

o-Kresotinsäure-methylester und 2,6-Dimethylphenyl-methyläther werden praktisch nicht allyliert. Die wahrscheinlich ebenfalls von XI ausgehende Isomerisierungsreaktion ist von der Radikalspaltung unabhängig und stellt einen essentiell intramolekularen Prozess dar. Beim längeren Erhitzen von 2,4,6-Trimethylphenyl-allyl-äther mit Anthracen bildet sich zur Hauptsache das Dienaddukt XVI.

Zürich, Chemisches Institut der Universität

112. Über Steroide und Sexualhormone

211. Mitteilung¹⁾

Direkte Einführung einer Sauerstofffunktion in die Methylgruppe C-18 im intakten Steroidgerüst

von G. Cainelli, M. Lj. Mihailović^{1a)}, D. Arigoni und O. Jeger

(23. III. 59)

Ein direkter und selektiver chemischer Angriff nicht aktivierter Kohlenstoffatome ist bisher nur in seltenen Fällen gelungen, wenn man von der Verbindungsklasse der mittleren Ringe absieht, deren spezielle Geometrie zu einer Reihe von ungewöhnlichen transannularen Reaktionen Anlass gibt²⁾. Als eine für solche Substitutionsreaktionen allgemein brauchbare Methode hat sich bis vor kurzem lediglich die LOEFFLER-FREYTAG'sche Cyclisation von tert. N-Chloraminen bewährt³⁾. In letzter Zeit wurde der Frage eines selektiven Angriffes nicht aktivierter Kohlenstoffatome wachsende Aufmerksamkeit entgegengebracht^{3) 4) 5) 6)}, da diese Reaktionen von theoretischem Interesse sind und auch eine gewisse praktische Bedeutung besitzen können, speziell im Hinblick auf Partialsynthesen von Naturstoffen, welche funktionelle Gruppen an angulären Substituenten tragen (vgl. z. B. die Formel I des Aldosterons⁷⁾). Nachfolgend berichten wir am Beispiel eines Steroid-Derivates über

¹⁾ 210. Mitt. Helv. **42**, 1071 (1959).

^{1a)} Ständige Adresse: Chemisches Institut der wissenschaftlichen Fakultät der Universität, Belgrad.

²⁾ Vgl. V. PRELOG, Bedeutung der vielgliedrigen Ringverbindungen für die theoretische organische Chemie, in: Perspectives in Organic Chemistry, S. 96-133, edited by Sir ALEXANDER TODD, Interscience Publishers Inc., N. Y. 1956.

³⁾ Für eine Zusammenstellung der Literatur vgl. P. BUCHSCHACHER, J. KALVODA, D. ARIGONI & O. JEGER, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2905 (1958); ferner E. J. COREY & W. R. HERTLER, *ibid.* **80**, 2903 (1958).

⁴⁾ N. C. YANG & D. D. H. YANG, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2913 (1958).

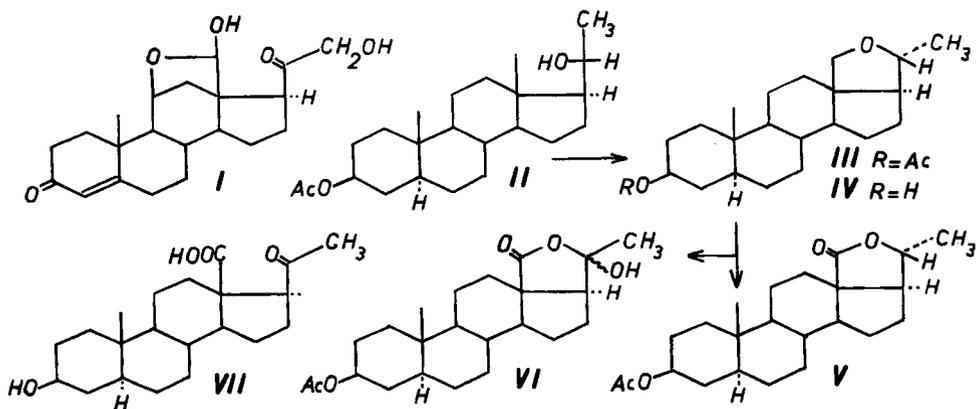
⁵⁾ F. GREUTER, J. KALVODA & O. JEGER, Proc. chem. Soc. **1958**, 349.

⁶⁾ E. J. COREY & P. W. WHITE, J. Amer. chem. Soc. **80**, 6686 (1958).

⁷⁾ S. A. SIMPSON, J. F. TAIT, A. WETTSTEIN, R. NEHER, J. v. EUW, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. **37**, 1163, 1200 (1954).

eine weitere Reaktion von diesem Typus, welche in einer einzigen Stufe und in präparativ ergiebiger Ausbeute die Einführung einer Sauerstofffunktion in die anguläre Methylgruppe C-18 im intakten Steroidgerüst gestattet.

