

RUDOLF TSCHESCHE, VOLKER KNITTEL und GÜNTHER SNATZKE

Über Digitanolglykoside, XI<sup>1)</sup>

## Partialsynthese von Holadysone

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 27. Dezember 1964)

Holadysone, C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>, wurde aus 11α-Hydroxy-progesteron synthetisiert und seine Identität mit dem Naturprodukt bewiesen.

Vor einiger Zeit wurde aus dem Neutralteil des Extraktes der Rinde von *Holarrhena antidysenterica* Wall (Kurchi) ein N-freies Steroid isoliert, das den Namen Holadysone erhielt<sup>2)</sup> und für das die Struktur 11α,20-Dihydroxy-18,20-epoxy-3-oxo-Δ<sup>1,4</sup>-pregnadien (IX) vorgeschlagen wurde. Da nur eine geringe Materialmenge zur Verfügung stand, mußten vor allem physikalische Methoden zur Konstitutionsermittlung herangezogen werden. Es schien deshalb notwendig, die angenommene Konstitution IX durch Synthese zu sichern.

Das Schema gibt den Syntheseweg wieder. Als Ausgangssubstanz bot sich 20β-Hydroxy-3-äthylendioxy-11α-acetoxy-Δ<sup>5</sup>-pregnen (IV) an, das aus 11α-Acetoxy-progesteron (I) nach WETTSTEIN und Mitarbb.<sup>3)</sup> darstellbar ist. In IV mußte zunächst in die nicht-aktivierte Position C-18 eine Hydroxylgruppe eingeführt werden. In diesem Derivat sollte in Analogie zu der am C-11 unsubstituierten Verbindung weitgehend die tautomere Cyclohemiacetalstruktur vorliegen<sup>4)</sup>. Die nächste Aufgabe bestand darin, den Ring A des 11α,18-Dihydroxy-progesterons in 1,2-Stellung zu dehydrieren.

Nach WETTSTEIN und Mitarbb.<sup>4)</sup> wurde IV mit Bleitetraacetat/Jod zum 18-Jod-20β-hydroxy-Derivat umgesetzt („Hypoiodit-Reaktion“) und das erhaltene Rohprodukt mit Chrom(VI)-oxid/Schwefelsäure zum 20-Keton oxydiert. Ebenfalls ohne Trennung der Reaktionsgemische erfolgten anschließend die Verseifung zur 18-Hydroxy-20-keto-Verbindung mit Silberacetat/Methanol und die Entacetalisierung in Stellung 3 mit wäßriger Essigsäure. Aus dem Rohprodukt konnte durch Anwendung der präparativen Plattenchromatographie die Substanz V isoliert werden. Der Reaktionsmechanismus, zusammen mit den entstehenden Nebenprodukten, ist in der Literatur<sup>4-6)</sup> ausführlich diskutiert worden.

Die Δ<sup>1</sup>-Doppelbindung sollte durch Umsetzung mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon-(1,4) (DDQ)<sup>7,8)</sup> eingeführt werden. Zum Studium der Reaktion wurde

1) X. Mitteil.: R. TSCHESCHE und G. BRÜGMANN, Tetrahedron [London] **20**, 1469 [1964].

2) R. TSCHESCHE, I. MÖRNER und G. SNATZKE, Liebigs Ann. Chem. **670**, 103 [1963].

3) K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND und A. WETTSTEIN, Helv. chim. Acta **44**, 179 [1961].

