

45. Über Steroide und Sexualhormone

214. Mitteilung¹⁾

Weitere Umwandlungen des (20R)-3β-Acetoxy-18,20-oxido-5α-pregnans

von B. Kamber, G. Cainelli, D. Arigoni und O. Jeger

(5. XII. 59)

Nomenklatur: Die Synthese von pentacyclischen Steroid-Derivaten, in welchen C-20 als Ringglied vorliegt, stellt das Problem der Spezifizierung der asymmetrischen Konfiguration dieses Kohlenstoffatoms zur Diskussion. Die Verbindung I, die gemäss der gebräuchlichen Konvention²⁾ als ein 20β-Hydroxy-pregnan bezeichnet wird, liefert ohne Umkehrung der Konfiguration von C-20 das 18,20-Oxyd II, welches wir in unserer ersten Abhandlung³⁾ als 3β-Acetoxy-18,20β-oxido-5α-pregnans benannten. Bei einer solchen konventionellen Benennung stößt man aber auf Schwierigkeiten, da sie mit der für Substituenten des Steran-Skelettes gebräuchlichen sterischen Spezifizierung (α bzw. β) verwechselt werden könnte. Gemäss letzterer kommt der am C-20 haftenden Methylgruppe von II die α -Konfiguration zu. Diese Zweideutigkeit könnte man noch ohne Bedenken in Kauf nehmen, beziehen sich doch die beiden Bezeichnungen auf zwei chemisch verschiedene Gruppen, so dass Verwechslungen kaum zu befürchten sind. Krasse Widersprüche treten dagegen schon bei der Spezifizierung des am C-20 haftenden Wasserstoffatoms, dessen Stellung, je nach der Wahl der Konvention, als α oder β bezeichnet werden müsste. Gleiche Schwierigkeiten hat man bei der Bezeichnung der Stellung von Substituenten in 18,20-Imino-Steroïden vom Typus des Conessins, in Spirostanen u.a.m.

Zur Vermeidung solcher Nomenklatur Schwierigkeiten kann die absolute Konvention von CAHN, INGOLD & PRELOG⁴⁾ verwendet werden. Deren Symbole R bzw. S sind im Gegensatz zu α und β eindeutig sowohl bei in Stellung 20 substituierten Pregnanan als auch bei ihren Cyclisationsprodukten anwendbar. Bereits in der vorliegenden und den nachfolgenden Arbeiten gebrauchen wir deshalb zur Bezeichnung des asymmetrischen Kohlenstoffatoms 20 diese Konvention und benennen z. B. das 3β-Acetoxy-20β-hydroxy-5α-pregnan (I) als (20R)-3β-Acetoxy-20-hydroxy-5α-pregnans bzw. das 18,20β-Oxyd II als (20R)-18,20-Oxyd. Wir möchten der Hoffnung Ausdruck geben, dass sich auch andere Fachleute unseren Vorschlägen anschliessen werden.

Die Oxydation von (20R)-20-Hydroxy-pregnans-Derivaten mit Blei(IV)-acetat erschliesst, wie unlängst am Beispiel des (20R)-3β-Acetoxy-20-hydroxy-5α-pregnans (I) gezeigt wurde³⁾, einen direkten Zugang zu (20R)-18,20-Oxido-steroïden (vgl. II). Im Hinblick auf Arbeiten, welche eine Partialsynthese des Nebennierenrindenhormons Aldosteron⁵⁾ erzielen, schien es angebracht, das reaktive Verhalten dieser nunmehr leicht zugänglichen (20R)-18,20-Oxido-steroïde, insbesondere ihre Überführung in 18-Hydroxypregnane anhand der einfachen Modellsubstanz II, zu untersuchen.

¹⁾ 213. Mitteilung: Helv. 42, 2140 (1959).

