich nicht weiterreduziert wird. Aus einem entsprechend geführten Versuch isolierten wir nach Protonierung mit Ammoniumchlorid ein festes, praktisch einheitliches, wenig stabiles (s. später) Produkt, welches als 1 α -Hydroxy-5-en-3-on **5** identifiziert wurde. Dieser Befund legt nahe, dass der erste Reduktionsschritt zu dem bereits von Barton *et al.* [3] als Zwischenprodukt postulierten 3,5-Dien-1,3-diolat **4a** führt. Der gleichzeitige und stöchiometrische Ablauf der Reduktion sowohl des 4,6-Dien-3-on- als auch des Oxiran-Systems – zwei isoliert unter diesen Bedingungen glatt reduzierbare Funktionen⁷⁾ – in der vorliegenden Kombination ist bemerkenswert. In der bevorzugten Arbeitsweise führten wir diesen ersten Reduktionsschritt **3a** → **4a** mit fünf Teilen Lithium bei –33° in trockenem Ammoniak/Äther⁸⁾ aus und vernichteten anschliessend den Überschuss an reduzierendem Agens durch Titration mit einem Elektronenakzeptor [26], im speziellen mit Isopren [27].

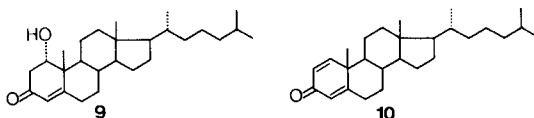
Die weitere Reduktion erforderte die vorgängige Umwandlung des postulierten Dien-diolats **4a** in das Keton **5**, wofür eine zum Lithiumgehalt äquivalente Menge Ammoniumchlorid ausreichte. Von Ketonen ist bekannt [22] [23], dass sie mit

-
- 1) Auf eine Beschreibung im exper. Teil wird verzichtet.
 - 2) Ausführung durch die Herren Dr. A. Boller und A. Germann.
 - 3) Substrate mit der sterisch gehinderten 1 α -Hydroxylgruppe wurden in der Regel in Anlehnung an [3] unter Katalyse mit 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridin (DAP) [10] acetyliert.
 - 4) Anstelle von Lithium wurde Natrium als Reduktionsmittel verwendet.
 - 5) Bei einer Nacharbeitung nach [12] erhielten wir weniger als 10%¹⁾.
 - 6) Diese Gemische sind präparativ schwer trennbar. Ihre Zusammensetzung haben wir durch GC- und ¹H-NMR.-Analyse ermittelt¹⁾.
 - 7) Zur Lithium/Ammoniak(Äthylamin)-Reduktion von steroidischen 4,6-Dien-3-onen zu 5-En-3-onen s. [21–23], zu derjenigen von Ring-Epoxiden der Steroidreihe zu Monohydroxy-Verbindungen s. [24] [25].
 - 8) Die Anwesenheit von Wasser (ein und drei mol H₂O pro mol **3a** wurden geprüft) bedingte zwar einen Mehrverbrauch an Lithium, beeinträchtigte jedoch den weiteren Reaktionsverlauf nicht merklich¹⁾.

Lithium und Ammoniak nur in Gegenwart eines Protonendonors zu sekundären Alkoholen reduziert werden⁹⁾. Für die Umwandlung von **5** in **6a**, d. h. den zweiten Reduktionsschritt, verwandten wir Ammoniumchlorid, und zwar im Überschuss, um zu vermeiden, dass **5** zum Dien-diolat **4a** zurückgebildet wurde. In der wechselweisen Zugabe kleiner Portionen von Ammoniumchlorid, gefolgt von der dazu äquivalenten Menge Lithium, wurde ein Vorgehen gefunden, nach welchem nur 16–20 g-atom Lithium pro mol Steroid benötigt wurden¹⁰⁾ 11). Auch diesen Schritt führten wir bei –33° aus. Er verlief bei –75° nur sehr langsam und führte laut DC. zu einer auch qualitativ anderen Produktzusammensetzung¹⁾.

Das eben vorgestellte zweistufige Verfahren lieferte 1 α -Hydroxycholesterin (**6a**) aus Umsetzungen bis zu 0,1 mol **3a** in Ausbeuten von rund 80%. Als Nebenprodukte fanden wir Cholesterin (**1a**) und die 3 α -Hydroxy-Verbindung **8a** [30], in einem Beispiel im Ausmass von ca. 2,9% bzw. 2% bzgl. **3a**. Zusätzlich wurde gaschromatographisch im Diacetyl-Derivat **6c**, hergestellt aus rohem **6a**, weniger als 1% Δ^6 -Olefin **7c** nachgewiesen. Diese wie auch nicht näher untersuchte Nebenprodukte polarer Natur (DC.) entstehen im zweiten Reduktionsschritt. Vom 3 α -Epimeren **8a** abgesehen, dürfte für deren Bildung die Labilität des 5-En-3-ons **5**, die sich bereits im DC. und bei Kristallisationsversuchen manifestierte, verantwortlich sein.

Beim Schmelzen von **5** im Vakuum entstand zu etwa 50% das konjugierte Keton **9** neben mehreren anderen Produkten. Wesentlich uneinheitlicher verlief eine Behandlung von **5** mit Oxalsäure, bei der als Hauptprodukte **9** und das 1,4-Dien-3-on **10** [31] in Ausbeuten von ca. 20% bzw. 7% gebildet wurden. Die Reduktion von **5** mit Lithium/Ammoniak/Ammoniumchlorid unter den Bedingungen des zweiten Reduktionsschritts lieferte nach der Acetylierung des Rohprodukts 72,4% Diester **6c**. Das nicht konjugierte Keton **5** wurde auch mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert, wobei **6a** und **8a** in Ausbeuten von 28,3% bzw. 49,2% resultierten. Zu einem ähnlichen Ergebnis führte schliesslich eine Reduktion von **5** mit Natriumborhydrid in Methanol/Äther bei –20°¹⁾.



Etwas überraschend ergab die Reduktion des 25-Hydroxy-epoxydienons **3b** [6] sowohl in Gegenwart von THF als auch von Äther/THF 9 : 1 das für die Herstellung von 1 α -25-(OH)₂-D₃ wichtige Zwischenprodukt **6b** [6][32] in nur rund 60% Ausbeute¹²⁾. Ein besseres Resultat hingegen wurde mit dessen Tetrahydropyranyl

9) Sterisch ungehinderte, im Ring A gesättigte 3-Oxosteroide liefern dabei das thermodynamisch stabilere äquatoriale Epimere [28] [29].

10) Es erfolgte keine weitere Optimierung.

11) Umkehrung der Reihenfolge der wechselweisen Zugabe oder Zufügen vorerst der Gesamtmenge Ammoniumchlorid, gefolgt von Lithiumportionen, bewirkte eine Erniedrigung der Ausbeute an **6a** von 15% bzw. 20%¹⁾.

12) Für den ersten Reduktionsschritt war ein zusätzlicher Teil Lithium erforderlich.

(THP)-äther **3c** und dem Äthoxyäthyl(ÄÄ)-äther **3d**¹³⁾ ¹⁴⁾ erzielt, die in Ausbeuten von 79% bzw. 73% zu **6d** bzw. **6e** reduziert wurden. Die Gegenwart einer ungeschützten Hydroxylgruppe bewirkte auch bei einem anderen Substrat (s. später) eine Ausbeuteverminderung¹⁵⁾.

Als Nebenprodukte der Reduktion von **3c** isolierten wir 25-(Tetrahydro-2*H*-2-pyranyl)oxy-cholesterin (**1c**; 0,6%) und die 3 α -Hydroxy-Verbindung **8b** (1,7%). Letztere wurde zum bekannten 1 α ,3 α ,25-Triol **8c** [32] hydrolysiert. Zwecks weiterer Charakterisierung führten wir das Triol **6b** sowohl in den Diester **6f** [33] [34] als auch in den in unseren Händen kristallinen, in der Literatur [5] [6] [35] nur teilweise charakterisierten Triester **6g** über. Das 25-Tetrahydropyranloxy-1,3-diol **6d** wurde einerseits zum Triol **6b** hydrolysiert und andererseits zum Diester **6h** acetyliert. Letzterer ergab durch Hydrolyse die bereits erwähnte 25-Hydroxy-1,3-diacetyl-Verbindung **6f**, welche reaktiv noch zu **6b** deacetyliert wurde.

Die Herstellung des 25-Hydroxy-epoxydienons **3b** durch Dehydrierung von 25-Hydroxycholesterin (**1b**) [36] mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) zum 1,4,6-Trien-3-on **2a** und dessen Epoxydierung mit Wasserstoffperoxid wird hier experimentell belegt (s. [6]). Die Derivate **3c** und **3d** wurden durch Reaktion von **3b** mit 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (DHP) bzw. Äthylvinyläther erhalten¹⁶⁾. Verbindung **3c** gewannen wir auch durch Verätherung des Zwischenprodukts **2a** zu **2b** und anschliessende Epoxydierung. Ein Versuch, das Trienon **2b** durch DDQ-Dehydrierung des aus **1d** [36] *via* die Verbindung **1e** erhaltenen 25-(Tetrahydro-2*H*-pyranyl)oxy-cholesterins (**1c**) herzustellen, führte unter vollständiger Ätherspaltung zu einem (2 : 1)-Gemisch von **2a** und **1b**.

Die in der Cholestan-Reihe gesammelten Erfahrungen über die Reduktion ermöglichten uns, die eingangs erwähnten 1 α ,3 β -Dihydroxy- Δ^5 -sterioide präparativ günstig herzustellen.

Als Zielverbindungen der (20*S*)-20-Methylpregnan(23,24-dinorcholan)-Reihe fassten wir solche vom Typus **18** (s. Schema 2) ins Auge.

Das als Zwischenprodukt benötigte Trienon **15a** stellten wir einerseits aus dem mikrobiologisch aus Pflanzensterinen neuerdings leicht zugänglichen 1,4-Dien-3-on **11a** [37] und andererseits aus dem 3,5-Cyclosteroid **13a** [38] her. Als besonders günstig erwies sich die in der Isomerisierung (Dekongjugation) von **11a** mit Kalium-*t*-butoxid in Dimethylsulfoxid (DMSO) [39] zu **14** und der Dehydrierung des letzteren mit DDQ [40] bestehende Sequenz, welche das gewünschte Zwischenprodukt **15a** in 83% Ausbeute ergab. Wir synthetisierten **15a**, ebenfalls in Anlehnung an ein bekanntes Verfahren [41], in 56% Ausbeute auch aus dem Acetyl-Derivat **11b** durch Bromierung zum nicht näher untersuchten 6-Bromdienon **12**, Dehydrobromierung von **12** zu **15b** und Verseifung des letzteren. Zur Herstellung von **15a** aus dem 3,5-Cyclosteroid **13a** wandelten wir dieses in üblicher Weise in das 3,21-Diol **16a** [42] um, welches **15a** durch DDQ-Dehydrierung in nur ca. 30% Ausbeute ergab. Der aus **13b** [38] bereitete Ester **16b** liess sich dagegen nach der gleichen Methode in 56% Ausbeute zu **15b** oxydieren. Die Epoxydierung von **15a**, welche

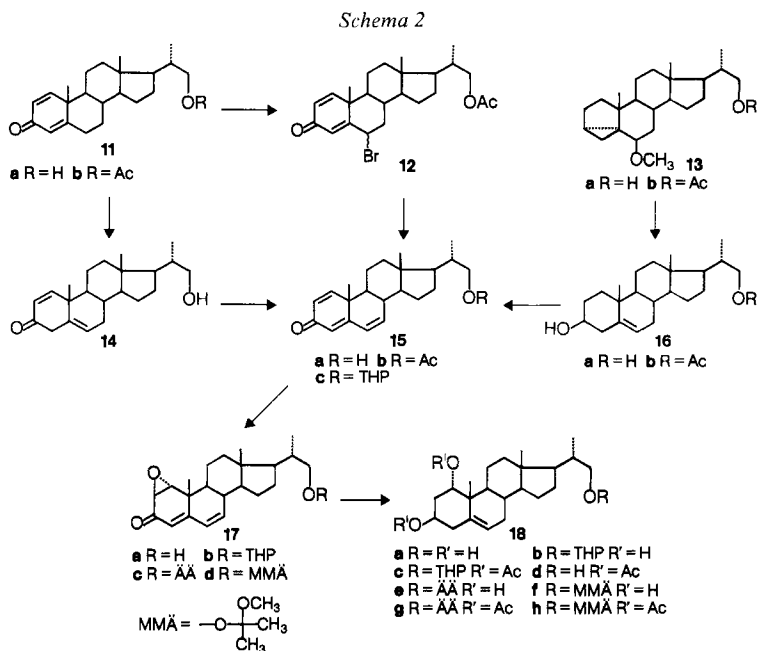
¹³⁾ Alle in dieser Arbeit charakterisierten THP- und ÄÄ-Derivate sind Diastereomergemische.

¹⁴⁾ Alle im exper. Teil beschriebenen Reduktionen von Äthern dieses Typs wurden mit chromatographisch gereinigtem Material durchgeführt. Auch Rohprodukte liessen sich jedoch erfolgreich reduzieren¹⁾.

¹⁵⁾ Als Grund dafür vermuteten wir eine durch die Gegenwart einer dritten anionischen Gruppierung bedingte weniger einheitliche Entstehung des Dien-triolats **4b**. Am Modellsubstrat **3a** liess sich jedoch zeigen, dass die Durchführung des ersten Reduktionsschrittes in Gegenwart eines *in situ* hergestellten Teiles Lithium-*t*-pentylloxid die Ausbeute an **6a** nicht beeinflusst¹⁾.

¹⁶⁾ Diese und später beschriebene analoge Verätherungen verliefen praktisch quantitativ. Bei der Chromatographie von Rohprodukten (s. Fussnote 14) dieser labilen Äther liessen sich durch Hydrolyse bedingte Verluste nicht in allen Fällen vermeiden.

17a in 60% Ausbeute lieferte, und die Überführung von **17a** in die leicht hydrolysierbaren Äther **17b** und **17c** erfolgten in der bereits oben beschriebenen Weise. Die Tetrahydropyranoxy-Verbindung **17b** liess sich auch durch Epoxydierung des aus dem Trienon **15a** mit DHP gebildeten Äthers **15c** bereiten. Zusätzlich stellten wir aus dem Epoxid **17a** durch Reaktion mit Isopropenylmethyläther das Methoxymethyl-äthoxy(MMÄ)-Derivat **17d** her.



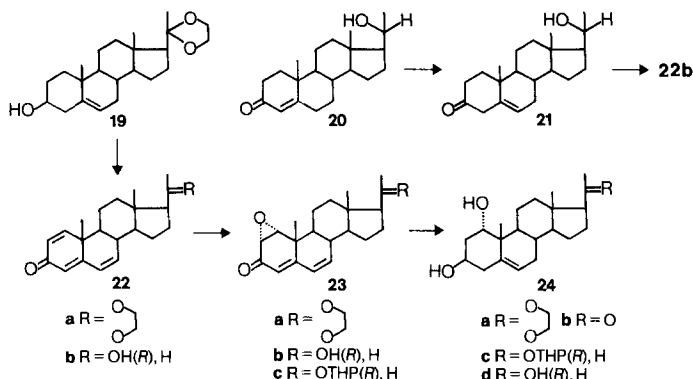
Das Epoxydienon **17a** mit freier Hydroxylgruppe ergab bei der Reduktion das $1\alpha,3\beta,21$ -Triol **18a** in rund 60% Ausbeute, was der mit dem 25-Hydroxy-Analogon **3b** gemachten Erfahrung entspricht. Bessere Ergebnisse liessen sich auch in dieser Reihe mit den verätherten Derivaten erzielen. So wurde aus dem Tetrahydropyranoxy-epoxydienon **17b** nach der Acetylierung des chromatographisch abgetrennten Reduktionsprodukts **18b** der Diester **18c** in 74,5% Ausbeute bzgl. **17b** isoliert. Durch Reduktion der geschützten Epoxydienone **17c** und **17d** wurden die $1\alpha,3\beta$ -Dihydroxy-Verbindungen **18e** bzw. **18f** nach Chromatographie in Ausbeuten von 76,8% bzw. 71,6% gewonnen. Zwecks weiterer Charakterisierung wurde **18c** zum Alkohol **18d** hydrolysiert und die Äther **18e** und **18f** zu **18g** bzw. **18h** acetyliert.

Als Vertreter der *Pregnanreihe* interessierten uns die Verbindungen **24** (s. *Schema 3*), zu deren Herstellung die Trienone **22a** und **22b** benötigt wurden.

Durch Dehydrierung des Acetals **19** [43] mit DDQ wurde das Zwischenprodukt **22a** erhalten. Diese Reaktion verlief, wahrscheinlich wegen partieller Acetal-Spaltung, uneinheitlich, weshalb das gewünschte Produkt in nur 18,7% Ausbeute isoliert wurde. Auch die Synthese des Trienons **22b** aus der (20β (= $20R$)-Hydroxy-Verbindung **20** [44] durch Isomerisierung zum hier isolierten 5-En-3-on **21**¹⁷⁾ und DDQDehydrierung des letzteren gelang auf Anhieb nur mit 9% Ausbeute. Die Oxydation der Trienone **22a** und **22b** mit Wasserstoffperoxid ergab jeweils 60% der Epoxydienone **23a** bzw. **23b**.

¹⁷⁾ Verbindung **21** ist in der Literatur [45] [46] ohne Angabe physikalischer Daten erwähnt.

