

b) *Acide thiophénecarboxylique-2*:  $K_a = 4,67 \cdot 10^{-4} - (2,05 \cdot 10^{-3} [L^-])$ ,  $pK_a = 3,32$  ( $\mu = 0,100$ ,  $NaClO_4$ ),  $p^t K_a = 3,54$  (3,53 selon LUMNE [7]).

Nous remercions le Dr J. E. POWELL de son aide concernant le programme, ainsi que le Centre de Calcul électronique de l'EPFL.

Ce travail fait partie d'un projet subventionné par le FONDS NATIONAL SUISSE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE que nous remercions sincèrement de son aide précieuse.

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. E. POWELL, R. S. KOLAT & G. S. PAUL, *Inorg. Chemistry* **3**, 518 (1964).
- [2] S. FRONAEUS, «Komplexsystem hos kopper», Gleerupska Universitets-Bokhandeln, Lund 1948.
- [3] J. E. POWELL & D. L. G. ROWLANDS, *Inorg. Chemistry* **5**, 819 (1966).
- [4] J. E. POWELL, J. L. FARRELL, W. F. S. NEILLIE & R. RUSSELL, *J. inorg. nucl. Chemistry* **30**, 2223 (1968).
- [5] J. BJERRUM, «Metal ammine formation in aqueous solution», p. 36, P. Haase and Son, Copenhagen 1941.
- [6] C. W. DAVIES, *J. chem. Soc.* **1938**, 2093.
- [7] P. LUMNE, *Suomen Kemistilehti* **33B**, 87 (1960).

### 217. Untersuchungen über Steroide XLII<sup>1)</sup>

#### Umwandlung des 17 $\alpha$ -Pseudostrophanthidins in 19-Hydroxy-8,19-epoxy-14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -cortexon und 8-Hydroxy-19-nor-14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -cortexon<sup>2)</sup>

von Wolfgang Merkel<sup>3)</sup> und Maximilian Ehrenstein†

Division of Steroid Research

The JOHN HERR MUSSER Department of Research Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA

(2. VII. 69)

**Summary.** The synthesis of a structural isomer of aldosterone, viz. 19-hydroxy-8,19-epoxy-(11-)de(s)oxycorticosterone (= 19-hydroxy-8,19-epoxy-cortexone), and a number of related compounds was reported earlier from this laboratory [1]. It appeared desirable to prepare the corresponding compounds of the 17 $\alpha$ -series also, such as 19-hydroxy-8,19-epoxy-14 $\beta$ ,17( $\beta$ H)-deoxycorticosterone (**28**). 17 $\alpha$ -Pseudostrophanthidin (**2**), which has not yet been described in the literature, was considered as starting material for the synthesis of **28**. **2** has now been prepared by heating a solution of pseudostrophanthidin (**1**) in dimethylformamide in the presence of sodium *p*-toluenesulfonate and anhydrous sodium acetate. **2** was characterized as the 3,19-diacetate (**7**), the 19-methylal (**8**) and the 3-monoacetate (**9**). **9** was also obtained by acetylating the methylal **8** and demethylating the resulting reaction product **10**. To support the structures assigned to **9** and, by implication, to **2**, a series of further reactions were carried out.

<sup>1)</sup> Meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Dr. h.c. CLEMENS SCHÖPF zum siebzigsten Geburtstag gewidmet in dankbarem Gedenken an die im Darmstädter Institut verbrachte Zeit (WOLFGANG MERKEL).

<sup>2)</sup> Die vorliegende Untersuchung wurde gänzlich unterstützt durch Zuwendungen (U.S. Public Health Service Research Grants CA 00757-11, CA 00757-12, CA 00757-13) seitens des NATIONAL CANCER INSTITUTE OF THE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.

<sup>3)</sup> Anfragen betr. diese Abhandlung und Separata sind zu richten an Dr. WOLFGANG MERKEL, Blücherstrasse 7, D-6228 Eltville/Rhein, Deutschland.

For the preparation of **28**, actually **8** served as starting material. Ozonolysis of **8** gave in high yield 3 $\beta$ ,5,21-trihydroxy-19-methoxy-8,19-epoxy-5 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -pregnane-20-one (**19**). **19** was characterized as the 3,21-diacetate (**20**) and the 21-monoacetate (**22**). **22** was subjected to oxidation with chromic acid in pyridine and, after treatment of the crude product **23** with methanolic hydrochloric acid, 19-methoxy-8,19-epoxy-14 $\beta$ ,17( $\beta$ H)-deoxycorticosterone (**24**) was isolated and characterized as the 21-acetate (**26**).

By heating **24** in 70% acetic acid, it was demethylated to 19-hydroxy-8,19-epoxy-14 $\beta$ ,17-( $\beta$ H)-deoxycorticosterone (**28**). **28** could also be obtained from the crude product **23** (prepared by oxidation of **22**), which was first heated with acetic acid, yielding 19-hydroxy-21-O-acetyl-8,19-epoxy-14 $\beta$ ,17( $\beta$ H)-deoxycorticosterone (**25**), followed by alkaline hydrolysis to **28**. The latter, being a structural isomer of aldosterone, was tested for sodium retention and potassium excretion, and in some additional bio-assays: **28** did significantly ( $P < 0.05$ ) reduce sodium excretion (i. e. caused sodium retention) in the rat at a total dose of 100  $\mu$ g. Treatment with alkali converted **28** into 8-hydroxy-19-nor-14 $\beta$ ,17( $\beta$ H)-deoxycorticosterone (**29**).

**1. Einleitung.** – In früheren Arbeiten aus unserem Laboratorium wurden die Synthesen von Progesteron- und Cortexon-Analogen, ausgehend vom Pseudostrophanthidin (**1**), beschrieben [1] [2]. Dabei war bei einer Synthesestufe Epimerisierung an C-17 beobachtet worden und zufällig das 8-Hydroxy-19-nor-10 $\xi$ ,14 $\xi$ ,17 $\alpha$ -progesteron erhalten worden [2]. Es erschien daher interessant, nunmehr gezielt Analoge von Steroidhormonen mit unnatürlicher (17 $\alpha$ ) Konfiguration darzustellen. Als brauchbares Ausgangsmaterial für solche Synthesen hatten wir bereits das bisher nicht beschriebene 17 $\alpha$ -Pseudostrophanthidin (**2**) vorgeschlagen; ein Versuch, es durch Umwandlung von 17 $\alpha$ -Strophanthidin (**3**) zu gewinnen, führte jedoch nicht

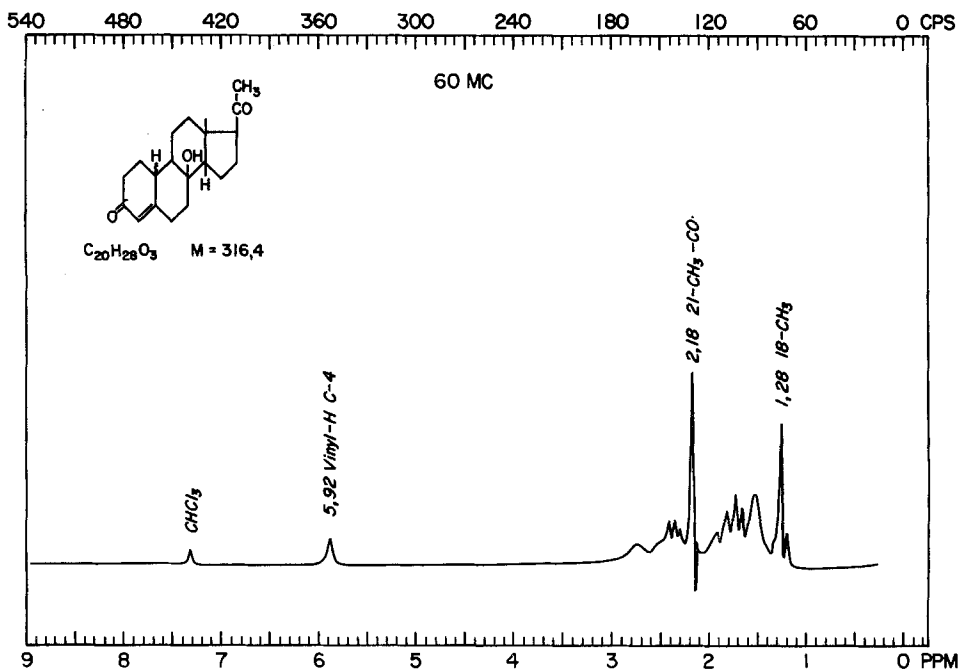


Fig. 1. Protonenresonanzspektrum von 8-Hydroxy-19-nor-10 $\xi$ ,14 $\beta$ -progesteron, Smp. 178–180° (Präparat KUBOTA *et al.* [2]), in  $CDCl_3$  ( $\delta$ (ppm) gegenüber Tetramethylsilan (TMS) = 0) bei 60 Mc.

zum Ziel [3]. Dagegen kann **2** nunmehr durch Isomerisierung des Pseudostrophanthidins dargestellt werden. Für das letztere, das beim Behandeln von Strophanthidin (**4**) mit konz. Salzsäure entsteht [4], ist die Konfiguration an C-14 bisher ungeklärt<sup>4)</sup>. Diese konnte jedoch jetzt indirekt durch Verifizierung der Konfiguration eines daraus durch Abbau erhaltenen Progesteron-Analogen bestimmt werden. Dazu wurde das NMR.-Spektrum (s. Fig. 1) des aus Pseudostrophanthidin (**1**) synthetisierten 8-Hydroxy-19-nor-10 $\xi$ ,14 $\xi$ -progesterons [2] herangezogen. Die beobachtete Verschiebung des 18-Methyl-Signals steht in Übereinstimmung mit dem, unter Annahme der 14 $\beta$ -Konfiguration, berechneten Wert (s. Tab. 1). Das Progesteron-Analoge ist dem-

Tabelle 1. Berechnung der chemischen Verschiebung ( $\delta$  (ppm) für Tetramethylsilan = 0) der angulären Methylgruppe von 8-Hydroxy-19-nor-10 $\xi$ ,14 $\beta$ -progesteron und seinem 14 $\alpha$ -Isomeren nach ZÜRCHER [7] (vgl. auch BHACCA & WILLIAMS [8])

	für 14 $\beta$ C-18	für 14 $\alpha$ C-18
5 $\beta$ ,14 $\beta$ -Androstan	0,992	
5 $\beta$ ,14 $\alpha$ -Androstan		0,692
8 $\beta$ -OH	+ 0,260 <sup>6)</sup>	+ 0,260 <sup>6)</sup>
$\Delta^4$ -3-oxo	+ 0,075	+ 0,075
17 $\beta$ -COCH <sub>3</sub>	– 0,037 <sup>7)</sup>	– 0,083
19-Nor	– 0,02 <sup>8)</sup>	– 0,02 <sup>8)</sup>
ber. Wert	1,277	0,924
gef. (in Deuteriochloroform) (s. Fig. 1)	1,28	

nach 8-Hydroxy-19-nor-10 $\xi$ ,14 $\beta$ -progesteron. Damit sollte das als Ausgangsmaterial für seine Synthese verwandte Pseudostrophanthidin ebenfalls die 14 $\beta$ -Konfiguration besitzen<sup>5)</sup>, da man wohl eine nachträgliche Änderung der Konfiguration an C-14 unter den angewandten Reaktionsbedingungen ausschliessen darf. Entsprechend werden alle Verbindungen in der vorliegenden Arbeit, da sie sich von **1** ableiten, auch mit 14 $\beta$ -Konfiguration formuliert.

Die beschriebene [2], im Verlaufe des Abbaus des Pseudostrophanthidins (**1**) beobachtete Epimerisierung der 17 $\beta$ - zur 17 $\alpha$ -Methylketon-Gruppe sowie die beobachtete Differenz der molaren Drehung ( $[\Delta M_D = +225^\circ]$ ) bei den beiden (C-17)-epimeren Progesteron-Analogen ist nunmehr in Übereinstimmung mit früheren Beobachtungen. Im allgemeinen sind nämlich 17 $\alpha$ -Isomere von 20-Oxopregnanen nur dann als Hauptprodukt bei der Epimerisierung der 17 $\beta$ -Verbindung unter dem Einfluss von Säure oder Base isoliert worden, wenn 14 $\beta$ -Konfiguration vorgelegen hatte [12] [13] [14]. Dagegen wäre bei 14 $\alpha$ -Konfiguration, wie sie für die aus Pseudostrophanthidin synthetisierten 20-Oxopregnane vorgeschlagen worden war [2], die 17 $\beta$ -Konfiguration thermodynamisch stabiler [15] und somit die beobachtete [2] Isomerisierung vorwiegend zur 17 $\alpha$ -Verbindung nicht

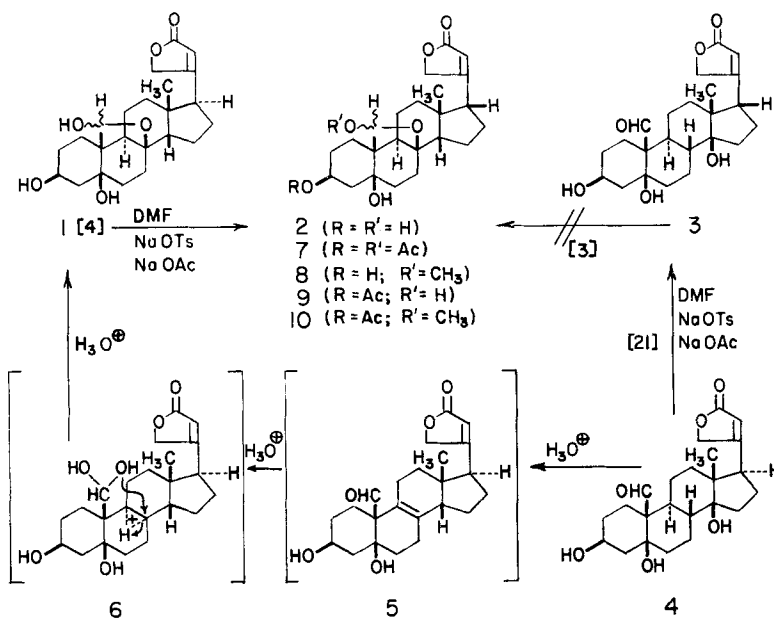
<sup>4)</sup> Demzufolge ist auch die Konfiguration an C-14 in anderen beschriebenen [1] [2] [4] [5] [6] Verbindungen mit einer 19,8-Epoxy-Gruppierung ungesichert, da deren Konstitution und Konfiguration durch vielfache Beziehungen mit der des Pseudostrophanthidins (**1**) verknüpft wurde.

<sup>5)</sup> Damit sollten analoge Verbindungen [1] [2] [4] [5] [6] mit einer 19,8-Epoxy-Gruppierung ebenfalls die 14 $\beta$ -Konfiguration besitzen (vgl. 4).

<sup>6)</sup> ZÜRCHER [7] gibt den Wert + 0,183 an; es wurde jedoch der Wert + 0,260 gewählt (nach TORI *et al.* [9]), da er speziell für  $\Delta^4$ -3-Ketone gefunden wurde.

<sup>7)</sup> Nach TORI *et al.* [10], Tab. III.

<sup>8)</sup> Nach COHEN *et al.* [11].



in einfacher Weise zu interpretieren. Die beobachtete Differenz bei der optischen Drehung der beiden (C-17)-epimeren Progesteron-Analogen von  $\Delta M_D = +225^\circ$  [2] stimmt gut mit dem allgemein akzeptierten Wert  $\Delta M_D = +300^\circ$  für (C-17)-isomere 20-Oxo-14 $\beta$ -pregnane überein [13] [16].