Behandlung von 3β -Acetoxy- 20β -hydroxy- 5α -pregnan (II)⁸⁾ mit Blei(IV)-acetat in abs. Benzol bei Siedetemperatur ergab ein Reaktionsgemisch, dessen chromatographische Trennung neben unverändertem Ausgangsmaterial III ($C_{23}H_{38}O_3$) als Hauptprodukt eine Verbindung der Zusammensetzung $C_{23}H_{36}O_3$ (III) sowie in kleinerer Menge zwei weitere neutrale Oxydationsprodukte lieferte. Die Verbindung III ist gegen Tetranitromethan gesättigt und enthält weder Hydroxyl- noch Methoxyl-Gruppen. Sie lässt sich mit methanolischer Kaliumhydroxyd-Lösung zu einer Monohydroxy-Verbindung $C_{21}H_{34}O_2$ (IV) hydrolysieren, die auf Grund ihres IR.-Absorptionsspektrums keine Carbonylfunktion enthält. Die dritte Sauerstofffunktion von III ist demnach in einer intramolekularen Äthergruppierung enthalten. Die Grösse dieses Ätherringes sowie die Umgebung des Äther-Sauerstoffs folgen aus dem Resultat der Oxydation von III mit Chrom(VI)-oxyd in siedender Essigsäure, die zur Bildung eines γ -Lactons $C_{23}H_{34}O_4$ (V) (IR.-Bande bei 1770 cm^{-1} in Chloroform) sowie der entsprechenden Pseudosäure $C_{23}H_{34}O_5$ (VI) (IR.-Banden bei 3600 und 1760 cm^{-1} in Chloroform) führte. In alkalischer Lösung liegt die letztere mindestens zum Teil als Anion der γ -Keto-säure VII vor und setzt beim Behandeln mit Jodlösung Jodoform frei. Durch diese Versuche wird die Struktur des Oxydationsproduktes $C_{23}H_{36}O_3$ im Sinne der Formel III eines $18,20\beta$ -Oxido-Steroides festgelegt.

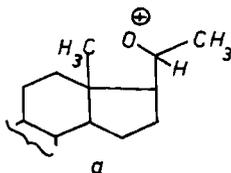


Was den Mechanismus der Reaktion $II \rightarrow III$ anbelangt, so darf man auf Grund früherer Arbeiten⁹⁾ annehmen, dass der erste Schritt in der Ausbildung eines Alkoxy-Derivates des vierwertigen Bleis besteht. Der Zerfall des letzteren zum Reaktionsprodukt III lässt sich auf verschiedene Arten formulieren. So entspricht z. B. eine Zerfallsvariante, die über eine Zwischenstufe mit kationischem Sauerstoff führt (vgl. a), der Formulierung, welche für die Solvolyse eines tertiären Peroxyesters vorgeschlagen wurde⁶⁾. Bemerkenswert wäre aber in einem solchen Falle die

⁸⁾ W. KLYNE & D. H. R. BARTON, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1500 (1949).

⁹⁾ R. CRIGEE, L. KRAFT & B. RANK, Liebigs Ann. Chem. **507**, 159 (1933).

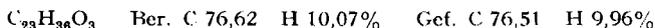
Tatsache, dass die einfache Stabilisierung des Kations α durch Ausstossung des α -ständigen Protons von C-20 unter Ausbildung eines C-20-Ketons ausbleibt.



Auf die Natur der Nebenprodukte der Oxydation von II werden wir in einer späteren Abhandlung ausführlich zurückkommen. Der eine von uns (M. Lj. M.) wird an anderer Stelle über die Ergebnisse analoger Oxydationen aliphatischer Alkohole mit Blei(IV)-acetat berichten.

Der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT in Basel danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

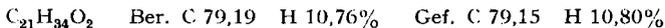
Experimentelles¹⁰⁾. - Oxydation von *3 β -Acetoxy-20 β -hydroxy-5 α -pregnan (II)⁸⁾* mit Blei(IV)-acetat. 1 g Substanz vom Smp. 161° wurde in 50 ml abs. Benzol gelöst und mit 2 g frisch getrocknetem Blei(IV)-acetat über Nacht unter Rückfluss gekocht. Darauf wurde das Reaktionsgemisch auf eine wässrige Lösung von Kaliumjodid gegossen, in Äther aufgenommen und die organische Phase mit Natriumthiosulfat-Lösung und Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an einer Säule neutralen Aluminiumoxyds der Akt. II gereinigt. Die mit Petroläther und die ersten mit Petroläther-Benzol-9:1-Gemisch cluierten Fraktionen lieferten zwei Substanzen, A (20 mg) und B (150 mg), die bisher nicht näher untersucht wurden. Weitere Elution der Säule mit Petroläther-Benzol-(9:1)-Gemisch gab 250 mg einer Verbindung, welche aus verd. Methanol in Prismen vom konstanten Smp. 137–138° kristallisierte. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 130° Blocktemperatur sublimiert. $[\alpha]_D = -6,3^\circ$ ($c = 1,10$).