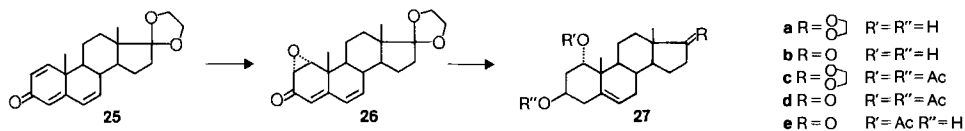
Schema 3



Die Reduktion des 20,20-Äthylendioxy-epoxydienons **23a** und des aus **23b** mit DHP gewonnenen Tetrahydropyran-yl-Derivates **23c** zu den $1\alpha,3\beta$ -Dienen **24a** bzw. **24c** gelang in Ausbeuten von 85% bzw. 78,4%. Durch saure Hydrolyse der Reduktionsprodukte wurde $1\alpha,3\beta$ -Dihydroxy-5-pregnen-20-on (**24b**) bzw. das (20*R*)-Triol **24d** erhalten. Die Verbindungen **24a**, **24b** und **24d**, letztere allerdings im Gemisch mit dem (20*S*)-Epimeren, sind bereits früher von japanischen Autoren [47] auf andere Weise synthetisiert worden.

Zielverbindung der *Androstanreihe* bildete das bereits vor 20 Jahren durch mikrobielle 1α -Hydroxylierung von Dehydroepiandrosteron gewonnene [48], später auch von *Kaneko et al.* [47] [49] partialsynthetisch erhaltene 1α -Hydroxy-17-keton **27b** (s. *Schema 4*). Die Herstellung dieser Verbindung gestaltete sich bemerkenswert ergiebig. So gelang die Epoxydierung des bekannten Trienons **25** [50] zum Epoxydienon **26** in 75% Ausbeute, dessen Reduktion zur $1\alpha,3\beta$ -Dihydroxy-Verbindung **27a** [47] [49] mit 80% und die Hydrolyse von **27a** zu **27b** praktisch quantitativ. Zusätzlich wurde das Diol **27a** zu **27c** acetyliert, **27c** zum Keton **27d** [47–49] hydrolysiert und letzteres zum Zielprodukt **27b** verseift. Bei der Hydrolyse von **27c** zu **27d** wurde in geringer Menge auch das 1-Acetoxy-3-hydroxy-keton **27e** [48] gebildet.

Schema 4



Abschliessend sei vermerkt, dass alle in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen durch die geläufigen spektralen Daten charakterisiert wurden (s. *exper. Teil*). Diese entsprechen in allen Fällen den zugeordneten Strukturen. Speziell hingewiesen sei auf die Daten des Circular dichroismus und der Massenspektrometrie der 1,4,6-Trien-3-one und $1\alpha,2\alpha$ -Epoxy-4,6-dien-3-one, die in der Literatur nur durch sehr wenige Analoga dokumentiert sind. Über Arbeiten zur Umwandlung von $1\alpha,3\beta$ -Dihydroxy- Δ^5 -steroiden in 1α -Hydroxycalciferole wird später berichtet.

Für die Ausführung und Mitarbeit bei der Interpretation analytischer Arbeiten danken wir Frau Dr. M. Grosjean (UV., IR.), den Herren Dr. K. Noack (CD. $[\alpha]_D$), Dr. W. Arnold (NMR.), W. Meister (MS.) und Dr. A. Dirscherl (Mikroanalysen). Für geschickte und fleissige experimentelle Mitarbeit danken wir speziell Herrn F. Gantz, der die meisten Versuche, insbesondere alle Reduktionen, durchgeführt hat, sowie Fräulein J. Merk und den Herren H. Frei und A. Kuhn.

Experimenteller Teil

Allgemeines. – *Reagenzien und Lösungsmittel:* DMSO = Dimethylsulfoxid, THF = Tetrahydrofuran, DHP = 3,4-Dihydro-2H-pyran, DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon, *p*-TsOH = *p*-Toluolsulfonsäure (wasserfrei), DAP = 4-(*N,N*-Dimethylamino)-pyridin, Äther = Diäthyläther; trockenes Ammoniak durch Rühren von techn. Produkt mit überschüssigem Natrium und Abdampfen aus dem Gemisch bereitet; trockener Äther = über Na,Pb-Legierung (*Fluka*) aufbewahrt; THF und Dioxan (*Merck p. a.*) jeweils aus neu angebrochener Flasche; Lösungen von Salzen und Säuren sind wässrige, wo nichts anderes vermerkt; Verhältnis- und Prozentangaben bei Flüssigkeiten sind auf Volumenteile bezogen. – *Übliche Aufarbeitung* bedeutet Neutralwaschen mit H₂O oder NaCl-Lösungen, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Wasserstrahlpumpenvakuum (i. V.), im Rotationsverdampfer (RV.) und bei einer Temp. von 30–40°. Prozentuale Ausbeuteangaben sind auf im Hochvakuum (i. HV., 0,1–0,001 Torr) und bei Raumtemp. (RT.) oder auf i. V. bei 30–40° getrocknetes Material bezogen. Analytische Proben wurden, wenn nichts anderes vermerkt ist, 16–18 Std. i. HV. bei RT. getrocknet. – *Säulenchromatographie* (SC.): an Kieselgel (KG.) *Merck* der Korngrösse 0,06–0,2 mm; an Aluminiumoxid (Alox) *Camag*, Muttenz, Schweiz. – *Dünnschichtchromatographie* (DC.) auf *Merck*-Fertigplatten, KG. F254, Nachweis durch UV.-Licht (254 nm) und/oder Besprühen mit 50proz. Schwefelsäure, Erhitzen mit Heissluftfön, dann Besprühen mit 5proz. methanolischer Vanillinlösung. – *Gas-Chromatographie* (GC.): mit einem *Perkin-Elmer*-Gerät, Modell 900, ausgerüstet mit Flammenionisationsdetektor, auf mit *Gas-Chrom* von 80–100 mesh gefüllten 2 m langen Säulen von 250° Temp., Gehaltsangaben in Flächen-%. – *Schmelzpunkte* (Smp.) in offenen Kapillaren mit einem Apparat von *Büchi*, Modell 510; nicht korrigiert. – $[\alpha]_D$ -Werte: in CHCl₃ (Ausnahmen erwähnt) bei 20° mit einem *Perkin-Elmer*-Gerät, Modell 141 bestimmt. – *CD-Spektren:* in Dioxan (*c* = ca. 0.1) bei RT. mit *Roussel-Jouan*-Dichrograph II, Modell 185; Angabe der *Extrema* in nm, $\Delta\epsilon$ in Klammern; *S* = Schulter. *UV-Spektren:* mit 1 mg/100 ml Lösungen in 95proz. Äthylalkohol mit den *Beckman*-Geräten DK-2a, Acta-III und -V; Angabe von λ_{\max} in nm, in Klammern ϵ . – *IR-Spektren:* in KBr (Ausnahmen erwähnt) mit den Geräten *Beckman*-IR-9 oder *Perkin-Elmer*, Modell 621; Angabe charakteristischer und intensiverer Banden in cm⁻¹; *s* = stark, *m* = mittel, *w* = schwach. – ¹H-NMR-Spektren (¹H-NMR.) in CDCl₃ (Ausnahmen erwähnt) mit den Apparaturen *Varian* A-60 D (60 MHz), *Bruker* WP-80 CW (80 MHz), *Bruker* HX-90/15 (90 MHz), *Varian* HA-100 (100 MHz) und *Bruker* HX-270 mit *Nicolet*-Computer (270 MHz); Angabe der Signallage in ppm bzgl. Tetramethylsilan (= 0 ppm) als internem Standard; *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *qa* = Quadruplett, *m* = Multiplett, *br.* = breit, *J* = Kopplungskonstante in Hz. – *Massenspektren* (MS.): mit einem *AEI*-Gerät MS 9 durch direkte Verdampfung in die Ionenquelle (Temp. 250°), Ionisierungsenergie 70 eV; Angabe der Massenzahlen *m/z*, in Klammern relative Intensitäten in % bzgl. des höchsten Piks (100%). – *Identitätsnachweise* erfolgten durch Misch-Smp., DC. und Vergleich der IR-Spektren.

I. Cholestanreihe. – 1.1. *Herstellung von 5-Cholesten-1 α ,3 β -diol (6a).* – *Beschreibung des Reduktionsverfahrens. Erster Reduktionsschritt* (1. RS.). Eine Lösung von 1,75 g (252 mg-atom (mg-at.)) Li-Draht in 1 l trockenem NH₃ (in 4,5-l-Vierhalskolben, Entlüftung *via* Kühler mit festem CO₂, NaOH-Trockenturm) wurde unter Ar und unter Rühren ohne Kühlung innert 45 Min. tropfenweise mit 20 g (50,4 mmol) **3a**¹⁸) in 1,2 l trockenem Äther¹⁹) versetzt und der Tropftrichter mit 100 ml Äther nachgespült. Nach 15 Min. wurde mit ca. 2 ml Isopren bis zum Umschlag von blau nach hellrosa titriert und innert 5 Min. portionenweise mit 13,48 g (252 mmol) NH₄Cl versetzt.

¹⁸) Nach [8] hergestelltes, aus Äther/Methanol umkristallisiertes **3a** vom Smp. 111–112°, $[\alpha]_D = +195,6^\circ$ (*c* = 1) ([8]: Smp. 108–110°, $[\alpha]_D = +195^\circ$ (*c* = 1,05, CHCl₃)). – UV.: 292 (21300). – CD.: 353 (+11,55), 292 (–8,85), 283 (–8,27), 224 (–9,27). Wir danken Herrn Dr. A. Boller für die Überlassung dieses Materials.

¹⁹) In anderen Beispielen wurde das Steroid in THF oder THF/Äther gelöst.

Zweiter Reduktionsschritt (2. RS.). Nach ca. 2 Min. wurde die hellgraue, trübe Mischung unter Ar und unter kräftigem Rühren ohne Kühlung mit einer Portion von 2,696 g (50,4 mmol) NH_4Cl und ca. 0,5 Min. danach mit einer Portion von 0,35 g (50,4 mg-at.) Li versetzt. Nach beendeter Reaktion, erkennbar am Verschwinden der blauen Schlieren (Dauer ca. 1,5 Min.), wurde die Zugabe von 2,696 g (50,4 mmol) NH_4Cl , gefolgt (vgl. Fussnote 11) von 0,35 g (50,4 mg-at.) Li, noch 15mal in gleicher Weise wiederholt und dann noch 30 Min. gerührt. Das Gemisch wurde zur Entfernung von NH_3 18 Std. bei RT. belassen, dann der Rückstand mit 500 ml H_2O versetzt und das Produkt mit Essigester extrahiert. Übliche Aufarbeitung ergab 21,2 g gelben, kristallinen Rückstand. DC. (Äther): Hauptflecken von **6a**²⁰⁾ mit Rf 0,1, im wesentlichen 2 Nebenflecken mit Rf 0,34 und 0,46 (s. 1.3) und Startflecken.

1.2. *Herstellung von (5-Cholesten-1 α ,3 β -diol)-diacetat (6c) aus 6a*. Das Produkt **6a** aus 1.1 (21,2 g) wurde in 600 ml Pyridin/Acetanhydrid 1:1 zusammen mit 0,29 g DAP 48 Std. bei RT. belassen. Die Lösung wurde i. V. bei 50° auf ca. 200 ml konzentriert, auf Eis gegossen und das Produkt mit Äther extrahiert. Waschen mit 2N HCl, H_2O , ges. NaHCO_3 -Lösung und übliche Aufarbeitung lieferten 27 g gelbes Harz. Durch SC. an 540 g KG. (Hexan/Äther 9:1) wurden daraus 19,52 g (79,5% bzgl. **3a**) laut DC. (Äther/Hexan 2:1) einheitliches **6c** vom Smp. 97–98°, $[\alpha]_D^{20} = -17,1^\circ$ (c = 1)²⁰⁾ ([9]; Smp. 98–100°, $[\alpha]_D = -15^\circ$ (CHCl_3)) erhalten. – GC. (5% QF-1 (Silicon, Trifluorpropyl-methyl)): 99,2% **6c** und 0,8% **7c**²¹⁾.

1.3. *Isolierung der Nebenprodukte 1a und 8a bei der Herstellung von 6a*. In Analogie zu 1.1 wurden 3 g (7,56 mmol) **3a** in 300 ml NH_3 und 200 ml Äther reduziert. In Abweichung von 1.1 erfolgte der 2. RS. durch 5 Zugaben von jeweils 43,5 mmol (2,327 g) NH_4Cl und 43,5 mg-at. (0,302 g) Li. Das Rohprodukt lieferte durch Umkristallisation aus 10 ml Äthanol 1,713 g (56,1%) laut DC. einheitliches **6a** vom Smp. 155–157°²⁰⁾ ([9]; Smp. 138–140°²²⁾). SC. des Rückstandes der Mutterlauge an 60 g KG. (Säule in Hexan/Äther 9:1 bereitet) ergab mit Hexan/Äther 4:1 0,52 g unpolareres Material, dann mit Äther 0,806 g (26,4%) **6a**. Bei einem gleichen Ansatz resultierten aus der SC. des Rohprodukts an 100 g KG. 2,47 g (81%) **6a** und 0,55 g unpolareres Material. SC. des letzteren an 20 g KG. (Hexan/Äther 9:1, dann 4:1) lieferte zwei laut DC. einheitliche Fraktionen von 106 mg Cholesterin (**1a**; Rf 0,46) und 93 mg 5-Cholesten-1 α ,3 α -diol (**8a**; Rf 0,34). Umkristallisation von **8a** aus Äther/Hexan und Sublimation bei 170°/0,005 Torr ergaben 38 mg (1,2% bzgl. **3a**) vom Smp. 209–211° ([30]; Smp. 201–206°), identisch mit einer analytischen Probe²³⁾ (s. auch 1.8).

Zur Reinigung von **1a** wurden 106 mg in 9 ml Äthanol mit einer 10proz. Lösung von Digitonin in Äthanol/ H_2O 9:1 titriert. Das Digitonid wurde abgenutzt und in Pyridin/Äther zersetzt. Aus der aufgearbeiteten Ätherlösung resultierten 84 mg **1a** (2,9% bzgl. **3a**) vom Smp. 130–133°. Eine aus Methanol umkristallisierte Probe vom Smp. 136° war identisch mit authentischem Material.

1.4. *Herstellung von 1 α -Hydroxy-5-cholesten-3-on (5)*. In Analogie zu 1.1 wurde eine Lösung von 0,262 g (37,8 mg-at.) Li in 150 ml NH_3 mit 3 g (7,56 mmol) **3a** in 180 ml Äther versetzt, dann mit Isopren titriert und schliesslich 2,023 g (37,8 mmol) NH_4Cl zugefügt. NH_3 wurde bis zum Erreichen einer Innentemp. von 0° abgedampft, das Gemisch mit eiskaltem Äther verdünnt und in Eis enthaltende ges. NaCl-Lösung gegossen. Die organische Phase wurde bei 0° mit Na_2SO_4 getrocknet, bei 0° i. V. eingedampft und der Rückstand i. HV. bei –20° getrocknet: 3 g gelbliches Material vom Smp. 177–183°²⁴⁾ 25). – DC. (Hexan/Äther 2:1 oder 1:2): Vom Start- bis zum Hauptflecken **5** (im UV. leer) ausgehende, durch Artefakte aus **5** verursachte Schwanzbildung mit UV.-Absorption neben zwei sehr schwachen unpolaren

20) Reine Vergleichssubstanz stand uns aus einer früheren Arbeit [4] zur Verfügung.

21) Als Vergleich diente ein aus **3a** durch Reduktion nach [19] und nachfolgende Acetylierung gewonnenes, durch SC. an KG. gereinigtes (3:7)-Gemisch aus **6c** und **7c**.

22) Später wurde von der gleichen Arbeitsgruppe ein Smp. von 162–164° angegeben [51].

23) Herrn Dr. A. Boller danken wir für die Überlassung derselben.

24) Das DC. der Schmelze zeigte kein **5** mehr an; ein etwas polarerer Hauptflecken bewog uns zur präparativen Thermolyse (s. 1.5).

25) Umkristallisationsversuche mit dem instabilen Produkt **5** bei RT. führten nicht zu Kristallisaten mit höherem Smp.

Nebenflecken, wovon einer mit dem Rf-Wert von **3a**²⁶). – UV.²⁷): leer. – IR. (CHCl₃): 3618w, 3410w, 2956s, 2868s, 1718m, 1673w, 1469m, 1384w, 1120w, 1040w. – ¹H-NMR. (80 MHz): 0,72 (s, H₃C–C(13)); 0,88 (d, J≈6, 2 H₃C–C(25)); 0,94 (ca. d, J≈5, H₃C–C(20)); 1,18 (s, H₃C–C(10)); 4,06 (t-artig, J(1,2) je≈3, H–C(1)); 5,54 (m, H–C(6)).

1.5. *Thermolyse von 5*. Bei 190° und 0,1 Torr wurden 0,42 g (1,05 mmol) **5** 10 Min. erwärmt. SC. der erkaltenen Schmelze an 30 g KG. (Hexan/Äther 1:1) ergab 0,252 g gemäss DC. (Äther/Hexan 2:1) nur wenig verunreinigtes Produkt. Dieses wurde an 25 g KG. (Äther/Hexan 1:1) chromatographiert. Beim Einengen vereinigt, einheitlicher Eluate i. V. fielen 0,129 g 1 α -Hydroxy-4-cholesten-3-on (**9**) vom Smp. 195–196° aus, [α]_D = +86,4° (c=0,5). – UV.: 242,5 (16050). – IR.: 3388m, 2942s, 2870m, 1678m, 1629w, 1469w, 1382w, 1374m, 1050w, 854w. – ¹H-NMR. (80 MHz): 0,72 (s, H₃C–C(13)); 0,86 (d, J=6, 2 H₃C–C(25)); 0,95 (d, J≈5,5, H₃C–C(20)); ca. 2,65 (m, J_{gem}≈17, J(1,2) je≈3–3,5, 2 H–C(2)); 4,08 (m, H–C(1)); 5,78 (br. s, H–C(4)). – MS.: 400 (4, M⁺), 382 (10), 367 (3), 358 (17), 261 (7), 247 (7), 227 (6), 147 (17), 135 (18), 122 (100), 91 (18), 55 (25), 43 (34).