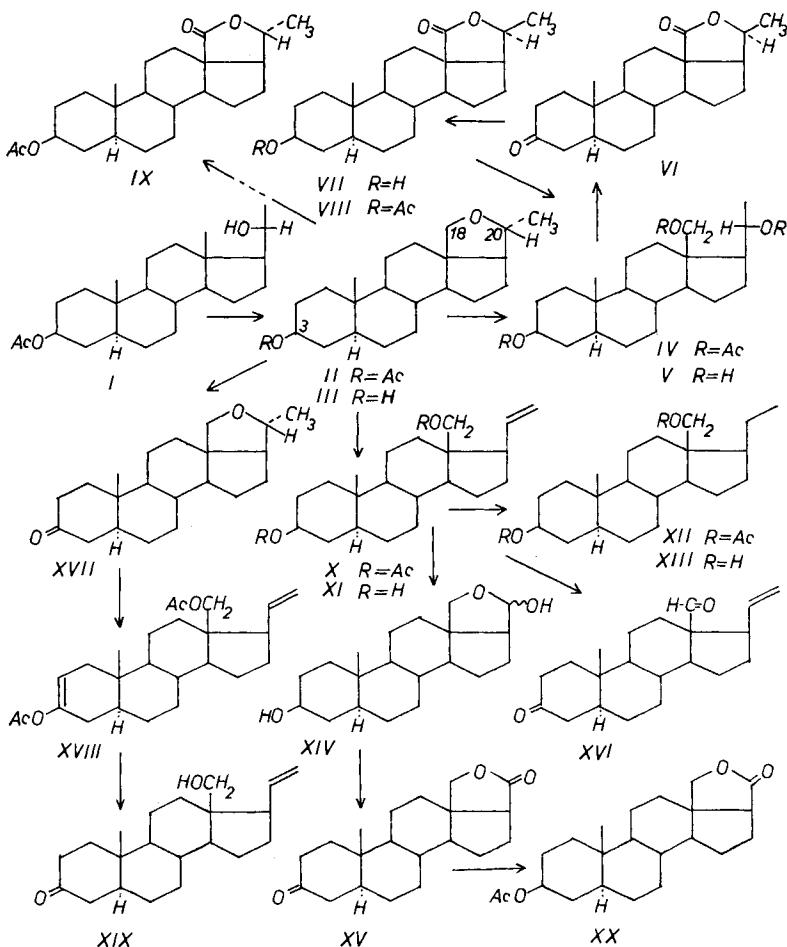
²⁾ L. F. FIESER & M. FIESER, Experientia 4, 285 (1948). Über einen Vorschlag zur Erweiterung und Verbesserung dieser Konvention vgl. L. F. FIESER & M. FIESER, Tetrahedron, im Druck. Herrn Prof. FIESER danken wir bestens für die Überlassung des noch nicht veröffentlichten Manuskriptes. Vgl. ferner A. LARDON, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. 40, 676 (1957).

³⁾ G. CAINELLI, M. LJ. MIHAILOVIĆ, D. ARIGONI & O. JEGER, Helv. 42, 1124 (1959).

⁴⁾ R. S. CAHN, C. K. INGOLD & V. PRELOG, Experientia, 12, 81 (1956).

⁵⁾ S. A. SIMPSON, J. F. TAIT, A. WETTSTEIN, R. NEHER, J. v. EUW, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. 37, 1163, 1200 (1954).

Eine glatte, präparativ ergiebige Öffnung des Ätherringes von II gelingt durch Behandlung mit Acetanhydrid in Gegenwart von Bortrifluorid-Ätherat-Komplex, wobei das kristalline ($20S$)- $3\beta,18,20$ -Triacetoxy- 5α -pregnan (IV) gebildet wird. Dieses geht bei der alkalischen Hydrolyse in das entsprechende Triol V über, aus welchem durch Acetylierung bei Zimmertemperatur das Tri-O-acetyl-Derivat IV



zurückgewonnen werden kann. Dass die Ringöffnung $\text{II} \rightarrow \text{IV}$ erwartungsgemäß von einer Inversion der Konfiguration an C-20 begleitet ist, lässt sich wie folgt beweisen: Oxydation des Triols V mit Chrom(VI)-oxyd in Eisessig (bzw. mit Chrom(VI)-oxyd-Schwefelsäure in Aceton) liefert in guter Ausbeute das ($20S$)-3-Keto-20-hydroxy- 5α -pregnan-18-säurelacton($\rightarrow 20$) (VI) (IR.-Spektrum: Banden bei 1760 und 1710 cm^{-1} in Chloroform). Wird dieses Ketolacton VI mit Natriumborhydrid in Dioxan-Lösung reduziert, so entsteht das ölige ($20S$)- $3\beta,20$ -Dihydroxy- 5α -pregnan-18-säurelacton($\rightarrow 20$) (VII), dessen kristallines O-Acetyl-Derivat VIII mit einem authen-