Für die bei der Bildung von Pseudostrophanthidin (1) durch Behandeln von Strophanthidin (4) mit konz. Salzsäure [4] sowie die bei analoger Umwandlung von Strophanthidinsäure zum 19,8-Lacton 14 [5] durchlaufenen Reaktionsschritte liegen bisher keine Anhaltspunkte vor. Vor allem konnten keine Zwischenstufen isoliert werden, die etwas über den Reaktionsverlauf aussagen würden. Allerdings nimmt FIESER<sup>9)</sup> für die Bildung von 14 an, dass sich durch Ablösung der 14 $\beta$ -Hydroxyl-Gruppe in Strophanthidinsäure das 14-Carbonium-Ion bildet und nach Isomerisierung zum 8-Carbonium-Ion der neue 19,8-Lactonring geschlossen wird. Dabei wird jedoch keine Aussage über die Konfiguration an C-14 in 14 gemacht. Andererseits ist durch REICHSTEIN [18] bekannt, dass von den Anhydroverbindungen des Digitoxigenins, die sich gleichfalls durch Einwirkung von konz. Salzsäure bilden, das  $\Delta^8$ -Isomere als thermodynamisch stabilste Form entsteht; dessen Konstitution, insbesondere die 14 $\beta$ -Konfiguration, wurde mit Hilfe von NMR.-Spektren bewiesen [18]. Da im Strophanthidin die gleichen sterischen Verhältnisse wie im Digitoxigenin vorliegen, sollte man annehmen, dass die Behandlung von 4 bzw. von Strophanthidinsäure mit konz. Salzsäure [4] [5] zunächst auch zu einem  $\Delta^8$ -Derivat mit 14 $\beta$ -Konfiguration führt (z. B. 5 aus 4). Bisher konnte aber 5 nicht isoliert werden; es ist anzunehmen, dass die (C-19)-Sauerstofffunktion unmittelbar mit der  $\Delta^8$ -Doppelbindung reagiert und das Endprodukt 1 liefert. Die beschriebenen Cyclisierungen [4] [5] könnten somit als elektrophiler Angriff an der  $\Delta^8$ -Doppelbindung und anschliessender intramolekularer nucleophiler Ringschluss durch eine (C-19)-Sauerstofffunktion zum Endprodukt interpretiert wer-

<sup>9)</sup> [17], S. 819.

den (z. B. **1** aus **5** über **6**). Ein solcher Mechanismus wurde schon bei der Bildung einer 19,6-Epoxy-Verbindung aus einem 19-Hydroxy- $\Delta^5$ -Steroid, unter dem Einfluss katalytischer Mengen Säure, vorgeschlagen [19].

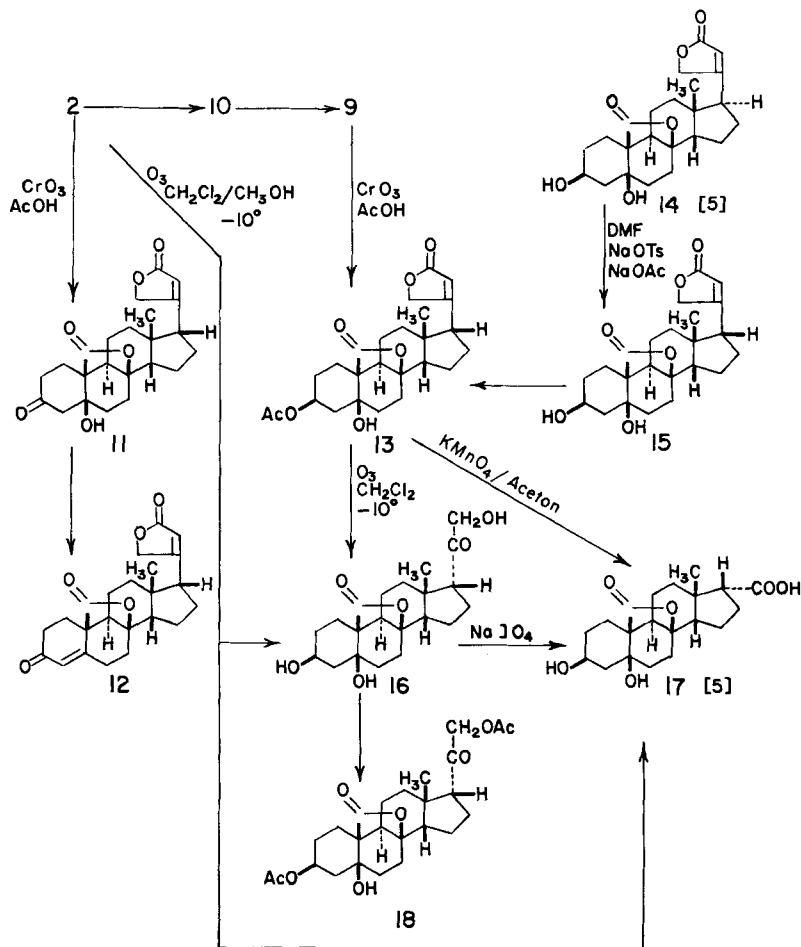
**2. Beschreibung der synthetisierten Verbindungen.** – Zur Synthese der im Titel angegebenen Verbindungen **28** und **29**, deren  $17\beta$ -Isomere bereits bekannt sind [1], wurde zunächst das Pseudostrophanthidin (**1**) unter den bei der Epimerisierung verschiedener Cardenolide bewährten Reaktionsbedingungen [20] [21] in das  $17\alpha$ -Pseudostrophanthidin (**2**) umgewandelt. Obwohl die Epimerisierung nur zu einem Gleichgewicht führt, kann das  $17\alpha$ -Pseudostrophanthidin trotzdem wegen seiner relativen Schwerlöslichkeit in einigen Lösungsmitteln leicht von nicht umgesetztem Ausgangsmaterial abgetrennt werden. Die Epimerisierung kann nur unter der Voraussetzung interpretiert werden, dass im Ausgangsmaterial  $14\beta$ -Konfiguration vorliegt, denn bei einem  $14\alpha$ -konfigurierten Cardenolid wird umgekehrt aus  $17\alpha$ - die  $17\beta$ -Verbindung durch basenkatalysierte Epimerisierung erhalten [22]. Bei den Cardenoliden scheint somit – ganz in Analogie zu den 20-Oxopregnanen [12] – die thermodynamische Stabilität der (C-17)-Epimeren vornehmlich von der Verknüpfung der Ringe C und D abhängig zu sein. Das  $17\alpha$ -Pseudostrophanthidin wurde durch die 3,19-Di-O-Acetyl- (**7**), die 19-O-Methyl- (**8**) und die 3-O-Acetyl- (**9**)-Verbindung charakterisiert. Unter den angewandten Reaktionsbedingungen (22-stdg. Aufbewahren einer Mischung aus **2**, Pyridin und Essigsäureanhydrid bei  $25^\circ$ ) ergibt die Acetylierung von **2** ein Gemisch aus **7** und **9**, das durch Säulenchromatographie getrennt werden kann; **7** kann aber auch unter variierten Bedingungen (168-stdg. Aufbewahren der Acetylierungsmischung bei  $5^\circ$ ) als einziges Reaktionsprodukt erhalten werden. Ebenfalls auf einfacherem Wege ist die 3-O-Acetylverbindung **9** erhältlich, und zugleich geht dann aus dieser Synthesefolge hervor, dass das bei obiger Säulenchromatographie erhaltene polarere Produkt eine 3-O-Acetyl- und nicht etwa 19-O-Acetyl-Verbindung ist. Acetylierung von **8** und anschliessende Demethylierung des erhaltenen 3-O-Acetyl-19-O-methyl- $17\alpha$ -pseudostrophanthidins (**10**) ergibt **9**, das identisch ist mit der polareren Fraktion des bei der Acetylierung von **2** erhaltenen Gemisches. Von der 19-O-Methylverbindung **8** wurden durch variierte Versuchsbedingungen (s. exp. Teil) zwei, im Smp. um etwa  $40^\circ$  voneinander abweichende, Präparate erhalten (Form I: Smp.  $209$ – $211^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{24} = +8,3^\circ$ . Form II: Smp.  $241$ – $243^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{25} = +12,4^\circ$ ). Form I und II unterscheiden sich jedoch weder im Dünnschichtchromatogramm (Dchr.) noch im NMR.-Spektrum und ergaben auch keine Depression im Misch-Smp. Überdies erhält man aus beiden Präparaten von **8** durch Acetylierung zwei völlig identische Produkte, die 3-O-Acetyl-Verbindung **10**.

Von allen in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen mit einer 19-Hydroxyl-, 19-O-Methyl- oder 19-O-Acetyl-Gruppe sind theoretisch jeweils zwei (C-19)-Stereoisomere möglich. Es ist bisher ungeklärt, ob bei unseren Versuchen jeweils eine stereochemisch reine Verbindung oder ein Gemisch isoliert wurde. Da jedoch wiederholt mehr oder weniger grosse Unterschiede im Smp. von sonst identischen Präparaten beobachtet wurden, ist es möglich, dass es sich dabei jeweils um ein Isomerengemisch mit unterschiedlicher Zusammensetzung handelte.

Zur Stützung der Struktur von  $17\alpha$ -Pseudostrophanthidin (**2**) und seiner 3-O-Acetylverbindung **9** wurden weitere Reaktionen durchgeführt. Zunächst ergab die Oxydation von **2** mit  $\text{CrO}_3$  in Eisessig das 3-Oxo- $17\alpha$ -strophanthidinsäure-19,8-lacton (**11**). Daraus wurde durch Wasserabspaltung das  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Keton, 3-Oxo-

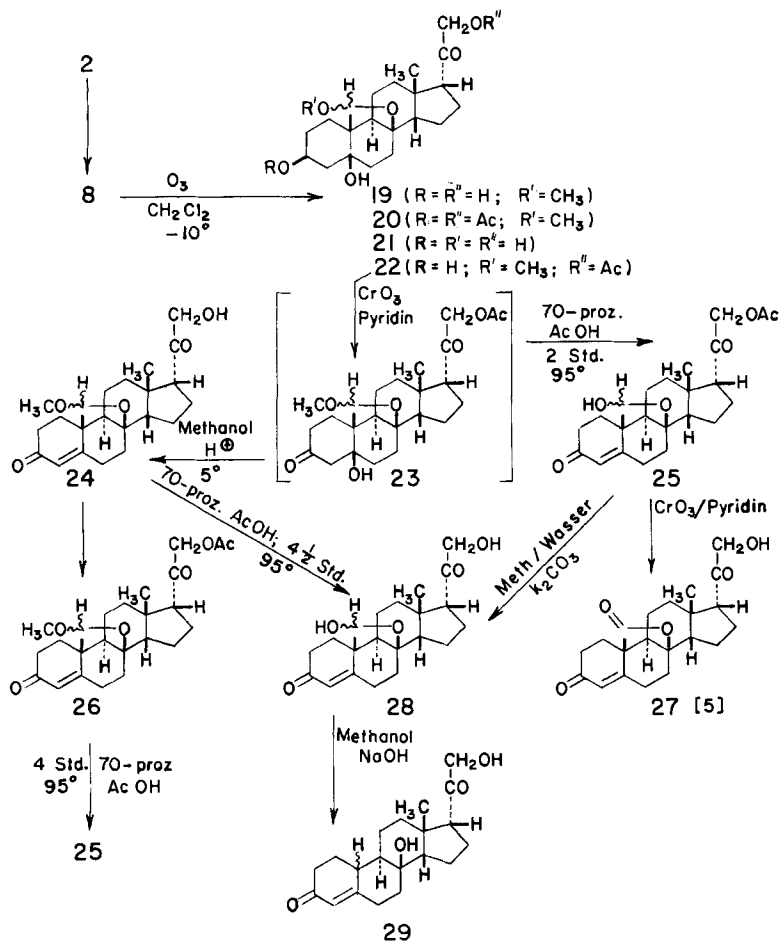
4-anhydro-17 $\alpha$ -strophanthidinsäure-19,8-lacton (**12**) erhalten. Ein zusätzlicher Strukturbeweis für 3-O-Acetyl-17 $\alpha$ -pseudostrophanthidin (**9**), und somit indirekt auch für **2**, ist die Oxydation von **9** zum 3-O-Acetyl-17 $\alpha$ -strophanthidinsäure-19,8-lacton (**13**); diese Verbindung konnte nämlich auch auf anderem Wege erhalten werden: Epimerisierung, analog der Umwandlung von **1** in **2**, des leicht zugänglichen [5] Strophanthidinsäure-19,8-lactons (**14**) zum 17 $\alpha$ -Strophanthidinsäure-19,8-lacton (**15**) und anschließende Acetylierung lieferte ebenfalls **13**.

Das in seiner Struktur nunmehr gesicherte 17 $\alpha$ -Pseudostrophanthidin (**2**) sollte nach Abbau des Butenolidringes durch Ozonolyse, sowie anschließende selektive Oxydation und Wasserabspaltung, in einfacher Weise zu dem im Titel angegebenen Aldosteron-Analogen **28** führen. Diese Reaktionsschritte lassen sich in der 17 $\beta$ -Reihe mit analogen Verbindungen ohne Schwierigkeiten durchführen [1]. Insbesondere verlief dort die Ozonolyse (bei  $-70^\circ$  in Essigester) des Pseudostrophanthidins (**1**) in der gewünschten Richtung zu dem Zwischenprodukt mit (C-17)-Ketol-Gruppierung; überdies wurde an der 19,8-Hemiacetal-Gruppierung in **1** keine Veränderung unter



den Bedingungen der Ozonolyse beobachtet. Dagegen führte das Einwirken von Ozon auf 17 $\alpha$ -Pseudostrophanthidin (**2**) zu anderen, unerwünschten Resultaten. Wenn man in üblicher Weise einen 2–3% Ozon enthaltenden Sauerstoffstrom für etwa 40 Min. durch eine auf  $-70^\circ$  gekühlte Lösung von **2** in Chloroform-Methanol (in reinem Chloroform ist **2** nicht genügend löslich) strömen lässt, so wird überraschenderweise die 19-O-Methylverbindung **8** in guter Ausbeute erhalten; der Abbau des Butenolidringes kann demnach nur in unbedeutendem Masse stattgefunden haben. Durch Änderung der Reaktionsbedingungen, Ozonolyse von **2** bei höherer Temperatur ( $-10^\circ$  anstatt  $-70^\circ$ ) und nunmehr in Methylenchlorid-Methanol, wird nach üblicher Aufarbeitung (Behandeln des Ozonolyseproduktes mit Zink/Eisessig und nachfolgende Hydrolyse in alkalischem Medium) ein Harz erhalten. Dabei war der Abbau des Butenolidringes zwar vollständig verlaufen (der Test mit KEDDE-Reagens verlief negativ), jedoch zeigte das Dchr. dass eine Vielzahl von Abbauprodukten entstanden war. Durch Säulenchromatographie konnten aus dem Harz zwei kristalline Verbindungen in geringer Ausbeute abgetrennt werden. Dabei handelt es sich um 3 $\beta$ ,5,21-Trihydroxy-19,20-dioxo-8,19-epoxy-5 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -pregnan (**16**) und 3 $\beta$ ,5-Dihydroxy-19-oxo-8,19-epoxy-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -androstan-17 $\alpha$ -carbonsäure (**17**). **17** konnte durch Vergleich mit einem authentischen Präparat [5] identifiziert werden und wurde überdies auch durch Oxydation (mit  $\text{KMnO}_4$  in Aceton) aus der erwähnten Verbindung **13** erhalten. Andererseits war das Pregnanderivat **16** auf unabhängigem Wege aus dem 3-O-Acetyl-17 $\alpha$ -strophanthidinsäure-19,8-lacton (**13**) erhalten worden. Ozonolyse von **13** ergab, nach hydrogenolytischer Spaltung des Ozonids und Alkohololyse des Glykolsäureesters in über 60-proz. Ausbeute 3 $\beta$ ,5,21-Trihydroxy-19,20-dioxo-8,19-epoxy-5 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -pregnan (**16**). **16** wurde als 3,21-Diacetylverbindung **18** charakterisiert und ergab andererseits durch Oxydation mit  $\text{NaJO}_4$  die erwähnte Androstan-carbonsäure **17**.