C₂₇H₄₄O₂ (400,65) Ber. C 80,94 H 11,07% Gef. C 80,62 H 11,17%

1.6. *Saure Behandlung von 5*. Eine Lösung von 0,5 g (1,25 mmol) **5** in 5 ml Äthanol wurde mit 50 mg wasserfreier Oxalsäure versetzt und 7 Std. bei RT. belassen. Die orange Lösung wurde in ges. NaHCO₃-Lösung gegossen, mit Äther extrahiert und wie üblich aufgearbeitet. DC. (s. 1.5) des braunen Rückstandes zeigte 9 Flecken an. SC. an 40 g KG. (Hexan/Äther 9:1, dann 4:1 und schliesslich Äther) ergab 2 mengenmässig überwiegende, noch nicht ganz einheitliche Produkte. Das unpolare (90 mg) lieferte durch präp. DC. (Merck-PSC-Fertigplatten, KG. 60 F254 (Äther/Hexan 2:1)) 34 mg 1,4-Cholestadien-3-on (**10**), Smp. nach Umkristallisation aus Methanol 112–113°, identisch mit einem reinen Vergleichspräparat²⁸). SC. der polareren Fraktion (0,183 g) an 20 g KG. (Hexan/Äther 1:1) ergab 0,1 g **9** vom Smp. 193–194°, identisch mit dem Produkt aus 1.5.

1.7. *Reduktion von 5 mit Li, NH₃ und NH₄Cl*. Eine Lösung von 3,04 g **5** (aus 3 g (7,56 mmol) **3a** (s. 1.4)) in 180 ml Äther wurde zu 150 ml NH₃ von –33° gegeben und das Gemisch in Analogie zu 1.1 (2. RS.) behandelt. SC. an 60 g KG. (s. 1.3) ergab 2,3 g (75,3% bzgl. **3a**) laut DC. einheitliches Produkt, aus welchem nach Acetylierung und SC. gemäss 1.2 2,665 g (72,4% bzgl. **3a**) **6c** vom Smp. 97–99°, [α]_D = –16,7° (c=1), resultierten. – GC. (s. 1.2): 98,5% **6c** und 1,5% **7c**.

1.8. *Reduktion von 5 mit Lithiumaluminiumhydrid*. Eine Suspension von 0,44 g LiAlH₄ in 22 ml trockenem Äther wurde bei –20° tropfenweise innert 30 Min. mit 0,74 g (1,85 mmol) **5** in 30 ml trockenem Äther versetzt. Nach 30 Min. Röhren bei –20° wurden bei –20° 22 ml Äther/Essigester 1:1 zuge- tropft. Dann wurde die Mischung nach 15 Min. in Eis enthaltende ges. Kaliumnatriumtartrat-Lösung gegossen. Extraktion mit Essigester und übliche Aufarbeitung ergaben 0,738 g festen Rückstand. Durch SC. an 15 g KG. (s. 1.3) wurde daraus als unpolare Fraktion 0,366 g (49,2%) **8a** und als polare 0,211 g (28,3%) **6a** erhalten.

1.9. *Herstellung von 25-Hydroxy-1,4,6-cholestatrien-3-on (2a) aus 1b*. Eine Lösung von 50,1 g (120 mmol) **1b**²⁹) in 500 ml Dioxan wurde bei Siedetemp. unter Röhren innert 3,5 Std. tropfenweise mit 120,5 g (530 mmol) DDQ in 640 ml Dioxan versetzt und 3,5 Std. gekocht. Die Suspension wurde auf RT. abgekühlt, genutscht und das Filtrat i. V. eingedampft. Der Eindampfrückstand wurde in Äther aufgenommen, mit 38proz. NaHSO₃-Lösung, dann mit 2N NaOH gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Das Produkt wurde mit 80 ml Methanol und 100 ml Äther versetzt, der Äther i. RV. bei 40–45° abgedampft und die Suspension 16 Std. bei –20° belassen. Absaugen ergab 22 g (46,2%) laut DC. (Benzol/Essigester 1:1) weitgehend einheitliches **2a** vom Smp. 175–176°. Analytische Probe durch Umkristallisieren aus Methylenechlorid/Hexan, dann aus Methanol, Smp. 179–180°, [α]_D = –11° (c=1) ([6]: Smp. 183–184°, [α]_D = –12°). – UV.: 222 (11800), 257 (9550), 300 (13100). – CD.: 394 (+2,21) S, 378 (+4,16), 364 (+4,02), 351 (+2,68) S, 336 (+1,29) S, 294 (–2,87), 246 (–8,62), 230 (–8,29), 218 (–10,44). – IR.: 3514s, 2970s, 2948s, 2880m, 1656s, 1628w, 1601s, 1581w, 1470w, 1459w, 1375m, 1360m, 1290m,

²⁶) Der Rf-Wert des zweiten Nebenflecks entspricht nicht denjenigen von 1,5-Cholestadien-3-on [49] und 5-Cholesten-3-on [52], zwei von uns in anderem Zusammenhang synthetisierten Verbindungen.

²⁷) Alle Spektren von **5** wurden mit frisch zubereiteten Lösungen gemessen.

²⁸) Hergestellt aus Cholesterin (**1a**) nach [31].

²⁹) Wir danken Herrn Dr. P. Wehrli, F. Hoffmann-La Roche Inc., Nutley, USA., für die Überlassung grösserer Mengen 25-Hydroxycholesterin-3-acetat (= (5-Cholesten,3 β ,25-diol)-3-acetat; **1d**).

1149m, 894m. – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz): 0,78 (s, $\text{H}_3\text{C-C}(13)$); 0,94 (d, $J \approx 5,5$, $\text{H}_3\text{C-C}(20)$); 1,2 (s, $\text{H}_3\text{C-C}(10)$ und 2 $\text{H}_3\text{C-C}(25)$); ca. 5,9–6,4 (m, $\text{H-C}(2)$, $\text{H-C}(4)$, $\text{H-C}(6)$ und $\text{H-C}(7)$); 7,08 (d, $J = 10$, $\text{H-C}(1)$). – MS.: 396 (12, M^+), 381 (10), 378 (65), 267 (27), 245 (39), 229 (50), 69 (100), 59 (41).

$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_2$ (396,61) Ber. C 81,77 H 10,17% Gef. C 81,82 H 10,15%

1.10. *Herstellung von 25-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy-1,4,6-cholestatrien-3-on (2b) aus 2a*. Eine Lösung von 10 g (25,2 mmol) **2a** in 290 ml Benzol wurde mit 5,3 g (63,1 mmol) DHP und 58 mg *p*-TsOH versetzt und 3 Std. bei RT. belassen. Das nach Waschen mit ges. NaHCO_3 -Lösung und üblicher Aufarbeitung erhaltene Produkt ergab durch SC. an 430 g KG. (Hexan/Äther 4:1) 10,03 g (82,7%) laut DC. (Äther) einheitliches **2b** als Harz, $[\alpha]_{\text{D}} = -9,3^\circ$ ($c = 0,6$). – UV.: 222 (10850), 256 (9300), 300 (12650). – CD.: 394 (+2,15) S, 378 (+4,02), 364 (+3,90), 351 (+2,69) S, 337 (+1,36) S, 293 (-2,97), 246 (-8,55), 228 (-6,84), 218 (-8,24). – IR.: 2954s, 2878s, 1660s, 1606m, 1584w, 1470m, 1381m, 1286m, 1132m, 1078m, 1025s, 992m, 891m. – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz): 0,78 (s, $\text{H}_3\text{C-C}(13)$); 0,92 (d, $J = 5$, $\text{H}_3\text{C-C}(20)$); 1,20 (s, $\text{H}_3\text{C-C}(10)$ und 2 $\text{H}_3\text{C-C}(25)$); ca. 3,4 und 3,9 (2 m, 2 $\text{H-C}(6')$); ca. 4,7 (m, $\text{H-C}(2')$); ca. 5,9–6,4 (m, $\text{H-C}(2)$, $\text{H-C}(4)$, $\text{H-C}(6)$ und $\text{H-C}(7)$); 7,1 (d, $J = 10$, $\text{H-C}(1)$). – MS.: 480 (0,2, M^+), 396 (10), 381 (9), 378 (27), 363 (6), 267 (21), 245 (18), 229 (32), 171 (36), 159 (30), 147 (31), 134 (36), 85 (80), 55 (100), 41 (50).

$\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_3$ (480,73) Ber. C 79,95 H 10,06% Gef. C 79,53 H 10,13%

1.11. *Herstellung von 25-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy-5-cholesten-3 β -ol)-acetat (1e) aus 1d*. In Analogie zu 1.10 wurden 5 g (11 mmol) **1d**²⁹ mit DHP veräthert. SC. an 200 g KG. (Hexan/Äther 4:1) lieferte 5,42 g (93,4%) gemäss DC. (Äther/Hexan 2:1) einheitliches **1e**. Analytische Probe aus Äther/Hexan, Smp. 96,5–101,5°, $[\alpha]_{\text{D}} = -31,5^\circ$ ($c = 1$). – IR.: 2950s, 2878m, 1732s, 1470w, 1440w, 1367m, 1252s, 1135m, 1036m, 1026m, 993m. – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz): 0,68 (s, $\text{H}_3\text{C-C}(13)$); 0,93 (d, $J = 6$, $\text{H}_3\text{C-C}(20)$); 1,02 (s, $\text{H}_3\text{C-C}(10)$); 1,19 und 1,20 (2 s, 2 $\text{H}_3\text{C-C}(25)$); 2,02 (s, CH_3COO); ca. 3,45 und ca. 3,95 (2 m, 2 $\text{H-C}(6')$); ca. 4,6 (m, $\text{H-C}(3)$ und $\text{H-C}(2')$); 5,36 (m, $\text{H-C}(6)$). – MS.: 468 (0,9), 384 (33), 366 (40), 351 (19), 255 (17), 245 (23), 213 (20), 85 (41), 55 (100).

$\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{O}_4$ (582,82) Ber. C 77,22 H 10,67% Gef. C 77,19 H 10,61%

1.12. *Herstellung von 25-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy-5-cholesten-3 β -ol (1c) aus 1e*. Eine Mischung aus 5 g (9,45 mmol) **1e**, 125 ml Methanol und 25 ml 1n methanolischem NaOH wurde 2 Std. unter Rückfluss erhitzt und dann i. V. eingedampft. Nach Zugabe von H_2O wurde mit Äther extrahiert. Übliche Aufarbeitung ergab 4,59 g (99%) laut DC. (Äther/Hexan 2:1) einheitliches **1c**. Analytische Probe aus Hexan, Smp. 103,5–104,5°, $[\alpha]_{\text{D}} = -30,6^\circ$ ($c = 1$). – IR.: 3316w, 2948s, 2878m, 1471w, 1440w, 1382m, 1132m, 1053m, 1024m, 992m. – MS.: 384 (29), 366 (25), 351 (25), 299 (16), 271 (44), 213 (27), 159 (29), 145 (42), 84 (37), 69 (65), 55 (100), 41 (52).

$\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{O}_3$ (486,78) Ber. C 78,96 H 11,18% Gef. C 78,63 H 11,14%

1.13. *Dehydrierung von 1c*. In Analogie zu 1.9 wurden 4,2 g (8,63 mmol) **1c** mit DDQ dehydriert. Es resultierten 2,7 g kristallines Rohprodukt, das gemäss DC. (s. 1.9) im wesentlichen **2a** und **1b**, jedoch kein **2b** enthielt. – GC. (5% OV-17 (Silicon, 50% Methyl-phenyl)): 65% **2a** und 29% **1b**.

1.14. *Herstellung von 1 α ,2 α -Epoxy-25-hydroxy-4,6-cholestadien-3-on (3b) aus 2a*. Eine Lösung von 7,38 g (18,6 mmol) **2a** in 260 ml Methanol wurde mit 1,8 ml 10proz. methanolischer NaOH-Lösung und 11 ml 30proz. wässriger H_2O_2 -Lösung versetzt und 6 Std. bei RT. belassen. Durch Zutropfen von 450 ml H_2O innert 45 Min. unter Rühren wurde das Produkt ausgefällt. SC. an 190 g KG. (Hexan/Äther 7:3) lieferte 5,46 g (71%) laut DC. (Äther) einheitliches **3b** vom Smp. 155–157°. Analytische Probe aus Äther/Hexan, Smp. 157–158,5°, $[\alpha]_{\text{D}} = +185,7^\circ$ ($c = 1$) ([η]: 162–163°, $[\alpha]_{\text{D}} = +179^\circ$). – UV.: 292 (21000). – CD.: 352 (+11,02), 290 (-8,80), 226 (-9,50). – IR.: 3562w, 3460m, 2950s, 2876m, 1662s, 1615m, 1582w, 1467w, 1376m, 1285w, 903m, 876w, 844m. – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz): 0,77 (s, $\text{H}_3\text{C-C}(13)$); 0,94 (d, $J = 6$, $\text{H}_3\text{C-C}(20)$); 1,17 (s, $\text{H}_3\text{C-C}(10)$); 1,20 (s, 2 $\text{H}_3\text{C-C}(25)$); 3,42 ($d \times d$, $J \approx 4$ und 2, $\text{H-C}(2)$); 3,57 (d, $J = 4$, $\text{H-C}(1)$); 5,62 ($d \times d$, $J \approx 2$ und 0,5, $\text{H-C}(4)$); 6,07 (s-artig, $\text{H-C}(6)$ und $\text{H-C}(7)$). – MS.: 412 (1, M^+), 394 (38), 379 (11), 361 (8), 309 (15), 283 (22), 245 (46), 189 (33), 171 (45), 95 (100), 59 (72).

$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_3$ (412,6) Ber. C 78,60 H 9,77% Gef. C 78,56 H 9,86%

1.15. *Herstellung von 1 α ,2 α -Epoxy-25-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy-4,6-cholestadien-3-on (3c) aus 2b*. In Analogie zu 1.14 wurden 8,9 g (18,5 mmol) **2b** epoxydiert (Reaktionsdauer 4 Std.). SC. an 250 g KG. (Hexan/Äther 4:1) ergab 6,45 g (69,8%) laut DC. (Hexan/Äther, 2mal entwickelt) einheitliches Produkt. Analytische Probe aus Hexan, Smp. 68–69°, $[\alpha]_{\text{D}} = +154^\circ$ ($c = 1$). – UV.: 291 (21500). – CD.: 354 (+13,72), 286 (-11,77), 285 (-11,34) S, 222 (-11,94). – IR.: 2952s, 2874m, 1668s, 1616m, 1588w,

1468w, 1380m, 1131m, 1025m, 990m, 905m. – $^1\text{H-NMR}$. (270 MHz): 0,77 (s, $\text{H}_3\text{C-C}(13)$); 0,94 (d, $J=6,5$, $\text{H}_3\text{C-C}(20)$); 1,18, 1,19 und 1,20 (3 s, $\text{H}_3\text{C-C}(10)$ und 2 $\text{H}_3\text{C-C}(25)$); 3,44 ($d \times d$, $J=4$ und 2, $\text{H-C}(2)$); ca. 3,45 und 3,95 (m, 2 $\text{H-C}(6')$); 3,59 (d, $J=4$, $\text{H-C}(1)$); ca. 4,71 (m, $\text{H-C}(2')$); 5,64 (d-artig, $J=2$, $\text{H-C}(4)$); ca. 6,17 (s-artig, $\text{H-C}(6)$ und $\text{H-C}(7)$). – MS.: 394 (18), 379 (7), 309 (9), 284 (15), 245 (27), 95 (54), 84 (46), 69 (49), 55 (100).

$\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_4$ (496,73) Ber. C 77,38 H 9,74% Gef. C 77,10 H 9,78%

1.16. *Herstellung von 1 α ,2 α -Epoxy-25-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy-4,6-cholestadien-3-on (3c) aus 3b*. In Analogie zu 1.10 wurden 0,7 g (1,7 mmol) **3b** mit DHP veräthert. SC. an 30 g KG. (s. 1.15) lieferte 0,79 g (93,7%) laut DC. einheitliches **3c**, identisch mit dem Produkt aus 1.15.

1.17. *Herstellung von 25-(Äthoxyäthoxy)-1 α ,2 α -epoxy-4,6-cholestadien-3-on (3d) aus 3b*. Eine Lösung von 1 g (2,06 mmol) **3b** in 60 ml Toluol wurde mit 5 mg *p*-TsOH und 2 ml (20 mmol) Äthylvinyläther versetzt und 1 Std. bei RT. belassen. Nach Zugabe von 0,3 ml Triäthylamin wurde i. V. eingedampft. SC. an 15 g KG. (Hexan/Äther 4:1 mit 0,4% Pyridin) ergab 1,134 g (96%) laut DC. (Hexan/Äther 2:1) einheitliches **3d**. Analytische Probe aus Methylenchlorid/Hexan mit 0,1% (C_2H_5)₃N, Smp. 113–120°, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +161^\circ$ ($c=0,5$, CHCl_3 mit 0,1% (C_2H_5)₃N). – UV.: 292 (20600). – CD.: 335 (+13,33), 287 (–11,94), 224 (–12,64). – IR.: 2956m, 2880m, 1670s, 1616m, 1471w, 1383m, 1124m, 1090m, 1052m, 962m, 907w, 891w. – $^1\text{H-NMR}$. (Benzol- d_6 , 60 MHz): 0,58 und 0,78 (2 s, $\text{H}_3\text{C-C}(13)$ und $\text{H}_3\text{C-C}(10)$); 1,01 (d, $J=5$, $\text{H}_3\text{C-C}(20)$); 1,21 (t, $J=7$, 1 Signal überdeckt, $\text{H}_3\text{C-C}(1'')$); 1,20 und 1,26 (2 s, 2 $\text{H}_3\text{C-C}(25)$); 1,32 (d, $J=5$, $\text{H}_3\text{C-C}(1')$); 3,11 (d, $J=4$, $\text{H-C}(1)$); 3,41 ($d \times d$, $J=4$ und 2, $\text{H-C}(2)$); 3,51 (qa, $J=7$, 2 $\text{H-C}(1'')$); 4,96 (qa, $J=5$, $\text{H-C}(1')$); ca. 5,8 (m, $\text{H-C}(4)$, $\text{H-C}(6)$ und $\text{H-C}(7)$). – MS.: 412 (2), 394 (28), 379 (8), 354 (10), 283 (27), 245 (22), 171 (32), 95 (49), 73 (100), 55 (44), 45 (39).

