

140. Über 9 β ,10 α -Steroide

3. Mitteilung [1]

Überführung von 11-Keto-9 β ,10 α -steroiden in 10 α -Verbindungen Synthese von 10 α -Cortison, 11-Oxo-10 α -progesteron, 10 α -Adrenosteron und analogen 11-Hydroxy-Verbindungen¹⁾

von G. Saucy²⁾, M. Müller und A. Fürst

(13. V. 67)

Bei der kürzlich veröffentlichten *Strukturaufklärung* mikrobiologisch erhaltener 11-Hydroxy-9 β ,10 α (*retro*)-steroide lieferte die *Isomerisierung* von 9 β ,10 α -11-Ketonen zu den thermodynamisch stabileren 11-Keto-10 α -Derivaten einen wichtigen Beitrag zur Lokalisierung der neu eingeführten Hydroxylgruppe [1]³⁾. In dieser Arbeit behandeln wir nun eingehender diese Isomerisierung⁴⁾, sowie die Überführung von 11-Keto-10 α -Verbindungen der Androstan-, Pregnan- und Corticoid-Reihe in die entsprechenden 11 α - und 11 β -Hydroxy-10 α -Derivate.

Die Isomerisierung einer 11-Keto-9 β ,10 α -Verbindung in ihr 10 α -Isomeres beobachteten wir erstmals bei der säurekatalysierten Ketalisierung von 9 β ,10 α -Adrenosteron (**2**). Dabei entstand als stabiles Endprodukt das 10 α -11-Keto-3,17-diketal **7**, welches nach saurer Hydrolyse das bisher nicht beschriebene 10 α -Adrenosteron (**13**) lieferte. Die Verbindung **13** konnte auch direkt aus **2** durch Behandlung mit Säure oder Base gewonnen werden⁵⁾.

Wie bereits berichtet [1], ergab die nur kurzzeitige Ketalisierung von **2** neben anderen Produkten auch das 9 β ,10 α -11-Keto-3,17-diketal **4**.

Reduktionen des 11-Keto-10 α -Derivates **7** mit LiAlH₄ bzw. mit Lithium in flüssigem Ammoniak verliefen mit hoher Stereospezifität und führten zu den epimeren Alkoholen **5** bzw. **9**. Nach Entfernung der Schutzgruppen erhielten wir aus **5** die 11 β -Hydroxy-Verbindung **11** und aus **9** den 11 α -Alkohol **15**. Die Zuteilung der Konfiguration an **11** und **15** wird weiter unten begründet. Beide ergaben durch Oxydation mit Chromsäure das 10 α -Adrenosteron (**13**).

Eine parallele Reihe von Experimenten wurde ausgehend von 11-Oxo-9 β ,10 α -progesteron (**3**) [1] [8] durchgeführt. Das nach der Ketalisierung von **3** unter üblichen Bedingungen erhaltene 11-Keto-3,20-diketal **8** gehört ebenfalls der 10 α -Reihe an;

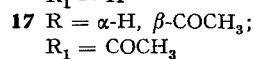
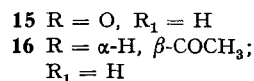
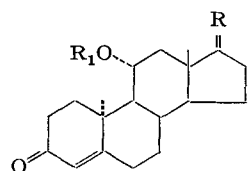
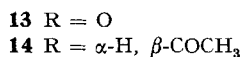
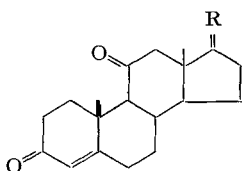
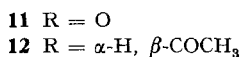
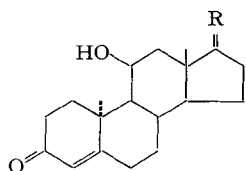
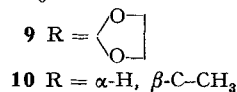
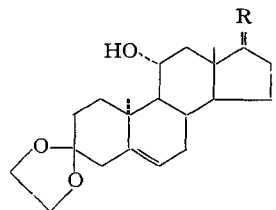
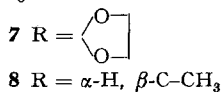
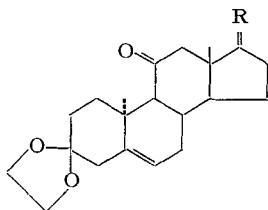
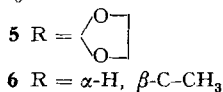
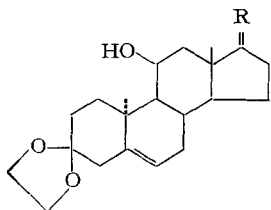
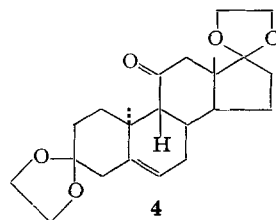
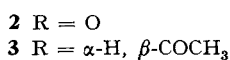
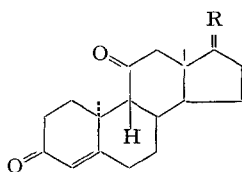
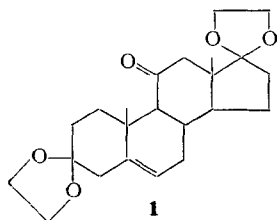
¹⁾ Teilweise vorgetragen am «Second International Congress on Hormonal Steroids», Milano, 23.–28. Mai 1966.

²⁾ Gegenwärtige Adresse: HOFFMANN-LA ROCHE INC., NUTLEY, N. J.

³⁾ Vgl. auch [2].

⁴⁾ Dieser Übergang bedeutet einen weiteren Weg für die Herstellung von 10 α -Steroiden [3] [4] [5] [6] [7].

⁵⁾ Erhitzen von **2** in geschmolzenem Zustand (200°, 15 Min.) genügte nicht zur merklichen Isomerisierung.

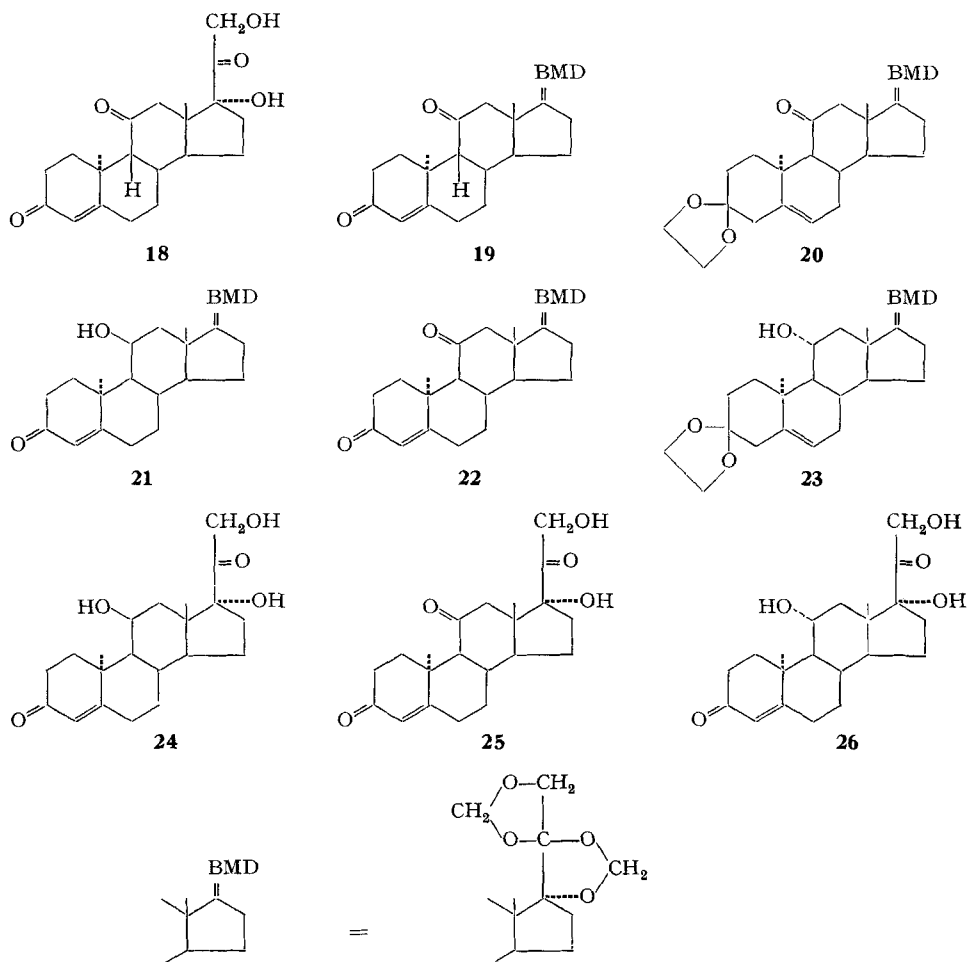


die Hydrolyse von **8** führte zum 11-Oxo-10 α -progesteron (**14**)⁶). Das gleiche Triketon **14** konnte auch direkt aus **3** durch Behandlung mit Säure erhalten werden.

