

- [16] F. Abelès & T. Lopez-Rios, in 'Polaritons', Proc. of the First Taormina Research Conf. on the Structure of Matter, Eds. E. Burstein & F. de Martini, Pergamon Press, Oxford 1972, pp. 241–246.
- [17] I. Pockrand, J. D. Swalen, J. G. Gordon II & M. R. Philpott, submitted to Surf. Sci.
- [18] J. G. Gordon II & J. D. Swalen, Opt. Commun. (in press).
- [19] E. Burstein, Bull. Amer. phys. Soc. 22, 452 (1977).
- [20] A. Hjortberg, W. P. Chen, E. Burstein & M. Pomerantz, Bull. Amer. phys. Soc. 22, 452 (1977).
- [21] A. Otto, «Festkörperprobleme XIV» (1974), pp. 1–37.
- [22] 'Amer. Inst. of Phys. Handbook', McGraw-Hill Book Co., New York 1963, pp. 6–25 and 6–26.
- [23] *Ibid.*, p. 6–13.
- [24] J. D. Swalen, J. Fischer, R. Santo & M. Tacke, 'Integrated Optics OSA/IEEE Topical Meeting', Salt Lake City, Jan. 1976, reported by R. Ulrich, Appl. Optics 15, 1363 (1976). See also Laser Focus (March 1976), p. 16, and Electro-Optical Systems Design (March 1976), p. 5.
- [25] D. Marcuse, 'Theory of Dielectric Waveguides', Academic Press, New York 1974, p. 1–19.
- [26] H. Kogelnik, 'Theory of Dielectric Waveguides', 'Integrated Optics', Ed. T. Tamir, Springer-Verlag, New York 1975, Chap. 2; F. Goos & H. Hänchen, Ann. Physik 1, 333 (1947).
- [27] P. K. Tien & R. Ulrich, J. opt. Soc. Amer. 60, 1325 (1970).
- [28] R. Ulrich, J. opt. Soc. Amer. 60, 1337 (1970).
- [29] F. Zernike, 'Fabrication and Measurements of Passive Components', 'Integrated Optics'. Op. cit.
- [30] F. Zernike, J. W. Douglas & D. R. Olson, J. opt. Soc. Am. 61, 678 (1971).
- [31] H. P. Weber, F. A. Dunn & W. N. Liebolt, Appl. Optics 12, 755 (1973).
- [32] H. R. Anderson & J. D. Swalen (submitted to Jour. of Adhesion).
- [33] S. Ramo, J. R. Whinnery & T. van Duzer, 'Fields and Waves in Communication Electronics', John Wiley and Sons, New York 1965.
- [34] O. S. Heavens, 'Optical Properties of Thin Solid Films', Dover Publications, New York 1965.
- [35] M. V. Klein, 'Optics', John Wiley and Sons, New York 1970.
- [36] M. Born & E. Wolf, 'Principles of Optics', Pergamon Press, Oxford 1970.
- [37] See for example, G. Herzberg, 'Spectra of Diatomic Molecules', D. van Nostrand Co., New York 1950, p. 20.

85. Synthese von 4-[3 β ,14-Dihydroxy-5 β ,14 β -androstan-17 β -yl]-3-pyrrolin-2-on (Hothesisimogenin)

Partialsynthetische Versuche in der Reihe der Herzgifte, 11. Mitteilung ¹⁾²⁾

von Theodor W. Güntert, Horst H. A. Linde, Mohamed S. Ragab und Sigrid Spengel

Pharmazeutisches Institut der Universität Basel, Totengässlein 3, 4051 Basel

(17.VI.77)

Synthesis of 4-[3 β ,14-Dihydroxy-5 β ,14 β -androstan-17 β -yl]-3-pyrrolin-2-one (hothesimogenin)

Summary

We describe the synthesis of 4-[3 β ,14-Dihydroxy-5 β ,14 β -androstan-17 β -yl]-3-pyrrolin-2-one (24-aza-24-desoxa-digitoxigenin) (7), starting from 3-O-acetyl-digitoxigenin (1).

¹⁾ 10. Mitt. siehe [1].

²⁾ Über die Pharmakologie von 7 wird an anderer Stelle berichtet werden.

Die Suche nach gefahrloser anwendbaren Cardenoliden mündet immer mehr ein in Partialsynthesen neuer, potentiell positiv inotrop wirkender Verbindungen. Als Ausgangsmaterialien werden dabei leicht isolierbare oder leicht erhältliche Genine [2], Glykoside oder Pregnen-Derivate [3] [4] verwendet.