Die bisherigen Ozonolyseversuche des 17 $\alpha$ -Pseudostrophanthidins (**2**) ergaben demnach, dass der Abbau des Butenolidringes teilweise bis zur Stufe der Androstan-carbonsäure erfolgt war; vor allem, dass die 19,8-Hemiacetal-Gruppierung dabei gleichzeitig zur 19,8-Lacton-Gruppierung oxydiert wird. Beide Reaktionen sind für die geplante Synthese von **28** und **29** unerwünscht. Um dieses zu vermeiden, wurde der Abbau des Butenolidringes auf der Stufe des 19-O-Methyl-17 $\alpha$ -pseudostrophanthidins (**8**) durchgeführt; ausserdem wurde bei der Ozonolyse darauf geachtet, dass nur so viel des  $\text{O}_2/\text{O}_3$ -Gemisches angeboten wird, wie für die Bildung des Ozonides tatsächlich erforderlich ist (s. exper. Teil). Demnach lieferte **8** durch Ozonolyse (in Methylenchlorid bei  $-10^\circ$ ) und nachfolgende hydrogenolytische Spaltung des Ozonides sowie Alkohololyse des Glykolsäureesters in 70-proz. Ausbeute 19-Methoxy-3 $\beta$ ,5,21-trihydroxy-20-oxo-8,19-epoxy-5 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -pregnan (**19**). Seine Struktur ist durch die analytischen und physikalischen Daten gesichert; ausserdem konnte durch Acetylierung von **19** mit einem Überschuss an Essigsäureanhydrid das Diacetat **20**, sowie durch Kochen unter Rückfluss und  $\text{N}_2$  einer Lösung von **19** in 70-proz. Essigsäure das 3 $\beta$ ,5,19,21-Tetrahydroxy-20-oxo-8,19-epoxy-5 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -pregnan (**21**) erhalten werden. Andererseits wurde durch selektive Acetylierung (1,25-fache molare Menge Essigsäureanhydrid) aus **19** die 21-O-Acetylverbindung **22** erhalten; eine bevorzugte Acetylierung der 21-Hydroxygruppe war schon früher bei einer 3 $\beta$ ,21-Dihydroxyverbindung beobachtet worden [23]. Nach dieser Schätzung der 21-Hydroxy-



gruppe durch Acetylierung kann zur Einführung der 3-Ketofunktion nunmehr mit  $\text{CrO}_3$  in Pyridinlösung oxydiert werden. Somit wurde aus **22** die 3-Ketoverbindung **23**, allerdings nur in amorpher Form, erhalten. Dass beim Aufarbeiten der Lösung nach der  $\text{CrO}_3$ -Oxydation tatsächlich **23** erhalten wurde, und nicht etwa schon die Abspaltung von  $5\beta\text{-OH}$  zum ungesättigten Keton erfolgt war, geht u.a. aus dem Dchr. von **23** hervor. Verwendet man für die Dchr. Kieselgel, dem ein Fluoreszenzindikator beigemischt ist (CAMAG-Kieselgel DF-5), so zeigen die unten beschriebenen  $\Delta^4$ -3-Oxo-Verbindungen eine starke Eigenfluoreszenz unter UV.-Licht [24]; für die 3-Oxo-Verbindung **23** fällt dieser Test aber negativ aus. Die Konstitution von **23** ergibt sich weiterhin daraus, dass einerseits Alkoholyse und Wasserabspaltung 19-Methoxy-8,19-epoxy-14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -cortexon (**24**) liefert und andererseits Entmethylierung und Wasserabspaltung das 21-O-Acetyl-19-hydroxy-8,19-epoxy-14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -cortexon (**25**) ergibt. Die beim Kochen einer Lösung von **23** in 70-proz. Essigsäure neben Entmethylierung gleichzeitig auftretende Wasserabspaltung wurde unter analogen Reaktionsbedingungen in der 17 $\beta$ -Reihe nicht beobachtet [1]; andere Autoren [25] beschreiben jedoch



die Wasserabspaltung bei einer 5 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-Verbindung durch ihr Erwärmen in essigsaurer Lösung auf 60°. Durch Acetylierung von **24** und Entmethylierung des so erhaltenen 21-O-Acetyl-19-methoxy-8,19-epoxy-14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -cortexons (**26**) wird **25** ebenfalls erhalten. Die Konstitution von **25** folgt auch daraus, dass durch Oxydation der (19-OH)-Gruppe in **25** eine Verbindung erhalten wird, die bereits in früheren Arbeiten [5] auf anderem Wege synthetisiert wurde; das jetzt aus **25** durch Oxydation mit CrO<sub>3</sub>/Pyridin und anschliessende Alkoholyse erhaltene 19-Oxo-8,19-epoxy-14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -cortexon (**27**) ist völlig identisch mit dem authentischen Material [5]. Die Verseifung von **25** lieferte schliesslich das im Titel angegebene 19-Hydroxy-8,19-epoxy-14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -cortexon (**28**). Diese Verbindung hat eine dem Aldosteron ähnliche Struktur und wurde daher auf ihre hormonale Wirkung getestet; über die Ergebnisse der biologischen Tests wird weiter unten berichtet. Durch Entmethylierung von **24** ist das Hormon-Analoge **28** ebenfalls erhältlich. Die abschliessende Darstellung des 8-Hydroxy-19-nor-10 $\xi$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -cortexons (**29**) aus **28** wurde analog der in der 17 $\beta$ -Reihe beschriebenen Methode [1] zur Eliminierung des 19-Kohlenstoffatoms durchgeführt. Es wurde nicht untersucht, ob diese 19-Norverbindung **29** eine hormonale Wirkung hat.

**3. NMR.-Spektren.** – Zur Aufnahme der NMR.-Spektren von einigen ausgewählten Verbindungen (**2**, **7**, **8**, **9**, **15**) wurden die Substanzen – wegen ihrer Schwerlöslichkeit in Chloroform – in Deuteriodimethylsulfoxid (DMSO-d<sub>6</sub>) gelöst. Überdies

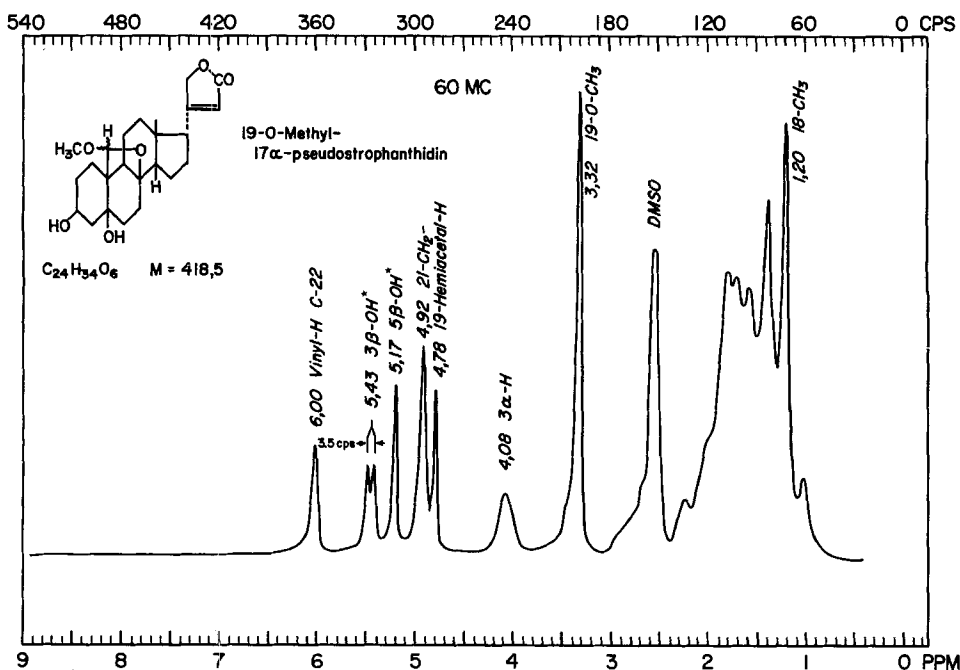


Fig. 2. Protonenresonanzspektrum von 19-O-Methyl-17 $\alpha$ -pseudostrophanthidin (**8**) in DMSO-d<sub>6</sub> ( $\delta$  (ppm) gegenüber TMS = 0) bei 60 Mc

Nach Zugabe von D<sub>2</sub>O verschwinden die mit einem Stern markierten Signale (HO-).

liessen sich dann die sekundären und tertiären Hydroxylgruppen unterscheiden (s. Tab. 2 und Fig. 2 und 3), da in diesem Lösungsmittel die Signale für Hydroxylprotonen in charakteristischer Weise aufgespalten werden [26]. Ausserdem erfahren 1,3-diaxiale Hydroxyle in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  eine charakteristische Verschiebung nach tieferem Feld (4,77–5,54 ppm [27]). Die bei den Verbindungen **8** und **15** im Bereich zwischen 5,17 und 5,56 ppm auftretenden beiden Signale wurden daher der  $3\beta$ - und  $5\beta$ -Hydroxygruppe zugeordnet. Nach Zugabe von etwas Deuteriumoxid verschwanden die Signale für O–H erwartungsgemäss und überdies fiel dann das Dublett für 19-(C–H) (bei etwa 5,2 ppm für **2** und 5,30 ppm für **9**) zu einem Singlett zusammen. Bei **2** erscheinen die Signale für 19-(C–H),  $5\beta$ -OH und  $3\beta$ -OH gemeinsam als Multipllett zwischen 300 und 330 cps; nach Zugabe von  $\text{D}_2\text{O}$  ist dagegen nur noch ein Singlett bei 5,23 ppm für 19-(C–H) vorhanden. Das bei relativ niedrigem Feld, bei 6,15 ppm ( $J = 4,5$  cps) auftretende Dublett in **2** und **9** wurde dem 19-Hemiacetal-OH zugeordnet.

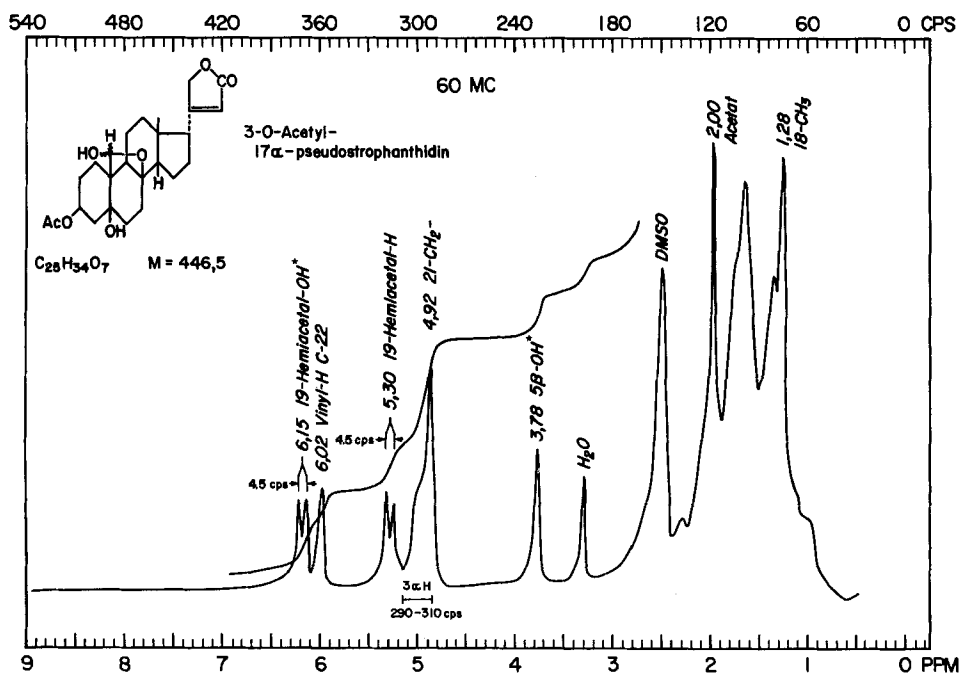


Fig. 3. Protonenresonanzspektrum von 3-O-Acetyl-17 $\alpha$ -pseudostrophanthidin (**9**) in  $\text{DMSO-d}_6$  ( $\delta$  (ppm) gegenüber TMS = 0) bei 60 Mc

Nach Zugabe von  $\text{D}_2\text{O}$  verschwinden die mit einem Stern markierten Signale (HO–); ausserdem fällt das Dublett bei 5,3 ppm zu einem Singlett zusammen.

CHAPMAN *et al.* [26] geben für das Hemiacetal- bzw. Hemiketal-Hydroxylproton den Bereich 5,0–6,5 ppm an. Die Lage der  $3\alpha$ -H Signale (4,08 bis 4,10 ppm) in **2**, **8** und **15** sowie der Verschiebungsbeitrag durch Acetylierung der ( $3\beta$ -OH)-Gruppe in **7** und **9** ( $\Delta\text{OAc} = 0,9$  ppm) stimmt sehr gut überein mit den von TAMM [27] in der Bufadienolidreihe angegebenen Werten.

Tabelle 2. NMR.-Signale einiger Cardenolide in  $\delta$  (ppm) für Tetramethylsilan = 0, aufgenommen in Deuteriodimethylsulfoxid (DMSO- $d_6$ ) $s$  = Singlett,  $d$  = Dublett,  $m$  = Multipllett; Kopplungskonstante  $J$  (cps); 60 Mc

Präp.- Nr.	18-CH <sub>3</sub>	Acetyl- grup- pen	19- (O-CH <sub>3</sub> )	3 $\alpha$ -H	21-CH <sub>2</sub> -	Vinyl-H C-22	19-Hemi- acetal-H	5 $\beta$ -OH	3 $\beta$ -OH	19-OH
2	1,28 (s)	—	—	4,08 (m)	4,92 (m)	6,00 (m)	←— 300–330 cps —→ 5,23 (s) <sup>10</sup>	—	—	6,15 (d) $J$ = 4,5 cps
7	1,14 (s)	1,97 (s) 2,08 (s)	—	290–310 cps	4,91 (m)	←— 6,03 (m) —→	—	3,40 (s)	—	—
8 s. Fig. 2	1,20 (s)	—	3,32 (s)	4,08 (m)	4,92 (m)	6,00 (m)	4,78 (s)	5,17 (s)	5,43 (d)	— $J$ = 3,5 cps
9 s. Fig. 3	1,28 (s)	2,00 (s)	—	290–310 cps	4,92 (m)	6,02 (m)	5,30 (d) <sup>11</sup> $J$ = 4,5 cps	3,78 (s)	—	6,15 (d) $J$ = 4,5 cps
15	1,11 (s)	—	—	4,10 (m)	4,93 (m)	6,08 (m)	—	5,37 (s)	5,56 (d)	— $J$ = 3,5 cps

Die Zahl der untersuchten Verbindungen in der Cardenolidreihe, von denen in (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO aufgenommene NMR.-Spektren vorliegen, ist bisher sehr beschränkt [27]. Insbesondere scheinen bisher keine 17 $\alpha$ -konfigurierten Cardenolide oder solche mit einer 19,8-Epoxy-Gruppierung in diesem Lösungsmittel untersucht worden zu sein. Eine Berechnung der Resonanzfrequenz der 18-Methylgruppe in den untersuchten Verbindungen **2**, **7**, **8**, **9** und **15** kann daher noch nicht vorgenommen werden und somit auf diesem Wege auch keine Aussage über ihre Konfiguration an C-14 gemacht werden. In der Einleitung war jedoch nachgewiesen worden, dass Pseudostrophanthidin (**1**) und alle sich davon ableitenden 8,19-Epoxy-Verbindungen, also auch **2**, **7**, **8**, **9** und **15**, die 14 $\beta$ -Konfiguration besitzen (vgl. 4)).