Reduktion des 11-Keto-diketals **8** mittels LiAlH₄ gab fast ausschliesslich den 11 β -Alkohol **6**, der nach Hydrolyse das 11 β -Hydroxy-10 α -progesteron (**12**) lieferte. Mit Lithium in Ammoniak entstand aus **8** in sterisch einheitlicher Reaktion der 11 α -Alkohol **10**, dessen saure Hydrolyse (Entfernung der Schutzgruppen) zum 11 α -Hydroxy-10 α -progesteron (**16**) führte.

Die 10 α -Corticoid-Derivate **24**, **25** und **26** liessen sich ausgehend von 17 α ,21-Dihydroxy-9 β ,10 α -pregn-4-en-3,11,20-trion («9 β ,10 α -Cortison», **18**) [1] herstellen. Zunächst haben wir die empfindliche Seitenkette durch Überführung in das Bis(methylenedioxy) (= BMD)-Derivat **19** [2] geschützt. Durch alkalische Behandlung von **19** liess sich das Zentrum 9 epimerisieren und es entstand das 11-Keto-10 α -Derivat **22**. Reduktion von **22** mit LiAlH₄ und anschliessende partielle Oxydation des

⁶) Die β -Lage der 17-ständigen CH₃CO-Gruppe in **14** ergibt sich aus dem Rotationsdispersionspektrum, das einen charakteristischen, stark positiven Cotton-Effekt aufweist; vgl. [9].

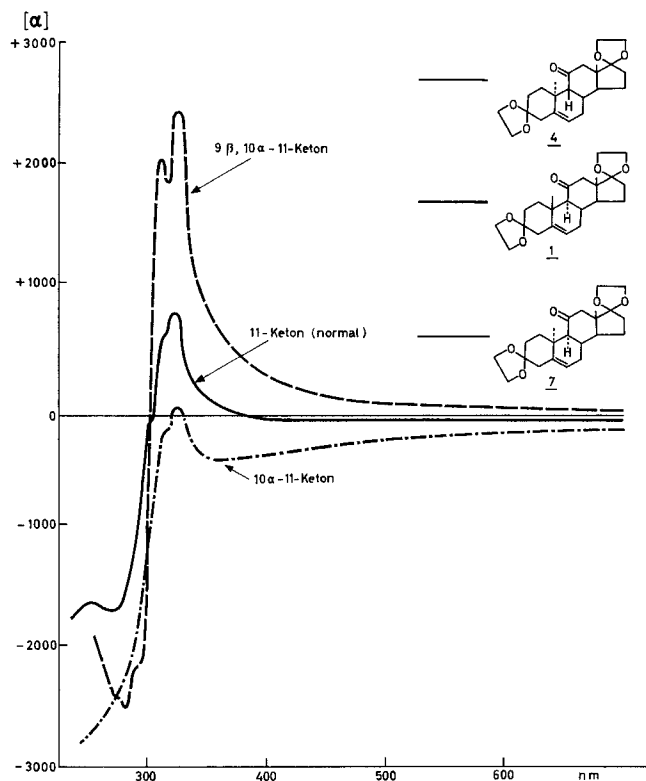


Zwischenprodukt mittels Braunstein ergab den 11β -Alkohol **21**, welcher durch Entfernung der Schutzgruppe in das $11\beta, 17\alpha, 21$ -Trihydroxy- 10α -pregn-4-en-3,20-dion (**24**, « 10α -Hydrocortison») übergeführt wurde. Zur Gewinnung des 11α -Epimeren **26** haben wir vorerst **22** in das 3-Ketal **20** verwandelt, dessen Reduktion mit Lithium in Ammoniak den 11α -Alkohol **23** gab. Entfernung der Schutzgruppen von **23** lieferte dann **26** (« 10α -*epi*-Hydrocortison»). Schliesslich gewann man das 11-Keton **25** (« 10α -Cortison») durch Hydrolyse des BMD-Derivates **22**.

Bei der Herstellung des BMD-Derivates **19** [2] aus **18** haben wir die Bildung der beiden, an C-20 isomeren Verbindungen beobachtet (NMR.-Spektrum des Rohproduktes; durch Dünnschichtchromatographie konnten die beiden Isomeren nicht getrennt werden). Nach präparativer Chromatographie und Umkristallisation konnte das in überwiegender Menge gebildete Isomere weitgehend rein erhalten werden. Die Reaktionsfolgen $19 \rightarrow 22 \rightarrow 21$, bzw. $22 \rightarrow 20 \rightarrow 23$ liessen sich aber ohne Nachteile mit dem jeweiligen Isomerengemisch durchführen, wird doch durch die Entfernung der BMD-Schutzgruppe das Zentrum der Isomerie wieder ausgeschaltet. – Bei der Isolierung von **21** konnten wir durch Chromatographie an Silicagel eine Fraktion abtrennen, die etwa 70% des in geringerer Menge gebildeten, schwächer negativ drehenden Isomeren enthielt.

Da die Signale der 21-CH₂-Gruppe im NMR.-Spektrum dieses Isomeren als Doppeldublett auftreten⁷⁾, liess sich – in Analogie zu den kürzlich veröffentlichten Befunden bei corticoiden Verbindungen der natürlichen Reihe [10] – dafür die (20*S*)-Konfiguration zuweisen. Dem überwiegend gebildeten Isomeren **19** [2] und seinen Folgeprodukten **20**, **21**, **22** und **23** kommt die (20*R*)-Konfiguration zu: in den NMR.-Spektren erscheint das Signal der 21-CH₂-Gruppe als Singulett; vgl. [10].

Die experimentellen Resultate ergaben, dass die 11-Keto-10 α -Verbindungen (z. B. **13**, **14** und **25**) thermodynamisch stabiler sind als ihre 9 β ,10 α -Isomeren (z. B. **2**, **3** und **18**). Die Ringe B und C der relativ instabilen Reihe sind gleich verknüpft wie im *cis*- α -Decalon. Nach der Isomerisierung am C-9 entstehen die B/C-*trans*-verknüpften



ORD.-Kurven von isomeren 11-Ketonen

11-Keto-10 α -Derivate, deren Ring B jedoch in der Wannenform vorliegen dürfte⁸⁾. Die geringere Stabilität der 11-Keto-9 β ,10 α -sterioide dürfte im wesentlichen auf die starke räumliche Behinderung der 10 α -Methylgruppe durch die 12 α -H- und 14 α -H-Atome zurückzuführen sein.

⁷⁾ Vgl. den experimentellen Teil.

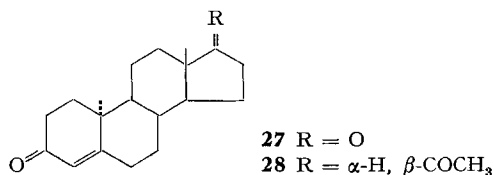
⁸⁾ Mit DREIDING-Modellen lässt sich der Ring B nicht in der Sesselform konstruieren. Nach einer privaten Mitteilung von Prof. O. JEGGER und Dr. K. SCHAFFNER, ETH Zürich, für die wir bestens danken, dürfte auch in 10 α -Testosteron [3] der Ring B die Wannenform annehmen.

Die Rotationsdispersionskurven (Figur) von **4** ($9\beta, 10\alpha$), **7** ($9\alpha, 10\alpha$) und dem entsprechenden Diketal natürlicher ($9\alpha, 10\beta$)-Konfiguration (**1**) [11] zeigen erwartungsgemäss einen positiven COTTON-Effekt, wobei der Verlauf der Kurven hauptsächlich durch den Einfluss der 18-Methylgruppe bestimmt wird. Die vergrösserte Amplitude im Falle des $9\beta, 10\alpha$ -11-Ketons **4** kann auf einen zusätzlichen Beitrag des Ringes A zurückgeführt werden.