Der Grund, 24-Aza-24-desoxa-digitoxigenin²⁾ (7) zu synthetisieren, war der folgende: Es wird immer wahrscheinlicher, dass Herzglykoside und Aglykone zwei Wirkungen ausüben (Übersichtsreferat [5]). Durch Hemmung der durch Mg aktivierten, membrangebundenen Na^+, K^+ -ATPase kommt es zu den toxischen, durch einen anderen, noch unbekannten Mechanismus zu den positiv inotropen Wirkungen. Die Hemmung der Na^+, K^+ -ATPase scheint ATP zu benötigen [6], die Bindung Na^+, K^+ -ATPase-Herzglykosid wird mit der Zeit stabiler [7]³⁾. Bindungsstelle auf der Herzglykosid-Seite dürfte das ungesättigte Lacton sein, da 3-Desoxy-digitoxigenin die Na^+, K^+ -ATPase hemmt [8] (und positiv inotrope Wirkung zeigt [9]). Die reversible Bindung Na^+, K^+ -ATPase-Herzglykosid [7] beruht wahrscheinlich auf Wasserstoffbrücken [10], während die Ausbildung von Ionen- oder kovalenten Bindungen für die irreversible Hemmung verantwortlich sein könnte. Soll die Ausbildung solcher festen Bindungen verhindert oder geschwächt werden, so sollte der ungesättigte Lactonring von Digitoxigenin-Derivaten durch eine Gruppierung ersetzt werden, die einem nucleophilen Angriff nicht so leicht zugänglich ist, gleichzeitig aber noch Wasserstoffbrücken auszubilden vermag. Es scheint uns nämlich wahrscheinlich, dass die schwache Bindung Herzglykosid/Rezeptor für die positive Inotropie [7] auch aus leicht aufbrechenden Wasserstoffbrücken besteht (siehe dazu auch die Ergebnisse von B. G. Katzung *et al.* [11] an gesättigten Lactamen).

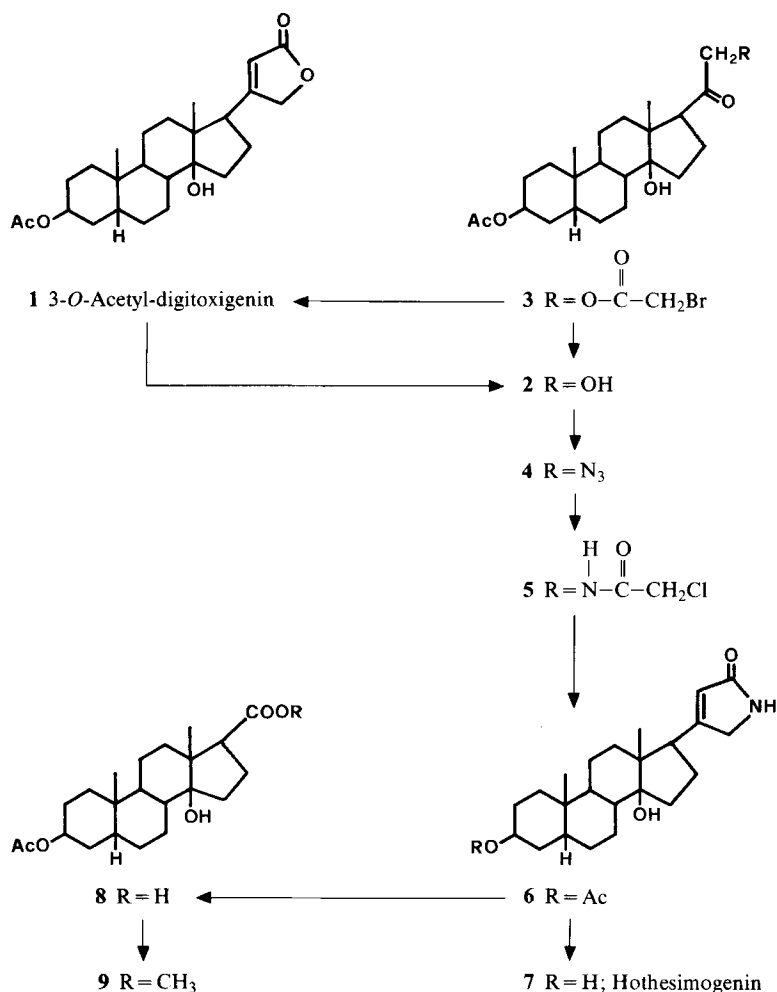
Die Synthese von 7, das im Vergleich zu Digitoxigenin die genannten Bedingungen mehr oder minder erfüllt, wurde ursprünglich über eine 14-Pregnen-Verbindung als Zwischenstufe geplant. Diese Verbindung sollte nach der Methode von Breslow *et al.* [12] mittels einer photochemischen Reaktion hergestellt werden. In unseren Händen war aber die Synthese von 3 α -Hydroxy-5 α -pregn-14-en-20-on relativ unbefriedigend - betrachtet man den zeitlichen Aufwand und die Ausbeute der Methode⁴⁾.