$\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_4$ (484,71) Ber. C 76,82 H 9,98% Gef. C 76,92 H 10,01%

1.18. *Herstellung von 25-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy-5-cholesten-1 α ,3 β -diol (6d) aus 3c*. In Analogie zu 1.1 wurden 11 g (22,1 mmol) **3c** in 440 ml NH_3 und 560 ml Äther reduziert. Das Produkt wurde mit Äther extrahiert. SC. an 170 g KG. ergab mit Hexan/Äther 1:1 1,37 g unpolare Anteile, mit Äther 8,7 g (78,1%) laut DC. (Äther) einheitliches **6d** und mit Essigester 0,73 g polare, laut DC. vorwiegend **6b** entsprechende Anteile. Analytische Probe von **6d** aus Äther, Smp. 130–132°, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -31,3^\circ$ ($c=1$). – IR.: 3440m, 2952s, 2878m, 1469w, 1444w, 1381w, 1131m, 1049m, 1024m, 990m. – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz): 0,68 (s, $\text{H}_3\text{C-C}(13)$); ca. 0,91 (d, $J \approx 5$, $\text{H}_3\text{C-C}(20)$); 1,02 (s, $\text{H}_3\text{C-C}(10)$); 1,20 (s, 2 $\text{H}_3\text{C-C}(25)$); ca. 3,4 und ca. 3,9 (m, 2 $\text{H-C}(6')$); ca. 3,6–4,2 (m, $\text{H-C}(1)$ und $\text{H-C}(3)$); 4,7 (m, $\text{H-C}(2')$); 5,6 (m, $\text{H-C}(6)$). – MS.: 502 (0,1, M^+), 484 (1), 400 (28), 382 (26), 364 (25), 187 (7), 85 (100), 55 (31), 41 (19).

$\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{O}_4$ (502,78) Ber. C 76,45 H 10,83% Gef. C 76,43 H 11,04%

Aus den obigen 1,37 g unpolaren Anteilen wurden durch SC. an 80 g KG. (Hexan/Äther 2:1) vorerst zwei gemäss DC. weitgehend einheitliche Fraktionen und letztlich noch 0,20 g **6d** abgetrennt. Die erste Fraktion (80 mg) wurde aus Hexan umkristallisiert: 64 mg (0,6%) **1c**, identisch mit dem Produkt aus 1.12. Die zweite Fraktion (0,27 g) lieferte durch SC. an 16 g KG. (Hexan/Äther 4:1) 0,199 g (1,76%) einheitliches 25-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy-5-cholesten-1 α ,3 α -diol (**8b**). Analytische Probe aus Methylenchlorid/Äther, Smp. 166–167°, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20,5^\circ$ ($c=1$). – IR.: 3424m, 3274m, 2948s, 2876s, 1469m, 1381w, 1132m, 1068m, 1024m, 991m, 787w. – $^1\text{H-NMR}$. (270 MHz): 0,68 (s, $\text{H}_3\text{C-C}(13)$); 0,92 (d, $J=6$, $\text{H}_3\text{C-C}(20)$); 0,98 (s, $\text{H}_3\text{C-C}(10)$); 1,19 und 1,20 (2 s, 2 $\text{H}_3\text{C-C}(25)$); 2,2 ($d \times d \times d$, $J_{\text{gem}} = 15$, $J \approx 2$ und 2, 1 $\text{H-C}(4)$); 2,61 (br. d, $J_{\text{gem}} = 15$, 1 $\text{H-C}(4)$); 3,15 (d, $J=5$, HO); 3,5 (m, 1 $\text{H-C}(6')$); 3,53 (d, $J=7,5$, HO); 3,77 (m, H-C-OH); 3,95 (m, 1 $\text{H-C}(6')$); 4,14 (m, H-C-OH); 4,71 (m, $\text{H-C}(2')$); 5,61 (ca. d, $J=5,5$, $\text{H-C}(6)$). – MS.: 400 (9), 382 (100), 364 (20), 349 (9), 271 (18), 211 (16), 84 (28), 69 (64), 55 (75), 41 (42).

$\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{O}_4$ (502,78) Ber. C 76,45 H 10,83% Gef. C 76,38 H 10,92%

1.19. *Herstellung von (25-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy-5-cholesten-1 α ,3 β -diol)-diacetat (6h) aus 6d*. In Analogie zu 1.2 wurden 1,25 g (2,5 mmol) **6d** acetyliert. SC. an 35 g KG. (Hexan/Äther 9:1) ergab 1,19 g (82%) gemäss DC. (Hexan/Äther 2:1) einheitliches **6h** als Harz, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12,8^\circ$ ($c=1$). – IR.: 2960s, 2840m, 1732s, 1469w, 1442w, 1375m, 1260s, 1131m, 1075m, 1030s. – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz): 0,67 (s, $\text{H}_3\text{C-C}(13)$); 0,91 (d, $J=6$, $\text{H}_3\text{C-C}(20)$); 1,08 (s, $\text{H}_3\text{C-C}(10)$); 1,19 und 1,20 (2 s, 2 $\text{H}_3\text{C-C}(25)$); 2,02 und 2,05 (2 s, 2 $\text{H}_3\text{C-C}(10)$); ca. 3,45 und ca. 3,93 (2 m, 2 $\text{H-C}(6')$); ca. 4,7 (m, $\text{H-C}(2')$); ca. 4,9 (m, $\text{H-C}(3)$); 5,05 (m, $\text{H-C}(1)$); ca. 5,53 (m, $\text{H-C}(6)$). – MS.: 460 (1), 382 (18), 364 (11), 349 (9), 253 (5), 245 (12), 211 (11), 135 (29), 118 (100), 55 (54), 43 (57).

$\text{C}_{36}\text{H}_{58}\text{O}_6$ (586,85) Ber. C 73,68 H 9,96% Gef. C 73,71 H 10,09%

1.20. *Herstellung von 5-Cholesten-1 α ,3 α ,25-triol (8c) aus 8b.* Eine Lösung aus 80 mg **8b**, 3 ml Methanol und 4 mg *p*-TsOH·H₂O wurde 30 Min. bei RT. belassen, dann das Produkt durch Zutropfen von H₂O ausgefällt. Analytische Probe aus Aceton, Smp. 195–197°, [α]_D = –27,2° (*c* = 1) ([32]; Smp. 197–199°, [α]_D = –4,68° (*c* = 0,85, CHCl₃)³⁰); [35]: Smp. 212,5–214,5°. – IR.: 3420*m*, 2952*s*, 2880*m*, 1470*m*, 1379*m*, 1068*m*, 911*w*, 788*w*.

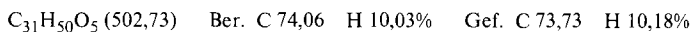
1.21. *Herstellung von 25-(1-Äthoxyäthoxy)-5-cholesten-1 α ,3 β -diol (6e) aus 3d.* In Anlehnung an 1.1 wurden 3,52 g (7,26 mmol) **3d** in 150 ml NH₃ und 170 ml Äther reduziert. Das Produkt wurde mit Äther extrahiert. SC. an 60 g KG. (Säule bereitet in Hexan/Äther 9:1 mit 0,4% Pyridin) mit Hexan/Äther 1:1 und schliesslich mit Äther ergab 2,62 g (73,4%) laut DC. (Äther) einheitliches **6e** als Pulver, Smp. 128–130°, [α]_D = –30,5° (*c* = 1, CHCl₃ mit 0,1% (C₂H₅)₃N). – IR.: 3410*m*, 2954*s*, 1472*w*, 1384*m*, 1120*m*, 1094*m*, 1058*m*, 1033*m*, 972*m*. – ¹H-NMR. (Benzol-*d*₆ 60 MHz): 0,68 und 0,91 (2 *s*, H₃C–C(13) und H₃C–C(10)); 3,47 (*qa*, *J* = 6,5, 2 H–C(1'')); 4,9 (*qa*, *J* = 5, H–C(1')); 5,56 (*m*, H–C(6)). – MS.: 400 (31), 382 (81), 364 (22), 312 (18), 69 (98), 55 (70), 45 (68), 31 (100).



1.22. *Herstellung von 5-Cholesten-1 α ,3 β ,25-triol (6b) aus 3b.* In Anlehnung an 1.1 wurden 3 g (7,27 mmol) **3b** im Gemisch von 290 ml NH₃ und 175 ml THF, im 1. RS. mit 0,301 g (43,2 mg-at.) Li, im 2. RS. durch 5 Zugaben von jeweils 2,222 g (41,5 mmol) NH₄Cl und 0,288 g (41,5 mg-at.) Li reduziert. Das Produkt wurde mit Essigester extrahiert. Durch SC. an 30 g KG. (Hexan/Äther 9:1, dann 1:1, dann Äther) resultierten 1,94 g (63,7%) festes, laut DC. (Essigester) einheitliches **6b** (s. 1.27) und 1,21 g unpolare Anteile.

Eine in 290 ml NH₃, 158 ml Äther und 15 ml THF gleich ausgeführte Reduktion ergab 2 g (64,8%) chromatographisch gereinigtes **6b**.

1.23. *Herstellung von (5-Cholesten-1 α ,3 β ,25-triol)-1,3-diacetat (6f) aus 6b.* Eine Lösung von 1,196 g (2,85 mmol) **6b** in 38 ml Pyridin/Acetanhydrid 1:1 wurde 48 Std. bei RT. belassen, dann i. V. bei 50° eingedampft und restliches Acetylierungsmittel i. V. mittels Toluol entfernt. SC. an 30 g KG. (Hexan/Äther 4:1) lieferte vorerst gemäss DC. (Äther/Hexan 2:1) 0,334 g (21,5%) **6g** (s. 1.26) und dann 0,839 g (58,4%) einheitliches **6f**. Analytische Probe von **6f** aus Hexan, Smp. 107,5–108°, [α]_D = –16,8° (*c* = 0,5) ([33]; Keine Angaben; [34]: Öl; [α]_D = –14,4° (CHCl₃)). – IR.: 3480*w*, 2946*s*, 2910*m*, 2876*m*, 1744*s*, 1465*w*, 1439*w*, 1373*s*, 1247*s*, 1041*m*, 1028*m*, 970*w*. – ¹H-NMR. (90 MHz): 0,67 (*s*, H₃C–C(13)); 0,91 (*d*, *J* = 6, H₃C–C(20)); 1,08 (*s*, H₃C–C(10)); 1,21 (*s*, 2 H₃C–C(25)); 2,02 und 2,05 (2 *s*, 2 CH₃COO); *ca.* 4,9 (*m*, H–C(3)); 5,06 (*t*-artig, *J* ≈ 3, H–C(1)); 5,53 (*m*, H–C(6)). – MS.: 424 (0,5), 382 (0,7), 364 (100), 349 (12), 251 (17), 211 (35), 143 (33), 118 (56), 69 (47), 60 (18), 43 (45).



1.24. *Herstellung von (5-Cholesten-1 α ,3 β ,25-triol)-1,3-diacetat (6f) aus 6b.* Eine Lösung von 2,5 g (4,26 mmol) **6b** (s. 1.19) in 22 ml Eisessig wurde mit 7 ml H₂O versetzt und 1 Std. bei 80° erwärmt. Nach Verdünnen mit H₂O wurde mit Äther extrahiert, der Extrakt mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. SC. an 45 g KG. (Hexan/Äther 4:1, dann 1:1) ergab 1,9 g (88,7%) gemäss DC. einheitliches Produkt, aus dem durch Umkristallisation aus Hexan 1,3 g **6f** vom Smp. 107,5–108,5°, [α]_D = –16,3° (*c* = 1) resultierten.

1.25. *Herstellung von 5-Cholesten-1 α ,3 β ,25-triol (6b) aus 6d.* Eine aus 8,4 g (16,7 mmol) **6d** (aus 1.18), 0,435 g *p*-TsOH·H₂O und 35 ml Methanol bereitete Lösung wurde 30 Min. bei RT. belassen. Zugabe von 185 ml H₂O innert 45 Min. unter Rühren, dann Absaugen ergaben 6,9 g (99%) laut DC. einheitliches **6b**, Smp. 168–172° (s. 1.27).

1.26. *Herstellung von (5-Cholesten-1 α ,3 β ,25-triol)-triacetat (6g) aus 6b.* Eine Lösung von 6,9 g (16,5 mmol) **6b** (aus 1.25) in 72 ml Triäthylamin wurde mit 13 ml Acetanhydrid und 1,45 g DAP versetzt und 3 Std. unter Rückfluss erhitzt [10]. Die Lösung wurde mit 100 ml *o*-Xylol verdünnt und bei 50°/0,5 Torr eingedampft. SC. an 300 g KG. (Hexan/Äther 9:1, dann 2:1) ergab 8,066 g (90% bzgl. **6d**) bei 0° erstarrendes, gemäss DC. (Hexan/Äther 2:1) einheitliches Öl. Analytische Probe aus Hexan, Smp. 80–81°, [α]_D = –13° (*c* = 1) (nach [5] [6] [35]: ölig). – IR.: 2952*m*, 2916*m*, 2874*m*, 1729*s*, 1469*w*, 1440*w*, 1370*s*.

³⁰) Wie uns Herr Dr. M. R. Uskoković mitteilte, ergab eine 1975 ausgeführte Überprüfung einen [α]_D-Wert von –25,1° (*c* = 1, CHCl₃).

1256s, 1135m, 1027m. – ¹H-NMR. (100 MHz): 0,67 (s, H₃C–C(13)); 0,91 (d, J=6, H₃C–C(20)); 1,08 (s, H₃C–C(10)); 1,42 (s, 2 H₃C–C(25)); 1,96, 2,01 und 2,05 (3 s, 3 CH₃COO); ca. 4,9 (m, H–C(3)); 5,6 (t, J≈3, H–C(1)); ca. 5,5 (m, H–C(6)). – MS.: 424 (0,2), 382 (1), 364 (52), 349 (10), 211 (13), 135 (24), 118 (100), 69 (34), 43 (60).

C₃₃H₅₂O₆ (544,77) Ber. C 72,76 H 9,62% Gef. C 72,74 H 9,67%

1.27. *Herstellung von 5-Cholesten-1α,3β,25-triol (6b) aus 6f.* Zu einer Suspension von 0,39 g LiAlH₄ in 40 ml THF wurde innert 15 Min. eine Lösung von 1,5 g (2,98 mmol) **6f** in 25 ml THF so getropft, dass die Temp. 25° nicht überstieg. Nach 1 Std. Rühren bei RT. wurden vorerst 40 ml THF/Essigester 1:1, dann 40 ml THF/H₂O 1:1 in gleicher Weise zugegeben und das Gemisch i. V. von THF weitgehend befreit. Nach Zufügen von H₂O wurde das Produkt in Essigester aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand lieferte durch Umkristallisation aus Aceton 1,173 g (94%) laut DC. (s. 1.22) einheitliches **6b**, Smp. 169–173°, [α]_D = –10,4° (c=0,5, CH₃OH) und –40° (c=0,1) (**6f**: Smp. 171–173° und 178–179°, [α]_D = –35° (CHCl₃); [32]: Smp. 162–164°, [α]_D = –36,9° (c=0,13, CHCl₃)). – IR. 3430m, 2944s, 1468w, 1378m, 1148w, 1053m, 1023w. – Bei der Mikroanalyse stimmende Werte wurden erst nach 4 Std. Trocknen bei 125%/0,001 Torr erhalten; Smp. der trockenen Probe 174–176°.

C₂₇H₄₆O₃ (418,66) Ber. C 77,46 H 11,08% Gef. C 77,47 H 11,21%

2. (20S)-20-Methylpregnan (= 23,24-Dinorcholan)-Reihe. – 2.1. *Herstellung von (20S)-21-Hydroxy-20-methyl-1,5-pregna-dien-3-on (14) aus 11a.* Eine Lösung von 20 g (60 mmol) **11a**³¹ in 230 ml frisch dest. DMSO wurde mit 10,1 g (86,4 mmol) sublimiertem Kalium-*t*-butoxid versetzt und 4 Std. bei RT. unter Ar gerührt. Das Gemisch wurde auf Eis gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Übliche Aufarbeitung ergab 19,8 g Rohprodukt vom Smp. 171–180° (Zers.), welches laut DC. (Äther) noch wenig **11a** enthielt. SC. an der 30fachen Menge KG. (Hexan/Äther 1:1) und Umkristallisation aus Äthanol ergaben reines **14**, Smp. 178–180° (Zers., sintert ab 171°) [α]_D = +67° (c=1). – UV.: 226 (10950). – CD.: 368 (+1,06) Sch., 352 (+2,33), 339 (+2,58), 328 (+2,03) Sch., 250 (–6,25), 222 (+13,01). – IR.: 3548s, 3482m, 2980s, 2960s, 2896m, 2856m, 1689s, 1626w, 1443m, 1379m, 1260m, 1044m, 780m. – ¹H-NMR. (60 MHz): 0,76 (s, H₃C–C(13)); 1,06 (d, J=6, H₃C–C(20)); 1,23 (s, H₃C–C(10)); 5,45 (m, H–C(6)); 5,86 (d, J=10, H–C(2)); 6,98 (d, J=10, H–C(1)). – MS.: 328 (100, M⁺), 313 (10), 269 (12), 135 (57), 122 (70).