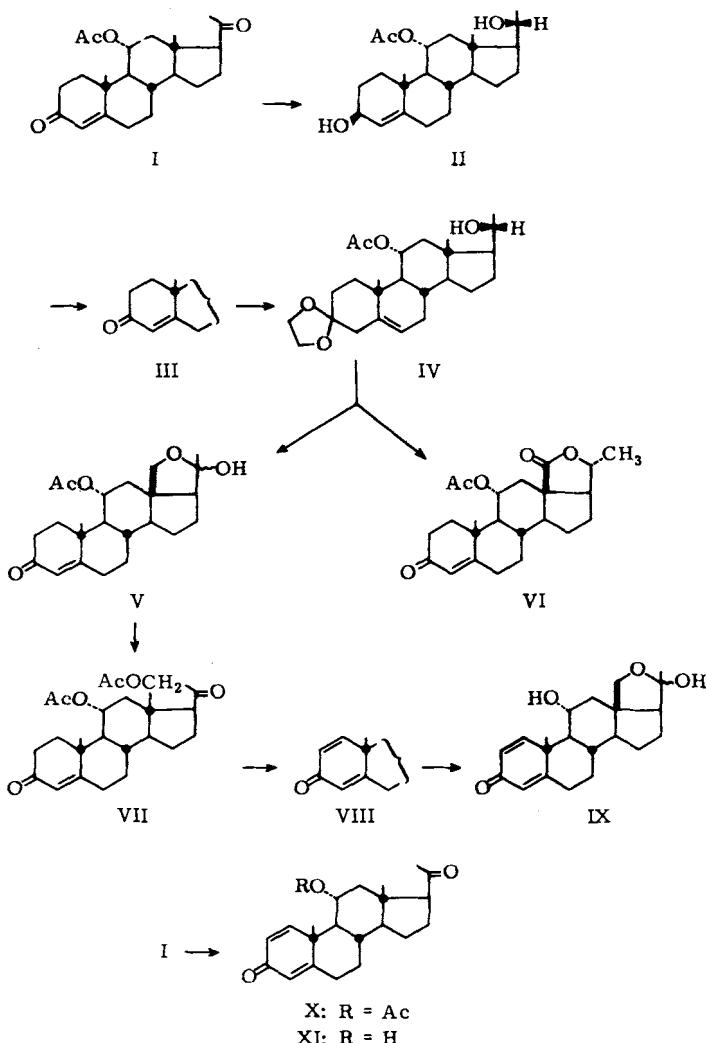
4) CH. MEYSTRE, K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER und A. WETTSTEIN, Helv. chim. Acta **45**, 1317 [1962].

5) CH. MEYSTRE, K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER und A. WETTSTEIN, Experientia [Basel] **17**, 475 [1961].

6) K. HEUSLER und J. KALVODA, Angew. Chem. **76**, 518 [1964]; Angew. Chem. internat. Edit. **3**, 525 [1964].

7) E. A. BRAUDE, A. G. BROOK und R. P. LINSTEAD, J. chem. Soc. [London] **1954**, 3569.

8) D. BURN, D. N. KIRK und V. PETROW, Proc. chem. Soc. [London] **1960**, 14.



I mit DDQ behandelt<sup>9)</sup>. Nach Verseifung des entstandenen Produktes X konnte XI erhalten werden, das auch schon auf anderem Wege hergestellt worden ist<sup>10)</sup>. Das Verhalten von I und X bei der Dünnschichtchromatographie diente als Kriterium für den positiven Ablauf anschließend durchgeföhrter Umsetzungen mit DDQ.

Testversuche, bei denen die DDQ-Menge, das Lösungsmittel und die Temperatur variiert wurden, ergaben, daß V mit DDQ nicht zum gewünschten Dienon umgesetzt werden kann. Vermutlich fand eine Wasserabspaltung unter Verlust der 20-Hydroxygruppe statt.

- 9) Diese Reaktion wurde bisher nur in einem Patent beschrieben: D. BURN, D. N. KIRK und V. PETROW, Engl. Pat. 854343, C. A. 55, 18813 i [1961].  
 10) J. KALVODA, G. ANNER, D. ARIGONI, K. HEUSLER, H. IMMER, O. JEGER, M. LJ. MIHAILOVIĆ, K. SCHAFFNER und A. WETTSTEIN, Helv. chim. Acta 44, 186 [1961].

Zum Schutz der labilen Cyclohemiacetalstruktur wurde V unter Ringöffnung in Stellung 18 acetyliert<sup>4)</sup>. Aus einem Gemisch mehrerer Substanzen konnte das Diacetat VII durch präparative Plattenchromatographie isoliert werden. VII war thermostabil und ließ sich unter den Bedingungen der Umsetzung von I zu X in das Dienon überführen. Da bei der Aufarbeitung bereits zum Teil Verseifung eingetreten war, wurde auf die Isolierung des Diacetats VIII verzichtet und das Rohprodukt sofort mit Alkali in IX übergeführt.