Modellbetrachtungen zeigen, dass die 18-Methylgruppe das Zentrum 11 in der 10α -Reihe von der β -Seite her abschirmt. Dazu kommt die Behinderung von der gleichen Seite durch das C-Atom 1, welches in der wahrscheinlichen Konformation des Ringes A (C-11 liegt ausserhalb der durch die Kohlenstoffatome 1, 10 und 9 bestimmten Ebene, sowohl bei den Δ^4 -3-Ketonen als auch bei den Δ^5 -3-Ketalen) die Rolle der 19-CH₃-Gruppe in der natürlichen Reihe übernimmt. Dadurch kann der bereits erwähnte sterische Verlauf der Reduktionen von 10α -11-Ketonen – der ähnlich ist wie in der natürlichen Reihe [12] – erklärt werden.

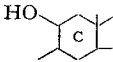
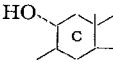
Für die Bestimmung der Stereochemie bei den Alkoholpaaren **11** und **12** bzw. **15** und **16** liessen sich ihre NMR.-Spektren heranziehen. Die Signale von H-11 der Verbindungen **11** und **12** liegen bei 4,52 ppm (*m*, $\Delta\nu\frac{1}{2} = 8$ Hz) bzw. 4,47 ppm (*m*, $\Delta\nu\frac{1}{2} = 7$ Hz), und jene von **15** und **16** bei 4,08 (*m*, $\Delta\nu\frac{1}{2} = 24$ Hz) bzw. 4,03 ppm (*m*, $\Delta\nu\frac{1}{2} = 24$ Hz). Daraus ergibt sich, dass die 11-OH-Gruppe in **11** und **12** axial, somit β -ständig ist, während im Paar **15** und **16** die entsprechenden äquatorialen α -Alkohole vorliegen. Dabei wird vorausgesetzt, dass der Ring C in der Sesselform vorliegt.

Mit dieser Zuordnung stimmt auch die Verschiebung der NMR.-Signale der 18- bzw. 19-Methylgruppe bei den Paaren **11** und **12** bzw. **15** und **16** im Vergleich zu ihren Grundkörpern, dem 10α -Androst-4-en-3,17-dion (**27**)⁹ und dem 10α -Progesteron (**28**) [13], überein.



Wie aus der Tabelle hervorgeht, verschiebt die 11β -OH-Gruppe stark das Signal der β -ständigen 18-Methylgruppe, während der epimere 11α -Alkohol das Signal der α -ständigen 19-Methylgruppe beeinflusst.

Kernresonanzdaten von 11α - und 11β -Hydroxy- 10α -steroiden (Hz)

											
27		11	Δ	15	Δ	28		12	Δ	16	Δ
18-CH ₃	50	68	18	51	1	35		52	17	37	2
19-CH ₃	75	80	5	90,5	15,5	75,5		79,5	4	90	14,5

⁹) Diese Verbindung wurde in unseren Laboratorien durch Dr. M. CEREGHETTI aus 10α -Testosteron [3] hergestellt.

Die bei der Anwendung der Methode von HOREAU [14] [15] auf das Epimerenpaar **11** und **15** beobachteten *Veresterungsausbeuten bestätigen die Richtigkeit der Konfigurationszuteilung*. Der äquatoriale Alkohol **15** ergab bei der Umsetzung mit optisch inaktivem α -Phenylbuttersäureanhydrid und Pyridin (48 Std., Raumtemperatur) eine Veresterungsausbeute von 80,2%, während sie beim axialen Epimeren **11** (starke Behinderung durch die C-Atome 1 und 18) unter den gleichen Bedingungen weniger als 5% betrug¹⁰⁾.

Für die Ausführung der Mikroanalysen (Dr. A. DIRSCHERL), die Bestimmung und Diskussion der NMR.-Spektren (Dr. G. ENGLERT), der ORD.-Spektren (Dr. F. BURKHARDT), der IR.-Spektren (Dr. L. CHOPARD), der UV.-Spektren (Dr. J. WÜRSCH) und für die Hilfe bei dünnschichtchromatographischen Trennungen (Dr. P. SOMMER) möchten wir unseren Dank aussprechen.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Smp. wurden in einer evakuierten Kapillare bestimmt und sind korrigiert. Die UV.-Spektren wurden in Feinspritzlösung, die IR.-Spektren in KBr aufgenommen. Die Messung der spezifischen Drehungen und der Rotationsdispersionsspektren erfolgte in 0,1-proz. Lösung in Dioxan (min = Minimum, max = Maximum), 1-dm-Rohr.

Die NMR.-Spektren wurden, wo nicht anders vermerkt, auf einem VARIAN A-60 Spektrometer in Deuteriochloroform-Lösung mit 1–2% Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm (TMS = 0) angegeben. Es bedeuten: (s) = Singulett; (d) = Dublett; (m) = Multiplett; (br) = breit; Halbwertsbreite = $\Delta\nu_{\frac{1}{2}}$ in Hz.

Für die Säulenchromatogramme benutzten wir Kieselgel (MERCK), Korngrösse 0,02–0,2 mm, und neutrales Aluminiumoxid (Alox), (CAMAG AG), Aktivität III. Die Dünnschicht-Analyse (DSC) wurde mit Hilfe der üblichen Kieselgelplatten (Silicagel G, MERCK) durchgeführt. Sprühreagens: 50-proz. wässrige *p*-Toluolsulfonsäure, kurzes Erhitzen auf 140°.

3,3; 17,17-Bis(äthylendioxy)-11 β -hydroxy-10 α -androst-5-en (5) aus 7. Eine Lösung von 3,0 g **7** in 50 ml abs. Tetrahydrofuran wurde innerhalb von 30 Min. unter Eiskühlung und Rühren unter N₂ zu einer Lösung von 300 mg LiAlH₄ in 30 ml abs. Äther getropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch noch 1 Std. bei 0°, dann 1½ Std. bei 20° gerührt. Die Aufarbeitung mittels NaOH-Na₂SO₄-Lösung lieferte 3,07 g Rohprodukt **5** (einheitlich im DSC, enthält kein **9**). Einmalige Kristallisation aus Benzol-Hexan lieferte 2,30 g **5**, Smp. 221–227°. 500 mg dieses Materials wurden für die Analyse noch dreimal aus Benzol-Hexan umkristallisiert, wobei 340 mg farblose Nadeln erhalten wurden, Smp. 236–238°. $[\alpha]_{D}^{25} = -122^\circ$. – IR.-Banden: 3450, 1625 cm⁻¹. – NMR.-Signale: 18-CH₃ = 1,11; 19-CH₃ = 1,22; H-6 = 5,41; H-11 = 4,51 (m); –OCH₂CH₂O– ~ 3,91 (d) ppm.

C₂₃H₃₄O₅ (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,77 H 8,81%

3,3; 20,20-Bis(äthylendioxy)-11 β -hydroxy-10 α -pregn-5-en (6) aus 8. 3,0 g **8** (Smp. 142–147°) wurden nach den obigen Angaben (vgl. **7** → **5**) mit LiAlH₄ reduziert. Das Rohprodukt gab nach einmaliger Kristallisation aus Benzol-Hexan bei 0° 2,214 g **6**; Smp. 170–171°. Dieses Präparat enthielt nach DSC noch eine Spur einer stärker polaren Verbindung. Deshalb wurde eine 500-mg-Probe an 25 g Alox chromatographisch gereinigt. Die Benzol-Eluate (zusammen 240 mg) gaben nach zweimaliger Kristallisation aus Benzol-Hexan 195 mg analysenreines **6**: Nadeln, Smp. 173–174°. $[\alpha]_{D}^{25} = -83^\circ$. – IR.-Banden: 3470, 1620 cm⁻¹. – NMR.-Signale: 18-CH₃ = 1,022; 19-CH₃ = 1,23; H-6 = 5,41 (d); H-11 = 3,98 (m); 2mal –OCH₂CH₂O– = 3,93 (s) ppm.