**4. Vergleich der Optischen Drehung von (C-17)-Epimeren einiger 21-Hydroxy- und 21-Acetoxy-20-oxo-pregnane.** – Die Annahmen, welche bisher über die stereochemische Konfiguration an C-14 der diskutierten Verbindungen gemacht wurden, werden durch eine Analyse der molaren optischen Drehung voll unterstützt (s. Tab.3). Für die in diesem Laboratorium synthetisierten Verbindungspaare 6–12 (Tab.3) beträgt die Änderung der molaren Drehung ( $\Delta M_D = M_{D,17\beta} - M_{D,17\alpha}$ ) zwischen +294° und +416° (mittlerer Wert +359°). Diese Werte sind nur bei *cis*-Verknüpfung der Ringe C und D, also 14 $\beta$ -Konfiguration, zu erwarten. Dieses wird durch einige schon früher aufgestellte Beziehungen erläutert. Danach liegt  $\Delta M_D$  bei *cis*-Verknüpfung der Ringe C und D zwischen +318° und +391° (Verbindungspaare 3–5); für *trans*-Verknüpfung wurde ein wesentlich grösserer Wert gefunden (Verbindungs-

<sup>10</sup>) Dieses Signal tritt erst nach Zugabe von D<sub>2</sub>O als Singlett auf.<sup>11</sup>) Nach Zugabe von D<sub>2</sub>O fällt das Dublett zum Singlett zusammen.

paare 1 und 2;  $\Delta M_D + 631^\circ$  bz.  $+771^\circ$ ). Für an C-21 unsubstituierte 20-Oxopregnane sind diese Beziehungen schon lange bekannt. Danach ist beim Konfigurationswechsel an C-17 bei *trans*-Verknüpfung der Ringe C und D  $\Delta M_D = \text{ca.} +500^\circ$  [33], bei Vorlie-

Tabelle 3. Vergleich der molaren Drehung ( $M_D$ ) von (C-17)-epimeren 21-Hydroxy- und 21-Acetoxy-20-oxo-pregnanen

(Falls nicht anders erwähnt, erfolgte die Messung in Chloroform.)

Verbindung (Präp.-Nr. <sup>12)</sup> )	Konfiguration Lit.		$M_D$	$\Delta M_D$ (a-b)
	C-14	C-17		
1 a) Cortexon	$\alpha$	$\beta$	[28]	$+611^\circ$
b) 17 $\alpha$ -Cortexon	$\alpha$	$\alpha$	[29]	$-20^\circ$
			(Alk.)	
2 a) 21-O-Acetyl-cortexon	$\alpha$	$\beta$	[30]	$+693^\circ$
b) 21-O-Acetyl-17 $\alpha$ -cortexon	$\alpha$	$\alpha$	[29]	$-78^\circ$
			(Acet.)	
3 a) 14,19-Dihydroxy-14 $\beta$ -cortexon	$\beta$	$\beta$	[31]	$+435^\circ$
b) 14,19-Dihydroxy-14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -cortexon	$\beta$	$\alpha$	[21]	$+117^\circ$
4 a) 3 $\beta$ ,5,14,19,21-Pentahydroxy-20-oxo-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -pregnan	$\beta$	$\beta$	[31]	$+256^\circ$
b) 3 $\beta$ ,5,14,19,21-Pentahydroxy-20-oxo-5 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -pregnan	$\beta$	$\alpha$	[21]	$-135^\circ$
5 a) 3 $\beta$ -Acetoxy-5,14,21-trihydroxy-20-oxo-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -pregnan	$\beta$	$\beta$	[32]	$+286^\circ$
b) 3 $\beta$ -Acetoxy-5,14,21-trihydroxy-20-oxo-5 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -pregnan	$\beta$	$\alpha$	[32]	$-37^\circ$
6 a) 19-Hydroxy-8,19-epoxy-14 $\beta$ -cortexon	$\beta$	$\beta$	[1]	$+27^\circ$
b) 19-Hydroxy-8,19-epoxy-14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -cortexon (28)	$\beta$	$\alpha$	<sup>12)</sup>	$-267^\circ$
7 a) 19-Methoxy-8,19-epoxy-14 $\beta$ -cortexon	$\beta$	$\beta$	[1]	$-134^\circ$
b) 19-Methoxy-8,19-epoxy-14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -cortexon (24)	$\beta$	$\alpha$	<sup>12)</sup>	$-433^\circ$
8 a) 19-Oxo-8,19-epoxy-14 $\beta$ -cortexon	$\beta$	$\beta$	[5]	$+566^\circ$
b) 19-Oxo-8,19-epoxy-14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -cortexon (27)	$\beta$	$\alpha$	[5]	$+215^\circ$
9 a) 19-Methoxy-3 $\beta$ ,5,21-trihydroxy-20-oxo-8,19-epoxy-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -pregnan	$\beta$	$\beta$	[1]	$+219^\circ$
b) 19-Methoxy-3 $\beta$ ,5,21-trihydroxy-20-oxo-8,19-epoxy-5 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -pregnan (19)	$\beta$	$\alpha$	<sup>12)</sup>	$-150^\circ$
10 a) 3 $\beta$ ,5,21-Trihydroxy-19,20-dioxo-8,19-epoxy-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -pregnan	$\beta$	$\beta$	[5]	$+477^\circ$
b) 3 $\beta$ ,5,21-Trihydroxy-19,20-dioxo-8,19-epoxy-5 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -pregnan (16)	$\beta$	$\alpha$	<sup>12)</sup>	$+61^\circ$
11 a) 21-O-Acetyl-19-hydroxy-8,19-epoxy-14 $\beta$ -cortexon	$\beta$	$\beta$	[1]	$+121^\circ$
b) 21-O-Acetyl-19-hydroxy-8,19-epoxy-14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -cortexon (25)	$\beta$	$\alpha$	<sup>12)</sup>	$-282^\circ$
12 a) 21-O-Acetyl-19-methoxy-8,19-epoxy-14 $\beta$ -cortexon	$\beta$	$\beta$	[1]	$-99^\circ$
b) 21-O-Acetyl-19-methoxy-8,19-epoxy-14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -cortexon (26)	$\beta$	$\alpha$	<sup>12)</sup>	$-464^\circ$

<sup>12)</sup> In der vorliegenden Arbeit.

gen der  $14\beta$ -Konfiguration  $\Delta M_D = \text{ca. } +300^\circ$  zu erwarten [13] [16]. Im Vergleich dazu sind die absoluten Werte von  $\Delta M_D$  für die Verbindungspaare in Tab. 3 zwar etwas grösser, zeigen jedoch eine gleiche charakteristische Abhängigkeit von der Verknüpfung der Ringe C und D.

**5. Vergleich einiger 20-Oxo- $14\beta$ , $17\alpha$ -pregnane im Dünnschichtchromatogramm.** – Für eine Charakterisierung der diskutierten 20-Oxo- $14\beta$ , $17\alpha$ -pregnane durch Dchr. erwies sich das System, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Methanol, 70:27:3 als besonders geeignet. In Tabelle 4 sind die Verbindungen **22** bis **29** mit ihren relativen Rf-Werten zusammengestellt, und zwar in der Reihenfolge zunehmender Polarität. Dazu wurden die aus 3 separat ausgeführten Chromatogrammen (Dchr. I,

Tabelle 4. *Relative Rf-Werte einiger 20-Oxo- $14\beta$ , $17\alpha$ -pregnane im System: Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Methanol, 70:27:3*  
CAMAG-Kieselgel DF-5; Schichtdicke 0,3 mm

Präp. Nr.	Dchr. I	Dchr. II	Dchr. III
<b>26</b>	0,86		0,90
<b>24</b>	0,65		0,63
<b>27</b>			0,43
<b>23</b>	0,33		
<b>25</b>	0,30	0,30	0,30
<b>22</b>	0,27		
<b>29</b>		0,20	
<b>28</b>	0,12	0,13	

II und III) entnommenen Rf-Werte willkürlich auf **25** als Bezugssubstanz mit Rf = 0,30 bezogen. Obwohl die beschränkte Zahl der ausgeführten Chromatogramme nicht für eine Absolutbestimmung der Rf-Werte ausreicht, ist z. B. die Laufstrecke der Verbindung **26**, **24** und **28** bei jeweils nur 2 Bestimmungen doch schon gut reproduzierbar.

Tabelle 5. *Test auf antiandrogene Wirkung des 19-Hydroxy-8,19-epoxy- $14\beta$ , $17\alpha$ -cortexons (**28**)*  
(Code Nr. RS-4989) in Küken

*Ausführung des Tests:* Männliche, einen Tag alte weisse Leghornküken erhalten eine subcutane Injektion von 0,5 mg *n*-Heptoyl-testosteron (testosterone enanthate) in 0,1 ml Sesamöl. Dieses Präparat dient als stimulierendes Androgen, gegen welches das zu untersuchende Material getestet wird. Beginnend am gleichen Tag, wird das Testmaterial, in Öl gelöst (0,05 ml täglich) täglich für insgesamt 7 Tage auf den Kükenkamm geschmiert. Bei der Autopsie, 1 Tag nach der letzten Behandlung, werden die Kükenkämme abgelöst und gewogen.

*Endpunkt:* Kamm-Verhältnis (mg Kamm/g Körpergewicht)

Testmaterial Bezeichnung	Gesamt- Dosis  mg	Testoste- ron- änanthat Gesamt- Dosis mg	Zahl der Küken	Mittleres Körper- gewicht g	Mittleres Kamm- Verhältnis ± mittlerer Fehler
Kontrolle	0	0	10	80	$0,60 \pm 0,04$
0	0	0,5	10	79	$1,36 \pm 0,06$
2-Acetyl-7-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,	0,5	0,5	10	79	$0,83 \pm 0,04$
9,10,10a-dodecahydrophenanthren	1	0,5	10	82	$0,85 \pm 0,05$
RS-4989 ( <b>28</b> )	1	0,5	10	82	$1,33 \pm 0,11$

**6. Biologische Tests.** – Das beschriebene 19-Hydroxy-8,19-epoxy-14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -cortexon (**28**) hat eine dem Aldosteron ähnliche Struktur und wurde daher auf seine hormonale Wirkung getestet. Diese Tests wurden ausgeführt im Department of Bioassay, Institute of Hormone Biology (Direktor: Dr. Ralph I. DORFMAN), SYNTEX

Tabelle 6. *Test auf antiöstrogene Wirkung des 19-Hydroxy-8,19-epoxy-14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -cortexons (28) (Code Nr. RS-4989) in Mäusen*

*Ausführung des Tests:* Das Testmaterial wird nicht operierten, 19–20 Tage alten weiblichen Mäusen für 3 Tage durch tägliche Gaben in wässrigem Medium verabreicht. Gleichzeitig wird den Mäusen an einer separaten Stelle Östron injiziert, und zwar in täglichen Dosen von 0,4 g/0,3 ml Sesamöl. Dieses Präparat dient als stimulierendes Östrogen, gegen welches das zu untersuchende Material auf seine antagonistische Wirkung getestet wird. Bei der Autopsie, 1 Tag nach der letzten Behandlung, wird der Uterus herausgeschnitten, und nach Abpressen der Flüssigkeit gewogen.

*Endpunkt:* Uterus-Verhältnis (mg Uterus/g Körpergewicht)

Verabreichtes Material	Gesamt-Dosis g	Östron Gesamt-Dosis g	Zahl der Mäuse	Mittleres Uterus-Verhältnis $\pm$ mittlerer Fehler
Kontrolle	0	0	10	1,04 $\pm$ 0,05
0	0	0,4	10	4,84 $\pm$ 0,12
Norethindron	30	0,4	9	5,13 $\pm$ 0,24
	120	0,4	10	3,67 $\pm$ 0,34
	480	0,4	9	3,00 $\pm$ 0,26
RS-4989 ( <b>28</b> )	50	0,4	10	4,55 $\pm$ 0,25
	800	0,4	10	4,62 $\pm$ 0,28

Tabelle 7. *Test auf mineralcorticoide Wirkung des 19-Hydroxy-8,19-epoxy-14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -cortexons (28) (Code Nr. RS-4989)*

*Ausführung des Tests:* Die Versuchstiere sind männliche Ratten, denen die Nebennieren etwa 48 Std. vor der ersten Injektion herausgeschnitten worden waren; es wird ohne Na-Beladung gearbeitet. Das Testmaterial wird in Sesamöl (0,4 ml Gesamtmenge) je zur Hälfte bei 0 Std. und + 3 Std. subcutan injiziert. 4 Std. nach der ersten Injektion werden die Harnröhren an ein Gefäß angeschlossen und der Urin 2 Std. lang aufgefangen. Die Bestimmung der ausgeschiedenen Na- und K-Mengen geschieht flammenphotometrisch.

*Endpunkt:* Menge (mg) ausgeschiedenes Na und K

Verabreichtes Material	Zahl der Ratten	Gesamt-Dosis je Ratte $\mu$ g	Mittleres Körpergewicht (Endp.) g	ausgesch. Na <sup>+</sup> (Mittel) mg	% Diff. von Kontrolle (Mittel) Na <sup>+</sup>	ausgesch. K <sup>+</sup> (Mittel) mg	% Diff. von Kontrolle (Mittel) K <sup>+</sup>	Verh. Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup>
Kontrolle	8	0	147	1,88	–	2,63	–	1,40
Cortexon	5	1,5	147	0,57 <sup>b)</sup>	– 70	2,29	– 13	4,02
	5	6	147	0,26 <sup>b)</sup>	– 86	3,67 <sup>a)</sup>	+ 39	14,12
RS-4989 ( <b>28</b> )	5	1	150	1,08	– 43	2,33	– 12	2,16
	4	10	150	1,29	– 31	2,63	0	2,04
	5	100	151	1,06	– 44 <sup>a)</sup>	2,52	– 5	2,38

a)  $P < 0,05$  vs. Kontrolle.

b)  $P < 0,01$  vs. Kontrolle.

RESEARCH CENTER, Palo Alto, California<sup>13</sup>). Die einzelnen Ergebnisse der verschiedenen Tests sind in den Tabellen 5, 6 und 7 zusammengestellt; darin wurde für Verbindung **28** der Code RS-4989 verwandt. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen: Die Verbindung **28** inhibiert nicht das androgen-induzierte Wachstum des Hahnenkammes (s. Tab. 5); ebenfalls nicht die östrogen-induzierte Gewichtszunahme des Mausuterus (s. Tab. 6). Ferner verursachte **28** zwar keine Änderung der K-Ausscheidung in männlichen, nebennierenlosen Ratten, reduzierte aber andererseits in beachtlichem Ausmass ( $P < 0,05$ ) die Na-Ausscheidung (bewirkt also Na-Retention) bei einer maximalen Dosis von 100  $\mu\text{g}$  (s. Tab. 7).