tischem Präparat von (*20R*)-*3β*-Acetoxy-*5α*-pregnan-18-säurelacton (\rightarrow 20) (IX) nicht identisch ist⁶⁾. Der Unterschied zwischen den zwei Lactonen kann nur in der Konfiguration von C-20 und nicht von C-3 liegen, liefert doch die Reduktion der Verbindung VIII mit Lithiumaluminiumhydrid das Triol V mit β -Konfiguration des Hydroxyls C-3. Diese Überführung beweist gleichzeitig, dass das Ketolacton VI immer noch alle Kohlenstoffatome des Triols V enthält und nicht etwa eine nor-Verbindung vom Typus XV darstellt⁷⁾. Da für die Oxidoverbindung II und für das zugehörige Lacton IX die (*20R*)-Konfiguration auf Grund ihrer Bildungsweisen feststeht, lässt sich somit die (*20S*)-Konfiguration des Triols V und der sich daraus ableitenden Verbindungen folgern.

Zu einem andern Ergebnis kommt man, wenn die Ringöffnung des Äthers II mit Acetanhydrid in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure vorgenommen wird. Das dabei anfallende Gemisch von Acetaten ist gegen Tetranitromethan ungesättigt. Durch reduktive Hydrolyse dieses Gemisches mit Lithiumaluminiumhydrid bzw. durch alkalische Verseifung und anschliessende chromatographische Reinigung lässt sich neben kleinen Mengen des oben beschriebenen Triols V als Hauptprodukt ein kristallines, ungesättigtes Diol $C_{21}H_{34}O_2$ isolieren, dem auf Grund der folgenden Umwandlungen die Struktur des *3β*,18-Dihydroxy- Δ^{20} -*5α*-pregnans (XI) zugesprochen werden darf. Bei der Hydrierung in Gegenwart von Platindioxyd-Katalysator in Eisessiglösung nimmt das Diol XI 1 Mol Wasserstoff auf unter Bildung des gesättigten Dihydroderivates XIII. Die gleiche Verbindung XIII entsteht auch durch direkte Hydrierung des rohen Acetatgemisches und anschliessende Verseifung des in reiner Form nicht gefassten, gesättigten, *3*,18-Di-O-acetyl-Derivates XII. Die zu erwartende⁸⁾ Lage der Doppelbindung in der Verbindung XI ergibt sich aus den IR-spektroskopischen Befunden (Banden bei 1635 und 900 cm^{-1} in Nujol) und wird bewiesen durch das Ergebnis der Oxydation des rohen Diacetats X mit Osmium (VIII)-oxyd und Perjodsäure zum *3β*,18-Dihydroxy-*17β*-formyl-androstan, welches hauptsächlich in der Halbacetal-Form XIV vorliegt. Diese Verbindung geht bei der Behandlung mit Natriumdichromat in Eisessiglösung ins entsprechende nor-Ketolacton XV über. Reduktion von XV mit Natriumborhydrid und anschliessende Acetylierung ergibt das $20 \rightarrow 18$ -Lacton XX der *3β*-Acetoxy-18-hydroxy-*5α*-ätiansäure, welches in

⁶⁾ Struktur IX wurde von uns in einer früheren Mitteilung³⁾ für ein Lacton angenommen, welches als Nebenprodukt der Oxydation der (*20R*)-18,20-Oxido-Verbindung II mittels Chrom-(VI)-oxyd in Eisessig anfällt. Inzwischen haben CH. MEYSTRE, G. ANNER & A. WETTSTEIN im Laboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, auf einem anderen Wege aus II eine Verbindung hergestellt, welche ebenfalls die Struktur IX besitzen muss, sich jedoch von unserem Präparat als verschieden erwies. Wir haben daher unser Oxydationsprodukt einer genaueren Untersuchung unterzogen und konnten zeigen, dass ihm, entgegen der früheren Annahme, die Struktur XX eines nor-Lactons zukommt (darüber vgl. weiter im Text). Dieses unerwartete Resultat spricht dafür, dass die Oxydation der Verbindung II ausschliesslich über die Zwischenstufe eines $18 \rightarrow 20$ -Halbacetals abläuft, welches anschliessend teilweise in die früher beschriebene $18 \rightarrow 20$ -Pseudosäure, teilweise unter Verlust des Kohlenstoffatoms 21 in das nor-Lacton XX übergeht⁷⁾. Der CIBA-Gruppe danken wir für die Überlassung einer authentischen Probe der Verbindung IX.