C₂₅H₃₈O₅ (418,55) Ber. C 71,74 H 9,15% Gef. C 71,87 H 8,77%

3,3; 17,17-Bis(äthylendioxy)-10 α -androst-5-en-11-on (7) aus 2. 1,0 g **2** wurden in einem Gemisch von 20 ml Benzol, 5 ml Äthylenglykol und 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure 30 Std. unter Ver-

¹⁰⁾ Im Falle von **15** ist die positiv drehende α -Phenylbuttersäure freigesetzt worden (optische Ausbeute: 67%), was nach der Regel von HOREAU die α -Konfiguration bestätigen würde. Da jedoch die Methode bei epimeren 11-Hydroxy-9 β ,10 α -Verbindungen Resultate gab, die der Regel nicht entsprechen [1], ist der Aussagewert des Drehungssinnes der Restsäure begrenzt. Wegen der schlechten Veresterungsausbeute bei **11** haben wir die Drehung der «Restsäure» nicht gemessen.

wendung eines Wasserabscheiders unter Rückfluss gekocht. Das Fortschreiten der Reaktion wurde mittels DSC verfolgt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden weitere 2,5 ml Äthylenglykol und 50 mg *p*-Toluolsulfonsäure zugesetzt und noch 8 Std. gekocht. Für die Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung abgekühlt, mit 1 ml Triäthylamin versetzt und gut durchgeschüttelt. Nach Zugabe von Natriumhydrogencarbonat-Lösung wurde mit Äther extrahiert. Die Äther-Extrakte wurden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Pottasche getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand, 1,33 g Öl, kristallisierte beim Anspritzen mit Äther. Umkristallisation aus Benzol-Hexan-Äther gab 680 mg rohes **7**, Smp. 188–190° (*ein* Fleck im DSC). Zur weiteren Reinigung wurden die gelblich gefärbten Kristalle in Benzol gelöst und durch eine Säule von 7 g Alox filtriert. Das Eluat, 647 mg Öl, wurde aus Benzol-Hexan umkristallisiert, wobei 442 mg analysenreines Diketal **7** anfielen (farblose Rosetten). Aus den vereinigten Mutterlaugen konnten durch Chromatographie an 50 g Silicagel (Eluieren mit Benzol-Äther, 10:1) und Kristallisation weitere 303 mg **7** gewonnen werden; Smp. 181–183° (nach DSC identisch mit dem obigen Präparat). Das Analysenpräparat (mehrfache Kristallisation aus Benzol-Hexan) schmolz bei 191–193°. $[\alpha]_{589}^{25} = -150^\circ$. – Rotationsdispersion: $\alpha_{(270)} = -2430^\circ$, $\alpha_{(324)} = 0^\circ$, $\alpha_{(327)} = +54^\circ$ (max), $\alpha_{(331)} = 0^\circ$, $\alpha_{(360)} = -352^\circ$ (min), $\alpha_{(400)} = -328^\circ$. – IR.-Bande: 1690 cm^{-1} . – NMR.-Signale: 18-CH₃ = 0,76; 19-CH₃ = 1,29; H-6 = 5,23 (*d*); –OCH₂CH₂O– = 3,78 (*m*) ppm.

C₂₃H₃₂O₅ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30 O 20,59% Gef. C 70,98 H 8,20 O 20,52%

3,3; 17,17-Bis(äthylendioxy)-11 α -hydroxy-10 α -andro-5-en (**9**) aus **7**. Zu einer frisch bereiteten Lösung von 1,5 g Lithium in 100 ml flüssigem Ammoniak tropfte man innerhalb von 5 Min. unter Rühren und Rückfluss (Trockeneis-Aceton-Kühler!) eine Lösung von 2,0 g **7** in 25 ml abs. Tetrahydrofuran. Hierauf wurde mit 25 ml Tetrahydrofuran nachgespült und die blaue Reaktionslösung noch 10 Min. gerührt. Nun wurde innerhalb von 30 Min. eine Mischung von 15 ml Methanol in 100 ml abs. Äther zugetropft, wobei eine hellgraue Suspension entstand. Nach Zugabe von 15 g festem, trockenem Ammoniumchlorid zum Reaktionsgemisch wurde der Ammoniak nach Entfernung des CO₂-Kühlers abdestilliert. Die resultierende Lösung wurde dreimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand, der gemäss DSC nur wenig Nebenprodukt enthielt, wurde einmal aus Benzol-Hexan kristallisiert, wobei 1,615 g **9**, Smp. 196–197°, erhalten wurden. Für die Analyse wurden 500 mg dieses Materials noch dreimal umkristallisiert. Es resultierten 270 mg Hydroxydiketal **9**, farblose Prismen, Smp. 198–199°. $[\alpha]_{589}^{25} = -152^\circ$. – IR.-Banden: 3490, 1625, 1300, 1080 cm^{-1} . – NMR.-Signale: 18-CH₃ = 0,87; 19-CH₃ = 1,39; H-6 = 5,45 (*d*); 2mal –OCH₂CH₂O– = 3,93 (*d*) ppm.

C₂₃H₃₄O₅ (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,80 H 8,83%

3,3; 20,20-Bis(äthylendioxy)-10 α -pregn-5-en-11-on (**8**) aus **3**. 1,65 g **3** wurden in 32 ml Benzol gelöst und nach Zugabe von 16 ml Äthylenglykol und 160 mg *p*-Toluolsulfonsäure 22 Std. unter Verwendung eines Wasserabscheiders unter Rückfluss gekocht. Das nach der Aufarbeitung (siehe oben: **2** $\rightarrow$ **7**) erhaltene Rohprodukt (2,3 g Öl) wurde an 150 g Silicagel chromatographiert. Die Benzol-Äther-(10:1)-Eluate (Fraktionen 8–11 je 150 ml) lieferten nach dem Eindampfen zusammen 1,557 g öliges **8**, $[\alpha]_{589}^{25} = -90^\circ$. Eine mittlere Fraktion (10; 321 mg) kristallisierte nach 5 Tagen bei 0° aus Äther-Hexan: 158 mg, Smp. 133–144°. Durch Umkristallisation konnten daraus schliesslich 80 mg analysenreines **8** gewonnen werden, Smp. 146–148°. In einem späteren Ansatz konnten in analoger Weise, ausgehend von 10,0 g **3**, 5,338 g **8** erhalten werden. Die Mutterlaugen enthielten weitere Mengen **8**, die jedoch auch durch nochmalige Chromatographie und Kristallisation nicht ganz rein erhalten werden konnten. – $[\alpha]_{589}^{25} = -104^\circ$. – Rotationsdispersion: $\alpha_{(280)} = -1290^\circ$, $\alpha_{(328)} = -78^\circ$ (max), $\alpha_{(360)} = -257^\circ$ (min). – IR.-Bande: 1690 cm^{-1} . – NMR.-Signale: 18-CH₃ = 0,73; 19-CH₃ = 1,33; H-6 = 5,40; 2mal –OCH₂CH₂O– = 3,95 (*s*) ppm.

C₂₅H₃₆O₅ (416,54) Ber. C 72,08 H 8,71 O 19,21% Gef. C 72,71 H 8,18 O 19,58%

3,3; 20,20-Bis(äthylendioxy)-11 α -hydroxy-10 α -pregn-5-en (**10**) aus **8**. 1,0 g **8** in 50 ml Tetrahydrofuran wurde entsprechend den obigen Angaben (siehe **7** $\rightarrow$ **9**) mit 1 g Lithium in 100 ml Ammoniak reduziert. Das Rohprodukt (nur *ein* Fleck im DSC) wurde aus Äther-Hexan kristallisiert, wobei 855 mg **10** anfielen; Smp. 169–170°. Für die Analyse wurde eine Probe noch dreimal aus Benzol-Hexan umkristallisiert; Smp. 171–172°. $[\alpha]_{589}^{25} = -96^\circ$. – IR.-Banden: 3460, 1625, 1360, 1235 cm^{-1} . – NMR.-Signale: 18-CH₃ = 0,796; 19-CH₃ = 1,386; H-6 = 5,44 (*d*); H-11 $\sim$ 3,94 (*m*); 2mal –OCH₂CH₂O– = 3,94 ppm.

C₂₅H₃₈O₅ (418,55) Ber. C 71,74 H 9,15% Gef. C 72,24 H 9,06%

11 β -Hydroxy-10 α -androst-4-en-3,17-dion (11) aus **5**. 162 mg **5** (chromatographisch gereinigt, nicht umkristallisiert) wurden durch viertägiges Stehenlassen bei 25° in einem Gemisch von 16 ml Aceton und 1,6 ml 3N Schwefelsäure hydrolysiert. Durch Extraktion mit Äther erhielt man 109 mg rohes **11**. Durch Chromatographie an 10 g Alox [Elution mit Benzol-Äther (2:1) und (1:1), 53 mg] und Kristallisation aus Aceton-Hexan wurden 34 mg analysenreines **11** gewonnen; Smp. 232–234°. Das Produkt ist im DSC weniger polar als **15**. – $[\alpha]_{589}^{25} = -61^\circ$. – Rotationsdispersion: $\alpha_{(270)} = -1980^\circ$, $\alpha_{(276)} = -2100^\circ$ (min), $\alpha_{(297)} = 0^\circ$, $\alpha_{(320)} = +3300^\circ$ (max), $\alpha_{(360)} = -660^\circ$ (min), $\alpha_{(366)} = -573^\circ$ (max), $\alpha_{(377)} = -1000^\circ$ (min). – IR.-Banden: 3400, 1733, 1638, 1610 cm^{-1} . – UV.-Maximum: bei 245 nm ($\epsilon = 14800$). – NMR.-Signale: 18-CH₃ = 1,13; 19-CH₃ = 1,33; H-4 = 5,80; H-11 = 4,52 (m; $\Delta\nu_{\frac{1}{2}} = 8$ Hz) ppm.