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* – Die Schmelzpunkte wurden mit dem FISHER-JOHNS-Schmelzpunktapparat (FISHER SCIENTIFIC COMPANY, Pittsburgh, Pa.) bestimmt und sind unkorrigiert. – Die UV.-Absorptionsspektren wurden in 95-proz. Äthanol mit dem ZEISS-Germany-PMQ-II-Spektrophotometer aufgenommen. – Die IR.-Spektren wurden in KBr-Tabletten mit dem PERKIN-ELMER-421-Spektrophotometer aufgenommen<sup>14</sup>). – Die NMR.-Spektren wurden, falls nicht anders erwähnt, in Deuteriodimethylsulfoxid (DMSO- $d_6$ ) (Tetramethylsilan (TMS) als innerer Standard) mit dem JELCO (Japan) Model C-60 H-NMR.-Spektrometer ausgeführt<sup>15</sup>); zur Identifizierung der Hydroxylwasserstoff-Signale wurde jede Probe anschliessend mit Deuteriumoxid geschüttelt und die Aufnahme des Spektrums wiederholt. Die chemische Verschiebung (nach niedrigerem Feld gegenüber Tetramethylsilan = 0 Hz) wird in  $\delta$  (ppm) angegeben oder bei schlechter Auflösung in cps; Kopplungskonstanten  $J$  in cps. Abkürzungen:  $s$  = Singlett;  $d$  = Dublett;  $m$  = Multiplett. – Die Bestimmung der optischen Drehung erfolgte mit dem ZEISS-Germany-0,05°-Polarimeter; falls nicht anders erwähnt, wurden die Proben in Chloroform gelöst. – Die Ausführung der Mikroanalysen erfolgte durch Herrn ERNST THOMMEN, Bettingen bei Basel. – Für die Dünnschichtchromatographie (Abkürzung: Dchr.) wurden Platten mit CAMAG-Kieselgel-DF-5 (Schichtdicke 0,3 mm, aktiviert bei 120°) verwandt.

*Epimerisierung von Pseudostrophanthidin (1)<sup>16</sup> zu 17 $\alpha$ -Pseudostrophanthidin (2).* Insgesamt 8,8 g **1** vom Smp. 153–159° und 4,5 g Na-Tosylat wurden in 400 ml Dimethylformamid (DMF) gelöst, sodann 4,5 g wasserfreies Na-Acetat und 3,0 g wasserfreies  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  hinzugefügt und die Mischung im Stickstoffstrom 26 Std. bei 120° und anschliessend 12 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Der nach dem Abdampfen des Lsgm. im Vak. erhaltene Kristallbrei wurde mit 225 ml Aceton-Wasser (1:8) behandelt, filtriert und nacheinander mit Wasser, Aceton und Äther gewaschen. Es wurden so 5,9 g (72% d. Th.) **2** vom Smp. 236–238° erhalten (Fraktion a). Extraktion der vereinigten Filtrate mit Chloroform-Methanol (9:1) ergab weitere 1,8 g (22% d. Th.) vom Smp. 220 bis 225° (Sintern 180°) (Fraktion b). Das Dchr. (Fließmittelsystem: Essigester, Methylcyclohexan, Äthanol, 45:45:10; Entwickler:  $\text{SbCl}_3$  in Chloroform) zeigte, dass Fraktion a einheitlich ist, während Fraktion b ein Gemisch der (C-17)-Isomeren darstellt; der  $R_f$ -Wert der 17 $\beta$ -Verbindung **1** (roter Fleck) ist etwas grösser als derjenige der 17 $\alpha$ -Verbindung **2** (grüner Fleck). Für analytische Zwecke wurde Fraktion a aus Isopropanol umkristallisiert und schmolz dann bei 236–237°. LEGAL-Test: positiv.  $[\alpha]_D^{25} = +24,2^\circ \pm 1,1^\circ$  ( $c = 1,82\%$  Dimethylformamid);  $M_D^{25} = +98^\circ \pm 4^\circ$ . IR.:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3360 (O–H Streckschw.); 2940, 2920, 2870 (C–H Streckschw. von  $-\text{CH}_2-$  und  $-\text{CH}_3$ ); 2750 bis 2450 (breit, C–H Streckschw. von H–C=O?); 1805, 1720 ( $\text{>C=O}$  Streckschw. in Butenolidring); 1705 ( $\text{>C=O}$  Streckschw. von  $\text{HCO?}$ ); 1620 ( $\text{>C=C<}$  Streckschw.). NMR.:  $\delta$  (ppm) 1,28 (3 H, s,

<sup>13</sup>) Herrn Dr. DORFMAN sei an dieser Stelle für sein grosszügiges Entgegenkommen bestens gedankt.

<sup>14</sup>) Wir sind hierfür Fräulein MARIA STOJKEWYCZ, Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital of the University of Pennsylvania, zu Dank verpflichtet.

<sup>15</sup>) Den Herren Dr. JOHN E. ZAREMBO und Dr. STEDMAN in der "Section of Analytical and Physical Chemistry", SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES in Philadelphia, sei an dieser Stelle für ihr grosszügiges Entgegenkommen bestens gedankt.

<sup>16</sup>) Synthese nach KUBOTA *et al.* [4].

18-Methyl); 4,08 (1 H, m, 3 $\alpha$ H); 4,92 (2 H, m, 21-CH<sub>2</sub>); 5,23 (1 H, s, (C-19)-Hemiacetal-H); 6,00 (1 H, m, (C-22)-Vinyl-H).

C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub> (404,49) Ber. C 68,29 H 7,98% Gef. C 68,73 H 8,03%

*3,19-Di-O-Acetyl-17 $\alpha$ -pseudostrophanthidin (7) aus 17 $\alpha$ -Pseudostrophanthidin (2).* Eine Mischung aus 400 mg **2**, Smp. 236–237°, 30 ml Pyridin und 30 ml Essigsäureanhydrid wurde 7 Tage bei 5° aufbewahrt und dann in Vak. zur Trockne gebracht. Das erhaltene Rohprodukt war im Dchr. (Fließmittelsystem: Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Methanol, 70:27:3) fast einheitlich. Kristallisation aus Aceton-Hexan lieferte 170 mg vom Smp. 179–181° für analytische Zwecke. LEGAL-Test: positiv.  $[\alpha]_D^{25} = +53,0^\circ \pm 2,7^\circ$  ( $c = 1,51\%$ );  $M_D^{25} = +254^\circ \pm 13^\circ$ . IR.:  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  3575 (O–H Streckschw.); 2955, 2930, 2870 (C–H Streckschw. von –CH<sub>2</sub>– und –CH<sub>3</sub>); 1783, 1775, 1745, 1710 ( $\text{>C=O}$  Streckschw. in Butenolidring und Acetat); 1620 ( $\text{>C=C<}$  Streckschw.); 1372 (C–H Deformationsschw. von –CH<sub>3</sub> in Acetat); 1222, 1238, 1252 (C–O Streckschw. in Acetat). NMR.:  $\delta$  (ppm) 1,14 (3 H, s, 18-Methyl); 1,97 und 2,08 (3,19-Diacetat); 4,91 (2 H, m, 21-CH<sub>2</sub>); 290–310 cps (1 H, m, 3 $\alpha$ H); 6,03 (2 H, m, (C-19)-Hemiacetal-H und (C-22)-Vinyl-H); 3,40 (1 H, s, 5 $\beta$ -Hydroxyl-H).

C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>O<sub>8</sub> (488,56) Ber. C 66,38 H 7,43% Gef. C 66,86 H 7,64%

*19-O-Methyl-17 $\alpha$ -pseudostrophanthidin (8).* Eine Mischung aus 139 mg 17 $\alpha$ -Pseudostrophanthidin (**2**) vom Smp. 230–232°, 20 ml Methanol und 0,2 ml konz. HCl wurde für 90 Min. unter Rückfluss gekocht, sodann in 80 ml Wasser gegossen und erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Die neutral gewaschenen Auszüge ergaben nach Abdampfen des Lsgm. ein Öl, das aus 1 ml Methanol-Wasser (1:1) 114 mg **8** vom Smp. 209–211° lieferte<sup>17)</sup>. Für analytische Zwecke wurde nochmals aus Methanol-Wasser umkristallisiert; der Smp. war unverändert. Im Dchr. (Fließmittelsystem: Essigester, Methylcyclohexan, Äthanol, 45:45:15; Entwickler: SbCl<sub>3</sub> in Chloroform) hat **8** einen etwas kleineren Rf-Wert (grüner Fleck) als die isomere 17 $\beta$ -Verbindung [4] (roter Fleck). LEGAL-Test: positiv.  $[\alpha]_D^{24} = +8,3^\circ \pm 0,9^\circ$  ( $c = 1,15\%$ );  $M_D^{24} = +35^\circ \pm 4^\circ$ . IR.:  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  3440 (O–H Streckschw.); 2960, 2940, 2920, 2880 (C–H Streckschw. von –CH<sub>2</sub>– und –CH<sub>3</sub>); 2810 (schwach, C–H Streckschw. von –OCH<sub>3</sub>); 1805, 1780, 1727, 1712 ( $\text{>C=O}$  Streckschw. in Butenolidring); 1618 ( $\text{>C=C<}$  Streckschw.). NMR.:  $\delta$  (ppm) 1,20 (3 H, s, 18-Methyl); 3,32 (3 H, s, 19-(O–CH<sub>3</sub>)); 4,08 (1 H, m, 3 $\alpha$ H); 4,78 (1 H, s, (C-19)-Acetal-H); 4,92 (2 H, m, 21-CH<sub>2</sub>); 6,00 (1 H, m, (C-22)-Vinyl-H); 5,17 (1 H, s, 5 $\beta$ -Hydroxyl-H); 5,43 (1 H, d,  $J = 3,5$  cps, 3 $\beta$ -Hydroxyl-H).

C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub> (418,51) Ber. C 68,87 H 8,19% Gef. C 68,88 H 8,20%

*3-O-Acetyl-19-O-methyl-17 $\alpha$ -pseudostrophanthidin (10).* Eine Mischung aus 223 mg 19-O-Methyl-17 $\alpha$ -pseudostrophanthidin (**8**) vom Smp. 203–205°, 2,5 ml Pyridin und 2,5 ml Essigsäureanhydrid wurde 12 Std. bei 25° gehalten und anschliessend auf 25 g Eis gegossen. Extraktion mit Essigester ergaben 250 mg Rohprodukt, das auf Zusatz von Aceton-Wasser kristallisierte und 122 mg, im Dchr. einheitliches **10** vom Smp. 141–145° lieferte; nochmaliges Umkristallisieren erhöhte den Smp. auf 144–146°. Dieses Präparat nahm beim Trocknen (im Hochvak. bei 110° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) um die 1 Mol. H<sub>2</sub>O entsprechende Gewichtsmenge ab und schmolz dann bei 159–161°. Die analytischen Daten beziehen sich auf die getrocknete Substanz. LEGAL-Test: positiv.  $[\alpha]_D^{25} = +23,6^\circ \pm 1,8^\circ$  ( $c = 1,10\%$ );  $M_D^{25} = +105^\circ \pm 8^\circ$ . IR.:  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  3560 (O–H Streckschw.); 2930, 2870 (C–H Streckschw. von –CH<sub>2</sub>– und –CH<sub>3</sub>); 2815 (schwach, C–H Streckschw. von OCH<sub>3</sub>); 1775, 1745 ( $\text{>C=O}$  Streckschw. in Butenolidring und Acetat); 1622 ( $\text{>C=C<}$  Streckschw.); 1372 (C–H Deformationsschw. von –CH<sub>3</sub> in Acetat); 1220 (C–O Streckschw. in Acetat).

C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>O<sub>7</sub> (460,55) Ber. C 67,80 H 7,88% Gef. C 67,91 H 7,92%

<sup>17)</sup> In einem anders angelegten Versuch wurden 4,0 g **2** in 250 ml Methanol, unter Zusatz von 2,5 ml konz. HCl, 24 Std. bei 25° aufbewahrt und nach üblicher Aufarbeitung 3,8 g **8** vom Smp. 241 bis 243° erhalten; der Misch-Smp. mit analysenreinem Material gab keine Depression und beide Präparate hatten im Dchr. den gleichen Rf-Wert in verschiedenen Fließmittelsystemen.  $[\alpha]_D^{25} = +12,4^\circ$  ( $c = 1,61\%$ );  $M_D^{25} = +52^\circ$ . Da die Drehwerte der beiden Präparate von **8** nicht ganz übereinstimmen, ist es möglich, dass es sich jeweils um Mischungen der (C-19)-Isomeren in unterschiedlicher Zusammensetzung handelt. Die NMR.-Spektren der beiden Präparate sind jedoch identisch; ausserdem ergaben beide Präparate von **8** nach Acetylierung die gleiche 3-O-Acetylverbindung **10** vom Smp. 144–146°.



*3-O-Acetyl-17 $\alpha$ -pseudostrophanthidin (9) durch Entmethylierung von 3-O-Acetyl-19-O-methyl-17 $\alpha$ -pseudostrophanthidin (10).* Eine Lösung von 100 mg amorphem, im Dchr. einheitlichem **10** in 10 ml 70-proz. Essigsäure wurde 1 Std. bei 95° unter Rückfluss erhitzt und dann im Vak. zur Trockne gebracht. Der amorphe Rückstand lieferte aus Aceton-Hexan 35 mg analysenreines **9** vom Smp. 211–213°. Im Dchr. (Fließmittelsystem: Essigester, Methylcyclohexan, Äthanol, 45:45:10) hat **9** einen etwas kleineren Rf-Wert als die epimere 17 $\beta$ -Verbindung [4]. LEGAL-Test: positiv.  $[\alpha]_D^{25} = +74,7^\circ \pm 1,0^\circ$  ( $c = 0,99\%$ );  $M_D^{25} = +334^\circ \pm 5^\circ$ . IR.:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3550, 3405 (O–H Streckschw.); 2960, 2930, 2880 (C–H Streckschw. von  $-\text{CH}_2-$  und  $-\text{CH}_3$ ); 1802, 1775, 1735 (Schulter), 1723 ( $>\text{C}=\text{O}$  Streckschw. in Butenolidring und Acetat); 1616 ( $>\text{C}=\text{C}<$  Streckschw.); 1370 (C–H Deformationsschw. von  $-\text{CH}_3$  in Acetat); 1212, 1230 (C–O Streckschw. in Acetat). NMR.:  $\delta$  (ppm) 1,28 (3 H, s, 18-Methyl); 2,00 (3 H, s, 3-Acetat); 290–310 cps (1 H, m, 3 $\alpha$ H); 4,92 (2 H, m, 21- $\text{CH}_2$ ); 5,30 (1 H, s (nach Schütteln mit  $\text{D}_2\text{O}$ ), (C-19)-Hemiacetal-H); 6,02 (1 H, m, (C-22)-Vinyl-H); 3,78 (1 H, s, 5 $\beta$ -Hydroxyl-H); 6,15 (1 H, d,  $J = 4,5$  cps, (C-19)-Hydroxyl-H).