*IX erwies sich in allen Eigenschaften* (Schmp.,  $R_F$ -Werte, Verhalten bei der zweidimensionalen Dünnschichtchromatographie mit methanolhaltigen Fließmitteln, spezif. Drehung, IR-, UV- und NMR-Spektrum) außer der Größe der Elliptizität als mit authentischem Holadyson<sup>2)</sup> identisch (vgl. Tab.). Im Zirkulardichrogramm liegen die Partialbanden praktisch an derselben Stelle wie beim Naturprodukt, die  $\Delta\epsilon$ -Werte sind aber fast doppelt so groß. Dies dürfte dadurch bedingt sein, daß früher<sup>2)</sup> die letzten Substanzreste zur Messung verwendet werden mußten, die offenbar noch geringe Verunreinigungen und etwas Lösungsmittel enthalten hatten. Die am synthetischen Produkt erhaltenen Elliptizitäten stimmen auch sehr gut mit den Daten von XI<sup>11)</sup> überein. Insbesondere tritt die charakteristische bathochrome Verschiebung der Bandenlagen und die Vorzeichenumkehr des COTTON-Effekts des  $\Delta^{1,4}$ -Dien-on-(3)-Systems durch die  $11\alpha$ -Hydroxygruppe auf<sup>11)</sup>.

#### Vergleich der Daten von natürlichem<sup>2)</sup> und synthetischem Holadyson

	Syntheseprodukt	Naturprodukt
Schmp. (aus Aceton)	206–212°	207–212°
$R_F$ -Wert (Kieselgel G)	0.46 ( $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1) 0.56 (Benzol/Aceton 1:1)	0.46 ( $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1) 0.56 (Benzol/Aceton 1:1)
$R_F$ -Werte (Zweidimensionale Dünnschicht- chromatographie ( $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1))	0.46 bzw. 0.46; 0.46 bzw. 0.64 0.64 bzw. 0.46; 0.64 bzw. 0.46	0.46 bzw. 0.46; 0.46 bzw. 0.64 0.64 bzw. 0.46; 0.64 bzw. 0.46
$[\alpha]_D^24$ (absol. Pyridin)	$+144.6 \pm 0.2^\circ$ ( $c = 1.00$ )	$+142 \pm 2^\circ$ ( $c = 0.59$ )
IR-Banden (KBr)	3367 (Hydroxyl), 1651, 1610 und 1591/cm ( $\Delta^{1,4}$ -3-Keton)	3370 (Hydroxyl), 1656, 1616 und 1598/cm ( $\Delta^{1,4}$ -3-Keton)
UV (Methanol)	$\lambda_{\max} 247.5 \text{ m}\mu$ ( $\epsilon = 18200$ )	$\lambda_{\max} 247.5 \text{ m}\mu$ ( $\epsilon = 16300$ )
NMR-Spektrum	$\tau = 8.28/\text{s}$ (3): $\text{CH}_3\text{-}21$ $8.68/\text{s}$ (3): $\text{CH}_3\text{-}19$ (in Pyridin)	$\tau = 8.29/\text{s}$ (3): $\text{CH}_3\text{-}21$ $8.70/\text{s}$ (3): $\text{CH}_3\text{-}19$ (in Pyridin-d <sub>5</sub> )
Zirkulardichroismus	$\Delta\epsilon = +0.65$ (343 m $\mu$ ), +0.86 (356.5), +0.65 (372.5).	$\Delta\epsilon = +0.38$ (345 m $\mu$ ), +0.45 (358), +0.29 (374).

Wir möchten auch an dieser Stelle Herrn Dr. H. RUSCHIG (Farbwerte Hoechst AG) und Herrn Dr. D. H. PETERSON (Upjohn Co.) sehr für die Überlassung von  $11\alpha$ -Hydroxy-progesteron danken. V. KNITTEL dankt der STIFTUNG VOLKSWAGENWERK für die Gewährung eines Stipendiums.