Als wir von der E. Merck AG, Darmstadt, BRD, eine gewisse Menge Digitoxin bzw. Digitoxigenin erhielten, wurde der im Schema angegebene Weg ermöglicht. Dabei war folgende Überlegung entscheidend: in der Verbindung 2 übt die 14 β -Hydroxygruppe einen konformativ stabilisierenden Einfluss auf die Seitenkette an C(17) aus; durch eine Wasserstoffbrücke der 14 β -Hydroxygruppe zum nicht bindenden Elektronenpaar der Carbonylgruppe an C(20) wird diese Seitenkette bevorzugt in einer Lage gehalten, die nach vorheriger geeigneter Derivatisierung an C(21) einen intramolekularen Ringschluss zu einem ungesättigten Lactam nicht nur ermöglichen, sondern sogar bevorzugt ablaufen lassen sollte, da störende sterische Einflüsse beinahe ganz ausgeschaltet sind.

Der Ozonabbau von 3-O-Acetyldigitoxigenin (1) führt nach der Hydrolyse des primär gebildeten Glyoxylsäure-esters zum α -Hydroxyketon 2. Die direkte, selektive

³⁾ Da es eine auswaschbare (reversible) und eine nicht auswaschbare (irreversible) Hemmung zu geben scheint [7], dürften mehrere, wohl hintereinandergeschaltete Reaktionen (Gleichgewichte) beteiligt sein.

⁴⁾ Unveröffentlichte Versuche.



Umsetzung der primären Alkoholfunktion von **2** unter Bildung des Azids **4** gelingt in guten Ausbeuten mittels HN_3 in Gegenwart von Triphenylphosphin und Azodicarbonsäure-estern [13] [14]. **4** reagiert dann in Gegenwart von Chloressigsäureanhydrid mit Pd/C in ebenfalls guten Ausbeuten zum Chloracetamid **5**. Mittels Triphenylphosphin in Nitromethan bildet sich aus **5** langsam das nicht isolierte und nicht charakterisierte Phosphoniumsalz, welches mit einem Mol-Äquiv. NaH in Dimethylsulfoxid (DMSO) zum Phosphoran umgesetzt wird. Letzteres reagiert beim Erhitzen in DMSO während 20 Minuten zu 3-O-Acetyl-hothesisimogenin (**6**). Erwartungsgemäss gelingt hier die Hydrolyse von **6** zu **7** leicht mittels wässriger alkoholischer Carbonatlösung.

Um sicher zu sein, dass Hothesisimogenin (**7**) die angegebene Konfiguration an C(17) aufweist, haben wir sein Acetat **6** der Ozonolyse, Hydrolyse und anschliessenden

der Perjodatoxydation unterworfen. Dabei bildet sich u.a. **8**, welches mit Diazo-methan den Methylester **9** liefert. Direkter Vergleich (Misch-DC., Misch-Smp. und IR.) von **8** und **9** mit Originalpräparaten aus dem oxydativen Abbau von Digitoxigenin bzw. Bufalin bestätigen deren Struktur und damit diejenige von **6** und **7**.

Das Bromacetat **3** aus **2** lässt sich in einer zu **5** → **6** analogen Reaktionsfolge, aber unter milderen Bedingungen, zum 3-*O*-Acetyl-digitoxigenin (**1**) umsetzen. Interessant ist, dass sich beim Verwenden des zu **3** analogen Chloracetats unter denselben Bedingungen, aber bei erhöhter Temperatur, kein Phosphoniumsalz bildet, sondern nur das Ausgangsmaterial **2** isoliert wird⁴). Wir erklären diese unterschiedliche Reaktionsweise von **5** und vom Cl-Analogen von **3** vor allem durch die besseren Abgangsgruppen-Qualitäten von RO[−] gegenüber RNH[−].

Vor einigen Jahren veröffentlichten *Bembry et al.* [17] eine Arbeit, in der sie Lactame des Strophanthidins⁵) von Typ **7** beschrieben. Wir haben die dort aufgeführte Reaktion von Strophanthidin mit Butylamin wiederholt⁴). Die IR.- und NMR.-Spektren des Produktes zeigen nun, dass kein Lactam gebildet wird, sondern Reaktion an der Aldehyd-Gruppe des Strophanthidins stattfindet und die *Schiff*'sche Base relativ leicht wieder in Ausgangsmaterial zurückverwandelt wird.