C₁₉H₂₆O₃ (302,40) Ber. C 75,46 H 8,67% Gef. C 75,28 H 8,57%

11 β -Hydroxy-10 α -pregn-4-en-3,20-dion (12) aus **6**. 2,0 g **6** wurden in 40 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 20 ml 1N Schwefelsäure 16 Std. bei 25°, dann noch 6 Std. bei 50° reagieren gelassen. Die Aufarbeitung gab 1,363 g Hydrolyse-Produkt (zwei Nebenflecke im DSC). Nach Chromatographie an 70 g Alox (Elution mit Benzol-Äther (4:1) und (2:1), einheitlich im DSC) und Kristallisation aus Aceton-Hexan wurden 576 mg **12** erhalten, Smp. 207–212°. Das durch Umkristallisieren gereinigte Analysenpräparat schmolz bei 213–215°. $[\alpha]_{589}^{25} = -39^\circ$. – Rotationsdispersion: $\alpha_{(274)} = -1340^\circ$ (min), $\alpha_{(310)} = +2670^\circ$ (max), $\alpha_{(313)} = +2620^\circ$ (min), $\alpha_{(318)} = +2750^\circ$ (max), $\alpha_{(358)} = -545^\circ$ (min), $\alpha_{(363)} = -390^\circ$ (max), $\alpha_{(375)} = -875^\circ$ (min). – IR.-Banden: 3380, 1687, 1633, 1600 cm^{-1} . – UV.-Maximum: bei 244 nm ($\epsilon = 14580$). – NMR.-Signale: 18-CH₃ = 0,87; 19-CH₃ = 1,32; H-4 = 5,76 (s) H-11 = 4,47 (m; $\Delta\nu_{\frac{1}{2}} = 7$ Hz) ppm.

C₂₁H₃₀O₃ (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,00 H 9,12%

10 α -Androst-4-en-3,11,17-trion (10 α -Adrenosteron; 13). – a) aus **7**: **1. Hydrolyse mit Schwefelsäure in Aceton**: 200 mg **7** wurden in 40 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 20 ml 1N Schwefelsäure zuerst 20 Std. bei 25°, dann noch 2 Std. bei 50° reagieren gelassen. Beim Eindampfen der Reaktionslösung bei 25° auf ca. 25 ml kristallisierten 123 mg rohes **13** aus. Extraktion des Filtrates mit Äther ergab weitere 31 mg Hydrolyseprodukt **13**.

2. Hydrolyse mit wässriger Essigsäure: 200 mg **7** wurden in einem Gemisch von 10 ml Eisessig und 1 ml Wasser 1 Std. gekocht. Durch Extraktion mit Äther (Waschen mit Wasser; Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, Trocknen über Natriumsulfat, Filtrieren und Eindampfen) erhielt man 170 mg rohes **13**.

Die Reaktionsprodukte aus 1. und 2. wurden vereinigt und an 32 g Alox chromatographiert. Die Benzol-Äther(9:1)- und (4:1)-Elate (134 mg) waren gemäss DSC einheitlich. Durch zweimalige Kristallisation aus Aceton-Hexan wurde daraus analysenreines 10 α -Adrenosteron (**13**) gewonnen, Smp. 177–178°. Im DSC läuft **13** etwas rascher als **2**. – $[\alpha]_{589}^{25} = -163^\circ$. – Rotationsdispersion: $\alpha_{(270)} = -5480^\circ$ (min), $\alpha_{(321)} = +4310^\circ$ (max), $\alpha_{(357)} = -894^\circ$ (min), $\alpha_{(365)} = -702^\circ$ (max), $\alpha_{(374)} = -1250^\circ$ (min). – IR.-Banden: 1738, 1690, 1660, 1620 cm^{-1} . – UV.-Maximum bei 238–239 nm ($\epsilon = 15100$). – NMR.-Signale: 18-CH₃ = 0,85; 19-CH₃ = 1,51; H-4 = 5,78 (s) ppm.

C₁₉H₂₄O₃ (300,38) Ber. C 75,97 H 8,05% Gef. C 76,13 H 7,92%

b) **13** aus **2**: **1.** 100 mg **2** wurden in 10 ml Toluol mit 50 mg *p*-Toluolsulfonsäure 20 Std. unter Rückfluss gekocht. Für die Aufarbeitung wurde nach dem Abkühlen mit Äther verdünnt und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Der in üblicher Weise erhaltene Rückstand (106 mg Schaum) wurde wie oben beschrieben durch Chromatographie an Alox und Kristallisation gereinigt. Das erhaltene Produkt (**13**) erwies sich nach Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum als identisch mit dem aus **7** gewonnenen Präparat. Mit **2** trat eine Smp.-Depression von ca. 35° auf.

2. 176 mg **2** wurden in 17,5 ml Dioxan gelöst und nach Zugabe von 1,7 ml 1N NaOH 5 Std. unter Stickstoff gekocht. Übliche Aufarbeitung gab 144 mg Rohprodukt, das nach mehrfacher Kristallisation aus Benzol 30 mg reines **13** lieferte.

c) **13** aus **15**: 100 mg **15** wurden in 5 ml Aceton gelöst und mit 0,20 ml JONES-Lösung [16] oxydiert (2½ Tage bei 25°, Aufarbeitung siehe **16** → **14**). Das kristalline Rohprodukt (87 mg) wurde durch Chromatographie an 4,5 g Alox und Kristallisation [siehe unter a)] gereinigt, wobei 34 mg **13** anfielen. Dieses Präparat war nach DSC., Smp. und Misch-Smp. identisch mit dem aus **7** gewonnenen Produkt.

d) **13** aus **11**: 100 mg **11** wurden, wie oben für **15** $\rightarrow$ **13** beschrieben, mit JONES-Reagens oxydiert. Das reine Präparat **13** (33 mg) war nach DSC, Smp. und Misch-Smp. mit authentischem **13 ex 7** identisch.

10 α -Pregn-4-en-3,11,20-trion (11-Oxo-10 α -progesteron) (14). – a) aus **8**: 300 mg **8** wurden in einem Gemisch von 15 ml Eisessig und 3 ml Wasser 2 Std. unter N_2 gekocht. Die Aufarbeitung (wie **7** $\rightarrow$ **13**) lieferte 230 mg rohes Hydrolyseprodukt, das an 7 g Alox chromatographisch gereinigt wurde. Die Hexan-Benzol(1:9)-, die Benzol- und die Benzol-Äther(9:1)-Elate (insgesamt 8 Fraktionen à 7 ml) lieferten zusammen 95 mg **14** (einheitlich im DSC). Durch zweimalige Umkristallisation aus Aceton-Hexan wurden daraus 62 mg analysenreines **14** erhalten; Smp. 202–203°. Mit **3** (11-Oxo-retro-progesteron), Smp. 162–163°, trat in der Mischprobe eine Depression (142–150°) auf. Im DSC erwies sich **14** im Vergleich zu **3** als etwas weniger polar. – $[\alpha]_{D}^{25} = -169^\circ$. – Rotationsdispersion: $\alpha_{(270)} = -3470^\circ$ (min), $\alpha_{(320)} = +3070^\circ$ (max), $\alpha_{(358)} = -1203^\circ$ (min), $\alpha_{(364)} = -952^\circ$ (max), $\alpha_{(374)} = -1440^\circ$ (min). – IR.-Banden: 1692, 1645, 1612 cm^{-1} . – UV.-Maximum bei 239 nm ($\epsilon = 15500$). – NMR.-Signale: 18-CH₃ = 0,59; 19-CH₃ = 1,49; 21-CH₃ = 2,10; H-4 = 5,76 ppm.