<sup>11)</sup> R. TSCHESCHE und H. OCKENFELS, Chem. Ber. 97, 2326 [1964].

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Elementaranalysen wurden von Frau ILSE BEETZ, vorm. Dr.-Ing. A. Schoeller, Kronach/Oberfranken, und dem Mikroanalytischen Laboratorium unseres Instituts ausgeführt. Die Schmelzpunkte wurden auf einem Heiztisch nach Kofler/Weygand bestimmt.

Zur Aufnahme der IR-Spektren diente ein Perkin-Elmer-Gerät 221 (mit Gitter/Prismen-Austauscheinheit). Die UV-Spektren wurden ausschließlich in Methanol mit dem Spektralphotometer Cary 14 und die NMR-Spektren, wenn nicht besonders vermerkt, in Deutero-chloroform mit dem Gerät Varian A-60 aufgenommen. Zur Messung des Zirkulardichroismus in Dioxan wurde der Dichrograph von Roussel-Jouan benutzt. Mit dem Perkin-Elmer Polarimeter 141 erfolgte die Messung der spezifischen Drehungen.

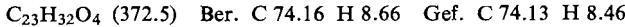
Die analytische Dünnschichtchromatographie wurde in der von R. TSCHESCHE, W. FREYTAG und G. SNATZKE<sup>12)</sup> beschriebenen Weise durchgeführt.

Die präparative Plattenchromatographie nach H. HALPAAP<sup>13)</sup> erfolgte auf  $20 \times 20 \text{ cm}^2$ - und  $20 \times 37 \text{ cm}^2$ -Glasplatten mit Kieselgel HF<sub>254</sub> von Merck. Eine Trennung der Substanzgemische konnte oft nur durch eine Mehrfachentwicklung der Chromatogramme erzielt werden.

Die Verbindungen I<sup>14)</sup>, II, III und IV<sup>3)</sup> wurden nach Literatur-Angaben dargestellt.

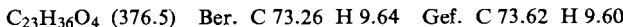
*11a-Acetoxy-progesteron (I):* Schmp. (aus Methanol) 176–177° (Lit.<sup>14)</sup>: 175–177°,  $[\alpha]_D^{24}$ : +141.7 ± 0.2° (Aceton,  $c = 1.00$ ) (Lit.<sup>14)</sup>: +143°, UV:  $\lambda_{\max}$  240 m $\mu$  ( $\epsilon = 12400$ ).

*IR-Banden (CHCl<sub>3</sub>):* 1730 und 1250 (Acetat); 1704 (20-Keton); 1666 und 1615/cm (Δ<sup>4</sup>-3-Keton).



*3β,20β-Dihydroxy-11a-acetoxy-Δ<sup>4</sup>-pregnen (II):* Schmp. (aus Äther) 149–153° (Lit.<sup>3)</sup>: 152–153°,  $[\alpha]_D^{25}$ : +24.2 ± 0.2° (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1.02$ ) (Lit.<sup>3)</sup>: +20 ± 2°.

*IR-Banden (CHCl<sub>3</sub>):* 3600 (Hydroxyl); 1720 und 1260/cm (Acetat).

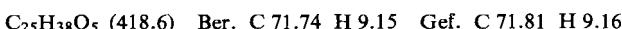


*20β-Hydroxy-11a-acetoxy-3-oxo-Δ<sup>4</sup>-pregnen (III):* Das nach dem Dünnschichtchromatogramm nicht ganz einheitliche Rohprodukt III konnte nicht kristallisiert werden. Auf eine chromatographische Trennung wurde verzichtet.

*IR-Banden (CCl<sub>4</sub>):* 3620 (Hydroxyl); 1730 und 1240 (Acetat); 1680 und 1615/cm (Δ<sup>4</sup>-3-Keton).