Diese Arbeit wurde in dankenswerter Weise vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt Nr. 2.254-0.74) unterstützt. Der *E. Merck AG*, Darmstadt, BRD, danken wir vielmals für die Überlassung des Ausgangsmaterials.

Experimenteller Teil

Allgemeines: siehe [15].

2 aus 1. 5,00 g **1** (12,00 mmol) wurden nach [16] ozonisiert, jedoch nicht reduktiv, sondern oxydativ mit Wasser aufgearbeitet und lieferten 4,70 g rohes **2**. Aus Äther/Petroläther kristallisierten daraus 421 mg Substanz, nach DC. (Benzol/Aceton 4:1) kein **2**. Die Mutterlauge in Äther/Chloroform 4:1 gelöst und in Säure- und Neutralteil aufgetrennt: 325 mg saures Produkt, nach DC. identisch mit den obigen 421 mg und 3,906 g Neutralteil, nach DC. hauptsächlich **2**. Aus dem Neutralteil kristallisierten aus Äther/Petroläther nacheinander 2,478 g vom Smp. 160–163° und 478 mg vom Smp. 150–155°; nach DC. **2**, das ganz schwach mit 2 polaren Substanzen verunreinigt und identisch mit authentischem Material ist. Durch Chromatographie der Mutterlauge an 50 g TS-SiO₂ wurden noch 539 mg Kristalle vom Smp. 165–169°, nach DC. einheitliches **2**, gewonnen ([16]: Smp. 148–149° Äther). Ausbeute: 74,2%. – NMR.: siehe Tabelle.

4 aus 2. Zu 1,200 g **2** (3,06 mmol), und 2,10 g Triphenylphosphin (8,00 mmol) in 600 ml trockenem Tetrahydrofuran (Tetrahydrofuran getrocknet, *Merck*) gelöst, wurde zunächst eine ätherische Lösung von Stickstoffwasserstoffsäure (6 ml, 87 mg Stickstoffwasserstoffsäure pro ml, 12,13 mmol) zugegeben und dann rasch und unter Umschwenken die Lösung von 1,44 g Azodicarbonsäure-diäthylester (8,27 mmol) in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran zulaufen lassen. Nach 40 Min. Stehenlassen bei RT., wobei sich die gelbe Lösung entfärbte, wurde das Lösungsmittel i.V. bei 21° entfernt. Das so gewonnene Rohprodukt wurde mit rohem Azid aus einem weiteren Ansatz (total eingesetzte Menge **2**: 2,934 g) vereint und aus Äther kristallisiert, wobei nacheinander 3,314 g und 2,667 g Substanz isoliert wurden. Die 3,314 g waren nach DC. (Benzol/Aceton 4:1) einheitlich, enthielten jedoch nach dem NMR.-Spektrum, neben **4**, Hydrazincarbonsäure-diäthylester. Das Kristallisat wurde daher in 200 ml Benzol suspendiert und 4mal mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (1,841 g) wurde aus Methylencchlorid/Äther/Petroläther umkristallisiert: es resultierten 1,485 g nach DC. einheitliches **4** vom Smp.

⁵) IUPAC-Name: 3β,5,14-Trihydroxy-19-oxo-5β,14β-card-20(22)-enolid.

Tabelle. ¹H-NMR.-Daten^{a)}

	H-C(3)	3H-C(18)	3H-C(19)	2H-C(21)	H-C(22) oder XCH ₂ - CO-Y-C(21) ^{b)}	CH ₃ COO-C(3)	HN
2	5,07 <i>w</i> _{1/2} ≈ 7	0,92 <i>s</i>	0,97 <i>s</i>	4,29 <i>s</i>	-	2,03 <i>s</i>	
3	5,10 <i>w</i> _{1/2} ≈ 7	0,97 <i>s</i>	0,97 <i>s</i>	4,81 <i>s</i>	3,93 <i>s</i> 2 H	2,03 <i>s</i>	
4	5,08 <i>w</i> _{1/2} ≈ 7	0,96 <i>s</i>	0,96 <i>s</i>	3,98 <i>s</i>	-	2,03 <i>s</i>	
5	5,08 <i>w</i> _{1/2} ≈ 7	0,93 <i>s</i>	0,97 <i>s</i>	4,24 <i>d</i> , <i>J</i> = 5	4,05 <i>s</i> 2 H	2,03 <i>s</i>	7,25 breit
6	5,08 <i>w</i> _{1/2} ≈ 7	0,83 <i>s</i>	0,96 <i>s</i>	4,03 <i>w</i> _{1/2} ≈ 5	5,90 1 H; <i>w</i> _{1/2} ≈ 4,5	2,03 <i>s</i>	6,74 <i>w</i> _{1/2} ≈ 6
7	ca. 4,1	0,85 <i>s</i>	0,96 <i>s</i>	4,03 <i>w</i> _{1/2} ≈ 5	5,90 1 H; <i>w</i> _{1/2} ≈ 4,5	-	6,48 <i>w</i> _{1/2} ≈ 7 7,52 <i>w</i> _{1/2} ≈ 4 (HO und HN)