$C_{21}H_{28}O_3$ (328,44) Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,94 H 8,51%

b) **14** aus **3**: 100 mg **3** wurden, wie oben für **2** $\rightarrow$ **13** beschrieben, mit *p*-Toluolsulfonsäure in Toluol isomerisiert. Nach Chromatographie [siehe a)] und Kristallisation wurde ein Präparat (**14**) erhalten, das sich mit dem unter a) gewonnenen als identisch erwies (DSC, Smp. und Misch-Smp.).

c) **14** aus **16**: 50 mg **16** in 2,4 ml Aceton wurden mittels 0,1 ml JONES-Lösung oxydiert (2½ Tage bei 25°). Die Aufarbeitung (Zusatz von 1 ml Alkohol, Äther-Extraktion, Waschen mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, Trocknen über Natriumsulfat, Filtrieren und Eindampfen i. V.) lieferte 50 mg rohes kristallines Triketon **14**, das durch Chromatographie an 3 g Alox gereinigt wurde. Die Benzol-Äther(9:1)- und (4:1)-Elate (6 Fraktionen) lieferten zusammen 21 mg **14** (einheitlich im DSC). Nach Kristallisation aus Aceton-Hexan wurde daraus ein Präparat erhalten, das sich mit der unter a) beschriebenen Substanz als identisch erwies (Smp., Misch-Smp. und DSC).

d) **14** aus **12**: 100 mg **12** in 5 ml Aceton wurden mit 0,2 ml JONES-Lösung oxydiert (20 Std. 25°). Das rohe Oxydationsprodukt (108 mg) gab nach chromatographischer Reinigung an 5,5 g Alox und Kristallisation 28 mg **14** [nach Smp., Misch-Smp. und DSC identisch mit dem unter a) gewonnenen Präparat].

11 α -Hydroxy-10 α -androst-4-en-3,17-dion (15) aus 9. 1,0 g **9** (Smp. 196–197°) wurde in 20 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 10 ml 2N Schwefelsäure 20 Std. bei 25° stehengelassen. Durch Extraktion mit Äther, Waschen mit Wasser, Trocknen über Pottasche, Filtrieren und Eindampfen erhielt man 431 mg rohes, festes **15**. Nachextraktion der Waschwasser mit Methylenchlorid ergab weitere 356 mg **15** (ein Fleck im DSC). Kristallisation des Äther-Extraktes aus Aceton-Hexan lieferte 309 mg **15**, Smp. 203–206°. (Dieses Präparat enthielt gemäss DSC noch eine Spur eines weniger polaren Produktes.) Der Methylenchlorid-Extrakt gab nach einmaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan 310 mg reines **15**. Für die Analyse wurde noch einmal umkristallisiert, wobei 293 mg filzige Nadeln erhalten wurden, Smp. 206–207°. – $[\alpha]_{D}^{25} = -211^\circ$. – Rotationsdispersion: $\alpha_{(270)} = -5860^\circ$, $\alpha_{(320)} = +2020^\circ$ (max), $\alpha_{(340)} = -42^\circ$ (min), $\alpha_{(343)} = 0^\circ$ (max), $\alpha_{(356)} = -992^\circ$ (min), $\alpha_{(360)} = -811^\circ$ (max), $\alpha_{(371)} = -1215^\circ$ (min). – IR.-Banden: 3400, 1732, 1642, 1610 cm^{-1} . – UV.-Maximum bei 241 nm ($\epsilon = 16200$). – NMR.-Signale 18-CH₃ = 0,85; 19-CH₃ = 1,51; H-4 = 5,77; H-11 = 4,08 (*m*; $\Delta\nu_{\frac{1}{2}} = 24$ Hz) ppm.

$C_{19}H_{26}O_3$ (302,40) Ber. C 75,46 H 8,67% Gef. C 75,50 H 8,56%

11 α -Hydroxy-10 α -pregn-4-en-3,20-dion (16) aus 10. 500 mg **10** wurden durch 16-stdg. Stehenlassen in einem Gemisch von 10 ml Aceton und 5 ml 1N Schwefelsäure hydrolysiert. Das nach der Aufarbeitung (wie oben für **9** $\rightarrow$ **15** beschrieben) erhaltene Rohprodukt **16** (392 mg Schaum) wurde für die Analyse zweimal aus Aceton-Isopropyläther und noch einmal aus Isopropyläther allein umkristallisiert; Smp. 167–169°. – $[\alpha]_{D}^{25} = -176^\circ$. – Rotationsdispersion: $\alpha_{(264)} = -5800^\circ$, $\alpha_{(318)} = +1360^\circ$ (max), $\alpha_{(340)} = -112^\circ$ (min), $\alpha_{(343)} = -49^\circ$ (max), $\alpha_{(355)} = -932^\circ$ (min), $\alpha_{(361)} = -752^\circ$ (max), $\alpha_{(371)} = -1120^\circ$ (min). – IR.-Banden: 3420, 1693, 1653, 1620 cm^{-1} . – UV.-Maximum bei 241 nm ($\epsilon = 15800$). – NMR.-Signale: 18-CH₃ = 0,62; 19-CH₃ = 1,50; 21-CH₃ = 2,12, H-4 = 5,75; H-11 = 4,03 (*m*; $\Delta\nu_{\frac{1}{2}} = 24$ Hz) ppm.

$C_{21}H_{30}O_3$ (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,52 H 9,13%

11 α -Acetoxy-10 α -pregn-4-en-3,20-dion (17) aus **16**. 100 mg **16** wurden durch 2 $\frac{1}{2}$ -tägiges Stehenlassen in 1 ml Pyridin und 1 ml Essigsäureanhydrid acetyliert. Die übliche Aufarbeitung ergab 121 mg Rohprodukt (wachsartig), das an 3,6 g Alox chromatographiert wurde. Die Benzol-Äther (9:1)-, (4:1)- und (2:1)-Elate gaben nach dem Eindampfen zusammen 80 mg **17** (im DSC einheitlich). Zweimalige Kristallisation aus Benzol-Hexan gab analysenreines **17**; filzige Nadeln, Smp. 104–109°. – $[\alpha]_{589}^{25} = -171^\circ$. – Rotationsdispersion: $\alpha_{(270)} = -4130^\circ$, $\alpha_{(319)} = +1030^\circ$ (max), $\alpha_{(341)} = -171^\circ$ (min), $\alpha_{(345)} = -106^\circ$ (max), $\alpha_{(356)} = -810^\circ$ (min), $\alpha_{(362)} = -675^\circ$ (max), $\alpha_{(373)} = -949^\circ$ (min). – IR.-Banden: 1721, 1693, 1652, 1612 cm⁻¹. – UV.-Maximum bei 240 nm ($\epsilon = 15100$).
 $C_{23}H_{32}O_4$ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 74,50 H 8,86%

17,20; 20,21-Bis(methylenedioxy)-9 β ,10 α -pregn-4-en-3,11-dion (19). Zu einer Lösung von 500 mg **17,21-Dihydroxy-9 β ,10 α -pregn-4-en-3,11,20-trion (18)** [1] in 25 ml Chloroform gab man 10 ml 40-proz. Formaldehydlösung und 10 ml konz. Salzsäure und rührte die Mischung 5 Std. bei Zimmertemperatur. Zur Aufarbeitung wurde auf Eiswasser gegossen und mit Methylenchlorid dreimal extrahiert. Die Methylenchlorid-Extrakte wusch man mit ges. Natriumcarbonatlösung und dann mit Wasser neutral. Es wurde mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand (700 mg) chromatographierte man auf 30 g Silicagel. Die Methylenchlorid-Aceton (98:2)-Fraktionen lieferten 320 mg dünnsschichtchromatographisch einheitliches Material, das nach Umkristallisieren aus Aceton-Hexan 240 mg Kristalle, Smp. 200–208°, lieferte. Mehrmaliges Umkristallisieren erhöhte den Smp. auf 218–220°. – $[\alpha]_{589}^{25} = -91^\circ$. – Rotationsdispersion: $\alpha_{(280)} = -2130^\circ$ (min), $\alpha_{(320)} = +1380^\circ$ (max), $\alpha_{(327)} = +1120^\circ$ (min), $\alpha_{(332)} = +1410^\circ$ (max), $\alpha_{(362)} = -263^\circ$ (min), $\alpha_{(367)} = -240^\circ$ (max), $\alpha_{(378)} = -440^\circ$ (min). – IR.-Banden: 1680, 1668, 1613 cm⁻¹. – UV.-Maximum bei 238 nm ($\epsilon = 16100$). – NMR.-Signale: 18-CH₃ = 0,87; 19-CH₃ = 1,40; H-4 = 5,77; –OCH₂O– = 5,05 (*d*) und 5,16 (*d*); –OCH₂CO– = 3,98 (*s*) ppm. Die Substanz enthält nach NMR. 3–5% einer isomeren Verbindung.