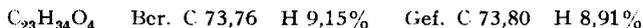
Es liegt *3 β -Acetoxy-18,20 β -oxido-5 α -pregnan (III)* vor.

Die Äther-Eluate (200 mg) erwiesen sich auf Grund des Smp. und der Mischprobe als unverändertes Ausgangsmaterial II.

3 β -Hydroxy-18,20 β -oxido-5 α -pregnan (IV). 85 mg der Verbindung III wurden über Nacht bei Zimmertemperatur mit 10 ml 2,5-proz. methanolischer Kaliumhydroxydlösung verseift. Die übliche Aufarbeitung lieferte 80 mg Kristalle, deren Smp. nach Kristallisation aus Methanol konstant bei 137–138° lag. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 130° sublimiert. $[\alpha]_D = +3^\circ$ ($c = 1,20$).



Oxydation von *3 β -Acetoxy-18,20 β -oxido-5 α -pregnan (III)* mit Chrom(VI)-oxyd. 300 mg Substanz, gelöst in 10 ml Eisessig, wurden tropfenweise bei Siedetemperatur mit einer Lösung von 300 mg Chrom(VI)-oxyd in 10 ml 90-proz. Essigsäure versetzt. Nach 15 Min. wurde mit wenigen Tropfen Methanol versetzt und das Gemisch in üblicher Weise mit Äther aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt (245 mg) liess sich durch Chromatographie an einer Säule aus 25 g saurem Silicagel reinigen. Die Benzol-Eluate (100 mg) bestanden zur Hauptsache aus unverändertem Ausgangsmaterial (Mischprobe). Mit Benzol-Äther-(50:1)-Gemisch liessen sich insgesamt 50 mg Kristalle eluieren, deren Smp. nach Umkristallisieren aus verd. Methanol konstant bei 159–160° lag. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 150° sublimiert. $[\alpha]_D = +2^\circ$ ($c = 0,90$).



Es liegt *3 β -Acetoxy-20 β -hydroxy-5 α -pregnan-18-säure-lacton-(\rightarrow 20) (V)* vor.

¹⁰⁾ Die Smp. sind nicht korrigiert und wurden in einer am Vakuum zugeschmolzenen Kapillare bestimmt. Die spez. Drehungen wurden in Chloroform-Lösung in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen.

Weitere Elution der Säule mit Benzol-Äther-(9:1)-Gemisch und Kristallisation des Eluates aus Methylchlorid-Heptan lieferte 55 mg Nadeln vom Smp. 207–208°. Zur Analyse wurde das Präparat 3 Tage im Hochvakuum bei 110° getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = +10^\circ$ ($c = 1,01$); $pK_{MCS}^* = 8,88$; Äquivalentgewicht ber. 390, gef. 393.

$C_{23}H_{34}O_5$ Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,27 H 8,47%

Es liegt 3 β -Acetoxy-20-keto-5 α -pregnan-18-säure in Form der Pseudosäure VI vor.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung, Leitung W. MANSER, ausgeführt. Die IR.-Absorptionsspektren wurden von Frl. V. KLOPFSTEIN und Herrn R. DOHNER mit einem PERKIN-ELMER-Spektrophotometer, Mod. 21, aufgenommen. Die pK_{MCS}^* -Bestimmung verdanken wir Herrn Dr. W. SIMON.

SUMMARY

Treatment of 3 β -acetoxy-20 β -hydroxy-5 α -pregnane (II) with lead tetraacetate in benzene allows the selective introduction of an oxygen function at the non activated angular methyl group C-18. The main product of this reaction is the 18,20 β -oxido compound III as proved by its conversion into the lactone V and the lactol VI.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

113. Zur Kenntnis der *Erythrophleum*-Alkaloide

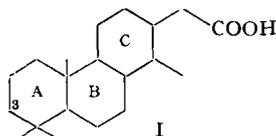
15. Mitteilung¹⁾

Überführung von Cassaidin in Cassain

von B. G. ENGEL

(3. IV. 59)

RUZICKA & DALMA²⁾ haben gezeigt, dass die funktionellen Gruppen des Cassains (Hydroxyl-Gruppe, Carbonyl-Gruppe, Carboxyl-Gruppe und Doppelbindung) und des Cassaidins (zwei Hydroxyl-Gruppen, Carboxyl-Gruppe und Doppelbindung) die gleiche Lage im Kohlenstoffgerüst der Cassainsäure (I)³⁾ einnehmen. Die Oxydation der Cassainsäure (II)⁴⁾ wie jene der



¹⁾ 14. Mitteilung: B. G. ENGEL, Helv. **42**, 131 (1959).

²⁾ Helv. **23**, 753 (1940).

³⁾ a) L. G. HUMBER & W. I. TAYLOR, J. chem. Soc. **1955**, 1044. – b) F. E. KING, T. J. KING & J. M. UPRICHARD, J. chem. Soc. **1958**, 3428.

⁴⁾ G. DALMA, Helv. **22**, 1497 (1939).