C₂₂O₃₂O₂ (328,50) Ber. C 80,44 H 9,82% Gef. C 80,32 H 9,51%

2.2. *Herstellung von (20S)-21-Hydroxy-20-methyl-1,4,6-pregnatrien-3-on (15a) aus 14.* Eine Lösung von 19,8 g (ca. 60 mmol) Rohprodukt aus 2.1 in 400 ml Toluol wurde mit 15,2 g (67 mmol) DDQ versetzt, 3 Std. bei 110° gerührt, dann die Suspension auf RT. abgekühlt und genutscht. Das Filtrat wurde mit 200 ml Methylenchlorid verdünnt, mit 38proz. NaHSO₃-Lösung, dann mit 2N NaOH gewaschen und wie üblich aufgearbeitet: 16,5 g (82,9% bzgl. **11a**) laut DC. (Äther) einheitliches **15a** vom Smp. 154–156°. Analytische Probe aus Äther, Smp. 156–157°, [α]_D = –8,4° (c=0,5). – UV.: 224 (11700), 256 (10000), 302 (12200). – CD.: 394 (+2,07) S, 379 (+3,88), 364 (+3,75), 351 (+2,48) S, 337 (+1,22) S, 292 (–2,36) S, 246 (–8,18), 230 (–6,32), 217 (–7,60). – IR.: 3460m, 2960m, 2890m, 1659s, 1603m, 1583m, 1461w, 1405w, 1380w, 1294m, 890m. – ¹H-NMR. (60 MHz): 0,80 (s, H₃C–C(13)); 1,05 (d, J=6, H₃C–C(20)); 1,19 (s, H₃C–C(10)); ca. 3,5 (m, 2 H–C(21)); ca. 6,0 (m, H–C(2), H–C(4), H–C(6) und H–C(7)); 7,1 (d, J=10, H–C(1)). – MS.: 326 (31, M⁺), 293 (18), 267 (25), 193 (54), 175 (58), 159 (80), 135 (100), 121 (79), 95 (74), 81 (85), 55 (94), 41 (75).

C₂₂H₃₀O₂ (326,48) Ber. C 80,94 H 9,26% Gef. C 80,79 H 9,43%

2.3. *Herstellung von (20S)-21-Acetoxy-20-methyl-1,4-pregnadien-3-on (11b) aus 11a.* Eine Lösung von 10 g (30,5 mmol) **11a** in 45 ml Pyridin wurde mit 15 ml Acetanhydrid versetzt, 30 Min. bei RT. belassen und i. V. bei 50° eingengt. Nach Verdünnen des Konzentrates mit Methylenchlorid wurde mit 1N HCl, dann mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand ergab aus Äther umkristallisiert, 9,2 g (81,4%) laut DC. (Cyclohexan/Essigester 1:1) einheitliches **11b**, Smp. 115–116°, [α]_D = +21,4° (c=1). – UV.: 242 (16100). – CD.: 375 (–0,11) S, 359 (–0,29), 346 (–0,36), 335 (–0,29) S, 287 (+1,09), 256 (–2,04), 224 (+8,33). – IR.: 2950s, 2856m, 1740s, 1663s, 1625s, 1600m, 1447m, 1388m, 1374m, 1364m, 1250s, 1046m, 899m. – ¹H-NMR. (60 MHz): 0,78 (s, H₃C–C(13)); 1,01 (d, J=6,5, H₃C–C(20)); 1,25 (s, H₃C–C(10)); 2,07 (s, CH₃COO); 3,79 (d×d, J=10,5 und 6,5, 1 H–C(21)); 4,15 (d×d,

³¹) Schering AG., Bergkamen (Smp. 180–181°, [α]_D = +28,7° (c=1, CHCl₃)).

$J=10,5$ und $3,5$, 1 H-C(21)); *ca.* 6,13 (*m*, H-C(4)); 6,28 ($d \times d$, $J=10$ und 2, H-C(2)); 7,12 (*d*, $J=10$, H-C(1)). – MS.: 370 (8, M^+), 310 (2), 295 (3), 269 (6), 147 (17), 122 (100), 43 (18).

$C_{24}H_{34}O_3$ (370,53) Ber. C 77,80 H 9,25% Gef. C 77,33 H 9,49%

2.4. *Herstellung von (20S)-21-Acetoxy-20-methyl-1,4,6-pregnatrien-3-on (15b) aus 11b* via **12**. Eine Lösung von 5,56 g (15 mmol) **11b** in 300 ml Tetrachlorkohlenstoff wurde mit 0,2 g Benzoylperoxid, dann 3,28 g (20 mmol) *N*-Bromsuccinimid versetzt und 80 Min. bei 80° gerührt. Die erkaltete Suspension wurde genutscht, das Filtrat i. V. eingedampft und sein Rückstand an 200 g KG. (Hexan/Äther 5:1) chromatographiert. Die dabei resultierenden 6 g öliges Epimerengemisch **12** wurden in 20 ml 2,4,6-Trimethylpyridin 4 Std. bei 175° erwärmt. Dann wurde in eiskalte 2*N* H₂SO₄ gegossen, das Produkt mit Essigester extrahiert und wie üblich aufgearbeitet. SC. an 200 g KG. (Methylenchlorid/Aceton 99:1) ergab 2,5 g (45,4% bzgl. **11b**) laut DC. (Cyclohexan/Essigester 1:1) einheitliches **15b**. Analytische Probe aus Hexan, Smp. 91–93°, $[\alpha]_D^{20} = -18,8^\circ$ ($c=1$). – UV.: 223 (11100), 253 (9850), 300 (11200). – CD.: 394 (+1,58) S, 378 (+2,95), 363 (+2,84), 351 (+1,92) S, 336 (+0,89) S, 291 (-3,09), 246 (-6,91), 229 (-5,82), 218 (-5,79). – IR.: 3038*w*, 2944*m*, 1740*s*, 1659*s*, 1603*m*, 1581*w*, 1460*w*, 1389*m*, 1374*m*, 1361*m*, 1281*m*, 1245*s*, 1035*m*, 886*m*. – ¹H-NMR. (60 MHz): 0,80 (*s*, H₃C-C(13)); 1,01 (*d*, $J=6$, H₃C-C(20)); 1,20 (*s*, H₃C-C(10)); 2,05 (*s*, CH₃COO); 3,76 ($d \times d$, $J=11$ und 7, 1 H-C(21)); 4,12 ($d \times d$, $J=11$ und 3,5, 1 H-C(21)); 5,9–6,4 (*m*, H-C(2), H-C(4), H-C(6) und H-C(7)); 7,1 (*d*, $J=10$, H-C(1)). – MS.: 368 (14, M^+), 308 (15), 293 (19), 225 (12), 175 (51), 159 (50), 134 (38), 122 (44), 81 (75), 43 (100).

$C_{24}H_{32}O_3$ (368,52) Ber. C 78,22 H 8,75% Gef. C 77,87 H 8,84%

2.5. *Herstellung von (20S)-21-Hydroxy-20-methyl-1,4,6-pregnatrien-3-on (15a) aus 15b*. Eine Lösung von 1,62 g (4,4 mmol) **15b** in 25 ml Äthanol wurde mit 13 ml 1*N* NaOH versetzt und 18 Std. bei RT. belassen. Nach Neutralisation mit Eisessig wurde i. V. eingedampft und der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen. Übliche Aufarbeitung ergab 1,44 g (100%) **15a**, identisch mit dem aus 2.2 erhaltenen Produkt.

2.6. *Herstellung von (20S)-20-Methyl-5-pregnen-3 β ,21-diol (16a) aus 13a*. Eine Lösung von 4,33 g (12,5 mmol) **13a** und 0,25 g *p*-TsOH·H₂O in 200 ml Dioxan/H₂O 3:1 wurde 1 Std. bei 80° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde mit 3 ml 10proz. Na₂CO₃-Lösung versetzt und i. V. stark konzentriert. Die verbliebene Suspension wurde mit H₂O verdünnt und genutscht: 4,1 g (98,6%) gemäss DC. (Cyclohexan/Essigester 1:1) einheitliches **16a**, Smp. 191–194° (sintert ab 180°). Analytische Probe aus Essigester, Smp. 194,5–198°, $[\alpha]_D^{20} = -62^\circ$ ($c=0,2$) ([42]; Smp. 196–205°, $[\alpha]_D^{20} = -55,4^\circ$ (CHCl₃)). – IR.: 3390*s*, 2940*s*, 1468*w*, 1376*w*, 1057*m*, 1022*w*, 982*w*. – ¹H-NMR. (CDCl₃/DMSO-*d*₆, 60 MHz): 0,72 (*s*, H₃C-C(13)); 1,02 (*s*, H₃C-C(10)); 1,05 (*d*, $J \approx 5$, H₃C-C(20)); 3,1–3,8 (*m*, 2 H-C(21), H-C(3) und HO-C(21)); 3,95 (*d*, $J=4,5$, HOC(3)); 5,3 (*m*, H-C(6)). – MS.: 332 (21, M^+), 314 (100), 299 (56), 255 (33), 213 (17), 145 (92), 105 (98), 91 (97).

$C_{22}H_{36}O_2$ (332,53) Ber. C 79,46 H 10,91% Gef. C 79,46 H 10,85%

2.7. *Herstellung von (20S)-21-Hydroxy-20-methyl-1,4,6-pregnatrien-3-on (15a) aus 16a*. Eine Lösung von 3 g (9 mmol) **16a** in 36 ml Dioxan wurde bei Siedetemp. tropfenweise innert 1 Std. mit einer Lösung von 7,16 g (31,5 mmol) DDQ in 40 ml Dioxan versetzt und 3 Std. erhitzt. Die Suspension wurde in Analogie zu 2.2 aufgearbeitet. SC. an 70 g Alox (Akt. II, neutral, Hexan/Äther 1:1 und Äther) ergab 0,9 g (30,6%) **15a**, identisch mit dem aus 2.2 erhaltenen Produkt.

2.8. *Herstellung von (20S)-20-Methyl-5-pregnen-3 β ,21-diol-21-acetat (16b) aus 13b*. In Analogie zu 2.6 wurden 2 g (5,1 mmol) **13b** [38] mit *p*-TsOH behandelt. Das Konzentrat der Reaktionslösung wurde mit H₂O versetzt, das Produkt in Methylenchlorid aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. SC. an 100 g KG. (Methylenchlorid/Aceton 99:1) ergab 1,78 g (93,2%) laut DC. (Benzol/Essigester 1:1) einheitliches **16b**, Smp. 141–143°. Analytische Probe aus Äther/Hexan, Smp. 143°, $[\alpha]_D^{20} = -48,7^\circ$ ($c=0,9$). – IR.: 3496*w*, 2972*m*, 2940*s*, 2896*m*, 2836*m*, 1738*s*, 1670*w*, 1447*w*, 1374*m*, 1239*s*, 1054*m*, 1042*m*, 1018*m*. – ¹H-NMR. (60 MHz): 0,71 (*s*, H₃C-C(13)); 1,02 (*s*, H₃C-C(10)); *ca.* 1,03 (*d*, $J=6$, H₃C-C(20)); 2,05 (*s*, CH₃COO); *ca.* 3,5 (*m*, H-C(3)); 3,76 ($d \times d$, $J=11$ und 7, 1 H-C(21)); 4,11 ($d \times d$, $J=11$ und 3,5, 1 H-C(21)); 5,35 (*m*, H-C(6)). – MS.: 374 (32, M^+), 356 (42), 341 (10), 314 (15), 299 (21), 289 (17), 281 (50), 213 (40), 203 (54), 107 (70), 43 (100).

$C_{24}H_{38}O_3$ (374,56) Ber. C 76,96 H 10,23% Gef. C 77,08 H 10,26%

2.9. *Herstellung von (20S)-21-Acetoxy-20-methyl-1,4,6-pregnatrien-3-on (15b) aus 16b*. In Analogie zu 2.7 wurden 3,75 g (10 mmol) **16b** unter Verwendung von 9,1 g (40 mmol) DDQ dehydriert. In Abwei-

chung wurde beim Waschen eiskalte 1N NaOH verwendet. SC. an 100 g KG. (Methylenchlorid/Aceton 49:1) ergab 2,14 g (58,1%) **15b**, identisch mit dem nach 2.4 erhaltenen Produkt.

2.10. *Herstellung von (20S)-20-Methyl-21-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy-1,4,6-pregnatrien-3-on (15c) aus 15a*. In Analogie zu 1.10 wurden 13 g (40 mmol) **15a** mit DHP veräthert (Reaktionsdauer 14 Std.). SC. an 530 g KG. (Hexan/Äther 4:1) lieferte 14,2 g (86%) festes, laut DC. (Äther) einheitliches **15c**. Analytische Probe aus Hexan, Smp. 101–102°, $[\alpha]_D = -5,7^\circ$ ($c=1$). – UV.: 223,5 (11200), 254,5 (10100), 301,5 (11650). – CD.: 395 (+1,91) *S*, 379 (+3,58), 364 (+3,45), 352 (+2,30), 337 (+1,11), 293 (–3,35), 246 (–8,32), 236 (–6,41) *S*, 216 (–4,80) *S*. – IR.: 2954*s*, 2876*m*, 1661*s*, 1605*m*, 1589*w*, 1455*w*, 1381*w*, 1284*m*, 1126*m*, 1035*m*, 889*m*. – MS.: 410 (2, M^+), 326 (28), 293 (6), 267 (8), 122 (33), 85 (100), 55 (72).

$C_{27}H_{38}O_3$ (410,60) Ber. C 78,98 H 9,33% Gef. C 78,84 H 9,28%

2.11. *Herstellung von (20S)-1 α ,2 α -Epoxy-21-hydroxy-20-methyl-4,6-pregnadien-3-on (17a) aus 15a*. Eine Lösung von 25,5 g (78 mmol) **15a** in 130 ml Methanol wurde bei ca. 15° mit 6,8 ml 10proz. methanolischer NaOH- und 30 ml 30proz. wässriger H₂O₂-Lösung versetzt. Nach 3 Std. Belassen bei RT. wurden innert 30 Min. unter Rühren 300 ml H₂O zutropft. Abnutschen des Produktes und SC. an 700 g KG. (Hexan/Äther 4:1) ergaben 16 g (60%) laut DC. (Äther) einheitliches **17a**. Analytische Probe aus Äther/Methanol, Smp. 158–160°, $[\alpha]_D = +213,5^\circ$ ($c=0,25$). – UV.: 292 (20850). – CD.: 355 (+12,87), 287 (–10,89), 223 (–11,93). – IR.: 3336*m*, 2946*m*, 2868*m*, 1667*s*, 1615*m*, 1585*w*, 1459*w*, 1380*w*, 1282*w*, 1039*m*, 1023*m*, 902*w*, 879*w*, 844*w*. – ¹H-NMR. (60 MHz): 0,80 (*s*, H₃C–C(13)); 1,07 (*d*, $J=6$, H₃C–C(20)); 1,18 (*s*, H₃C–C(10)); ca. 3,5 (*m*, H–C(1), H–C(2) und 2 H–C(21)); 5,66 (*m*, H–C(4)); 6,1 (*s*-artig, H–C(6) und H–C(7)). – MS.: 342 (9, M^+), 324 (11), 309 (40), 296 (20), 281 (26), 237 (18), 175 (56), 171 (61), 135 (72), 95 (100), 55 (72), 41 (56). – Zur Mikroanalyse wurde eine Probe bei 150°/0,001 Torr sublimiert.

$C_{22}H_{30}O_3$ (342,48) Ber. C 77,16 H 8,83% Gef. C 76,76 H 8,66%

2.12. *Herstellung von (20S)-1 α ,2 α -Epoxy-20-methyl-21-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy-4,6-pregnadien-3-on (17b) aus 15c*. Entsprechend 1.14 wurden 41 g (100 mmol) **15c** mit H₂O₂ behandelt. Die Mischung wurde in 14 l H₂O gegossen, mit Äther/Hexan 2:1 extrahiert, dann der Extrakt mit eiskalter 19proz. NaHSO₃-Lösung gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. SC. an 1,14 kg KG. (Hexan/Äther 4:1) lieferte 22,4 g (53,2%) festes, laut DC. (Äther/Hexan 2:1) einheitliches **17b**. Analytische Probe aus Hexan, Smp. 113,5–115°, $[\alpha]_D = +176,4^\circ$ ($c=1$). – UV.: 292 (21350). – CD.: 355 (+13,77), 286 (–11,96), 224 (–12,60). – IR.: 2946*m*, 2874*m*, 1670*s*, 1617*m*, 1586*w*, 1457*w*, 1373*w*, 1282*w*, 1116*m*, 1031*m*, 904*m*. – MS.: 426 (0,1, M^+), 342 (21), 324 (5), 309 (8), 383 (6), 171 (15), 159 (12), 85 (100), 55 (54), 41 (25).

$C_{27}H_{38}O_4$ (426,59) Ber. C 76,02 H 8,98% Gef. C 75,78 H 9,20%

2.13. *Herstellung von (20S)-1 α ,2 α -Epoxy-20-methyl-21-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy-4,6-pregnadien-3-on (17b) aus 17a*. In Analogie zu 1.10 wurden 2,45 g (7,15 mmol) **17a** mit DHP veräthert (Reaktionsdauer 1 Std.). SC. an 30 g KG. (s. 2.12) ergab 2 g (65%) **17b**, identisch mit dem nach 2.12 erhaltenen Produkt.