*20β-Hydroxy-3-äthyldioxy-11a-acetoxy-Δ<sup>5</sup>-pregnen (IV):* Das Rohprodukt IV konnte nur teilweise durch Kristallisation aus Methylenchlorid/Cyclohexan gereinigt werden. Der Rest wurde an Aluminiumoxid (neutral, Akt.-St. II, Korngröße 71 μ) chromatographiert. Mit Benzol/Chloroform-Gemischen wurde eluiert. Schmp. (aus Methylenchlorid/Cyclohexan) 226–228° (Lit.<sup>3)</sup>: 227–228°,  $[\alpha]_D^{25}$ : −62.4 ± 0.2° (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1.00$ ) (Lit.<sup>3)</sup>: −67.3 ± 1.5°.

*IR-Banden (CHCl<sub>3</sub>):* 3605 (Hydroxyl); 1720 und 1240/cm (Acetat).



*20-Hydroxy-11a-acetoxy-18,20-epoxy-3-oxo-Δ<sup>4</sup>-pregnen (V)* stellten wir in der für 18-Hydroxy-progesteron angegebenen Weise dar<sup>4)</sup>. Die Reaktionen wurden unter Stickstoff durchgeführt.

<sup>12)</sup> Chem. Ber. **92**, 3053 [1959].

<sup>13)</sup> Chemie-Ing.-Techn. **35**, 488 [1963].

<sup>14)</sup> D. H. PETERSON, H. C. MURRAY, S. H. EPPSTEIN, L. H. REINCKE, A. WEINTRAUB, P. D. MEISTER und H. M. LEIGH, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5933 [1952].

1 g Calciumcarbonat und 3 g gut vorgetrocknetes *Bleitetraacetat* (über KOH und P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> mehrere Tage aufbewahrt) wurden in 150 ccm absol. Cyclohexan 1 Stde. unter Rückfluß und Röhren gekocht. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Suspension wurde mit 0.365 g *Jod* und 1.00 g *IV* versetzt. Das Röhren und Kochen wurde unter Bestrahlung mit zwei 200-Watt-Lampen bis zur Entfärbung der violetten Lösung fortgesetzt (ca. 1 Stde.). Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde über Celite filtriert und der Filterrückstand mit ca. 500 ccm Cyclohexan ausgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden viermal mit je 100 ccm Wasser ausgeschüttelt und i. Vak. zu einem gelblichen Öl eingedampft.

Die Lösung des Öls in 23 ccm Aceton versetzte man bei 0° unter gutem Röhren tropfenweise mit 0.9 ccm CrO<sub>3</sub>-Lösung (26.6 g CrO<sub>3</sub> in 40 ccm Wasser + 23 ccm konz. Schwefelsäure + Wasser auf 100 ccm)<sup>15, 16)</sup>. Nach 1 stdg. Röhren bei 0° wurden 12 g Natriumacetat in 20 ccm Wasser und 40 ccm Benzol zugegeben. Die wäßr. Phase extrahierte man viermal mit je 40 ccm Benzol. Die vereinigten organischen Lösungen wurden zweimal mit je 50 ccm halbgesätt. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Es hinterblieben 1.20 g eines fast farblosen Schaumes.

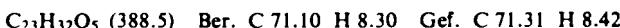
Diesen löste man in 120 ccm absol. Methanol, gab 1.30 g *Silberacetat* hinzu und erhitzte 4 Std. unter Röhren und Rückfluß. Nach Abfiltrieren des überschüss. Silberacetats und des gebildeten Silberjodids wurde die Lösung i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst und die Ätherlösung nach Abfiltrieren der unlöslichen Anteile erneut i. Vak. eingedampft.

Zurück blieb ein gelblicher Schaum (1.00 g), der in 20 ccm Eisessig nach Zusatz von 4 ccm Wasser 1 Stde. auf 85° erwärmt wurde. Danach versetzte man mit 6 ccm Wasser und engte die gelbe Lösung auf ca. 6 ccm ein. Es wurde mit Wasser verdünnt und viermal mit je 100 ccm Äther ausgeschüttelt. Die Äther-Lösung wusch man mit je 50 ccm Wasser, gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser und dampfte sie nach dem Trocknen über Natriumsulfat i. Vak. zu einem gelblichen Schaum ein (0.88 g). Bei der präparativen Plattenchromatographie des Rohproduktes mit Benzol/Aceton (4:1) wurde zweimal entwickelt. 0.264 g fast reines Produkt *V* konnten mit Essigester eluiert werden. Aus Äther und zweimal aus Essigester/Cyclohexan farblose Stäbchen, Schmp. 166–172°. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +150.6 ± 0.2° (CHCl<sub>3</sub>, c = 1.00), UV: λ<sub>max</sub> 240 mμ (ε = 13500).