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_7$  (446,52) Ber. C 67,24 H 7,68% Gef. C 67,45 H 7,83%

*Acetylierung von 17 $\alpha$ -Pseudostrophanthidin (2); Darstellung von 3,19-Di-O-Acetyl-17 $\alpha$ -pseudostrophanthidin (7) und 3-O-Acetyl-17 $\alpha$ -pseudostrophanthidin (9).* Eine Mischung aus 105 mg **2** vom Smp. 220–223°, 2 ml Pyridin und 2 ml Essigsäureanhydrid wurde 22 Std. bei 25° gehalten und anschliessend mit 10 g Eis und 10 ml 10,5-proz. HCl versetzt. Extraktion mit Essigester und Abdampfen der neutral gewaschenen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrockneten Auszüge ergaben 125 mg eines farblosen Schaumes. Prüfung im Dchr. erwies die Anwesenheit von Di- (**7**) und Monoacetat (**9**). Das Rohmaterial wurde in 1 ml Essigester gelöst und über 25 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Akt. I) chromatographiert; es wurden Proben von jeweils 6,5 ml abgenommen. Essigester-Methylcyclohexan (50:50) eluierte insgesamt 60,0 mg (Fr. 1–22); dabei zeigten Fr. 1–15 im Dchr. nur 1 Fleck, dessen Rf-Wert dem des Diacetats **7** entsprach. Essigester-Methylcyclohexan-Äthanol (45:50:5) eluierte insgesamt 50,5 mg (Fr. 23–32); davon zeigten Fr. 23–26 im Dchr. nur 1 Fleck, dessen Rf-Wert mit dem des Monoacetats **9** identisch war. Kristallisation der Fr. 1–15 (57,0 mg) aus Aceton-Hexan ergab 31 mg **7** vom Smp. 179–181° (Misch-Smp. mit analysenreinem Material). Kristallisation der Fr. 23 bis 26 (44,5 mg) aus Aceton-Hexan ergab 28 mg **9** vom Smp. 211–213° (Misch-Smp. mit analysenreinem Material).

*3-Oxo-17 $\alpha$ -strophanthidinsäure-19,8-lacton (11) aus 17 $\alpha$ -Pseudostrophanthidin (2) durch Oxydation mit Chromtrioxid.* In eine Lösung von 200 mg **2**, Smp. 220–223°, in 8 ml Eisessig wurden innerhalb 1 Min. 0,50 ml einer Lösung von 66,6 mg  $\text{CrO}_3$  (etwas mehr als 1 Äquiv.) in 4 n  $\text{H}_2\text{SO}_4$  eingetropft, und weitere 20 Min. bei 15–20° gerührt. Die Mischung wurde anschliessend in 60 ml Wasser gegossen und mehrmals mit Essigester extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels aus den neutral gewaschenen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrockneten Auszügen hinterblieb ein kristalliner Rückstand (190 mg; Smp. 233–240°), der aus Aceton 102 mg **11** vom Smp. 261–266° lieferte. Nochmaliges Umkristallisieren aus Aceton ergab 55 mg, Smp. 268–270°. Im Dchr. (Fließmittelsystem: Essigester, Methylcyclohexan, Äthanol, 45:45:15) ist die 17 $\alpha$ -Verbindung **11** etwas weniger polar als die beschriebene [4] 17 $\beta$ -Verbindung. LEGAL-Test: positiv.  $[\alpha]_D^{25} = +82,7^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,60\%$  in Dimethylformamid);  $M_D^{25} = +331^\circ \pm 12^\circ$ . IR.:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3500, 3450 (O–H Streckschw.); 2960, 2935, 2872 (C–H Streckschw. von  $-\text{CH}_2-$  und  $-\text{CH}_3$ ); 1790 (Schulter), 1765, 1720 ( $>\text{C}=\text{O}$  Streckschw. in Butenolidring und 3-Keton); 1662 ( $>\text{C}=\text{C}<$  Streckschw.).

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_6$  (400,46) Ber. C 68,98 H 7,05% Gef. C 68,57 H 6,99%

*3-Oxo-4-anhydro-17 $\alpha$ -strophanthidinsäure-19,8-lacton (12) aus 3-Oxo-17 $\alpha$ -strophanthidinsäure-19,8-lacton (11).* Zu einer Lösung von 95 mg rohem **11** in 10 ml abs. Äthanol wurden 200 mg GIRARD's Reagens T und 1 ml Eisessig gegeben. Nach 2-stdg. Kochen unter Rückfluss wurde in 100 g Eis gegossen und mit Essigester extrahiert; dabei wurden 22 mg nicht-ketonisches Material isoliert. Die wässrige Phase wurde mit 10 ml konz. HCl stark angesäuert, 3 Tage bei 5° gehalten, und anschliessend mit Essigester extrahiert. Abdampfen im Vak. der neutral gewaschenen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrockneten Auszüge ergaben 74 mg, im Dchr. einheitliches, kristallines Material; nach Umkristallisieren aus Aceton-Hexan wurden 26 mg **12** vom Smp. 243–245° erhalten. LEGAL-Test: positiv.  $[\alpha]_D^{25} = +117^\circ \pm 3,7^\circ$  ( $c = 0,27\%$ );  $M_D^{25} = +448^\circ \pm 14^\circ$ . IR.:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3450 (schwach,  $\text{H}_2\text{O}$ ); 2955, 2940, 2880 (C–H Streckschw. von  $-\text{CH}_2-$  und  $-\text{CH}_3$ ); 1786, 1756, 1721 ( $>\text{C}=\text{O}$  Streckschw. in Butenolidring); 1664 ( $>\text{C}=\text{O}$  Streckschw. von  $\Delta^4$ -3-Keton); 1620 ( $>\text{C}=\text{C}<$  Streckschw.).

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_5$  (482,44) Ber. C 72,23 H 6,85% Gef. C 72,38 H 7,10%

*Epimerisierung von Strophanthidinsäure-19,8-lacton (14)<sup>18)</sup> zu 17 $\alpha$ -Strophanthidinsäure-19,8-lacton (15).* Eine Mischung aus 0,6 g **14** vom Smp. 237–240°, 50 ml Dimethylformamid, 0,3 g Na-Tosylat und je 0,3 g wasserfreies Na-Acetat und Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde im Stickstoffstrom 24 Std. bei 130° gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vak. wurde der Kristallbrei mit 35 ml 70-proz. Essigsäure behandelt, wobei ein Teil nicht in Lösung ging. Es wurden so 215 mg **15** vom Smp. 320 bis 325° (Sintern 310°) erhalten (Fraktion a). Aus der Mutterlauge konnten durch Extraktion mit Chloroform und Behandeln des nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltenen Rückstands mit etwa 10 ml 70-proz. Essigsäure weitere 225 mg **15** vom Smp. 315–325° isoliert werden (Fraktion b). Beide Fraktionen waren im Dchr. (Fließmittelsystem: *n*-Butanol, Eisessig, Wasser, 10:1:1) einheitlich; das 17 $\alpha$ -isomere **15** hat in diesem System einen etwas grösseren Rf-Wert als die 17 $\beta$ -Verbindung **14**. Für analytische Zwecke wurde Fraktion a aus 80-proz. Essigsäure umkristallisiert und schmolz dann bei 320–325° (ohne Sintern). LEGAL-Test: positiv.  $[\alpha]_D^{26} = +75^\circ \pm 1,8^\circ$  ( $c = 0,64\%$  in Dimethylformamid);  $M_D^{26} = +302^\circ \pm 7^\circ$ . IR.:  $\nu_{max}^{KBr}$  3470, 3380 (O–H Streckschw.); 2950, 2920, 2880, 2855 (C–H Streckschw. von –CH<sub>2</sub>– und –CH<sub>3</sub>); 1792, 1755, 1730 ( $\text{>C=O}$  Streckschw. in Butenolidring und 19,8-Lacton); 1615 ( $\text{>C=C<}$  Streckschw.). NMR.:  $\delta$  (ppm) 1,11 (3 H, *s*, 18-Methyl); 4,10 (1 H, *m*, 3 $\alpha$ H); 4,93 (2 H, *m*, 21-CH<sub>2</sub>); 6,08 (1 H, *m*, (C-22)-Vinyl-H); 5,37 (1 H, *s*, 5 $\beta$ -Hydroxyl-H); 5,56 (1 H, *d*, *J* = 3,5 cps, 3 $\beta$ -Hydroxyl-H).

C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub> (402,47) Ber. C 68,63 H 7,51% Gef. C 67,98 H 7,40%

*3-O-Acetyl-17 $\alpha$ -strophanthidinsäure-19,8-lacton (13). – A. Aus 17 $\alpha$ -Strophanthidinsäure-19,8-lacton (15).* Eine Suspension von 1,83 g **15** vom Smp. 316–318° in 57 ml Pyridin und 57 ml Essigsäureanhydrid wurde 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die nunmehr klare Lösung wurde nach Zusatz von 75 g Eis und 60 ml konz. HCl mit Chloroform mehrmals extrahiert. Das nach Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt vom Smp. 280–295° wurde aus Methanol-Eisessig-Wasser (17:4:2) umkristallisiert und schmolz dann bei 304–307° (Ausbeute 87%); Misch-Smp. mit dem unter B beschriebenen Vergleichspräparat: keine Depression. LEGAL-Test: positiv.  $[\alpha]_D^{24} = +71,3^\circ \pm 0,6^\circ$  ( $c = 1,30\%$ );  $M_D^{25} = +317^\circ \pm 3^\circ$ . IR. identisch mit dem des unter B beschriebenen Vergleichspräparates.

*B. Aus 3-O-Acetyl-17 $\alpha$ -pseudostrophanthidin (9) durch Oxydation mit Chromtrioxid.* In eine Lösung von 116 mg **9** vom Smp. 213–215° in 6 ml Eisessig wurden innerhalb 1 Min. 0,29 ml einer Lösung von 38 mg CrO<sub>3</sub> (etwas mehr als 1 Äquiv.) in 4 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eingetropft und weitere 20 Min. bei 15–20° gerührt. Die Mischung wurde anschliessend in 90 ml Wasser gegossen und mehrmals mit Essigester extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels aus den neutral gewaschenen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszügen hinterblieb ein kirst. Rückstand, der aus 25 ml Methanol-Wasser (4:1) 74 mg **13** vom Smp. 299–303° lieferte. LEGAL-Test: positiv.  $[\alpha]_D^{25} = +71,7^\circ \pm 1,7^\circ$  ( $c = 0,94\%$ );  $M_D^{25} = +318^\circ \pm 8^\circ$ . IR.:  $\nu_{max}^{KBr}$  3563, 3535 (O–H Streckschw.); 3110 (schwach, C–H Streckschw. von  $\text{>C=H<}$ ); 2950, 2880, 2865 (C–H Streckschw. von –CH<sub>2</sub>– und –CH<sub>3</sub>); 1780 (Schulter), 1760, 1745 ( $\text{>C=O}$  Streckschw. in Butenolidring, 19,8-Lacton und Acetat); 1625 ( $\text{>C=C<}$  Streckschw.); 1374 (C–H Deformationsschw. von –CH<sub>3</sub> in Acetat); 1228 (C–O Streckschw. in Acetat).

C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>7</sub> (444,51) Ber. C 67,55 H 7,26% Gef. C 66,95; 66,85 H 7,12; 7,29%

*3 $\beta$ ,5,21-Trihydroxy-19,20-dioxo-8,19-epoxy-5 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -pregnan (16) durch Ozonolyse von 3-O-Acetyl-17 $\alpha$ -strophanthidinsäure-19,8-lacton (13).* Eine Lösung von 1,46 g **13** vom Smp. 299–304° in 200 ml Methylencchlorid wurde auf –10° gekühlt und sodann ein etwa 3% Ozon enthaltender Sauerstoffstrom 3mal für jeweils 5–6 Min. langsam durchgeleitet. Bei beginnender Blaufärbung der Lösung wurde der Gasstrom jeweils etwa 5 Min. bis zum Verschwinden der blauen Farbe unterbrochen und überdies der Fortgang der Umsetzung durch Prüfung mit KEDDE-Reagens überwacht. Nach dem 3. Einleiten von O<sub>2</sub>/O<sub>3</sub> war die Lösung auch nach 25 Min. Stehenlassen noch schwach blau gefärbt und der Test mit KEDDE-Reagens dann negativ. Die Lösung wurde nunmehr im Vakuum bei 15–20° zur Trockne abgedampft, der zurückbleibende spröde Schaum in 150 ml Eisessig gelöst, 1,7 g Zinkstaub zugesetzt und die Mischung dann 1½ Std. bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Nach Absaugen des Niederschlages und Abdestillieren des Eisessigs im Vak. bei 15–20° wurde der erhaltene Rückstand nach Zusatz von 50 ml Wasser mehrmals mit Chloroform

<sup>18)</sup> Synthese nach BARBER *et al.* [5].

ausgezogen. Die Chloroformextrakte ergaben 1,60 g amorphes Produkt, das aus Aceton-Wasser (1:1) 1,24 g unscharf zwischen 140 und 180° schmelzendes Material lieferte. Auf Grund des Dchr. liegt ein Gemisch von mindestens 3 Substanzen vor, auf deren Trennung jedoch verzichtet wurde. Vielmehr wurde das Rohprodukt zur Hydrolyse in 190 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 18 ml konz. HCl 24 Std. bei 5° belassen. Sodann wurde nach Zugabe von 100 ml ges.  $\text{KHCO}_3$ -Lösung und Verdampfen des Methanols im Vak. mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Die über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrockneten Auszüge hinterliessen nach Verdampfen des Lösungsmittels ein Öl, das auf Zusatz von 9 ml Aceton-Hexan (3:1) kristallisierte (Fraktion a: 688 mg, Smp. 208–210°; Fraktion b: 100 mg, Smp. 205–207°; Fraktion c: 43 mg, Smp. 200–203°). Fraktion a, die im Dchr. einheitlich war, lieferte nach Umkristallisieren aus 22 ml Aceton-Hexan (3:1) 507 mg **16**, Smp. 214–216°, für analytische Zwecke. Tetrazoliumsalz-Test: positiv.  $[\alpha]_D^{25} = +16^\circ \pm 0,8^\circ$  ( $c = 1,87\%$ );  $M_D^{25} = +61^\circ \pm 3^\circ$ . IR.:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3350 (breit, O–H Streckschw.); 2935, 2890, 2875 (C–H Streckschw. von  $-\text{CH}_2-$  und  $-\text{CH}_3$ ); 1760 ( $>\text{C}=\text{O}$  Streckschw. in 19,8-Lacton); 1700 ( $>\text{C}=\text{O}$  Streckschw. von 20-Keton).  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_6$  (378,45) Ber. C 66,64 H 7,99% Gef. C 66,55 H 7,92%

*3 $\beta$ , 21-Diacetoxy-5-hydroxy-19, 20-dioxo-8, 19-epoxy-5 $\beta$ , 14 $\beta$ , 17 $\alpha$ -pregnan (18).* Eine Mischung aus 134 mg **3 $\beta$ , 5, 21-Trihydroxy-19, 20-dioxo-8, 19-epoxy-5 $\beta$ , 14 $\beta$ , 17 $\alpha$ -pregnan (16)** vom Smp. 200 bis 207°, 8 ml Pyridin und 6 ml Essigsäureanhydrid wurde 24 Std. bei 30° gehalten. Abdampfen zur Trockne, unter Zusatz von Toluol, gab 170 mg amorphes Produkt, das aus 8 ml Aceton-Wasser (5:3) 139 mg im Dchr. einheitliches **18** vom Smp. 186–190° lieferte. Das Präparat wurde für analytische Zwecke nochmals aus Aceton-Wasser umkristallisiert und schmolz dann bei 191–193°. Tetrazoliumsalz-Test: positiv. IR.:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3565 (O–H Streckschw.); 2950, 2930, 2870 (C–H Streckschw. von  $-\text{CH}_2-$  und  $-\text{CH}_3$ ); 1760 ( $>\text{C}=\text{O}$  Streckschw. in 19,8-Lacton); 1735 ( $>\text{C}=\text{O}$  Streckschw. in Acetat); 1720 ( $>\text{C}=\text{O}$  Streckschw. von 20-Keton); 1373 (C–H Deformationsschw. von  $-\text{CH}_3$  in Acetat); 1225 (C–O Streckschw. in Acetat).