2.14. *Herstellung von (20S)-21-(1-Äthoxyäthoxy)-1 α ,2 α -epoxy-20-methyl-4,6-pregnadien-3-on (17c) aus 17a*. In Analogie zu 1.17 wurden 3,04 g (8,8 mmol) **17a** mit Äthylvinyläther umgesetzt (Reaktionsdauer 100 Min.). SC. an 100 g KG. (Säule bereitet in Hexan/Äther 9:1 mit 0,4% Pyridin) lieferte mit Hexan/Äther 9:1 3,3 g (90%) festes, gemäss DC. (Äther/Hexan 2:1) einheitliches **17c**. Analytische Probe aus Hexan mit 0,1% (C₂H₅)₃N, Smp. 91–93°, $[\alpha]_D = +177^\circ$ ($c=0,5$, CHCl₃ mit 0,1% (C₂H₅)₃N). – UV.: (C₂H₅OH mit 0,1% (C₂H₅)₃N): 292 (21100). – CD.: 354 (+13,31), 287 (–12,20), 225 (–12,76). – IR.: 2980*m*, 2954*m*, 2870*m*, 1677*s*, 1617*m*, 1589*w*, 1474*w*, 1379*m*, 1139*m*, 1110*m*, 1090*m*, 1060*m*, 895*w*, 847*w*. – ¹H-NMR. (Benzol-*d*₆, 80 MHz): 0,55 und 0,76 (2 *s*, H₃C–C(13) und H₃C–C(10)); 1,13 und 1,35 (2 *d*, $J=7$ und 5, H₃C–C(20) und H₃C–C(1′)); 1,18 (*t*, $J=7$, H₃C–C(1′′)); 3,0–3,8 (*m*, H–C(1), H–C(2), 2 H–C(1′′) und 2 H–C(21)); 4,65 und 4,67 (2 *qa*, H–C(1′), 1. und 2. Diast.); ca. 5,71 (*m*, H–C(4), H–C(6) und H–C(7)). – MS.: 414 (0,5, M^+), 368 (4), 342 (34), 324 (9), 309 (10), 73 (100), 45 (66).

$C_{26}H_{38}O_4$ (414,58) Ber. C 75,32 H 9,24% Gef. C 75,00 H 9,33%

2.15. *Herstellung von (20S)-1 α ,2 α -Epoxy-21-(1-methoxy-1-methyläthoxy)-20-methyl-4,6-pregnadien-3-on (17d) aus 17a*. Eine Mischung von 3,42 g (10 mmol) **17a** und 50 ml Toluol wurde bei 0° mit 2 ml einer aus 0,172 g *p*-TsOH, 0,2 ml Pyridin und 50 ml Toluol bereiteten Suspension, dann mit 3 ml Isopropenylmethyläther versetzt. Nach 3 Std. bei 0° wurde 1 ml Triäthylamin zugefügt und i. V. eingedampft. Der feste, gemäss DC. (Äther/Hexan 2:1) einheitliche Rückstand lieferte durch Lösen in wenig Methylenchlorid und Zusatz von Äther bei RT. 2,91 g (70,2%) **17d** vom Smp. 150–151°, $[\alpha]_D = +185,8^\circ$ ($c=0,5$,

CHCl₃ mit 0,1% (C₂H₅)₃N). – UV.: (C₂H₅OH mit 0,1% (C₂H₅)₃N): 292 (21250). – CD.: 355 (+13,27), 286 (–11,76), 224 (–12,12). – IR.: 2974*m*, 2902*m*, 1677*s*, 1617*m*, 1589*w*, 1464*w*, 1378*m*, 1368*m*, 1157*m*, 1068*m*, 1055*m*, 1014*m*, 889*m*, 853*m*. – ¹H-NMR. (Benzol-*d*₆, 60 MHz): 0,57 und 0,77 (2 *s*, H₃C–C(10) und H₃C–C(13)); 1,10 (*d*, *J*=6, H₃C–C(20)); 1,35 (*s*, 2 H₃C–C(1'))); 3,18 (*s*, CH₃O); 2,95–3,6 (*m*, 2 H–C(21), H–C(1) und H–C(2)); *ca.* 5,7 (*m*, H–C(4), H–C(6) und H–C(7)). – MS.: 382 (6), 367 (19), 324 (22), 309 (17), 281 (50), 188 (100), 32 (40), 31 (60).

C₂₆H₃₈O₄ (414,58) Ber. C 75,32 H 9,24% Gef. C 75,25 H 9,30%

2.16. *Herstellung von (20S)-20-Methyl-5-pregnen-1α,3β,21-triol (18a) aus 17a.* In Analogie zu 1.1 wurden 3 g (8,76 mmol) **17a** in 170 ml NH₃, 170 ml Äther und 40 ml THF reduziert. In Abweichung davon wurden im 1. RS. 48 mg-at. (0,334 g) Li eingesetzt. Das Produkt wurde mit Essigester extrahiert. SC. an 90 g KG. (Benzol/Essigester 1:1 und Essigester) lieferte 1,93 g (63%) festes, laut DC. (Essigester) einheitliches **18a**. Analytische Probe aus Aceton, Smp. 208–209°, [α]_D = –29° (*c*=0,5, CH₃OH). – IR.: 3460*m*, 3338*m*, 2960*s*, 2840*m*, 1463*m*, 1451*m*, 1360*m*, 1057*s*, 980*m*. – ¹H-NMR. (DMSO-*d*₆, 90 MHz): 0,65 (*s*, H₃C–C(13)); 0,89 (*s*, H₃C–C(10)); 0,93 (*d*, *J*≈6, H₃C–C(20)); *ca.* 3,1 und *ca.* 3,5 (2 *m*, 2 H–C(21)); *ca.* 3,6 (*m*, H–C(1)); *ca.* 3,7 (*m*, H–C(3)); 4,22 (*t*, *J*≈5, HO–C(21)); 4,3 und 4,37 (2 *d*, *J*≈5, HO–C(1) und HO–C(3)); 5,32 (*m*, H–C(6)). – MS.: 348 (11, M⁺), 343 (16), 330 (100), 315 (10), 312 (22), 297 (16), 289 (18), 159 (51), 95 (55), 55 (52).

C₂₂H₃₆O₃ (348,53) Ber. C 75,82 H 10,41% Gef. C 75,62 H 10,60%

2.17. *Herstellung von (20S)-20-Methyl-21-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy-5-pregnen-1α,3β-diol (18b) aus 17b.* In Analogie zu 1.1 wurden 22,4 g (52 mmol) **17b** in 2,1 l NH₃ und 1,25 l Äther reduziert. In Abweichung davon erfolgte der 2. RS. durch 5 Zugaben von jeweils 300 mmol (16,048 g) NH₄Cl und 300 mg-at. (2,022 g) Li. Das Produkt wurde mit Äther extrahiert. SC. an 340 g KG. (Säule in Hexan/Äther 9:1 bereitet) ergab mit Hexan/Äther 4:1, dann 1:1 2,39 g unpolare Anteile, mit Äther 19,7 g (87,6%) laut DC. (Äther) einheitliches **18b**. Analytische Probe aus Methanol mit einer Spur Pyridin, Smp. 138–141°, [α]_D = –48,8° (*c*=0,5). – IR.: 3454*m*, 2948*s*, 2874*m*, 1465*w*, 1444*w*, 1379*w*, 1191*m*, 1118*m*, 1060*m*, 1020*s*. – ¹H-NMR. (60 MHz): 0,71 (*s*, H₃C–C(13)); 1,04 (*s*, H₃C–C(10)); 1,07 (*d*, *J*≈5, H₃C–C(20)); 4,58 (*m*, H–C(2')); 5,6 (*m*, H–C(6)). – MS.: 432 (0,5, M⁺), 414 (3), 396 (0,5), 348 (8), 333 (12), 330 (62), 312 (15), 85 (31), 84 (58), 55 (100).

C₂₇H₄₄O₄ (432,64) Ber. C 74,96 H 10,25% Gef. C 74,50 H 10,10%

2.18. *Herstellung von (20S)-20-Methyl-21-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy-5-pregnen-1α,3β-diol-diacetat (18c) aus 18b.* In Analogie zu 1.2 wurden 19,2 g **18b** aus 2.17 mit Acetanhydrid umgesetzt. Die Lösung wurde in ein Gemisch aus 1,5 l ges. NaHCO₃-Lösung und 1,5 kg Eis gegossen, dann mit Äther extrahiert und wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand wurde in 200 ml Toluol gelöst und i. V. eingedampft. SC. an 400 g KG. (Hexan/Äther 9:1) ergab 19,7 g (74,5% bzgl. **17b**) festes, gemäss DC. (Äther/Hexan 2:1) einheitliches **18c**. Analytische Probe aus Hexan, Smp. 137–138,5°, [α]_D = –7° (*c*=1). – IR.: 2952*m*, 2878*m*, 1742*s*, 1440*w*, 1370*m*, 1242*s*, 1115*m*, 1059*m*, 1037*s*, 1026*s*, 979*m*, 970*m*. – ¹H-NMR. (270 MHz): 0,69 (*s*, H₃C–C(13)); 1,03 (*d*, *J*=6, H₃C–C(20) von 1. Diast.); 1,06 (*d*, *J*=6, H₃C–C(20) von 2. Diast.); 1,08 (*s*, H₃C–C(10)); 2,03, 2,054 und 2,056 (3 *s*, 4 CH₃COO beider Diast.); 3,05 (*d*×*d*, *J*=8 und 4, 1 H–C(21) von 1. Diast.); 3,79 (*d*×*d*, *J*=9 und 3, 1 H–C(21) von 1. Diast.); 3,36 (*d*×*d*, *J*=9 und 3, 1 H–C(21) von 2. Diast.); 3,44 (*d*×*d*, *J*=9 und 4, 1 H–C(21) von 2. Diast.); 3,53 und 3,88 (*m*, 2 H–C(6')); 4,55 (*t*-artig, *J*=4, H–C(2') von 1. Diast.); 4,62 (*t*-artig, *J*=4, H–C(2') von 2. Diast.); 4,97 (*m*, H–C(3)); 5,1 (*t*-artig, *J*=2, H–C(1)); 5,58 (*m*, H–C(6)). – MS.: 396 (15), 312 (13), 211 (8), 118 (86), 85 (100).

C₃₁H₄₈O₆ (516,92) Ber. C 72,06 H 9,31% Gef. C 72,16 H 9,21%

Bei der SC. isolierte polarere Anteile (1,50 g) wiesen im DC. überwiegend denselben Rf-Wert wie **18d** (s. 2.19) auf.

2.19. *Herstellung von (20S)-20-Methyl-5-pregnen-1α,3β,21-triol-1α,3β-diacetat (18d) aus 18c.* Eine Lösung von 1,3 g (2,5 mmol) **18c** in 17 ml Eisessig/H₂O 13:4 wurde auf 80° erwärmt, dann mit 6 ml H₂O versetzt und 1 Std. bei 80° belassen. Die Mischung wurde in H₂O gegossen und mit Äther extrahiert. Der nach Waschen des Extraktes mit ges. NaHCO₃-Lösung und üblicher Aufarbeitung resultierende Rückstand ergab bei der SC. an 25 g KG. (Hexan/Äther 4:1) 0,938 g (80%) laut DC. (Äther/Hexan 2:1) einheitliches **18d**. Analytische Probe aus Äther/Hexan, Smp. 134,5–135°, [α]_D = –28° (*c*=0,5). – IR.: 3540*m*, 3470*m*, 2976*m*, 2954*m*, 2874*m*, 1732*s*, 1377*m*, 1238*s*, 1049*m*, 1026*m*, 967*w*. – ¹H-NMR. (270 MHz): 0,69 (*s*, H₃C–C(13)); 1,03 (*d*, *J*=6, H₃C–C(20)); 1,08 (*s*, H₃C–C(10)); 2,03 und 2,06 (2 *s*, 2

CH₃COO); 3,36 und 3,65 (2 *m*, 2 H-C(21)); 4,93 (*m*, H-C(3)); 5,08 (*t*-artig, *J* ≈ 2, H-C(1)); 5,55 (*d*-artig, *J* ≈ 5, H-C(6)). – MS.: 312 (36), 297 (7), 279 (4), 253 (4), 211 (14), 157 (18), 143 (18), 135 (32), 118 (100), 43 (37).

C₂₆H₄₀O₅ (432,60) Ber. C 72,19 H 9,32% Gef. C 71,82 H 9,42%

2.20. *Herstellung von (20S)-21-(1-Äthoxyäthoxy)-20-methyl-5-pregnen-1α,3β-diol (18e) aus 17c*. In Analogie zu 1.1 wurden 3,67 g (8,87 mmol) **17c** in 170 ml NH₃ und 210 ml Äther reduziert. Das Produkt wurde mit Äther extrahiert. SC. an 60 g KG. (Säule bereitet in Hexan/Äther 9:1 mit 0,4% Pyridin) mit Äther ergab 2,872 g (76,8%) laut DC. (Äther) einheitliches **18e** als Pulver vom Smp. 124–126°, [α]_D = -43,4° (*c* = 1, CHCl₃ mit 0,1% (C₂H₅)₃N). – IR.: 3414*m*, 2948*s*, 1670*w*, 1471*w*, 1446*w*, 1379*m*, 1137*m*, 1106*m*, 1088*m*, 1056*m*. – ¹H-NMR.: (DMSO-*d*₆, 60 MHz): 0,65 (*s*, H₃C-C(13)); 0,90 (*s*, H₃C-C(10)); 0,95 (*d*, *J* ≈ 7, H₃C-C(20)); 1,10 (*t*, *J* ≈ 7, H₃C-C(1'')); 1,18 (*d*, *J* = 5, H₃C-C(1')); 3,2–3,8 (*m*, H-C(1), H-C(3) und 2 H-C(21)); *ca.* 4,3 (*m*, 2 HO 1. und 2. Diast.); 4,57 und 4,58 (2 *qa*, *J* ≈ 5, H-C(1'), 1. und 2. Diast.); 5,4 (*m*, H-C(6)). – MS.: 420 (2, M⁺), 402 (9), 374 (11), 356 (16), 330 (40), 95 (46), 73 (100), 45 (56).

C₂₆H₄₄O₄ (420,63) Ber. C 74,24 H 10,54% Gef. C 73,89 H 10,60%

2.21. *Herstellung von (20S)-(21-(1-Äthoxyäthoxy)-20-methyl-5-pregnen-1α,3β-diol)-diacetat (18g) aus 18e*. In Analogie zu 1.2 wurden 2,15 g (5,1 mmol) **18e** mit Acetanhydrid behandelt. Die Lösung wurde i. V. bei 30°/0,5 Torr eingedampft, der Rückstand in 75 ml *o*-Xylol gelöst, i. V. bei 50° eingedampft und dies mit 75 ml *o*-Xylol wiederholt. SC. an 50 g KG. (Säule bereitet in Hexan/Äther 9:1 mit 0,3% Pyridin) mit Hexan/Äther 9:1 ergab 2,326 g (90%) bei 0° erstarrendes, laut DC. (Äther/Hexan 2:1) einheitliches **18g** als Öl. Analytische Probe aus Hexan bei -18°, Smp. 65–67°, [α]_D = -22° (*c* = 1, CHCl₃ mit 0,1% (C₂H₅)₃N). – IR.: 2980*m*, 1745*s*, 1675*w*, 1450*m*, 1380*m*, 1238*s*, 1134*m*, 1107*s*, 1090*s*, 1030*s*, 972*m*. – ¹H-NMR. (Benzol-*d*₆, 60 MHz): 0,60 und 0,86 (2 *s*, H₃C-C(13) und H₃C-C(10)); 1,12 und 1,30 (2 *d*, *J* = 6 und 5, H₃C-C(20) und H₃C-C(1'')); 1,16 (*t*, *J* = 7, H₃C-C(1'')); 1,70 und 1,73 (2 *s*, 2 CH₃COO); 3,2–3,8 (*m*, 2 H-C(21) und 2 H-C(1'')); 4,5–4,8 (*m*, H-C(1'')); 5,0–5,6 (*m*, H-C(1), H-C(3) und H-C(6)). – MS.: 459 (2), 384 (25), 338 (55), 312 (40), 295 (16), 205 (33), 118 (100), 73 (100), 43 (90).

C₃₀H₄₈O₆ (504,71) Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,39 H 9,77%

2.22. *Herstellung von (20S)-21-(1-Methoxy-1-methyläthoxy)-20-methyl-5-pregnen-1α,3β-diol (18f) aus 17d*. In Analogie zu 1.1 wurden 4,14 g (10 mmol) **17d** in 200 ml NH₃, 150 ml Äther und 90 ml THF reduziert. In Abweichung davon wurden im 1. RS. 60 mg-at. (0,416 g) Li eingesetzt. Das Produkt wurde mit Essigester extrahiert. Vor dem Eindampfen des getrockneten Extraktes wurde 1 ml Triäthylamin zugefügt. SC. an 140 g Alox (Akt. III, neutral; Benzol/Essigester 1:1 und Essigester) ergab 3,01 g (71,6%) gemäss DC. (Essigester) einheitliches **18f**. Analytische Probe aus Methanol mit 0,1% (C₂H₅)₃N, Smp. 156–157°, [α]_D = -46° (*c* = 1, CHCl₃ mit 0,1% (C₂H₅)₃N). – IR.: 3434*m*, 2952*s*, 1469*w*, 1380*m*, 1370*m*, 1215*m*, 1160*m*, 1079*m*, 1054*s*, 1025*m*, 859*w*, 766*w*. – ¹H-NMR. (Benzol-*d*₆, 60 MHz): 0,68 und 0,92 (2 *s*, H₃C-C(10) und H₃C-C(13)); 1,20 (*d*, *J* = 6, H₃C-C(20)); 1,36 (*s*, 2 H₃C-C(1'')); 3,17 (*s*, CH₃O); 3,0–4,3 (*m*, H-C(1), H-C(3) und 2 H-C(21)); *ca.* 5,6 (*m*, H-C(6)). – MS.: 388 (1), 373 (9), 370 (12), 330 (51), 315 (15), 312 (42), 41 (100), 32 (55), 31 (70). – Zur Mikroanalyse wurde 16 Std. i. HV. bei 80° getrocknet.