⁷⁾ Nor-Verbindungen vom Typus XV sind kürzlich von J. S. SCHMIDLIN & A. WETTSTEIN, Helv. 42, 2636 (1959), bei einer ähnlichen Oxydation erhalten worden.

⁸⁾ Zur geringen Neigung der Doppelverbindung, die 17,20-Lage einzunehmen, vgl. z. B. B. KOECHLIN & T. REICHSTEIN, Helv. 27, 549 (1944), sowie die frühere, dort angegebene Literatur.

jeder Hinsicht mit dem früher durch Oxydation des Äthers II mittels Chrom(VI)-oxyd in Eisessig erhaltenen O-Acetylacton vom Smp. 159–160° identisch ist. Somit steht jetzt fest, dass auch letzteres, entgegen der früheren Annahme³⁾, eine 21-nor-Verbindung darstellt.

Oxydation des ungesättigten Diols XI mit Chrom(VI)-oxyd in Pyridin liefert schliesslich das 3,18-Dioxo- Δ^{20} -5 α -pregnen (XVI), das bisher nicht kristallisiert werden konnte.

Die Übertragung der Reaktionsfolge II → X → XI auf das durch Oxydation des Hydroxy-äthers III³⁾ zugängliche (20R)-3-Keto-18,20-oxido- 5 α -pregnan (XVII) liefert in hoher Ausbeute das kristalline 3,18-Diacetoxo- Δ^{20} -5 α -pregnadien (XVIII), welches bei der alkalischen Hydrolyse in das 3-Keto-18-hydroxy- Δ^{20} -5 α -pregnen (XIX)⁹⁾ übergeht.

Über analoge, in Stellung 11 zusätzlich oxygierte Pregnan-Derivate, die günstige Zwischenprodukte für einen partialsynthetischen Aufbau des Aldosterons darstellen, wird gleichzeitig an anderer Stelle berichtet¹⁰⁾.

Der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT in Basel verdanken wir die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹¹⁾

(20S)-3 β ,18,20-Triacetoxy-5 α -pregnan (IV). 500 mg (20R)-3 β -Acetoxy-18,20-oxido-5 α -pregnan (II)³⁾ wurden in 15 ml Acetanhydrid gelöst, mit 30 Tropfen Bortrifluorid-Äther-Komplex versetzt und 30 Min. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung mit Äther wurde das erhaltene Rohprodukt (692 mg) in Benzol über eine Säule aus neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) filtriert. Das erhaltene Öl (645 mg) liess sich kristallisieren und lieferte nach dreimaligem Umlösen aus Methanol-Wasser ein bei 105–106° konstant schmelzendes Produkt. Zur Analyse wurde eine Probe 4 Tage im Hochvakuum bei 80° getrocknet; $[\alpha]_D = +23^\circ$ ($c = 0,90$); IR.: Banden bei 1730/1255 cm⁻¹ in CHCl_3 .

$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_6$ Ber. C 70,10 H 9,15% Gef. C 70,15 H 9,09%

(20S)-3 β ,18,20-Trihydroxy-5 α -pregnan (V). Zur Verseifung wurden 600 mg des Triacetats IV in 15 ml 5-proz. methanolischer Kalilauge 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Zutropfen von 15 ml Wasser in die siedende Lösung ergab 320 mg Kristalle, welche nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol-Wasser konstant bei 223–225° schmolzen. Zur Analyse gelangte eine 4 Tage im Hochvakuum bei 100° getrocknete Probe; $[\alpha]_D = +35^\circ$ ($c = 1,10$ in Methanol).

$\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_3$ Ber. C 74,95 H 10,78% Gef. C 75,09 H 10,55%

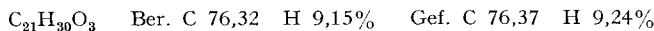
Oxydation von (20S)-3 β ,18,20-Trihydroxy-5 α -pregnan (V) mit Chrom(VI)-oxyd. Zu 150 mg Substanz in 20 ml Eisessig wurden 120 mg Chrom(VI)-oxyd, gelöst in 5 Tropfen Wasser und 10 ml Eisessig, gegeben. Nach Stehen über Nacht bei Zimmertemperatur wurde das Gemisch mit einigen Tropfen Methanol versetzt und in üblicher Weise mit Äther aufgearbeitet. Das kristalline Rohprodukt (168 mg) chromatographierte man an neutralem Aluminiumoxyd (Akt.