*IR-Banden* (CHCl<sub>3</sub>): 3580 (Hydroxyl); 1722 und 1250 (Acetat); 1661 und 1610/cm (Δ<sup>4</sup>-3-Keton).

*Zirkardichroismus*: Δε = -0.46 (310 mμ) (Infl.), -0.77 (320), -0.96 (332), -0.68 (345.5), -0.15 (361) (Infl.), 0.00 (369), +0.05 (375). Konz. 2.58/2.35 mg/g.

*NMR-Spektrum*: τ = 4.25/bs (1): CH-4; 6.07 und 6.27/AB-Quartett/J<sub>AB</sub> = 8 Hz (2): CH<sub>2</sub>-18; 7.97/s (3): 11α-OCOCH<sub>3</sub>; 8.51/s (3): CH<sub>3</sub>-21; 8.77/s (3): CH<sub>3</sub>-19.



Aus einem anderen Ansatz mit 250 mg *IV* konnten 28 mg reines (*18*→*20*)-*Lacton der 20β-Hydroxy-11α-acetoxy-3-oxo-14-pregnensäure-(18) (VI)* erhalten werden. Aus Essigester/Cyclohexan farblose Blättchen, Schmp. 185–188° (Lit.<sup>4)</sup>: 190–192°. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +63 ± 2° (Lit.<sup>4)</sup>: +71.5° (CHCl<sub>3</sub>, c = 1.00), UV: λ<sub>max</sub> 238 mμ (ε = 13300).

*IR-Banden* (CHCl<sub>3</sub>): 1752 (γ-Lacton); 1725 und 1240 (Acetat); 1665 und 1610/cm (Δ<sup>4</sup>-3-Keton).



<sup>15)</sup> C. Djerassi, R. R. Engle und A. Bowers, J. org. Chemistry 21, 1547 [1956].

<sup>16)</sup> K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones und B. C. L. Weedon, J. chem. Soc. [London] 1946, 39.

*11a-Acetoxy-Δ<sup>1,4</sup>-pregnadien-dion-(3.20) (X)*: 375 mg *I* wurden mit 280 mg *2,3-Dichlor-5,6-dicyan-benzochinon-(I.4)* (DDQ) in 5 ccm absol. Dioxan unter Röhren in N<sub>2</sub>-Atmosphäre erhitzt. Stündlich wurden Proben entnommen und dünnenschichtchromatographisch untersucht. Nach 10 Stdn. wurde die Reaktion abgebrochen, da sich der größte Teil von *I* umgesetzt hatte. Die abgekühlte Suspension verdünnte man mit 30 ccm Äther, wusch sie achtmal mit je 10 ccm 2*n* NaOH und dreimal mit je 10 ccm Wasser und erhielt nach Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen i. Vak. ein gelbliches Öl (282 mg).

Bei der präparativen Plattenchromatographie mit Äther wurde viermal entwickelt und mit Essigester *X* eluiert. Aus Essigester/Cyclohexan farblose Stäbchen (184 mg), Schmp. 178–180°. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +131.6 ± 0.2° (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1.00), UV: λ<sub>max</sub> 244 mμ (*ε* = 16800).

*IR-Banden* (CHCl<sub>3</sub>): 1725 und 1240 (Acetat); 1699 (20-Keton); 1656, 1618 und 1600/cm (Δ<sup>1,4</sup>-3-Keton).

*Zirkulardichroismus*: Δε = +0.54 (348 mμ), +0.73 (359), +0.62 (376), +0.22 (395) (Infl.). Konz. 4.16/2.13 mg/g.