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_8$  (462,52) Ber. C 64,92 H 7,41% Gef. C 64,32 H 7,59%

*3 $\beta$ , 5-Dihydroxy-19-oxo-8, 19-epoxy-5 $\beta$ , 14 $\beta$ -androstan-17 $\alpha$ -carbonsäure (17).* – A. Aus **3 $\beta$ , 5, 21-Trihydroxy-19, 20-dioxo-8, 19-epoxy-5 $\beta$ , 14 $\beta$ , 17 $\alpha$ -pregnan (16)** durch Oxydation mit Na-meta-perjodat. Eine Lösung von 158 mg **16**, Smp. 213–216°, in 10 ml Methanol-Wasser (1:1) wurde mit 207 mg  $\text{NaJO}_4$  versetzt und bei 5° gehalten; dabei schied sich das Reaktionsprodukt langsam ab. Nach 18 Std. wurde abgesaugt und 100 mg rohes **17** vom Smp. 250–270° erhalten (Fraktion a). Einengen der Mutterlauge im Vak. ergab weitere 86 mg reines **17** vom Smp. 306–308° (Fraktion b). Nach dem Dchr. (Flüssigkeitssystem: Benzol, Methanol, Eisessig, 45:8:4) enthalten Fr. a und b kein Ausgangsmaterial mehr, Fr. a jedoch noch anorganisches Material. Fr. b erwies sich auf Grund des Rf-Wertes und des Misch-Smp., der keine Depression ergab, identisch mit authentischem Material [5].

B. Aus *3-O-Acetyl-17 $\alpha$ -pseudostrophanthidinsäure-19, 8-lacton (13)* durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in Aceton. Eine Lösung von 200 mg **13**, Smp. 304–307°, in 20 ml Aceton wurde mit 300 mg pulverisiertem  $\text{KMnO}_4$  2 1/4 Std. kräftig gerührt und die Suspension dann im Vak. zur Trockne abgedampft. Die Auszüge des Rückstands mit Chloroform-Äther (3:1) wurden mehrmals mit Sodalösung extrahiert. Sodann wurden aus der alkalischen Phase auf übliche Weise 100 mg rohe Säure als farbloser Schaum isoliert, der auf Zusatz von wenig Aceton kristallisierte. Es wurden 33 mg rohes **17** von Smp. 288–290° erhalten; nochmaliges Umkristallisieren aus Aceton-Wasser ergab 25 mg reines Präparat vom Smp. 296–298°, welches auf Grund des Dchr. und des IR.-Spektrums identisch war mit der unter A erhaltenen Säure.

*19-Methoxy-3 $\beta$ , 5, 21-trihydroxy-20-oxo-8, 19-epoxy-5 $\beta$ , 14 $\beta$ , 17 $\alpha$ -pregnan (19) durch Ozonolyse von 19-O-Methyl-17 $\alpha$ -pseudostrophanthidin (8).* Eine Lösung von 2,96 g **8** vom Smp. 233–235° in 400 ml Methylenchlorid wurde unter Kühlung mit einer Eis-Kochsalz-Mischung ozonolysiert, wobei die Lösung in zunehmendem Masse trüb wurde und sich ein käsig-weißer Niederschlag abschied. Nach 3maligem je 8minütigen Durchleiten des 3%  $\text{O}_3$  enthaltenden Sauerstoffstromes (der Gasstrom wurde zwischendurch jeweils für 10 Min. abgeschaltet und der Fortgang der Ozonolyse durch Prüfung mit KEDDE-Reagens überwacht) blieb die blaue Farbe der Lösung länger als 20 Min. bestehen; der Test mit KEDDE-Reagens fiel dann negativ aus. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 250 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 5,2 g Zinkstaub kräftig gerührt bis der Test mit Jod-Stärke-Papier negativ ausfiel (2 Std.). Sodann wurde der Eisessig (nach Abfiltrieren des Niederschlages) im Vak. bei 15–20° abdestilliert, der Rückstand in Wasser

aufgenommen und erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformauszüge ergaben 3,1 g (nicht ganz trocken) eines amorphen Schaumes. Zur anschliessenden Hydrolyse wurden 190 ml Methanol und 18 ml konz. HCl zugegeben und die Lösung 17 Std. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Nach Zugabe von 300 ml 10-proz.  $\text{KHCO}_3$  wurde nunmehr im Vak. eingengt und die resultierende milchige Suspension mehrmals mit Chloroform extrahiert. Aus den vereinigten Chloroformauszügen wurden 2,8 g Rohprodukt erhalten, das aus 20 ml Aceton-Hexan (3:2) 1,55 g **19** vom Smp. 200–203° lieferte (Fraktion a); aus der Mutterlauge wurden weitere 400 mg weniger reines Präparat gewonnen (Fraktion b). Fraktion a ergab nach einmaligem Umkristallisieren aus 40 ml Aceton 0,66 g **19** vom Smp. 202–203° für analytische Zwecke. Misch-Smp. mit der epimeren 17 $\beta$ -Verbindung [1]: 20° Depression. Im Dchr. (Fließmittelsystem: Essigester, Methylcyclohexan, Äthanol, 45:45:10) ist **19** etwas polarer als die epimere 17 $\beta$ -Verbindung [1]. Tetrazoliumsalz-Test: positiv.  $[\alpha]_D^{26} = -38^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,60\%$ );  $M_D^{26} = -150^\circ \pm 4^\circ$ . IR.:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3380, 3320 (O–H Streckschw.); 2945, 2915, 2875, 2850 (C–H Streckschw. von  $-\text{CH}_2-$  und  $-\text{CH}_3$ ); 2820 (Schulter, C–H Streckschw. von  $-\text{OCH}_3$ ); 1692 ( $>\text{C}=\text{O}$  Streckschw. von 20-Keton).

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_6$  (394,49) Ber. C 66,98 H 8,69% Gef. C 67,27 H 8,94%

3 $\beta$ , 21-Diacetoxy-19-methoxy-5-hydroxy-20-oxo-8, 19-epoxy-5 $\beta$ , 14 $\beta$ , 17 $\alpha$ -pregnan (**20**). Eine Mischung aus 87 mg 19-Methoxy-3 $\beta$ , 5, 21-trihydroxy-20-oxo-8, 19-epoxy-5 $\beta$ , 14 $\beta$ , 17 $\alpha$ -pregnan (**19**) vom Smp. 196–198°, 5 ml Pyridin und 5 ml Essigsäureanhydrid wurde 2 1/2 Tage bei 5° aufbewahrt und dann unter Zusatz von Toluol zur Trockne abgedampft. Das Rohprodukt lieferte aus Aceton-Wasser (3:2) 67 mg **20** vom Smp. 178–180°. Tetrazoliumsalz-Test: positiv.  $[\alpha]_D^{25} = -26,6^\circ \pm 0,5^\circ$  ( $c = 2,01\%$ );  $M_D^{25} = -127^\circ \pm 3^\circ$ . IR.:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3520, 3450 (O–H Streckschw.); 2930, 2875 (C–H Streckschw. von  $-\text{CH}_2-$  und  $-\text{CH}_3$ ); 2815 (C–H Streckschw. von  $-\text{OCH}_3$ ); 1740 ( $>\text{C}=\text{O}$  Streckschw. in Acetat); 1720 ( $>\text{C}=\text{O}$  Streckschw. von 20-Keton); 1385 (C–H Deformationsschw. von  $-\text{CH}_3$  in Acetat); 1265, 1230 (C–O Streckschw. in Acetat).

$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_8$  Ber. C 65,25 H 8,00  $\text{OCH}_3$  6,48%  
(478,56) Gef. „ 65,63; 65,49 „ 8,10; 8,16 „ 6,46%

3 $\beta$ , 5, 19, 21-Tetrahydroxy-20-oxo-8, 19-epoxy-5 $\beta$ , 14 $\beta$ , 17 $\alpha$ -pregnan (**21**) durch Entmethylierung von 19-Methoxy-3 $\beta$ , 5, 21-trihydroxy-20-oxo-8, 19-epoxy-5 $\beta$ , 14 $\beta$ , 17 $\alpha$ -pregnan (**19**). Eine Lösung von 300 mg **19**, Smp. 195–197°, in 26 ml 70-proz. Essigsäure wurde unter Stickstoffstrom 2 Std. bei 95° gerührt und dann im Vak. zur Trockne gebracht. Der amorphe Rückstand lieferte auf Zusatz von 2 ml Aceton 69 mg **21**, Smp. 225–228°. Nach dem Umkristallisieren für analytische Zwecke schmolz das Präparat bei 232–234°. Tetrazoliumsalz-Test: positiv. IR.:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3400 (O–H Streckschw.); 2945, 2920, 2855 (C–H Streckschw. von  $-\text{CH}_2-$  und  $-\text{CH}_3$ ); 1697 ( $>\text{C}=\text{O}$  Streckschw. von 20-Keton).

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_6$  (380,47) Ber. C 66,30 H 8,48%  
 $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_6, 1/2 \text{H}_2\text{O}$  (389,48) „ „ 64,76 „ 8,54% Gef. C 64,93 H 8,32%

21-Acetoxy-19-methoxy-3 $\beta$ , 5-dihydroxy-20-oxo-8, 19-epoxy-5 $\beta$ , 14 $\beta$ , 17 $\alpha$ -pregnan (**22**). Eine Mischung aus 2,60 g (6,60 mMol) 19-Methoxy-3 $\beta$ , 5, 21-trihydroxy-20-oxo-8, 19-epoxy-5 $\beta$ , 14 $\beta$ , 17 $\alpha$ -pregnan (**19**) vom Smp. 198–200°, 0,85 g (8,25 mMol = 1,25-fache Menge) Essigsäureanhydrid und 25 ml Pyridin wurde 6 Tage bei 5° aufbewahrt. Nach Abdampfen zur Trockne unter Zusatz von Toluol ergaben sich 3,05 g rohes **22**, das im Dchr. (Fließmittelsystem: Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Methanol, 80:15:5) neben dem Monoacetat **22** (Rf 0,4) die Anwesenheit nur geringer Mengen von Ausgangsmaterial **19** (Rf 0,25) sowie des Diacetates von **19** (Rf 0,8) zeigte. Das Rohprodukt kristallisierte aus wenig Aceton und lieferte insgesamt 2,14 g vom Smp. 202–205°. Nach Umkristallisieren aus Aceton-Hexan (5:2) zeigte **22** den Smp. 204–205° (Mischprobe mit Ausgangsmaterial **19**: 25° Depression). Tetrazoliumsalz-Test: positiv.  $[\alpha]_D^{25} = -46,5^\circ \pm 1,0^\circ$  ( $c = 2,11\%$ );  $M_D^{25} = -203^\circ \pm 4^\circ$ . IR.:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3250 (O–H Streckschw.); 2955, 2930, 2870 (C–H Streckschw. von  $-\text{CH}_2-$  und  $-\text{CH}_3$ ); 2820 (C–H Streckschw. von  $-\text{OCH}_3$ ); 1740 ( $>\text{C}=\text{O}$  Streckschw. in Acetat); 1717 ( $>\text{C}=\text{O}$  Streckschw. von 20-Keton); 1380 (C–H Deformationsschw. von  $-\text{CH}_3$  in Acetat); 1233 (C–O Streckschw. in Acetat).

$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_7$  (436,53) Ber. C 66,03 H 8,31  $\text{OCH}_3$  7,11% Gef. C 65,55 H 8,32  $\text{OCH}_3$  7,09%

19-Methoxy-8, 19-epoxy-14 $\beta$ , 17 $\alpha$ -cortexon (**24**) aus 21-Acetoxy-19-methoxy-3 $\beta$ , 5-dihydroxy-20-oxo-8, 19-epoxy-5 $\beta$ , 14 $\beta$ , 17 $\alpha$ -pregnan (**22**) über das amorphe 21-Acetoxy-19-methoxy-5-hydroxy-3, 20-dioxo-8, 19-epoxy-5 $\beta$ , 14 $\beta$ , 17 $\alpha$ -pregnan (**23**). Eine Lösung von 0,5 g amorphem **23**, erhalten durch

Oxydation von 0,5 g **22** (Smp. 200–203°) mit CrO<sub>3</sub> in Pyridin (gemäss der Vorschrift bei der Darstellung von **25**), in einer Mischung aus 27,4 ml Methanol und 2,6 ml konz. HCl wurde 24 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Zugabe von 15 ml ges. KHCO<sub>3</sub>-Lösung und Verdampfen des Methanols im Vakuum wurde 5mal mit 80 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge hinterliessen nach dem Verdampfen des Lösungsmittels 430 mg eines farblosen Schaumes, der auf Zusatz von Aceton-Wasser (2:3) kristallisierte (283 mg; Smp. 143–145°). Durch einmaliges Umkristallisieren aus demselben Gemisch wurde die Analysesubstanz vom Smp. 148 bis 150° erhalten. Tetrazoliumsalz-Test: positiv.  $[\alpha]_D^{25} = -115,5^\circ \pm 1,8^\circ$  ( $c = 1,09\%$ );  $M_D^{25} = -433^\circ \pm 7^\circ$ . UV.:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$  241 nm,  $\epsilon = 17000$ . IR.:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3480, 3280 (O–H Streckschw.); 2940, 2915, 2895, 2860 (C–H Streckschw. von –CH<sub>2</sub>– und –CH<sub>3</sub>); 2815 (Schulter, C–H Streckschw. von –OCH<sub>3</sub>); 1703 ( $\text{>C=O}$  Streckschw. von 20-Keton); 1656 ( $\text{>C=O}$  Streckschw. von  $\Delta^4$ -3-Keton); 1621 ( $\text{>C=C<}$  Streckschw.).

C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub>	Ber. C 70,56	H 8,08	OCH <sub>3</sub> 8,29%
(374,46)	Gef. „ 70,30; 70,47	„ 8,44; 8,35	„ 8,02%

21-O-Acetyl-19-methoxy-8,19-epoxy-14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -cortexon (**26**). Eine Mischung aus 43 mg 19-Methoxy-8,19-epoxy-14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -cortexon (**24**) vom Smp. 148–150°, 5 ml Pyridin und 5 ml Essigsäureanhydrid wurde 24 Std. bei 0° aufbewahrt und dann unter Zusatz von Methylcyclohexan zur Trockne gebracht. Das dabei anfallende kristalline Material schmolz bei 195–197°. Für analytische Zwecke wurde einmal aus Aceton-Methylcyclohexan umkristallisiert (33 mg vom Smp. 197–199°). Tetrazoliumsalz-Test: positiv.  $[\alpha]_D^{25} = -111,3^\circ \pm 0,5^\circ$  ( $c = 1,51\%$ );  $M_D^{25} = -464^\circ \pm 3^\circ$ . UV.:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$  241 nm,  $\epsilon = 12200$ . IR.:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  = 3430 (schwach, H<sub>2</sub>O); 2960, 2935, 2915, 2865 (C–H Streckschw. von –CH<sub>2</sub>– und –CH<sub>3</sub>); 2820 (Schulter, C–H Streckschw. von –OCH<sub>3</sub>); 1753 ( $\text{>C=O}$  Streckschw. in Acetat); 1722 ( $\text{>C=O}$  Streckschw. von 20-Keton); 1665 ( $\text{>C=O}$  Streckschw. von  $\Delta^4$ -3-Keton); 1617 ( $\text{>C=C<}$  Streckschw.); 1377 (C–H Deformationsschw. von –CH<sub>3</sub> in Acetat); 1225 (C–O Streckschw. in Acetat).