⁹⁾ Das in Tetrachlorkohlenstoff aufgenommene IR.-Spektrum dieser Verbindung zeigt zwei Banden bei 3641 und 3595 cm⁻¹. Während die erste dieser Banden für eine freie Hydroxylgruppe charakteristisch ist, deutet die zweite auf eine bemerkenswerte Wasserstoffbrückenbildung zwischen der Hydroxylgruppe am C-18 und der endständigen Doppelbindung. Über ähnliche Effekte in einfacheren Systemen haben unlängst P. VON R. SCHLEYER, D. S. TRIFAN & R. BACSKAI berichtet (vgl. J. Amer. chem. Soc. 80, 6691 (1958)). Herrn Prof. L. P. KUHN sind wir für die Aufnahme und die Diskussion dieses Spektrums zu Dank verpflichtet.

¹⁰⁾ K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, P. WIELAND, G. ANNER, A. WETTSTEIN, G. CAINELLI, D. ARIGONI & O. JEGER, Experientia 16 (1960), im Druck.

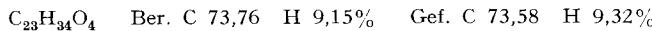
¹¹⁾ Die Smp. sind nicht korrigiert und wurden in einer am Hochvakuum zugeschmolzenen Kapillare bestimmt. Die spezifischen Drehungen sind – falls keine anderen Angaben vorliegen – in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen worden.

II). Mit Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch liessen sich 90 mg Kristalle eluieren, die nach dreimaliger Kristallisation aus Methanol-Wasser konstant bei 174–175° schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 165° Blocktemperatur sublimiert; $[\alpha]_D = +17^\circ$ ($c = 1,20$); IR.-Spektrum: Banden bei 1760 und 1710 cm^{-1} in CHCl_3 .



Es liegt das (20S)-20-Hydroxy-3-keto-5 α -pregnan-18-säurelacton (\rightarrow 20) (VI) vor.

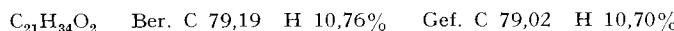
(20S)-3 β -Acetoxy-20-hydroxy-5 α -pregnan-18-säurelacton (\rightarrow 20) (VIII). 130 mg der Verbindung VI, gelöst in 30 ml absolutem Dioxan, wurden mit 500 mg Natriumborhydrid versetzt und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Gemisch wurde auf verdünnte Schwefelsäure gegossen und in üblicher Weise mit Äther aufgearbeitet. Zur Reinigung chromatographierte man das erhaltene Rohprodukt (120 mg) an neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II). Mit Benzol liessen sich 100 mg Öl eluieren, welche nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten. Dieses Hydroxylacton VII acetylierte man über Nacht bei Zimmertemperatur mit 10 ml Pyridin-Acetanhydrid (1:1). Die übliche Aufarbeitung lieferte ein kristallines Produkt (120 mg), welches an neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert wurde. Mit Petroläther-Benzol-(9:1) liessen sich 75 mg Kristalle eluieren, die nach dreimaliger Kristallisation aus Methanol-Wasser konstant bei 196–197° schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 185° sublimiert; $[\alpha]_D = -14^\circ$ ($c = 0,90$); IR.-Spektrum: Banden bei 1760, 1725 und 1250 cm^{-1} in CHCl_3 .



Der Misch-Smp. mit dem authentischen (20R)-3 β -Acetoxy-20-hydroxy-5 α -pregnan-18-säurelacton (\rightarrow 20) (IX)⁶ zeigte eine starke Erniedrigung. Die IR.-Absorptionsspektren der beiden Verbindungen unterscheiden sich zudem im Fingerprint-Gebiet deutlich.