*NMR-Spektrum*: τ = 3.15/d/J<sub>1,2</sub> = 10.6 Hz (1): CH-1; 3.82/2d/J<sub>1,2</sub> = 10.6 Hz (1), J<sub>2,4</sub> = 2.0 Hz (1): CH-2; 7.89/s (3): CH<sub>3</sub>-21; 7.92/s (3): 11α-OCOCH<sub>3</sub>; 8.72/s (3): CH<sub>3</sub>-19; 9.24/s (3): CH<sub>3</sub>-18.

C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> (370.5) Ber. C 74.56 H 8.16 Gef. C 74.74 H 7.93

*11a-Hydroxy-Δ<sup>1,4</sup>-pregnadien-dion-(3.20) (XI)*: 306 mg rohes *X* wurden mit 1 g KOH in 30 ccm Methanol 1 Stde. unter N<sub>2</sub> auf 50° erwärmt. Danach wurde mit verd. Schwefelsäure neutralisiert und das Methanol i. Vak. weitgehend abgedampft. Die Lösung extrahierte man viermal mit je 30 ccm Chloroform, wusch die Chloroformlösung zweimal mit je 15 ccm Wasser, trocknete sie über Natriumsulfat und dampfte sie i. Vak. zu einem gelben Öl ein (275 mg).

Nach präparativer Plattenchromatographie wie bei *X* und fünfmaliger Entwicklung farblose Nadeln aus Essigester/Cyclohexan (58 mg), Schmp. 224–226° (Lit.<sup>10</sup>): 217–218°. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +95 ± 2° (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1.00) (Lit.<sup>10</sup>: +89°), UV: λ<sub>max</sub> 247 mμ (*ε* = 17700).

*IR-Banden* (Dioxan): 3590 (Hydroxyl); 1700 (20-Keton); 1661, 1621 und 1599/cm (Δ<sup>1,4</sup>-3-Keton).

*Zirkulardichroismus*: Δε = +0.71 (345 mμ), +0.87 (358), +0.64 (373.5), +0.12 (395) (Infl.). Konz. 3.89/1.918 mg/g.

*NMR-Spektrum*: τ = 2.15/d/J<sub>1,2</sub> = 10.6 Hz (1): CH-1; 3.84/2d/J<sub>1,2</sub> = 10.6 Hz (1), J<sub>2,4</sub> = 2.0 Hz (1): CH-2; 7.87/s (3): CH<sub>3</sub>-21; 8.68/s (3): CH<sub>3</sub>-19; 9.29/s (3): CH<sub>3</sub>-18.

C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> (328.4) Ber. C 76.79 H 8.59 Gef. C 76.64 H 8.78

*11a,18-Diacetoxy-Δ<sup>4</sup>-pregnen-dion-(3.20) (VII)*: 100 mg *V* versetzte man mit 1 ccm Pyridin und 1 ccm Acetanhydrid und erwärme 10 Stdn. auf 95°. Anschließend wurde in Eiswasser gegeben und viermal mit je 50 ccm Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Lösung wusch man hintereinander mit je 20 ccm Wasser, 2*n* HCl, gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser, trocknete sie über Natriumsulfat und dampfte sie i. Vak. zu einem gelben Öl ein (115 mg). Bei der präparativen Plattenchromatographie wurde zweimal mit Benzol/Aceton (4:1) entwickelt. 42.2 mg *VII* konnten mit Essigester eluiert werden. Aus Essigester/Cyclohexan farblose stäbchenförmige Kristalle, Schmp. 183–185°. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +168.6 ± 0.2° (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1.00), UV: λ<sub>max</sub> 238 mμ (*ε* = 14300).

*IR-Banden* (CHCl<sub>3</sub>): 1725 und 1250 (Acetat); 1701 (20-Keton); 1663 und 1610/cm (Δ<sup>4</sup>-3-Keton).

*Zirkulardichroismus:*  $\Delta\epsilon = +3.06$  (287.5 m $\mu$ ),  $+0.03$  (375),  $0.00$  (316.5 und 370),  $-0.58$  (323),  $-0.84$  (332),  $-0.64$  (345),  $-0.16$  (361.5) (Infl.). Konz. 2.91/1.74 mg/g.