$C_{23}H_{30}O_6$ (402,47) Ber. C 68,63 H 7,51% Gef. C 68,77 H 7,50%

3,3-Äthylendioxy-17,20; 20,21-bis(methylenedioxy)-10 α -pregn-5-en-11-on (20). Eine Mischung von 200 mg **17,20; 20,21-Bis(methylenedioxy)-10 α -pregn-4-en-3,11-dion (22)**, 4 ml Äthylenglykol, 2 ml Methylenchlorid, 0,6 ml Orthoameisensäure-äthylester und 2 mg *p*-Toluolsulfonsäure wurde 2 $\frac{1}{2}$ Std. auf 50° erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde auf eiskalte verdünnte Natriumcarbonatlösung gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene verdampft. Das Rohprodukt wurde aus Methylenchlorid-Isopropyläther umkristallisiert: Prismen, Smp. 233–236°. – $[\alpha]_{589}^{25} = -176^\circ$. – Rotationsdispersion: $\alpha_{(270)} = -2080^\circ$, $\alpha_{(329)} = -385^\circ$ (max), $\alpha_{(354)} = -509^\circ$ (min). – IR.-Banden: 1690, 1661, 1083 cm⁻¹. – NMR.-Signale: 18-CH₃ = 0,79; 19-CH₃ = 1,34; H-6 = 5,36; –OCH₂O– = 5,08 (*m*); –OCH₂CO– und –OCH₂CH₂O– = 3,93 (*s*) ppm.

$C_{25}H_{34}O_7$ (446,52) Ber. C 67,24 H 7,68% Gef. C 67,14 H 8,04%

11 β -Hydroxy-17,20; 20,21-bis(methylenedioxy)-10 α -pregn-4-en-3-on (21). Zu einer auf 0° abgekühlten Lösung von 140 mg Lithiumaluminiumhydrid in 15 ml abs. Tetrahydrofuran tropfte man eine Lösung von 280 mg **17,20; 20,21-Bis(methylenedioxy)-10 α -pregn-4-en-3,11-dion (22)** in 15 ml abs. Tetrahydrofuran. Es wurde 2 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 280 mg Rohkristallisat, das in 30 ml Chloroform gelöst mit 1,8 g Mangandioxid 3 Std. bei 25° gerührt wurde. Die Mangansalze wurden abfiltriert, das Filtrat zur Trockene verdampft. Den Rückstand chromatographierte man auf Silicagel mit Methylenchlorid-Aceton (97:3). Es wurden 220 mg einheitliches Material eluiert, das nach Umkristallisieren aus Aceton-Hexan bei 195–197° schmolz. – $[\alpha]_{589}^{25} = -179^\circ$. – Rotationsdispersion: $\alpha_{(270)} = -470^\circ$, $\alpha_{(320)} = +320^\circ$ (max), $\alpha_{(326)} = +16^\circ$ (min), $\alpha_{(331)} = +219^\circ$ (max), $\alpha_{(341)} = -343^\circ$ (min), $\alpha_{(345)} = -324^\circ$ (max), $\alpha_{(357)} = -1114^\circ$ (min), $\alpha_{(364)} = -1032^\circ$ (max), $\alpha_{(373)} = -1248^\circ$ (min). – IR.-Banden: 3420, 1645, 1608, 1085, 1078 cm⁻¹. – UV.-Maximum bei 246 nm ($\epsilon = 14800$). – NMR.-Signale: 18-CH₃ = 1,08; 19-CH₃ = 1,31; H-4 = 5,75; H-11 = 4,46 (*m*); –OCH₂CO– = 3,98 ppm.

$C_{23}H_{32}O_6$ (404,49) Ber. C 68,29 H 7,97% Gef. C 68,17 H 7,97%

Die Substanz enthält eine geringe Menge der nachfolgend beschriebenen, isomeren Verbindung (NMR.: $18\text{-CH}_3 = 1,03$ ppm.). Bei weiteren Ansätzen zur Herstellung der Verbindung **21**, wobei vom (C-20)-Isomerenmisch **22** ausgegangen wurde, konnte durch Chromatographie an Silicagel das polarere (C-20)-Isomere von **21** bis zu ca. 70-proz. Reinheit (NMR.) angereichert werden. Prismen (aus Aceton-Hexan), Smp. $178\text{--}180^\circ$. $[\alpha]_{589}^{25^\circ} = -117^\circ$. – IR.-Banden: $3420, 1649, 1619, 1079\text{ cm}^{-1}$. – UV.-Maximum bei 246 nm ($\epsilon = 15500$). – NMR.-Signale: $18\text{-CH}_3 = 1,03$; $19\text{-CH}_3 = 1,31$; $\text{H-4} = 5,75$; $\text{H-11} = 4,48$ (m); $-\text{OCH}_2\text{CO-}$ = $3,90$ und $4,19$ (Doppeldublett, $J = 9\text{ Hz}$) ppm.

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6$ (404,49) Ber. C 68,29 H 7,97% Gef. C 68,17 H 8,15%

17,20; 20,21-Bis(methylenedioxy)-10 α -pregn-4-en-3,11-dion (22). Zu einer Lösung von $2,40\text{ g}$ **17,20; 20,21-Bis(methylenedioxy)-9 β ,10 α -pregn-4-en-3,11-dion (19)** in 150 ml Methanol wurde eine Lösung von $5,2\text{ g}$ Kaliumhydroxid in 37 ml Wasser gegeben. Die Mischung wurde 2 Std. bei Zimmertemperatur gehalten. Dann wurde auf Eiswasser gegossen und mit Methylchlorid extrahiert. Den organischen Extrakt wusch man mit Wasser neutral, trocknete mit Natriumsulfat und verdampfte das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wurde an 100 g Silicagel chromatographiert. Man eluierte mit Methylchlorid-Aceton (98:2). Die dünnschichtchromatographisch einheitlichen Fraktionen (910 mg) wurden zur Analyse 2mal aus Aceton-Hexan umkristallisiert: Smp. $193\text{--}194^\circ$. $[\alpha]_{589}^{25^\circ} = -277^\circ$. – Rotationsdispersion: $\alpha_{(267)} = -2410^\circ$ (min), $\alpha_{(320)} = +700^\circ$ (max), $\alpha_{(340)} = -593^\circ$ (min), $\alpha_{(344)} = -570^\circ$ (max), $\alpha_{(356)} = -1622^\circ$ (min), $\alpha_{(364)} = -1362^\circ$ (max), $\alpha_{(373)} = -1695^\circ$ (min). – IR.-Banden: $1690, 1662, 1619, 1090, 1075\text{ cm}^{-1}$. – UV.-Maximum: bei 239 nm ($\epsilon = 15400$). – NMR.-Signale: $18\text{-CH}_3 = 0,79$; $19\text{-CH}_3 = 1,50$; $\text{H-4} = 5,76$; $-\text{OCH}_2\text{O-}$ = $5,11$ (m); $-\text{OCH}_2\text{CO-}$ = $3,95$ (s) ppm.

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_6$ (402,47) Ber. C 68,63 H 7,51% Gef. C 68,83 H 7,66%

3,3-Äthylendioxy-17,20; 20,21-bis(methylenedioxy)-11 α -hydroxy-10 α -pregn-5-en (23). Zu einer frisch bereiteten Lösung von $1,3\text{ g}$ Lithium in 100 ml flüssigem Ammoniak tropfte man innerhalb 5 Min. eine Lösung von $1,58\text{ g}$ **3,3-Äthylendioxy-17,20; 20,21-bis(methylenedioxy)-10 α -pregn-5-en-11-on (20)** in 40 ml abs. Tetrahydrofuran und rührte anschliessend noch 15 Min. Nun gab man innerhalb 20 Min. eine Mischung von 15 ml Methanol und 80 ml Äther zu. Dann wurden 12 g festes, trockenes Ammoniumchlorid zugegeben und der Ammoniak verdunsten gelassen. Die zurückbleibende Lösung wurde mit Äther versetzt, mit Wasser neutral gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Man erhielt $1,55\text{ g}$ Material, das an 50 g Silicagel chromatographiert wurde. Die Methylchlorid-Aceton (98:2)-Fraktionen lieferten 950 mg reines Produkt, das aus Methylchlorid-Isopropyläther umkristallisiert wurde: Smp. $233\text{--}234^\circ$. $[\alpha]_{589}^{25^\circ} = -196^\circ$. – IR.-Banden: $3360, 1075, \text{ cm}^{-1}$. – NMR.-Signale: $18\text{-CH}_3 = 0,85$; $19\text{-CH}_3 = 1,39$; $\text{H-6} = 5,41$; $\text{H-11} = 4,0$ (breites m); $-\text{OCH}_2\text{O-}$ = $5,03$ und $5,20$ (s); $-\text{OCH}_2\text{CO-}$ und $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$ = $2,97$ (d) ppm.