Reduktion von (20 S)-3 β -Acetoxy-20-hydroxy-5 α -pregnan-18-säurelacton (\rightarrow 20) (VIII) mit Lithiumaluminiumhydrid. Zu 35 mg Substanz, gelöst in 15 ml Tetrahydrofuran, wurden ca. 200 mg Lithiumaluminiumhydrid gegeben und das Gemisch 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid wurde durch tropfenweise Zugabe von Wasser in das eiskühlte Gemisch zerstört, das Reaktionsprodukt auf verdünnte Schwefelsäure gegossen und in üblicher Weise mit Äther aufgearbeitet. Das kristalline Produkt schmolz nach zweimaligem Umlösen aus Methanol-Wasser konstant bei 224–225°. Misch-Smp. mit (20S)-3 β ,18,20-Trihydroxy-5 α -pregnan (V) ohne Erniedrigung; auch die IR.-Absorptionsspektren beider Präparate sind identisch. $[\alpha]_D = +36^\circ$ ($c = 1,00$ in Feinsprit).

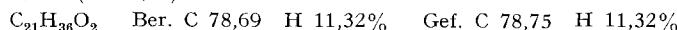
3 β ,18-Dihydroxy- Δ^{20} -5 α -pregnen (XI). Zu 200 mg (20 R)-3 β -Acetoxy-18,20-oxido-5 α -pregnan (II), gelöst in 25 ml Acetanhydrid, wurden 110 mg p-Toluolsulfonsäure gegeben. Die Lösung wurde 1 Std. unter Rückfluss gekocht, dann auf Eis gegossen, in Äther aufgenommen und die organische Phase mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man ein Öl, das sich nicht kristallisierten liess. Dieses Rohprodukt wurde in 20 ml Tetrahydrofuran mit 265 mg Lithiumaluminiumhydrid 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Alkoholgemisch (206 mg) chromatographierte man an neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II). Benzol-Äther-(9:1)-Gemisch eluierte ein kristallines Produkt (65 mg), welches mit Tetraniromethan eine schwache Gelbfärbung ergab und nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Heptan konstant bei 157°–158° schmolz. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 150° sublimiert; $[\alpha]_D = +7^\circ$ ($c = 1,10$); IR.-Spektrum: Banden bei 3320, 1635 und 900 cm^{-1} in Nujol.



Mit Benzol-Äther-(1:1)-Gemisch liessen sich aus der Säule 90 mg Kristalle eluieren, die nach Umkristallisieren aus Methanol-Wasser bei 225° schmolzen. Es handelt sich um das (20S)-3 β ,18,20-Trihydroxy-5 α -pregnan (V).

3 β ,18-Dihydroxy-5 α -pregnan (XIII). 300 mg (20R)-3 β -Acetoxy-18,20-oxido-5 α -pregnan (II) behandelte man nach der beschriebenen Methode mit p-Toluolsulfonsäure in Acetanhydrid. Das erhaltene Rohprodukt (373 mg) wurde in 10 ml Eisessig gelöst und mit 150 mg Platindioxyd als Katalysator hydriert, wobei nach 15 Min. die Wasserstoffaufnahme 13 ml betrug. Das in üblicher Weise erhaltene Rohprodukt XII (339 mg) wurde mit 15 ml 5-proz. methanolischer Kalilauge während 30 Min. bei Siedetemperatur verseift. Die übliche Aufarbeitung lieferte 262 mg XIII, die an neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert wurden. Mit Benzol-Äther (9:1)

liessen sich 73 mg Kristalle eluieren, die nach viermaligem Umkristallisieren aus Aceton-Heptan konstant bei 188° schmolzen. Zur Analyse gelangte eine im Hochvakuum bei 180° sublimierte Probe; $[\alpha]_D = +23^\circ$ ($c = 0,90$).

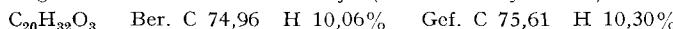


Äther-Methanol-(1:1)-Gemisch eluierte 76 mg Kristalle, welche bei 213–218° schmolzen. Es liegt das (20S)- β ,18,20-Trihydroxy-5 α -pregnan (V) vor.

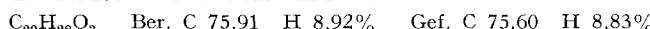
Katalytische Hydrierung von 3 β ,18-Dihydroxy- Δ^{20} -pregnen (XI). – 50 mg Substanz wurden mit 50 mg Platindioxyd-Katalysator in 20 ml Eisessig während 15 Std. hydriert, wobei 4,4 ml Wasserstoff aufgenommen wurden. Die vom Katalysator befreite Lösung wurde eingedampft, wobei 51 mg Kristalle anfielen, die nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methylchlorid-Heptan konstant bei 188–189° schmolzen. $[\alpha]_D = +20^\circ$ ($c = 0,90$).