*11a,18-Diacetoxy- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-dion-(3,20) (VIII):* 760 mg VII wurden mit 480 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-benzochinon-(1,4) in 115 ccm absol. Dioxan unter Stickstoff und Röhren 10 Stdn. gekocht. Die abgekühlte Lösung wusch man nach Zugabe von 600 ccm Äther viermal mit je 100 ccm 3-proz. wäbr. Natronlauge und zweimal mit je 100 ccm Wasser. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen der Lösung i. Vak. blieben 530 mg eines gelben Öles zurück. Die Dünnschichtchromatographie des Rohproduktes deutete darauf hin, daß außer VIII durch die Behandlung mit Alkali bereits die Verbindung IX und ihr Monoacetat entstanden waren. Auf die Isolierung von VIII wurde deswegen und aus Substanzmangel verzichtet.

*11a,20-Dihydroxy-18,20-epoxy-3-oxo- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien (IX, Holadysone):* 500 mg Rohprodukt VIII wurden mit 1 g KOH in 50 ccm Methanol unter Stickstoff 2 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 100 ccm Wasser versetzte man bis fast zum Neutralpunkt tropfenweise mit 2 n H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Das Methanol wurde i. Vak. weitgehend abgedampft und die Lösung fünfmal mit je 100 ccm Äther extrahiert. Die Äther-Lösung wusch man zweimal mit je 100 ccm Wasser, trocknete sie über Natriumsulfat und dampfte sie i. Vak. zu einem amorphen gelblichen Produkt ein (410 mg).

Nach präparativer Plattenchromatographie mit Benzol/Aceton (2:1) (zweimal entwickelt) wurde mit frisch dest. Essigester eluiert, um die Acetalbildung, hervorgerufen durch Anwesenheit von Säure und Alkohol, möglichst zu vermeiden. Trotzdem konnte IX erst nach mehrfacher Kristallisation aus Aceton dünnschichtchromatographisch rein erhalten werden. 92 mg farblose Prismen, Schmp. 206–212°.  $[\alpha]_D^{24} = +144.6 \pm 0.2^\circ$  (absol. Pyridin,  $c = 1.00$ ), UV:  $\lambda_{\text{max}}$  247.5 m $\mu$  ( $\epsilon = 18200$ ).

*IR-Banden (KBr):* 3367 (Hydroxyl); 1651, 1610 und 1591/cm ( $\Delta^{1,4}$ -3-Keton).

*Zirkulardichroismus:*  $\Delta\epsilon = +0.32$  (330 m $\mu$ ) (Infl.),  $+0.65$  (343),  $+0.86$  (356.5),  $+0.65$  (372.5),  $+0.13$  (395) (Infl.). Konz. 3.25/2.47 mg/g.

*NMR-Spektrum (Pyridin):*  $\tau = 3.50/\text{m}$  (2): CH-2 und CH-4;  $5.95/\text{m}$  (2): CH<sub>2</sub>-18;  $8.28/\text{s}$  (3): CH<sub>3</sub>-21;  $8.68/\text{s}$  (3): CH<sub>3</sub>-19.



Zur Aufnahme eines NMR-Spektrums wurde mit Pyridin/Acetanhydrid das 11a-Acetat von Holadysone hergestellt, das wegen der geringen Menge nicht in dünnschichtchromatographisch ganz einheitlicher Form zu erhalten war.

*NMR-Spektrum:*  $\tau = 2.95/\text{d}/J_{1,2} = 10.6 \text{ Hz}$  (1): CH-1;  $3.75/2\text{d}/J_{1,2} = 10.6 \text{ Hz}$  (1),  $J_{2,4} = 2.0 \text{ Hz}$  (1): CH-2; 6.00 und 6.20/AB-Quartett/ $J_{\text{AB}} = 8.5 \text{ Hz}$  (2): CH<sub>2</sub>-18;  $7.88/\text{s}$  (3): 11 $\alpha$ -OCOCH<sub>3</sub>;  $8.48/\text{s}$  (3): CH<sub>3</sub>-21;  $8.75/\text{s}$  (3): CH<sub>3</sub>-19.