^{a)} Spektren in CDCl₃ aufgenommen, chemische Verschiebungen in δ relativ zu internem TMS (= 0 ppm); *s* = Singulett, *d* = Dublett, *w*_{1/2} = Signalbreite bei halber Höhe in Hz, *J* = Kopplungskonstante in Hz.

^{b)} X = Cl, Br und Y = O, NH.

163–167° (Zers.). Die 2,667 g 2. Kristallisat (*s. o.*) wurden mit der obigen Mutterlauge (Kristalle und Mutterlauge enthalten nach DC. Triphenylphosphinoxid) und der Mutterlauge der 1,485 g 4 vereinigt und an 200 g TS-SiO₂ (Säulen- $\varnothing$ 3 cm) mit Chloroform chromatographiert. Durch Kristallisation aus Methylenchlorid/Äther wurden weitere 763 mg nach DC. einheitliches, kristallines 4 vom Smp. 162–166° (Zers.) erhalten. Die erneute Chromatographie der Mutterlauge und der azidhaltigen Fraktionen (1,263 g) an 35 g TS-SiO₂ (Säulen- $\varnothing$ 2 cm) ergab 264 mg kristallines, nach DC. einheitliches 4 vom Smp. 164–168° (Zers.). Totale Ausbeute: 80,5%. Die Umkristallisation von 763 mg 4 aus Methylenchlorid/Äther ergab 602 mg quadratische Plättchen vom Smp. 169–171° (Zers., Sintern bei 150°). $[\alpha]_D^{25} = +19,43^\circ$ (*c* = 0,48, Chloroform). - IR. (Chloroform): 3450 br. (OH), 2110 (N₃), 1710–1725 (C=O), 1263 (Ester). - MS. (*m/e*): 401 (*M*⁺ (C₂₃H₃₅O₄N₃) - 1 - CH₃), 390 (*M*⁺ + 1 - N₂), 389 (*M*⁺ - N₂), 330 (390 - CH₃COOH), 301 (330 - CH₃N). - NMR.: siehe Tabelle.

5 aus 4. Eine Lösung von 1,20 g 4 (2,87 mmol) und 12,00 g Chloressigsäure-anhydrid (70 mmol) in 25 ml Methylenchlorid wurde mit 1,44 g 5% Pd/CaCO₃ (0,68 mmol Pd) versetzt, bei 18° 3½ Std. in H₂-Atmosphäre geschüttelt, filtriert, das Nutschgut mit 100 ml Äther nachgewaschen und die organische Lösung mit 2N Natriumhydroxidlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus insgesamt 2,42 g 4 wurden so 2,682 g rohes 5 gewonnen. Daraus kristallisierten aus Methylenchlorid/Petroläther 2,055 g nach DC. (Chloroform/Methanol 96:4) einheitliches 5 vom Smp. 162–164°. Ausbeute: 75,8%. Die Umkristallisation von 500 mg 5 aus Aceton/Äther ergab 162 mg dünne Plättchen vom Smp. 164–166°, nach DC. einheitlich. $[\alpha]_D^{25} = +37,32^\circ$ (*c* = 0,62, Chloroform). - IR. (Chloroform): *ca.* 3450 br. mit zusätzlicher Absorption (scharfe Bande), *ca.* 3400 (OH, NH), 1725–1710 (CO, Ester und Keton), 1670 (Amid I), 1520 (Amid II), 1260 (Ester). - MS. (*m/e*): 467, 469 (*M*⁺, C₂₅H₃₈ClNO₅), 449 (467 - H₂O), 439 (467 - CO), 434 (449 - CH₃), 421 (449 - CO oder 439 - H₂O), 407 (467 - CH₃COOH), 389 (449 - CH₃COOH), 379 (439 - CH₃COOH), 374 (434 - CH₃COOH), 361 (421 - CH₃COOH), 356, 343 (449 - CH₂NHCOCH₂Cl), 301 (100%, 407 - CH₂NHCOCH₂Cl), 283 (343 - CH₃COOH), 273 (407 - COCH₂NHCOCH₂Cl oder 301 - CO), 255 (283 - CO oder 273 - H₂O). - NMR.: siehe Tabelle.