C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> O <sub>6</sub> (416,52)	Ber. C 69,21	H 7,74	OCH <sub>3</sub> 7,45%	Gef. C 68,63	H 7,25	OCH <sub>3</sub> 7,24%
---	--------------	--------	------------------------	--------------	--------	------------------------

21-O-Acetyl-19-hydroxy-8,19-epoxy-14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -cortexon (**25**). – A. Aus 21-Acetoxy-19-methoxy-3 $\beta$ ,5-dihydroxy-20-oxo-8,19-epoxy-5 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -pregnan (**22**) über das amorphe 21-Acetoxy-19-methoxy-5-hydroxy-3,20-dioxo-8,19-epoxy-5 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -pregnan (**23**). In eine eiskalte Lösung von 0,99 g **22** vom Smp. 204–205° in 100 ml Pyridin wurden 1,5 g CrO<sub>3</sub> unter Rühren und im Stickstoffstrom eingetragen. Nach 3 Tagen bei Raumtemperatur wurden 8 g Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> sowie 350 ml 1-proz. HCl hinzugefügt und erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Die über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge gaben beim Abdampfen 1,0 g rohes **23** als farblosen Schaum, der nicht kristallisierte; das Dchr. zeigte nur einen Fleck, dessen Rf-Wert etwas grösser als der von **22** ist. Zur Entmethylierung und Wasserabspaltung wurde das rohe **23** in 88 ml 70-proz. Essigsäure 2 Std. bei 95° unter Stickstoff gerührt und die Lösung anschliessend zur Trockne gebracht. Der grüne, ölige Rückstand wurde in 200 ml Chloroform aufgenommen, nacheinander mit wenig Wasser und 5-proz. HCl gewaschen, und die dann farblose organische Phase nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> im Vakuum eingedampft; der amorphe Rückstand kristallisierte auf Zusatz von 5 ml Essigester (Fraktion a: 476 mg, Smp. 202–205°; Fraktion b: 50 mg, Smp. 190–195°). Durch einmaliges Umkristallisieren der Fraktion a aus Chloroform-Essigester-Hexan (1:2:1) wurde die Analysesubstanz vom Smp. 206–208° erhalten. Tetrazoliumsalz-Test: positiv.  $[\alpha]_D^{25} = -70^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,12\%$ );  $M_D^{25} = -282^\circ \pm 7^\circ$ . UV.:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$  243,5 nm,  $\epsilon = 12100$ . IR.:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3440 (breit, O–H Streckschw.); 2960, 2930, 2865 (C–H Streckschw. von –CH<sub>2</sub>– und –CH<sub>3</sub>); 1750, 1730 ( $\text{>C=O}$  Streckschw. in Acetat); 1713 ( $\text{>C=O}$  Streckschw. von 20-Keton); 1660 ( $\text{>C=O}$  Streckschw. von  $\Delta^4$ -3-Keton); 1613 ( $\text{>C=C<}$  Streckschw.); 1375 (C–H Deformationsschw. von –CH<sub>3</sub> in Acetat); 1248, 1220 (C–O Streckschw. in Acetat).

C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> O <sub>6</sub> (402,49)	Ber. C 68,64	H 7,51%	Gef. C 67,91; 68,41	H 7,70; 7,39%
---	--------------	---------	---------------------	---------------

B. Durch Entmethylierung von 21-O-Acetyl-19-methoxy-8,19-epoxy-14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -cortexon (**26**). Eine Lösung von 828 mg **26** vom Smp. 185–195° in 70 ml 70-proz. Essigsäure wurde 4 Std. bei 95° unter Stickstoffstrom gerührt und die Lösung anschliessend zur Trockne gebracht. Der amorphe Rückstand kristallisierte aus 50 ml Chloroform-Essigester-Hexan (2:2:1) und gab 330 mg **25** vom Smp. 203–205° (Misch-Smp. und Dchr. bestätigten die Identität mit authentischem Material).

**19-Oxo-8,19-epoxy-14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -cortexon (27)** aus **21-O-Acetyl-19-hydroxy-8,19-epoxy-14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -cortexon (25)**. In einer eiskalten Lösung von 200 mg CrO<sub>3</sub> in 40 ml Pyridin wurden im Stickstoffstrom 207 mg **25** vom Smp. 203–205° gelöst und 21 Std. bei 0° gehalten. Der nach dem Eindampfen im Vak. bei 10° Badtemperatur erhaltene braune Rückstand wurde in 200 ml Chloroform aufgenommen und zur Reduktion des überschüssigen CrO<sub>3</sub> mit Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> und 20 ml 5-proz. HCl versetzt. Die abgetrennte wässrige Phase wurde noch 5mal mit 50 ml Chloroform extrahiert und die Auszüge vereinigt. Nach Abdampfen ergaben sich 239 mg eines farblosen Lackes (nicht ganz trocken), der nicht kristallisierte. Das Dchr. zeigte jedoch nur *einen* Fleck; demnach sollte das *Acetat* von **27** vorliegen, welches bereits früher auf anderem Wege in amorpher Form erhalten worden war [5]. Zur Verseifung wurde das rohe Acetat von **27** in einer Mischung aus 27,4 ml Methanol und 2,6 ml konz. HCl 2 Tage bei 0° gehalten. Erschöpfende Extraktion mit Chloroform, nach Zugabe von 100 ml Wasser, und Abdampfen des Lösungsmittels ergaben 185 mg eines farblosen Schaumes, der nach Kristallisation aus 5 ml Aceton-Hexan (2:3) 94 mg **27** vom Smp. 198–199° lieferte. (Misch-Smp. und Dchr. bestätigten die Identität mit authentischem Material [5].)

**19-Hydroxy-8,19-epoxy-14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -cortexon (28)**. – A. Durch Hydrolyse von **21-O-Acetyl-19-hydroxy-8,19-epoxy-14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -cortexon (25)**. Eine Lösung von 250 mg **25** vom Smp. 198–202° in 150 ml Methanol wurde unter Eiskühlung und im Stickstoffstrom mit einer Lösung von 4,5 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 75 ml Wasser versetzt. Nach 2-stdg. Stehen bei 0° wurden 13 ml 12-proz. HCl zugegeben und das Methanol i. Vak. abgezogen; erschöpfende Extraktion mit Chloroform und übliche Aufarbeitung gaben 222 mg amorphes Material, das aus 5 ml Aceton-Hexan (1:1) 157 mg **28** vom Smp. 206–208° lieferte. Misch-Smp. mit analysenreinem **25** gab eine Depression von 20°. Im Dchr. (Fließmittelsystem: Essigester-Methylcyclohexan-Äthanol, 45:45:10) ist **28** etwas polarer als die epimere 17 $\beta$ -Verbindung [1]. Tetrazoliumsalz-Test: positiv.  $[\alpha]_D^{25} = -74,1^\circ \pm 0,8^\circ$  ( $c = 1,21\%$ );  $M_D^{25} = -267^\circ \pm 3^\circ$ . UV.:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$  243,5 nm,  $\epsilon = 14600$ . IR.:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3500 (Schulter), 3400 (O–H Streckschw.); 2920, 2860 (C–H Streckschw. von –CH<sub>2</sub>– und –CH<sub>3</sub>); 1704 ( $\text{>C=O}$  Streckschw. von 20-Keton); 1652 ( $\text{>C=O}$  Streckschw. von  $\Delta^4$ -3-Keton); 1617 ( $\text{>C=C<}$  Streckschw.).

C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub> (360,45) Ber. C 69,98 H 7,83% Gef. C 69,74 H 8,02%

B. Durch Entmethylierung von **19-Methoxy-8,19-epoxy-14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -cortexon (24)**. Eine Lösung von 62 mg **24** vom Smp. 143–145° in 70 ml 70-proz. Essigsäure wurde 4½ Std. bei 95° unter Stickstoffstrom gerührt und die Lösung anschliessend zur Trockne gebracht. Mit wenig Aceton-Hexan (1:1) wurden 18 mg **28** vom Smp. 196–198° erhalten. (Misch-Smp. und Dchr. bestätigten die Identität mit authentischem Material.)

**8-Hydroxy-19-nor-10 $\xi$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -cortexon (29)** aus **19-Hydroxy-8,19-epoxy-14 $\beta$ ,17 $\alpha$ -cortexon (28)**. 100 mg **28** wurden mit 20 ml 0,1N methanol. NaOH unter Stickstoff 1 Std. bei 45° gerührt. Dann wurde unter Zusatz von 0,5 ml Eisessig zur Trockne gebracht und der Rückstand in 20 ml Chloroform aufgenommen. Abdampfen des Lösungsmittels, nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ergaben 85 mg. Reinigung erfolgte durch präparative Schichtchromatographie an SiO<sub>2</sub> (CAMAG-Silicagel DF-5; Laufmittel: Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Methanol, 70:28:2). Ausbeute: 15 mg vom Smp. 137–138° (aus Chloroform, Essigester, *n*-Hexan). Tetrazoliumsalz-Test: positiv. UV.:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$  242,5 nm,  $\epsilon = 15100$ . IR.:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3480 (O–H Streckschw.); 2925, 2900, 2870 (C–H Streckschw. von –CH<sub>2</sub>– und –CH<sub>3</sub>); 1717 ( $\text{>C=O}$  Streckschw. von 20-Keton); 1655 ( $\text{>C=O}$  Streckschw. von  $\Delta^4$ -3-Keton); 1604 ( $\text{>C=C<}$  Streckschw.).

C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> (332,44) Ber. C 72,26 H 8,49% Gef. C 72,25 H 8,29%

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] T. KUBOTA & M. EHRENSTEIN, J. org. Chemistry **29**, 345 (1964).
- [2] T. KUBOTA & M. EHRENSTEIN, J. org. Chemistry **29**, 351 (1964).
- [3] A. MANZETTI & M. EHRENSTEIN, Helv. **52**, 482 (1969).
- [4] T. KUBOTA & M. EHRENSTEIN, J. org. Chemistry **29**, 342 (1964).
- [5] G. W. BARBER & M. EHRENSTEIN, J. org. Chemistry **26**, 1230 (1961).
- [6] K. OTTO & M. EHRENSTEIN, J. org. Chemistry **26**, 2871 (1961); T. KUBOTA & M. EHRENSTEIN, *ibid.* **29**, 357 (1964).
- [7] R. F. ZÜRCHER, Helv. **46**, 2054 (1963).

- [8] N. S. BHACCA & D. H. WILLIAMS, Application of NMR.-Spectroscopy in Organic Chemistry, Holden Day Inc., San Francisco, Calif., 1964.
- [9] K. TORI & E. KONDO, Steroids *4*, 713 (1964); Tetrahedron Letters *1964*, 645.
- [10] K. TORI & K. AONO, Annu. Rep. Shionogi Res. Lab. *14*, 136 (1964).
- [11] A. J. COHEN & S. ROCK, Steroids *3*, 243 (1964).
- [12] H. MITSUHASHI, T. NOMURA & M. FOKUOKA, Steroids *4*, 483 (1964).
- [13] R. TSCHESCHE, G. BRÜGMAN & G. SNATZKE, Tetrahedron Letters *1964*, 473.
- [14] A. S. BHATNAGAR, W. STÖCKLIN & T. REICHSTEIN, Helv. *51*, 134 (1968).
- [15] M. B. RUBIN & A. P. BROWN, J. org. Chemistry *33*, 2794 (1968); M. B. RUBIN, Steroids *2*, 561 (1963).
- [16] PL. A. PLATTNER, L. RUZICKA, H. HEUSSER & E. ANGLIKER, Helv. *30*, 385 (1947); N. DANIELI, Y. MAZUR & F. SONDHEIMER, J. Amer. chem. Soc. *84*, 875 (1962); L. SAWLEWICZ, E. WEISS & T. REICHSTEIN, Helv. *50*, 530 (1967).
- [17] L. FIESER & M. FIESER, Steroide, Verlag Chemie, Weinheim 1961.
- [18] P. ST. JANIAK, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, Helv. *50*, 1249 (1967).
- [19] J. F. BAGLI, P. F. MORAND & R. GAUDRY, J. org. Chemistry *28*, 1207 (1963).
- [20] A. KURITZKES, J. v. EUW & T. REICHSTEIN, Helv. *42*, 1502 (1959); J. H. RUSSEL, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. *43*, 167 (1960).
- [21] N. GUPTA & M. EHRENSTEIN, Canad. J. Chemistry *46*, 2607 (1968).
- [22] M. OKADA & Y. SAITO, Steroids *6*, 357 (1965).
- [23] M. B. GOROVITS & N. K. ABUKAKIROV, Z. obsc. Chim. *34*, 2456 (1964).
- [24] B. P. LISBOA, Steroids *8*, 319 (1966).
- [25] E. P. OLIVETO, L. WEBER, C. G. FINCKENOR, M. M. PECHET & E. B. HERSHBERG, J. Amer. chem. Soc. *81*, 2831 (1959).
- [26] O. L. CHAPMAN & R. W. KING, J. Amer. chem. Soc. *86*, 1256 (1964).
- [27] L. GSELL & CH. TAMM, Helv. *52*, 551 (1969).
- [28] S. H. EPSTEIN, P. D. MEISTER, H. M. LEIGH, D. H. PETERSON, H. C. MURRAY, L. M. REINEKE & A. WEINTRAUB, J. Amer. chem. Soc. *76*, 3174 (1954).
- [29] C. W. SHOPPEE, Helv. *23*, 925 (1940).
- [30] F. SONDHEIMER, ST. KAUFMANN, J. ROMO, H. MARTINEZ & G. ROSENKRANZ, J. Amer. chem. Soc. *75*, 4712 (1953).
- [31] E. J. BECKER & M. EHRENSTEIN, J. org. Chemistry *26*, 510 (1961).
- [32] P. SPEISER & T. REICHSTEIN, Helv. *30*, 2143 (1947).
- [33] D. H. R. BARTON & W. KLYNE, Chemistry & Ind. *1948*, 755.

## 218. Maximilian Ehrenstein

1899–1968

(5. V. 69)

Mit dem plötzlichen Tode von MAXIMILIAN EHRENSTEIN am 28. 12. 1968 ist nicht nur ein grosser Steroidforscher, sondern auch ein begeisterter akademischer Lehrer, dem viele junge Chemiker und Mediziner ihre ersten Anregungen und grundlegenden Kenntnisse verdanken, dahingegangen. Nach dem Ende der Studienjahre wandte er sich bald ausschliesslich chemischen Synthesen auf dem Steroidgebiet zu, – viele Homologe und Analoge der in der Natur vorkommenden Steroidhormone konnte er darstellen – und als pharmazeutischer Chemiker schloss er die chemisch-physiologischen Vorgänge des Steroidstoffwechsels in dieses Interesse ein. Mithin entstand über die Jahre eine fruchtbare Zusammenarbeit mit vielen Biologischen und Medizinischen