Nach Smp., Misch-Smp. und spez. Drehung ist dieses Präparat mit der oben beschriebenen Probe von XIII identisch.

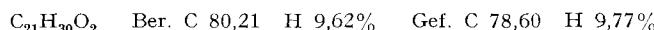
Halbacetal XIV. Eine Lösung von 116 mg des ölichen, in reiner Form nicht gefassten 3 β ,18-Diacetoxy- Δ^{20} -5 α -pregnens (X) in 10 ml Pyridin und 10 ml abs. Äther wurden mit 120 mg Osmium(VIII)-oxyd 4 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Anschliessend dampfte man das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum ab, löste den Rückstand (244 mg) in 8 ml Benzol und 15 ml Äthanol, versetzte die Lösung mit 800 mg Mannit in 20 ml 2N Natriumhydroxyd-Lösung und kochte das Gemisch 4 Std. unter Rückfluss. Die übliche Aufarbeitung mit Äther ergab 106 mg, welche ohne weitere Reinigung in 6 ml Pyridin und 25 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 900 mg Perjodsäure in 5 ml Wasser versetzt wurden. Nach 30 Min. bei Zimmertemperatur extrahierte man das Oxydationsgemisch mit Äther, wusch die organische Phase zweimal mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und arbeitete sie in üblicher Weise auf. Ein Teil des so erhaltenen Rohproduktes wurde an Aluminiumoxyd der Akt. II chromatographiert. Die Benzoleluate kristallisierten beim Bespritzen mit Methanol. Nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Hexan schmolzen die Kristalle konstant bei 191–193°. Zur Analyse wurde eine Probe 2 Tage im Hochvakuum bei 80° getrocknet; $[\alpha]_D = +34^\circ$ ($c = 1,00$); IR.-Spektrum: kräftige Bande bei 3500 cm⁻¹ in Nujol (keine Carbonylbande!).



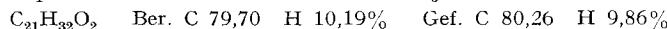
nor-Ketolacton XV. 54 mg des rohen Halbacetals XIV wurden in 5 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 85 mg Natriumdichromat in 5 ml Eisessig 2 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung ergab 50 mg eines Rohproduktes, welches an neutralem Aluminiumoxyd der Akt. II chromatographiert wurde. Mit Petroläther-Benzol-Gemisch wurden insgesamt 23 mg Kristalle eluiert. Nach zweimaligem Umkristallisieren Smp. 240–242°. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 180° sublimiert; $[\alpha]_D = +35^\circ$ ($c = 0,90$); IR.-Spektrum: Banden bei 1765 und 1710 cm⁻¹ in KBr.



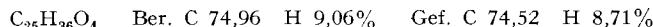
3,18-Dioxo- Δ^{20} -5 α -pregnen (XVI). 100 mg 3 β ,18-Dihydroxy- Δ^{20} -5 α -pregnen (XI), gelöst in 3 ml Pyridin wurden zu 200 mg Chrom(VI)-oxyd in 2 ml Pyridin gegeben und das Gemisch während 2 $\frac{1}{2}$ Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Zugabe von wenig Methanol und üblicher Aufarbeitung mit Äther erhielt man 82 mg neutrales Öl, welches mit *Tollens*-Reagens eine positive Farbreaktion gab und zur Reinigung an Aluminiumoxyd der Akt. II chromatographiert wurde. Die nicht kristallisierenden Petroläther-Benzol-(1:1)-Eluate wurden zur Analyse im Hochvakuum bei 140° Blocktemperatur destilliert; $[\alpha]_D = +32^\circ$ ($c = 0,90$); IR.-Spektrum: Banden bei 2720 und 1710 cm⁻¹ in Chloroform.