6 aus 5. Eine Lösung von 300 mg **5** (0,64 mmol) und 180 mg Triphenylphosphin (0,68 mmol) in 12 ml Nitromethan wurde 46 Std. unter N_2 auf 100° erwärmt. Nach 40 Std. wurden weitere 70 mg Triphenylphosphin (0,26 mmol) zugegeben. Nach DC. (Chloroform/Methanol 95:5) enthielt das Gemisch neben dem Phosphoniumsalz noch wenig unverändertes **5**. Das Lösungsmittel wurde i.V. entfernt, der Rückstand 1 Std. bei RT. i.HV. getrocknet, in 6 ml trockenem DMSO (Merck) gelöst und unter N_2 mit 30 mg 50proz. Natriumhydrid (ca. 0,6 mmol) in 3,5 ml DMSO versetzt. Das Gemisch wurde auf 100° erwärmt, 30 Min. bei dieser Temp. gerührt, dann in angesäuerte Natriumchloridlösung gegossen, der Niederschlag abgesaugt, in Chloroform gelöst und die organische Phase getrocknet und eingedampft: 352 mg Rohprodukt. Das wässrige Filtrat wurde mit Chloroform/Äthanol 4:1 ausgeschüttelt und die organische Phase gewaschen, getrocknet und eingengt: 150 mg. Die Chromatographie des vereinigten Produktes (502 mg) an 15 g TS-SiO₂ (Säulen-Ø 1,5 cm) mit Chloroform lieferte 158 mg rohes **6**, durch Umkristallisation aus Aceton/Äther wurden nacheinander 130 mg (Smp. 255–260°) und 8 mg (Smp. 245–250°) nach DC. (Chloroform/Methanol 9:1) einheitliches **6** erhalten. Ausbeute: 51,9%. Die Umkristallisation der vereinigten Kristallisate aus Chloroform/Äther ergab 128 mg rechteckige Plättchen vom Smp. 253–257°, die nach DC. einheitlich waren. $[\alpha]_D^{23} = +20,17^\circ$ ($c = 0,34$, Chloroform). – IR. (Chloroform): ca. 3465 scharf und ca. 3340 br. (NH und OH), ca. 1727 (Ester), ca. 1680 (Lactam), ca. 1620 br. (Olefin), ca. 1263 (Ester). – MS. (m/e): 415 (M^+ , $C_{25}H_{37}NO_4$), 397 (415–H₂O), 382 (397–CH₃), 355 (415–CH₃COOH), 337 (355–H₂O oder 397–CH₃COOH), 322 (337–CH₃ oder 382–CH₃COOH). – UV. (Äthanol): 213 (16900). – NMR.: siehe Tabelle.

7 aus 6. Eine Lösung von 297 mg **6** (0,71 mmol) in 30 ml Methanol wurde mit 3 ml 2N Natriumcarbonat (3,00 mmol) versetzt und der gebildete Niederschlag durch Zusatz von einigen ml Wasser und Methanol in Lösung gebracht. Nach 5 Tagen wurden weitere 1,5 ml 2N Natriumcarbonat (1,50 mmol) zugegeben und noch 4 Tage bei RT. stehengelassen (nach DC. (Chloroform/Methanol 9:1) war noch wenig **6** vorhanden). Dann wurde die Lösung neutralisiert, vom Methanol i.V. befreit, angesäuert und mit Chloroform/Äthanol 4:1 ausgeschüttelt, gewaschen, getrocknet und eingedampft: 265 mg. Aus Methanol/Äther kristallisierten nacheinander 210 mg vom Smp. 252–255° und 30 mg vom Smp. 245–250°: **7**, das laut DC. noch ganz schwach mit **6** verunreinigt war. Ausbeute: 89,9%. Die Umkristallisation von 50 mg aus Methanol/Äther lieferte 40 mg feine Nadelbüschel vom Smp. 251–254°, die nach DC. einheitlich waren. $[\alpha]_D^{23} = +16,33^\circ$ ($c = 0,48$, Methanol). – IR. (KBr): ca. 3420 und ca. 3240 (NH und OH), ca. 1690 (Lactam), ca. 1630 (Olefin). – MS. (m/e): 373 (M^+ , $C_{25}H_{35}NO_3$), 355 (373–H₂O), 340 (355–CH₃), 337 (355–H₂O), 322 (340–H₂O und 337–CH₃). – UV. (Äthanol): 214 (17000). – NMR.: siehe Tabelle.