C₂₆H₄₄O₄ (420,63) Ber. C 74,24 H 10,54% Gef. C 74,11 H 10,65%

2.23. *Herstellung von (20S)-(21-(1-Methoxy-1-methyläthoxy)-20-methyl-5-pregnen-1α,3β-diol)-diacetat (18h) aus 18f*. In Analogie zu 2.21 wurden 1,58 g (3,75 mmol) **18f** acetyliert. SC. an 60 g Alox (Akt. III, neutral, Säule bereitet in Hexan/Äther 9:1 mit 0,1% (C₂H₅)₃N); Hexan/Äther 9:1 lieferte 1,46 g (77%) laut DC. (Hexan/Äther 2:1) einheitliches **18h** als Harz, [α]_D = -24,2° (*c* = 0,5, CHCl₃ mit 0,1% (C₂H₅)₃N). – IR.: 2990*m*, 2840*m*, 1745*s*, 1480*w*, 1455*w*, 1385*m*, 1248*s*, 1213*m*, 1165*w*, 1085*m*, 1055*m*, 1030*m*, 975*w*. – ¹H-NMR. (Benzol-*d*₆, 80 MHz): 0,60 und 0,85 (2 *s*, H₃C-C(13) und H₃C-C(10)); 1,14 (*d*, *J* = 6, H₃C-C(20)); 1,33 (*s*, 2 H₃C-C(1'')); 1,70 und 1,72 (2 *s*, 2 CH₃COO); 3,05–3,6 (*m*, 2 H-C(21)); 3,17 (*s*, CH₃O); 5,1–5,5 (*m*, H-C(1), H-C(3) und H-C(6)). – MS.: 352 (27), 312 (12), 279 (11), 252 (22), 157 (54), 134 (48), 118 (100), 43 (85), 32 (31).

C₃₀H₄₈O₆ (504,71) Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,02 H 9,77%

3. **Pregnanreihe**. – 3.1. *Herstellung von 20,20-Äthylendioxy-1,4,6-pregnatrien-3-on (22a) aus 19*. Eine aus 50 g (158 mmol) **19** [43], 900 ml Dioxan und 95 g (418 mmol) DDQ bereitete Mischung wurde 20 Std. unter Rückfluss gekocht. Die erkaltete Suspension wurde genutscht und das Filtrat i. V. auf *ca.* 200 ml eingengt. Das Konzentrat wurde über eine in Dioxan bereitete Säule von 900 g Alox (Akt. III, neutral)

filtriert. Nachwaschen mit Dioxan, Eindampfen der Filtrate i. V. und SC. an 900 g Alox (Akt. II, neutral; Hexan/Äther 1:1) lieferten 9,2 g (18,7%) gemäss DC. (Äther, 2mal entwickelt) einheitliches **22a**. Analytische Probe aus Methanol mit 0,1% Pyridin, Smp. 162–163°, $[\alpha]_D = +13,6^\circ$ ($c=0,5$). – UV.: 222 (11750), 258 (9600), 300 (13200). – CD.: 394 (+2,17) S, 378 (+4,06), 364 (+4,00), 351 (+2,73) S, 337 (+1,35) S, 244 (–8,47), 231 (–7,28) S, 214 (–7,88). – IR.: 3036w, 2964m, 2876m, 1661s, 1607m, 1584w, 1457w, 1369w, 1288m, 1223m, 1159m, 1049s, 899m. – ¹H-NMR. (60 MHz): 0,89 (s, H₃C–C(13)); 1,20 und 1,30 (2 s, H₃C–C(10) und H₃C–C(20)); 3,93 (m, OCH₂CH₂O); 5,9–6,4 (m, H–C(2), H–C(4), H–C(6) und H–C(7)); 7,08 (d, $J=10$, H–C(1)). – MS.: 354 (2, M⁺), 339 (7), 87 (100).

C₂₃H₃₀O₃ (354,49) Ber. C 77,93 H 8,53% Gef. C 77,67 H 8,70%

3.2. Herstellung von 20,20-Äthylendioxy-1α,2α-epoxy-4,6-pregnadien-3-on (**23a**) aus **22a**. In Analogie zu 1.14 wurden 8,2 g (23,1 mmol) **22a** epoxydiert (Reaktionsdauer 4,5 Std.). SC. an 300 g KG. (Hexan/Äther 7:3) ergab vorerst 4,18 g (48%) laut DC. (Äther/Hexan 2:1) einheitliches **23a**. Zusätzliche 1,1 g (12%) wurden aus einer Mischfraktion durch analoge SC. an der 30fachen Menge KG. gewonnen. Analytische Probe aus Methanol mit 0,1% Pyridin, Smp. 137–138°, $[\alpha]_D = +235^\circ$ ($c=0,5$). – UV.: 292 (20900). – CD.: 355 (+13,49), 288 (–10,02), 222 (–11,48). – IR.: 2958m, 2880m, 1674s, 1615m, 1587w, 1460w, 1373m, 1260m, 1054s, 875m. – ¹H-NMR. (60 MHz): 0,86 (s, H₃C–C(13)); 1,17 (s, H₃C–C(10)); 1,29 (s, H₃C–C(20)); 3,40 (d × d, $J=4$ und 2, H–C(2)); 3,58 (d, $J=4$, H–C(1)); 3,92 (m, OCH₂CH₂O); 5,63 (m, H–C(4)); 6,08 (s-artig, H–C(6) und H–C(7)). – MS.: 370 (0,2, M⁺), 355 (4), 87 (100).

C₂₃H₃₀O₄ (370,49) Ber. C 74,56 H 8,16% Gef. C 74,29 H 8,21%

3.3. Herstellung von 20,20-Äthylendioxy-5-pregnen-1α,3β-diol (**24a**) aus **23a**. In Analogie zu 1.1 wurden 4,535 g (12,2 mmol) **23a** in 500 ml NH₃, 200 ml Äther und 100 ml THF reduziert. In Abweichung davon erfolgte der 1. RS. mit 85,6 mg-at. (0,594 g) Li. Das Produkt wurde mit Äther extrahiert. SC. an 150 g KG. (Äther/THF 19:1, dann 4:1) lieferte 3,9 g (85%) gemäss DC. (Essigester) einheitliches **24a**. Analytische Probe aus Methanol mit 0,1% Pyridin, Smp. 203–207°, $[\alpha]_D = -47^\circ$ ($c=0,5$) ([47]: Smp. 158–163°³²). – IR.: 3508m, 3422m, 2954m, 2904m, 1462w, 1370m, 1245m, 1150m, 1055s, 954w. – ¹H-NMR. (60 MHz): 0,78 (s, H₃C–C(13)); 1,03 (s, H₃C–C(10)); 1,30 (s, H₃C–C(20)); 3,91 (m, OCH₂CH₂O); ca. 5,6 (m, H–C(6)). – MS.: 376 (0,5, M⁺), 361 (4), 314 (1), 87 (100), 43 (14).

C₂₃H₃₆O₄ (376,54) Ber. C 73,37 H 9,64% Gef. C 73,16 H 9,40%

3.4. Herstellung von 1α,3β-Dihydroxy-5-pregnen-20-on (**24b**) aus **24a**. Eine Lösung von 3,6 g (9,5 mmol) **24a** in 300 ml Methanol wurde mit 300 ml 5proz. Salzsäure versetzt und 1 Std. bei 50° erwärmt. Das Methanol wurde i. V. entfernt und die Suspension genutscht: 2,57 g (79,5%) laut DC. (Essigester, 2mal entwickelt) einheitliches **24b**. Analytische Probe aus Methylenchlorid/Methanol, Smp. 232–235°, $[\alpha]_D = +49,2^\circ$ ($c=0,5$) ([47]: Smp. 232–236°). – IR.: 3494s, 3456s, 2952m, 1700s, 1690s, 1450w, 1440w, 1361m, 1076m, 1060m, 1049m, 1026w. – ¹H-NMR. (DMSO-*d*₆, 80 MHz): 0,53 (s, H₃C–C(13)); 0,89 (s, H₃C–C(10)); 2,06 (s, H₃C–C(20)); 2,57 (t-artig, $J=8$, H–C(17)); ca. 3,6 (m, H–C(1)); ca. 3,7 (m, H–C(3)); 4,31 und 4,34 (2 d, $J=4,5$ und 5,2 HO); 5,34 (m, H–C(6)). – MS.: 332 (11, M⁺), 314 (60), 296 (14), 281 (13), 43 (100).

C₂₁H₃₂O₃ (332,48) Ber. C 75,86 H 9,70% Gef. C 75,75 H 9,86%

3.5. Herstellung von (20R)-20-Hydroxy-5-pregnen-3-on (**21**) aus **20**. In Analogie zu 2.1 wurden 34,8 g (110 mmol) **20** [44] isomerisiert. SC. an 1 kg KG. Hexan/Äther/Methylenchlorid 7:2:1) lieferte 7,3 g (21%) gemäss DC. (Äther) einheitliches **21**. Analytische Probe aus Methylenchlorid/Äthanol, Smp. 171–175°, $[\alpha]_D = -33,5^\circ$ ($c=0,5$). – IR.: 3490m, 2968m, 2950m, 2864m, 1719s, 1678w, 1668w, 1449w, 1409w, 1374w, 1120w, 1105w, 974w, 875w.

C₂₁H₃₂O₂ (316,49) Ber. C 79,70 H 10,19% Gef. C 79,65 H 10,11%

3.6. Herstellung von (20R)-20-Hydroxy-1,4,6-pregnatrien-3-on (**22b**) aus **21**. Eine Mischung aus 6,7 g (21,1 mmol) **21**, 200 ml Dioxan und 11,9 g (52,4 mmol) DDQ wurde 6 Std. unter Rückfluss erhitzt, dann in Analogie zu 3.1 weiterverarbeitet. SC. an 200 g KG. (Äther) ergab 2,94 g (44,5%) laut DC. (Äther/Hexan 2:1) einheitliches **22b**. Analytische Probe aus Methylenchlorid/Äther, Smp. 167–168°, $[\alpha]_D = -19,6^\circ$ ($c=0,5$). – UV.: 223 (11600), 257 (9440), 301 (12470). – CD.: 394 (2,10) S, 378 (+3,91), 364 (+3,80), 351

³²) Wir vermuten eine Verwechslung mit 20,20-Äthylendioxy-5-pregnen-2α,3β-diol, für das die Autoren [47] den Smp. 205–206° angeben.

(+2,54) *S*, 336 (+1,16) *S*, 247 (–9,12), 229 (–7,35), 219 (–8,84). – IR.: 3460*m*, 3044*w*, 2956*w*, 2876*w*, 1658*s*, 1602*s*, 1582*m*, 1459*w*, 1378*m*, 1292*m*, 1162*m*, 889*m*, 882*m*, 768*w*. – ¹H-NMR. (60 MHz): 0,88 (*s*, H₃C–C(13)); 1,16 (*d*, *J* ≈ 6, H₃C–C(20)); 1,20 (*s*, H₃C–C(10)); 1,44 (*s*, HO–C(20)); *ca.* 3,7 (*m*, H–C(20)); 5,9–6,4 (*m*, H–C(2), H–C(4), H–C(6) und H–C(7)); 7,06 (*d*, *J* = 10, H–C(1)). – MS.: 312 (12, *M*⁺), 294 (35), 279 (16), 135 (100), 45 (37).

C₂₁H₂₈O₂ (312,45) Ber. C 80,73 H 9,03% Gef. C 80,63 H 9,14%

3.7. *Herstellung von (20R)-1α,2α-Epoxy-20-hydroxy-4,6-pregnadien-3-on (23b) aus 22b.* Eine Mischung aus 2,79 g (8,9 mmol) **22b**, 27 ml Methanol und 0,83 ml 10proz. methanolischer NaOH-Lösung wurde bei 0° innert 10 Min. mit 5,4 ml 30proz. wässriger H₂O₂-Lösung versetzt und vorerst 45 Min. bei 0°, dann 3 Std. bei RT. gerührt. Die Suspension wurde mit H₂O verdünnt und überschüssiges H₂O₂ mit 38proz. NaHSO₃-Lösung reduziert. Das Methanol wurde i. V. weitgehend entfernt, das Produkt in Essigester aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. SC. an 80 g KG. (Hexan/Äther 1:1) ergab 1,77 g (60,4%) gemäss DC. (Äther/Hexan 2:1, 2mal entwickelt) einheitliches **23b**. Analytische Probe aus Methylchlorid/Äther, Smp. 206–207°, [*α*]_D = +231,6° (*c* = 0,5). – UV.: 292 (21050). – CD.: 355 (+13,64), 289 (–10,76), 224 (–11,47). – IR.: 3460*s*, 3034*w*, 2960*m*, 2870*m*, 1654*s*, 1620*s*, 1586*m*, 1457*m*, 1378*m*, 1365*m*, 1289*w*, 1097*m*, 1047*m*, 874*m*, 847*m*. – ¹H-NMR. (80 MHz): 0,87 (*s*, H₃C–C(13)); 1,17 (*d*, *J* ≈ 6, H₃C–C(20)); 1,20 (*s*, H₃C–C(10)); 1,32 (*s*, HO–C(20)); 3,43 (*d* × *d*, *J* = 4 und 2, H–C(2)); 3,60 (*d*, *J* = 4, H–C(1)); *ca.* 3,7 (*qa* × *d*-artig, *J* = 7 und 9, H–C(20)); 5,65 (*m*, H–C(4)); 6,08 (*s*-artig, H–C(6) und H–C(7)). – MS.: 328 (2, *M*⁺), 310 (50), 295 (38), 281 (20), 267 (12), 135 (100), 45 (80).

C₂₁H₂₈O₃ (328,45) Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,72 H 8,69%

3.8. *Herstellung von (20R)-1α,2α-Epoxy-20-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy-4,6-pregnadien-3-on (23c) aus 23b.* In Analogie zu 1.10 wurden 2,67 g (8,1 mmol) **23b** mit DHP veräthert (Reaktionsdauer 2,5 Std.). Es resultierten 3,3 g (98%) laut DC. (Äther/Hexan 2:1) einheitliches **23b**. Analytische Probe aus Äther mit 0,1% (C₂H₅)₃N, Smp. 139–140°, [*α*]_D = +233,6° (*c* = 0,5). – UV.: 291 (20950). – CD.: 355 (+13,58), 287 (–9,91), 226 (–11,98). – IR.: 2954*m*, 2874*m*, 1671*s*, 1620*m*, 1591*w*, 1458*w*, 1377*m*, 1290*w*, 1120*m*, 1077*m*, 1041*m*, 1025*s*, 986*m*, 909*w*, 889*w*, 873*w*.

C₂₆H₃₆O₄ (412,57) Ber. C 75,69 H 8,80% Gef. C 75,38 H 8,81%

3.9. *Herstellung von (20R)-20-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy-5-pregnen-1α,3β-diol (24c) aus 23c.* In Analogie zu 1.1 wurden 3,23 g (7,8 mmol) **23c** in 150 ml NH₃ und 180 ml Äther reduziert. In Abweichung davon erfolgte der 1. RS. mit 45 mg-at. (0,316 g) Li. Das Produkt wurde mit Essigester extrahiert. SC. an 65 g KG. (Hexan/Äther 1:1 und Äther) ergab 2,52 g (78%) amorphes, laut DC. (Essigester oder Äther, je 2mal entwickelt) einheitliches **24c** als Pulver, [*α*]_D = –42° (*c* = 1). – IR.: 3440*m*, 2952*s*, 1465*w*, 1376*w*, 1139*m*, 1079*m*, 1050*m*, 1025*s*, 985*m*. – ¹H-NMR. (80 MHz): 0,68 und 0,78 (2 *s*, H₃C–C(13), 1. und 2. Diast.), 1,03 (*s*, H₃C–C(10)); 1,07 und 1,21 (2 *d*, *J* = 6, H₃C–C(20), 1. und 2. Diast.); 3,3–4,2 (*m*, H–C(1), H–C(3) und 2 H–C(6')); 4,66 (*m*, H–C(2')); 5,6 (*d*-artig, *J* ≈ 5, H–C(6)). – MS.: 418 (0,5, *M*⁺), 400 (2), 334 (5), 316 (35), 298 (11), 84 (45), 55 (100), 45 (49).

C₂₆H₄₂O₄ (418,62) Ber. C 74,60 H 10,11% Gef. C 74,05 H 10,06%

3.10. *Herstellung von (20R)-5-Pregnen-1α,3β,20-triol (24d) aus 24c.* Eine Lösung aus 1 g (2,4 mmol) **24c**, 50 mg *p*-TsOH · H₂O und 10 ml Methanol wurde 1 Std. bei RT. belassen. Nach Verdünnen mit H₂O wurde i. V. vom Methanol befreit und das ausgeschiedene Produkt abgenutscht. Es resultierten 0,765 g (95,7%) **24d** vom Smp. 235–237°. Analytische Probe aus Methanol, Smp. 239–240° und 249°, [*α*]_D = –43° (*c* = 0,5, CH₃OH). – IR.: 3424*s*, 2958*s*, 1465*w*, 1380*m*, 1053*m*, 1024*m*, 968*m*. – ¹H-NMR. (DMSO-*d*₆, 80 MHz): 0,67(*s*, H₃C–C(13)); 0,89 (*s*, H₃C–C(10)); 1,06 (*d*, *J* = 6, H₃C–C(20)); 3,3–3,8 (*m*, H–C(1), H–C(3) und H–C(20)); 4,0 (*d*, *J* = 5,5 HO–C(20)); 4,23 und 4,33 (2 *d*, *J* = 4,5 und 5, HO–C(1) und HO–C(3)); 5,3 (*m*, H–C(6)). – MS.: 334 (15, *M*⁺), 319 (20), 316 (100), 301 (15), 298 (31), 273 (26), 105 (90), 55 (65), 45 (100). – Zur Mikroanalyse wurde 17 Std. bei 130° i. HV. getrocknet.