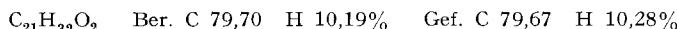
*(20 R)-3-Keto-18,20-oxido-5 α -pregnan (XVII)*¹². Eine Lösung von 250 mg (20R)-3 β -Hydroxy-18,20-oxido-5 α -pregnan (III)³ in 30 ml Eisessig wurde mit 7,9 ml einer 1-proz. Lösung von Chrom(VI)-oxyd in 90-proz. Essigsäure versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Zugabe von wenig Methanol wurde auf Wasser gegossen und mit Äther aufgearbeitet. Die 223 mg Rohprodukt wurden in Benzollösung durch eine kleine Säule aus Aluminiumoxyd der Akt. II filtriert und anschliessend aus verd. Methanol umkristallisiert. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 110° sublimiert; Smp. 150–152°; $[\alpha]_D = +25^\circ$ ($c = 1,00$); IR.-Spektrum: Bande bei 1705 cm⁻¹ in CHCl₃.



*3,18-Diacetoxo- $\Delta^{2;20}$ -5 α -pregnadien (XVIII)*¹²⁾. Eine Lösung von 300 mg (20R)-3-Keto-18,20-oxido-5 α -pregnan (XVII) in 20 ml Acetanhydrid wurde mit 163 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt und das Gemisch 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Darauf wurde es auf Eis gegossen und in üblicher Weise mit Äther aufgearbeitet. Das Rohprodukt (400 mg) zeigte mit Tetranitromethan eine positive Faroreaktion und wurde an neutralem Aluminiumoxyd der Akt. II chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch eluierten Fraktionen (240 mg) kristallisierten beim Bespritzen mit Methanol und zeigten nach dem Umlösen aus Hexan den konstanten Smp. 153–154°. Zur Analyse gelangte ein 2 Tage im Hochvakuum bei 90° getrocknetes Präparat; $[\alpha]_D = +54^\circ$ ($c = 0,80$); IR.-Spektrum: Banden bei 1755, 1725, 1695, 1640 und 915 cm⁻¹ in Nujol.



18-Hydroxy-3-keto- Δ^{20} -5 α -pregnen (XIX). 200 mg 3,18-Diacetoxo- $\Delta^{2;20}$ -5 α -pregnadien (XVIII) hydrolysierte man durch 1-stündiges Erhitzen mit 20 ml 5-proz. methanolischer Kaliumhydroxydlösung unter Rückfluss. Nach der üblichen Aufarbeitung resultierten 196 mg Rohprodukt, welche an neutralem Aluminiumoxyd der Akt. III chromatographiert wurden. Mit Benzol und Benzol-Äther-(9:1)-Gemisch liessen sich 183 mg Kristalle eluieren, deren Smp. nach dreimaligem Umlösen aus verd. Methanol konstant bei 197–198° lag. Zur Analyse wurde eine Probe 3 Tage im Hochvakuum bei 100° getrocknet; $[\alpha]_D = +51^\circ$ ($c = 0,60$); IR.-Spektrum: Banden bei 3440, 3360, 1700, 1655 (s) und 870 cm⁻¹ in Nujol.



20 \rightarrow 18-Lacton XX der 3 β -Acetoxo-18-hydroxy-5 α -ätiensäure Eine Lösung von 41 mg des nor-Ketolactons XV in 10 ml abs. Dixan wurde mit 100 mg Natriumborhydrid versetzt und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Gemisch wurde auf verdünnte Schwefelsäure gegossen und in üblicher Weise mit Äther aufgearbeitet. Acetylierung des nicht kristallisierenden Reduktionsproduktes mit Acetanhydrid-Pyridin (1:1) bei 60° lieferte 37 mg eines Öls, welches an Aluminiumoxyd der Aktivität II chromatographiert wurde. Die Benzoleluate kristallisierten aus verdünntem Methanol und zeigten den Smp. 159–160°. Bei der Mischprobe mit dem früher³⁾ aus der Oxydation des Äthers II mittels Chrom(VI)-oxyd in Eisessig erhaltenen O-Acetylacton vom Smp. 159–160° wurde keine Depression beobachtet.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung, Leitung W. MANSER, ausgeführt. Die IR.-Absorptionsspektren wurden von Fr. V. KLOPFSTEIN und Herrn R. DOHNER mit einem PERKIN-ELMER-Spektralphotometer, Mod. 21, aufgenommen.

SUMMARY

The preparation of different C-18 oxygenated pregnane derivatives from (20R)-3 β -acetoxy-18,20-oxido-pregnane (II) is described.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

¹²⁾ Teilweise bearbeitet von Herrn J. F. GUYE, Diplomarbeit ETH., Sommersemester 1959.