3 aus 2. Die Lösung von 100 mg **2** (0,25 mmol) und 200 mg Bromessigsäure-anhydrid (0,93 mmol) in 4 ml Benzol wurde mit 250 mg getrocknetem Natriumcarbonat versetzt und 17 Std. bei 37° stehengelassen, nach Zusatz von weiteren 100 mg Bromessigsäure-anhydrid (0,46 mmol) 4 Std. auf 50° erwärmt, mit Benzol verdünnt, mit 2N NaOH, Wasser, 2N HCl und Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt: 140 mg **3**, das nach DC. (Chloroform/Methanol 96:4) noch Spuren **2** enthielt. 70 mg des rohen **3** aus Methylenchlorid/Petroläther kristallisiert, ergab 50 mg (76,9%) vom Smp. 130–132°. Die Umkristallisation aus Methylenchlorid/Petroläther ergab 40 mg nach DC. (Chloroform/Methanol 97:3) einheitliche Plättchen von **3** vom Smp. 131–133°. $[\alpha]_D^{23} = +39,18^\circ$ ($c = 0,48$, Chloroform). – IR. (Chloroform): ca. 3440 br. (OH), ca. 1750 und ca. 1723 (CO, Ester), ca. 1263 (Ester). – MS. (m/e): 514 und 512 (1:1, M^+ , $C_{25}H_{37}BrO_6$). – NMR.: siehe Tabelle.

1 aus 3. Eine Lösung von 70 mg rohem **3** (ca. 0,14 mmol) und 50 mg Triphenylphosphin (0,19 mmol) in 3 ml Nitromethan wurde 45 Min. auf 50° erwärmt, danach das nach DC. (Chloroform/Methanol 96:4) einheitliche Phosphoniumsalz i.V. vom Lösungsmittel befreit, 1 Std. bei RT. i.HV. getrocknet, in 1,5 ml trockenem DMSO gelöst und unter N_2 und Rühren mit einer Lösung von 10 mg 50proz. Natriumhydrid (ca. 0,2 mmol) in 2 ml DMSO versetzt. Das Gemisch wurde noch 1 Std. auf 100° erwärmt, in angesäuerte Natriumchloridlösung gegossen, Niederschlag abgesaugt, neutral gewaschen, in Chloroform gelöst und getrocknet: 83 mg. Die Chromatographie an 2,5 g TS-SiO₂ (Säulen-Ø 1 cm) mit Chloroform lieferte 52 mg rohes **1**, das aus Aceton/Äther umkristallisiert 16 mg (28,2%) nach DC. (Chloroform/Methanol 96:4) einheitliches **1** vom Smp. 222–226° ergab. Nochmalige Umkristallisation aus Aceton/Äther ergab 5 mg **1** vom Smp. 222–226°. Der Misch-Smp. mit authentischem 3-O-Acetyl-digitoxigenin ergab keine Depression. Das Misch-DC. ergab nur einen Fleck. Das IR. (Chloroform) von **1** war mit dem von authentischem Material identisch.

8 aus 6. Durch eine auf -60° (Innentemp.) gekühlte Lösung von 129 mg **6** (0,30 mmol) in 50 ml Essigsäure-äthylester wurde bis zur Blaufärbung Ozon geleitet. Nach 20 Min. bei -70° und 10 Min. bei RT. wurde die Lösung i.V. bei RT. eingedampft, der Rückstand in 5 ml Methanol gelöst, mit der Lösung von 100 mg Kaliumhydrogencarbonat (1,00 mmol) in 0,5 ml Wasser versetzt, der gebildete Niederschlag durch Zusatz von Wasser und Methanol in Lösung gebracht und bei RT. stehengelassen bis nach DC. (Chloroform/Methanol 9:1) kein Ozonisierungsprodukt mehr nachweisbar war ($3\frac{1}{2}$ Std.). Dann wurde die Lösung neutralisiert, vom Methanol i.V. befreit, angesäuert, mit Chloroform ausgeschüttelt, die organische Phase gewaschen, getrocknet und eingedampft: 125 mg. Diese wurden in 10 ml Dioxan gelöst, mit 125 mg Perjodsäure in 2 ml Wasser versetzt und 78 Std. bei RT. stehengelassen (Reaktion nach DC. noch nicht beendet). Die Lösung wurde dann neutralisiert, mit Wasser verdünnt, das Dioxan i.V. abdestilliert, angesäuert, mit Chloroform/Äthanol 4:1 ausgeschüttelt, die Säure mit 2N Natriumcarbonatlösung extrahiert: es resultierten 9 mg Säure sowie 93 mg Neutralteil. Letzterer wurde erneut 4 Tage bei RT. mit Perjodsäure oxydiert, was weitere 4 mg Säure ergab. 13 mg Säuregemisch wurden auf einer Platte (20×12 cm, 0,25 mm Schichtdicke) mit Chloroform/Methanol 9:1 chromatographiert, die gewünschte Substanz durch Wasserbesprühung sichtbar gemacht und mit Chloroform/Äthanol 4:1 extrahiert: 7 mg nach DC. einheitliches **8**, die aus Aceton/Äther kristallisiert 1 mg **8** vom Smp. $226-230^\circ$ ergaben. Der Misch-Smp. mit authentischer 3β -Acetoxy- 14β -hydroxy- 5β -androstan- 17β -carbonsäure gab keine Depression, das Misch-DC. (Chloroform/Methanol 9:1, Benzol/Aceton 3:2) zeigte nur einen Fleck.