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_7$ (448,54) Ber. C 66,94 H 8,09% Gef. C 67,12 H 8,04%

11 β ,17 α ,21-Trihydroxy-10 α -pregn-4-en-3,20-dion (24). 900 mg **11 β -Hydroxy-17,20; 20,21-bis(methylenedioxy)-10 α -pregn-4-en-3-on (21)** wurden in 45 ml 60-proz. Ameisensäure gelöst und 2 Std. auf 60° erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde auf Eiswasser gegossen, mit Essigester extrahiert und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser neutral gewaschen. Man erhielt 800 mg kristallines Produkt, das an Silicagel chromatographiert wurde. Die Äther-Aceton-Fractionen (95:5) lieferten 350 mg reines Material. Es wurde zur Analyse aus Aceton-Hexan umkristallisiert: Smp. $239\text{--}240^\circ$. $[\alpha]_{589}^{25^\circ} = -67^\circ$. – Rotationsdispersion: $\alpha_{(270)} = -2600^\circ$ (min), $\alpha_{(310)} = +2240^\circ$ (max), $\alpha_{(359)} = -635^\circ$ (min), $\alpha_{(365)} = -537^\circ$ (max), $\alpha_{(375)} = -906^\circ$ (min). – IR.-Banden: $3410, 1695, 1633, 1610\text{ cm}^{-1}$. – UV.-Maximum bei 246 nm ($\epsilon = 14300$). – NMR.-Signale (Dimethylsulfoxid): $18\text{-CH}_3 = 0,91$; $19\text{-CH}_3 = 1,32$ ppm.

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_5$ (362,45) Ber. C 69,58 H 8,34% Gef. C 69,82 H 8,41%

17 α ,21-Dihydroxy-10 α -pregn-4-en-3,11,20-trion (25). Eine Lösung von 700 mg **17,20; 20,21-Bis(methylenedioxy)-10 α -pregn-4-en-3,11-dion (22)** in 35 ml 60-proz. Ameisensäure wurde 75 Min. auf 90° erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Zimmertemperatur abgekühlt, auf Eiswasser gegossen und mit Methylchlorid extrahiert. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen des Lösungsmittels wurden 700 mg Öl erhalten, das mit einem Gemisch von $0,7\text{ g}$ Kaliumcarbonat,

35 ml Methanol und 8,5 ml Wasser 90 Min. bei Zimmertemperatur unter Stickstoff gerührt wurde. Nach üblicher Aufarbeitung mit Methylenchlorid gewann man 600 mg kristallines Produkt, das auf 30 g Silicagel chromatographiert wurde. Die Äther-Aceton(95:5)-Fraktionen lieferten 310 mg reines **25**, das nach Umlösen aus Aceton-Hexan bei 222–224° schmolz. $[\alpha]_{589}^{25} = -180^\circ$. – Rotationsdispersion: $\alpha_{(270)} = -3220^\circ$ (min), $\alpha_{(320)} = +2400^\circ$ (max), $\alpha_{(357)} = -1191^\circ$ (min), $\alpha_{(364)} = -946^\circ$ (max), $\alpha_{(374)} = -1384^\circ$ (min). – IR.-Banden: 3360, 1690, 1648 cm^{-1} . – UV.-Maximum: bei 239 nm ($\epsilon = 15300$). – NMR.-Signale (Dimethylsulfoxid): 18- $\text{CH}_3 = 0,43$; 19- $\text{CH}_3 = 1,39$ ppm.

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5$ (360,44) Ber. C 69,97 H 7,83% Gef. C 70,19 H 8,04%

11 α , 17 α , 21-Trihydroxy-10 α -pregn-4-en-3, 20-dion (26). Ein Gemisch von 490 mg 3, 3-Äthylen-dioxy-17, 20; 20, 21-bis(methylenedioxy)-11 α -hydroxy-10 α -pregn-5-en (**23**), 30 ml Ameisensäure und 20 ml Wasser wurde 2 Std. unter Stickstoff auf 60° erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 420 mg teils kristallines Produkt, das in 25 ml Methanol und 5 ml Wasser gelöst und mit 500 mg Kaliumcarbonat 1 Std. unter Stickstoff bei 20° gerührt wurde. Übliche Aufarbeitung mit Methylenchlorid lieferte 360 mg Material, das an 20 g Silicagel chromatographiert wurde. Die Äther-Aceton (4:1)-Elate ergaben 270 mg reines Produkt **26**, Smp. 264–266° (aus Aceton). $[\alpha]_{589}^{25} = -205^\circ$. – Rotationsdispersion: $\alpha_{(270)} = -4530^\circ$, $\alpha_{(320)} = +740^\circ$ (max), $\alpha_{(340)} = -286^\circ$ (min), $\alpha_{(344)} = -210^\circ$ (max), $\alpha_{(355)} = -995^\circ$ (min), $\alpha_{(362)} = -826^\circ$ (max), $\alpha_{(371)} = -1136^\circ$ (min). – IR.-Banden: 3320, 1695, 1640, 1608 cm^{-1} . – UV.-Maximum bei 242 nm ($\epsilon = 15300$). – NMR.-Signale (Dimethylsulfoxid): 18- $\text{CH}_3 = 0,45$; 19- $\text{CH}_3 = 1,41$ ppm.

SUMMARY

Isomerisation of 11-keto-9 β , 10 α (*retro*)-steroids by acid or base led to the thermodynamically more stable 11-keto-10 α -isomers, which have not yet been described in the literature. This epimerisation at C-9 constitutes a new route for the synthesis of 10 α -steroids. The steric factors responsible for this isomerisation are discussed.

The reduction of 11-keto-10 α -steroids by complex metal hydrides and by lithium in liquid ammonia yielded stereospecifically the corresponding 11 β - and 11 α -hydroxy-10 α -compounds respectively.

Chemische Forschungsabteilung der
F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 2. Mitt.: G. SAUCY, H. ELS, F. MIKSCH & A. FÜRST, *Helv.* **49**, 1529 (1966).
- [2] A. SMIT & J. BAKKER, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **85**, 731 (1966).
- [3] R. WENGER, H. DUTLER, H. WEHRLI, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv.* **45**, 2420 (1962).
B. NÄNN, D. GRAVEL, R. SCHORTA, H. WEHRLI, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv.* **46**, 2473 (1963).
- [4] W. W. KWIE, B. A. SHOULDERS & P. D. GARDNER, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 2268 (1962);
B. A. SHOULDERS, W. W. KWIE, W. KLYNE & P. D. GARDNER, *Tetrahedron* **21**, 2973 (1965).
- [5] J. A. SETTEPANI, M. TORIGOE & J. FISHMAN, *Tetrahedron* **21**, 3661 (1965).
- [6] A. BOWERS & O. HALPERN, US Patent 3148185.
- [7] R. GINSIG & A. D. CROSS, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 4629 (1965).
- [8] E. H. REERINK, P. WESTERHOF & H. F. L. SCHÖLER, US Pat. 3198792.
- [9] C. DJERASSI, «Optical Rotatory Dispersion», McGraw-Hill, New York 1960, S. 51.
- [10] H. LAURENT, G. SCHULZ & R. WIECHERT, *Chem. Ber.* **99**, 3051 (1966).
- [11] S. BERNSTEIN, R. LITTELL & J. H. WILLIAMS, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 1481 (1953).
- [12] E. L. ELIEL, N. L. ALLINGER, STEPHEN J. ANGYAL & G. A. MORRISON, «Conformational Analysis», Wiley & Sons, Inc, New York 1965, S. 115, 282.
- [13] M. USKOKOVIC, J. JAKOBELLI, R. PHILION & T. WILLIAMS, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 4538 (1966).
- [14] A. HOREAU, *Tetrahedron Letters* **15**, 506 (1961); **27**, 965 (1962); A. HOREAU & H. B. KAGAN, *Tetrahedron* **20**, 2431 (1964).
- [15] H. FALK & K. SCHLÖGL, *Mh. Chem.* **96**, 276 (1965).
- [16] K. BOWDEN, I. M. HEILBRON, E. R. H. JONES & B. C. L. WEEDON, *J. chem. Soc.* **1946**, 39.