C₂₁H₃₄O₃ (334,50) Ber. C 75,41 H 10,25% Gef. C 75,34 H 10,53%

4. *Androstanreihe.* – 4.1. *Herstellung von 17,17-Äthylendioxy-1α,2α-epoxy-4,6-androstadien-3-on (26) aus 25.* In Analogie zu 1.14 wurde 1 g (3,1 mmol) **25**³³⁾ epoxydiert (Reaktionsdauer 4,5 Std.). SC. an 30 g

33) Wir danken Herrn Dr. M. Müller aus unseren Forschungslaboratorien für die Überlassung dieses Produkts.

KG. (Hexan/Äther 3:2) ergab 0,793 g (75%) nach DC. (Hexan/Äther 2:1, 3mal entwickelt) einheitliches **26**. Analytische Probe aus Äther mit einer Spur Pyridin, Smp. 181–186° (sintert bei 148°), $[\alpha]_D^{20} = +167^\circ$ ($c=0,5$, Dioxan) – UV.: 291 (19250). – CD.: 335 (+12,72), 286 (–11,53), 225 (–10,79). – IR.: 2974*m*, 2948*m*, 2874*m*, 1666*s*, 1618*s*, 1585*m*, 1455*m*, 1376*m*, 1280*m*, 1190*m*, 1170*m*, 1109*m*, 1040*m*, 882*m*, 846*m*. – ¹H-NMR. (60 MHz): 0,96 (*s*, H₃C–C(13)); 1,20 (*s*, H₃C–C(10)); 3,43 (*d* × *d*, *J* = 4 und 2, H–C(2)); 3,61 (*d*, *J* = 4, H–C(1)); 3,90 (*m*, OCH₂CH₂O); 5,66 (*m*, H–C(4)); 6,10 (*s*-artig, H–C(6) und H–C(7)). – MS.: 342 (35, M⁺), 280 (85), 237 (13), 99 (100).

C₂₁H₂₆O₄ (342,44) Ber. C 73,66 H 7,65% Gef. C 73,23 H 8,09%

4.2 Herstellung von 17,17-Äthylendioxy-5-androsten-1α,3β-diol (**27a**) aus **26**. In Analogie zu 1.1 wurden 10,83 g (31,6 mmol) **26** in 1300 ml NH₃, 510 ml Äther und 255 ml THF reduziert. In Abweichung davon wurden im 1. RS. 222 mg-at. (1,543 g) Li eingesetzt. Das Produkt wurde mit Essigester extrahiert. SC. an 300 g KG. (Benzol/Essigester 3:2, dann 2:3) ergab 8,8 g (80%) laut DC. einheitliches **27a**. Analytische Probe aus Methanol mit 0,1% Pyridin, Smp. 205–206°, $[\alpha]_D^{20} = -89,8^\circ$ ($c=0,5$) ([47] [49]: Smp. 194–197°). – IR.: 3462*s*, 2960*m*, 2906*m*, 2860*m*, 1673*w*, 1465*w*, 1437*w*, 1380*m*, 1310*m*, 1176*m*, 1106*m*, 1068*m*, 1052*s*, 958*m*, 950*m*, 890*m*. – ¹H-NMR. (DMSO-*d*₆ 60 MHz): 0,79 (*s*, H₃C–C(13)); 0,91 (*s*, H₃C–C(10)); 3,65 (*m*, H–C(1)); ca. 3,8 (*m*, OCH₂CH₂O und H–C(3)); 4,26 und 4,30 (2 *d*, *J* ≈ 5, HO–C(1) und HO–C(3)); 5,35 (*m*, H–C(6)). – MS.: 348 (11, M⁺), 286 (9), 275 (9), 268 (24), 99 (100).

C₂₁H₃₂O₄ (348,48) Ber. C 72,38 H 9,26% Gef. C 72,06 H 9,14%

4.3. Herstellung von (17,17-Äthylendioxy-5-androsten-1α,3β-diol)-diacetat (**27c**) aus **27a**. In Analogie zu 1.2 wurden 2,29 g (6,57 mmol) **27a** mit Acetanhydrid umgesetzt und die Reaktionslösung gemäss 2.18 verarbeitet. SC. an 45 g KG. (Hexan/Äther 4:1) ergab 2,03 g (71%) laut DC. (Äther) einheitliches **27c** als Harz, $[\alpha]_D^{20} = -44,4^\circ$ ($c=0,5$). – IR.: 2974*m*, 2900*m*, 1740*s*, 1466*w*, 1439*w*, 1374*m*, 1306*m*, 1246*s*, 1176*m*, 1067*m*, 1037*s*. – ¹H-NMR. (60 MHz): 0,85 (*s*, H₃C–C(13)); 1,10 (*s*, H₃C–C(10)); 2,01 und 2,05 (2 *s*, 2 CH₃COO); 3,85 (*m*, OCH₂CH₂O); 4,7–5,2 (*m*, H–C(3) und H–C(1)); 5,55 (*m*, H–C(6)). – MS.: 432 (2, M⁺), 372 (4), 312 (25), 250 (18), 235 (19), 224 (41), 99 (100).

4.4. Herstellung von 1α,3β-Diacetoxy-5-androsten-17-on (**27d**) aus **27c**. Eine aus 1,9 g (4,39 mmol) **27c** und 300 ml Methanol/5proz. Salzsäure 1:1 bereitete Suspension wurde 3 Std. bei RT. und 1 Std. bei 50° gerührt. Nach Zugabe von 190 ml H₂O und Nutschen resultierten 1,474 g (87%) **27d**. Umkristallisation aus Methanol ergab 1,216 g vom Smp. 224–226°, $[\alpha]_D^{20} = +21,3^\circ$ ($c=0,5$) ([48]: Smp. 230–231°, $[\alpha]_D^{20} = +25^\circ$ (CHCl₃); [47] [49]: Smp. 219–221°). – IR.: 2980*m*, 2958*m*, 2908*m*, 2840*w*, 2830*w*, 1745*s*, 1674*w*, 1439*m*, 1372*s*, 1243*s*, 1039*s*, 970*m*.

C₂₃H₃₂O₅ (388,50) Ber. C 71,11 H 8,30% Gef. C 71,07 H 8,35%

4.5. 1α-Acetoxy-3β-hydroxy-5-androsten-17-on (**27e**) als Nebenprodukt bei der Herstellung von 1α,3β-Diacetoxy-5-androsten-17-on (**27d**). Das in 4.4 erhaltene Methanol/Wasser-Filtrat wurde i. V. eingeeengt und vom ausgeschiedenen Material abgenutscht. SC. des letzteren an 3 g KG. (Hexan/Essigester 1:1) lieferte 97 mg laut DC. (Essigester) einheitliches **27e**. Analytische Probe aus Methylenchlorid/Äther, Smp. 206–209°, $[\alpha]_D^{20} = +33,2^\circ$ ($c=0,5$) ([48]: Smp. 213–215°, $[\alpha]_D^{20} = +37^\circ$ (CHCl₃)). – IR.: 3504*s*, 3454*m*, 2954*m*, 2906*m*, 1741*s*, 1711*s*, 1461*m*, 1435*m*, 1410*m*, 1377*m*, 1259*s*, 1075*m*, 1055*m*, 1041*m*, 1022*m*, 970*w*. – ¹H-NMR. (60 MHz): 0,89 (*s*, H₃C–C(13)); 1,12 (*s*, H₃C–C(10)); 2,04 (*s*, CH₃COO); ca. 3,8 (*m*, H–C(3)); 5,07 (*t*-artig, *J* ≈ 2,5, H–C(1)); 5,58 (*m*, H–C(6)). – MS.: 346 (0,3, M⁺), 286 (100), 268 (36), 253 (21), 43 (51). – Zur Mikroanalyse wurde 16 Std. bei 100° i. HV. getrocknet.

C₂₁H₃₀O₄ (346,47) Ber. C 72,80 H 8,73% Gef. C 72,70 H 8,86%

4.6. Herstellung von 1α,3β-Dihydroxy-5-androsten-17-on (**27b**) aus **27d**. Eine siedende Suspension von 1,37 g (3,5 mmol) **27d** in 58 ml Methanol wurde mit 5,8 ml 10proz. methanolischer KOH-Lösung versetzt und 3 Std. unter Rückfluss erwärmt. Tropfenweise Zugabe von 100 ml H₂O bei RT. und Nutschen lieferte 0,936 g (87,5%) laut DC. (Essigester) einheitliches **27b**. Analytische Probe aus Methanol, Smp. 273–275° $[\alpha]_D^{20} +30^\circ$ ($c=0,5$, Pyridin) ([48]: Smp. 288–290°, $[\alpha]_D^{20} = +31,5^\circ$ (C₂H₅OH); [47] [49]: Smp. 261–266°, $[\alpha]_D^{20} = +23,5^\circ$ (CH₃OH) und +24° (C₂H₅OH)). – IR.: 3470*s*, 2950*s*, 2858*m*, 1725*s*, 1454*m*, 1375*m*, 1049*s*, 830*w*, 800*w*. – ¹H-NMR. (DMSO-*d*₆ 60 MHz): 0,86 (*s*, H₃C–C(13)); 0,99 (*s*, H₃C–C(10)); 3,75 (*m*, H–C(1)); ca. 4,0 (*m*, H–C(3)); 4,03 und 4,11 (2 *d*, *J* = 4,5 und 5, 2 HO); 5,46 (*m*, H–C(6)). – MS.: 304 (16, M⁺), 286 (100), 268 (40), 253 (23), 119 (50), 105 (79), 91 (92), 55 (10), 41 (72).

C₁₉H₂₈O₃ (304,43) Ber. C 74,96 H 9,27% Gef. C 75,09 H 9,31%

4.7. Herstellung von $1\alpha,3\beta$ -Dihydroxy-5-androsten-17-on (**27b**) und **27a**. Eine Lösung von 4,2 g (12 mmol) **27a** in 200 ml Methanol wurde bei 55° mit 50 ml 2N HCl versetzt und 2 Std. bei 55° gerührt. Durch Zugabe von 250 ml H₂O innert ca. 5 Min. und Absaugen resultierten 3,1 g (84%) **27b**, identisch mit dem nach 4.6 erhaltenen Produkt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 'Vitamin D', Herausgeber D. E. M. Lawson, Academic Press, London und New York 1978, als ein Beispiel neueren Datums unter zahlreichen Übersichtsartikeln.
- [2] M. F. Holick, E. J. Semmler, H. K. Schnoes & H. F. DeLuca, *Science* **180**, 190 (1973).
- [3] D. H. R. Barton, R. H. Hesse, M. M. Pechet & E. Rizzardo, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 2748 (1973).
- [4] A. Fürst, L. Labler, W. Meier & K.-H. Pfoertner, *Helv. Chim. Acta* **56**, 1708 (1973).
- [5] E. J. Semmler, M. F. Holick, H. K. Schnoes & H. F. DeLuca, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4147.
- [6] D. H. R. Barton, R. H. Hesse, M. M. Pechet & E. Rizzardo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 203.
- [7] M. N. Mitra, A. W. Norman & W. H. Okamura, *J. Org. Chem.* **39**, 2931 (1974).
- [8] E. Glotter, M. Weissenberg & D. Lavie, *Tetrahedron* **26**, 3857 (1970).
- [9] M. Lj. Mihailović, Lj. Lorenc, N. Popov & J. Kalvoda, *Helv. Chim. Acta* **54**, 2281 (1971).
- [10] G. Höfle & W. Steglich, *Synth. Commun.* **1972**, 619.
- [11] Offenlegungsschrift (DOS) 2400189; *Chem. Abstr.* **83**, 179411y (1976).
- [12] A. Mourriño, *Synth. Commun.* **8**, 127 (1978).
- [13] M. Morisaki, N. Koizumi & N. Ikekawa, *J. Chem. Soc., Perkin I* **1975**, 1421.
- [14] N. Ikekawa, M. Morisaki, N. Koizumi, Y. Kato & T. Takeshita, *Chem. Pharm. Bull.* **23**, 695 (1975).
- [15] H.-Y. Lam, H. K. Schnoes & H. F. DeLuca, *Steroids* **30**, 671 (1977).
- [16] A. Mourriño, P. Blair, W. Weckler, R. L. Johnson, A. W. Norman & W. H. Okamura, *J. Med. Chem.* **21**, 1025 (1978).
- [17] U.S. Patent 4,199,518; *Chem. Abstr.* **93**, 150500x (1980).
- [18] H.-Y. Lam, H. K. Schnoes, H. F. DeLuca & L. Reeve, *Steroids* **26**, 422 (1975).
- [19] D. Freeman, A. Acher & Y. Mazur, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 261.
- [20] Offenlegungsschrift (DOS) 2400931; *Chem. Abstr.* **81**, 169708v (1974); U.S. Patent 3,901,928.
- [21] R. E. Schaub & M. J. Weiss, *Chem. Ind.* **1961**, 2003.
- [22] D. Caine, *Org. React.* **23**, 55 (1976).
- [23] H. L. Dryden, jr. 'Organic Reactions in Steroid Chemistry', Herausgeber J. Fried & J. A. Edwards, Van Nostrand Reinhold Co, New York 1972.
- [24] A. S. Hallsworth & H. B. Henbest, *J. Chem. Soc.* **1960**, 3571.
- [25] K. Irmscher, W. Beerstecher, H. Metz, R. Watzel & K.-H. Bork, *Chem. Ber.* **97**, 3363 (1964).
- [26] H. J. Chapman, J. Elks, G. H. Phillips & L. J. Wyman, *J. Chem. Soc.* **1956**, 4344.
- [27] G. Stork & Janak Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 6181 (1974).
- [28] D. H. R. Barton & C. H. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1954**, 3045.
- [29] J. E. Starr, 'Steroid Reactions', Herausgeber C. Djerassi, Holden-Day Inc., San Francisco 1963.
- [30] M. Morisaki, K. Bannai & N. Ikekawa, *Chem. Pharm. Bull.* **21**, 1853 (1973).
- [31] A. L. Wilds & C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 1712 (1946).
- [32] T. A. Narwid, J. F. Blount, J. A. Jacobelli & M. R. Uskoković, *Helv. Chim. Acta* **57**, 781 (1974).
- [33] J. Rubio-Lightbourn, M. Morisaki & N. Ikekawa, *Chem. Pharm. Bull.* **21**, 1854 (1973).
- [34] J. Napoli, M. A. Fivizzani, A. H. Hamstra, H. K. Schnoes, H. F. DeLuca & P. H. Stern, *Steroids* **32**, 453 (1978).
- [35] T. Sato, H. Yamauchi, Y. Ogata, M. Tsuji, T. Kunii, K. Kagei, S. Toyoshima & T. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **26**, 2933 (1978).
- [36] A. I. Ryer, W. H. Gebert & N. M. Murrill, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 4247 (1950); W. G. Dauben & H. L. Bradlow, *ibid.* **72**, 4248 (1950).
- [37] W. J. Marscheck, S. Kraychy & R. D. Muir, *Appl. Microbiol.* **23**, 72 (1972).
- [38] J. J. Partridge, S. Faber & M. R. Uskoković, *Helv. Chim. Acta* **57**, 764 (1974).
- [39] E. Shapiro, L. Weber, E. P. Oliveto, H. L. Herzog, R. Neri, S. Tolksdorf, M. Tanabe & D. F. Crowe, *Steroids* **8**, 461 (1966).

- [40] *A. B. Turner*, *J. Chem. Soc.* 1968, 2568.
- [41] *St. Kaufmann, J. Pataki, G. Rosenkranz, J. Romo & C. Djerassi*, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 4531 (1950).
- [42] *A. V. McIntosh jr., E. M. Meinzer & R. H. Levin*, *J. Am. Chem. Soc.* 70, 2955 (1948).
- [43] *G. Bach, J. Capitaine & Ch. R. Engel*, *Can. J. Chem.* 46, 733 (1972).
- [44] *P. Wieland & K. Miescher*, *Helv. Chim. Acta* 22, 1923 (1948).
- [45] *A. S. Goldman & K. Sheth*, *Biochim. Biophys. Acta* 315, 233 (1973).
- [46] U.S. Patent 3,892,842; *Chem. Abstr.* 83, 136931a (1976).
- [47] *C. Kaneko, A. Sugimoto, S. Yamada, M. Ishikawa, S. Sasaki & T. Suda*, *Chem. Pharm. Bull.* 22, 2101 (1974).
- [48] *R. M. Dodson, A. H. Goldkamp & R. D. Muir*, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 4026 (1960).
- [49] *C. Kaneko, S. Yamada, A. Sugimoto, M. Ishikawa, S. Sasaki & T. Suda*, *Tetrahedron Lett.* 1973, 2339.
- [50] *P. Wieland & G. Anner*, *Helv. Chim. Acta* 50, 289 (1967).
- [51] *M. Lj. Mihailović, Lj. Lorenc, V. Paulović & J. Kalvoda*, *Tetrahedron* 33, 441 (1977).
- [52] *L. F. Fieser*, *Org. Synth. Vol. IV*, 195 (1963).