9 aus 8. Die Lösung von 6 mg **8** (aus der Kristallisationsmutterlauge des obigen Versuchs) in 0,5 ml Methanol wurde mit ätherischer Diazomethanolösung versetzt, 20 Min. bei RT. stehengelassen, mit Wasser verdünnt, vom Methanol befreit, mit Chloroform ausgeschüttelt, gewaschen, getrocknet und eingedampft: 7 mg rohes **9**. Aus Äther/Petroläther kristallisierten ca. 0,5 mg nach DC. (Chloroform/Methanol 98:2) einheitliches **9** vom Smp. $154-156^\circ$. Der Misch-Smp. mit authentischem Material gab keine Depression. Das Misch-DC. zeigte nur einen Fleck. Die 6 mg aus der Mutterlauge wurden auf 2 Platten (8×8 cm, Fertigfolien Polygram, Sil G/UV²⁵⁴, Schichtdicke 0,25 mm, Machery Nagel & Co.) mit Chloroform/Methanol 98:2 chromatographiert, die Substanz durch Besprühen mit Wasser sichtbar gemacht und mit Chloroform/Äthanol 4:1 extrahiert: 5 mg, die aus Äther/Petroläther umkristallisiert ca. 0,5 mg DC.-einheitliches **9**, Prismen vom Smp. $152-154^\circ$, ergaben. Das IR. (Chloroform) von **9** war mit dem von authentischem 3β -Acetoxy- 14β -hydroxy- 5β -androstan- 17β -carbonsäure-methylester identisch. MS. (*m/e*): 392 (M^+ , $C_{23}H_{36}O_5$).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Th. W. Güntert, H. H. A. Linde, M. S. Ragab & S. Spengel, *Helv.* 60, 334 (1977).
- [2] E. Hauser, U. Boffo, L. Meister, L. Sawlewicz, H. H. A. Linde & K. Meyer, *Helv.* 56, 2782 (1973).
- [3] C. Lindig, R. Megges & K. Repke, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol.* 253, 66 (1966); C. Lindig & K. Repke, *DDR Wirtschaftspatent* WP 12 0/128735 (1967).
- [4] U. Stache, K. Radscheit, W. Fritsch & W. Haede, *Liebigs Ann. Chem.* 1974, 608.
- [5] Th. W. Güntert & H. H. A. Linde, *Experientia* 33, 697 (1977).
- [6] C. Hegevary, *Mol. Pharmacol.* 11, 588 (1975).
- [7] G. T. Okita, F. Richardson & B. F. Roth-Schechter, *J. Pharmacol. exp. Ther.* 185, 1 (1973); G. T. Okita, *Proc. West. pharmacol. Soc.* 18, 14 (1975).
- [8] W. Zürcher, E. Weiss-Berg & Ch. Tamm, *Helv.* 52, 2449 (1969).
- [9] Y. Saito, Y. Kanemasa & M. Okada, *Chem. pharm. Bull.* 18, 629 (1970).
- [10] K. R. H. Repke, *Pharmazie* 27, 693 (1972).
- [11] B. G. Katzung, J. A. Munoz, D. Y. Shirachi, A. J. Trevor, H. H. Chang & M. E. Wolff, *Experientia* 26, 1189 (1970).
- [12] R. Breslow, S. Baldwin, T. Flechtner, P. Kalicky, S. Liu & W. Washburn, *J. Amer. chem. Soc.* 95, 3251 (1973).
- [13] A. K. Bose, B. Lal, W. A. Hoffmann & M. S. Manhas, *Tetrahedron Letters* 1973, 1619; O. Mitsu-nobu, M. Wada & T. Sano, *J. Amer. chem. Soc.* 94, 679 (1972).
- [14] H. Loibner & E. Zbiral, *Helv.* 60, 417 (1977).
- [15] Th. W. Güntert, H. H. A. Linde, M. S. Ragab & S. Spengel, *Helv.* 59, 2125, 2138 (1976).
- [16] K. Meyer & T. Reichstein, *Helv.* 30, 1508 (1947).
- [17] Th. H. Bembry, R. C. Elderfield & G. L. Krueger, *J. org. Chemistry* 25, 1175 (1960).