

SUMMARY

Secondary allylic alcohol groups in polyhydroxy-steroids can be dehydrogenated selectively by the OPPENAUER method under mild conditions. This is exemplified by the preparation of testosterone and of a number of 20-hydroxy- Δ^4 -pregnene-3-ones.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT,
Basel, Pharmazeutische Abteilung

24. Herstellung und Umwandlungen von 1,11 α -Oxido-Steroiden¹⁾²⁾

Über Steroide, 175. Mitteilung

von J. Kalvoda³⁾, G. Anner³⁾, D. Arigoni⁴⁾, K. Heusler³⁾, H. Immer⁴⁾,
O. Jeger⁴⁾, M. Lj. Mihailović⁴⁾⁵⁾, K. Schaffner⁴⁾ und A. Wettstein³⁾

(7. XII. 60)

Zur selektiven Substitution an nicht aktivierten Kohlenstoffatomen ist in der Oxydation einwertiger Alkohole mit Blei(IV)-acetat eine leistungsfähige Methode gefunden worden. Besondere präparative Bedeutung erlangte die Übertragung dieser neuartigen Reaktion auf Steroide. Im Falle von 20-Hydroxypregnan-Derivaten führt sie unter Angriff an der Methylgruppe 18 zur Ausbildung cyclischer Äther vom Typus *a*⁶⁾ ^{6a)}. Ausgehend von 6 β -Hydroxy-Steroidverbindungen sind durch selektive Substitution an der Methylgruppe 19 ebenfalls fünfgliedrige Ringäther (vgl. *b*) zugänglich geworden⁷⁾. Andererseits lassen sich nach diesem Verfahren – allerdings in wesentlich geringerer Ausbeute – auch sechsgliedrige cyclische Äther vom Typus *c* herstellen, wie dies am Beispiel des 3 α -Hydroxy-17 β -acetoxy-5 β -androstans gezeigt worden ist⁸⁾. Die gezielte Substitution an den nicht aktivierten Kohlenstoffatomen 18, 19 und 9 ist in diesen Fällen zweifellos durch günstige räumliche Lage der Reaktionszentren ermöglicht worden⁹⁾. In der vorliegenden Arbeit wird über parallele Um-

¹⁾ 174. Mitt.: *Helv.* 44, 179 (1961).

²⁾ Über Steroide und Sexualhormone, 219. Mitteilung. 218. Mitt.: *Experientia* 16, 530 (1960).

³⁾ Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, Pharmazeutische Abteilung.

⁴⁾ Organisch-chemisches Laboratorium der ETH, Zürich.

⁵⁾ Gegenwärtige Adresse: Chemisches Institut der Universität Belgrad.

⁶⁾ G. CAINELLI, M. Lj. MIHAILOVIĆ, D. ARIGONI & O. JEGER, *Helv.* 42, 1124 (1959); K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, P. WIELAND, G. ANNER, A. WETTSTEIN, G. CAINELLI, D. ARIGONI & O. JEGER, *Experientia* 16, 21 (1960); L. VELLUZ, G. MULLER, R. BARDONESCHI & A. POITTEVIN, *C. r. hébd. Séances Acad. Sci.* 250, 725 (1960).

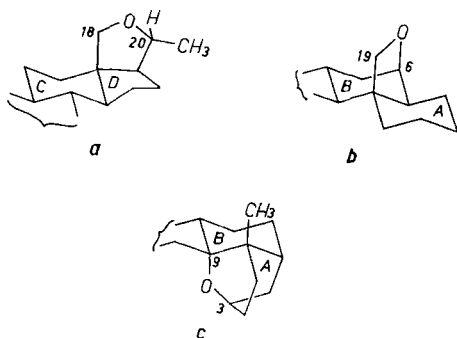
^{6a)} Nach Niederschrift dieser Arbeit erschien eine Mitteilung von P. F. BEAL & J. E. PIKE, *Chemistry & Ind.* 1960, 1505, worin die Behandlung von 11 β -Hydroxy-18, 20 β -oxido-Steroiden mit Blei(IV)-acetat beschrieben wird, die zur Ausbildung von 11 β , 18; 18, 20 β -Dioxido-Derivaten führt.

⁷⁾ A. BOWERS, L. C. IBÁÑEZ, M. ELENA CABEZAS & H. J. RINGOLD, *Chemistry & Ind.* 1960, 1299.

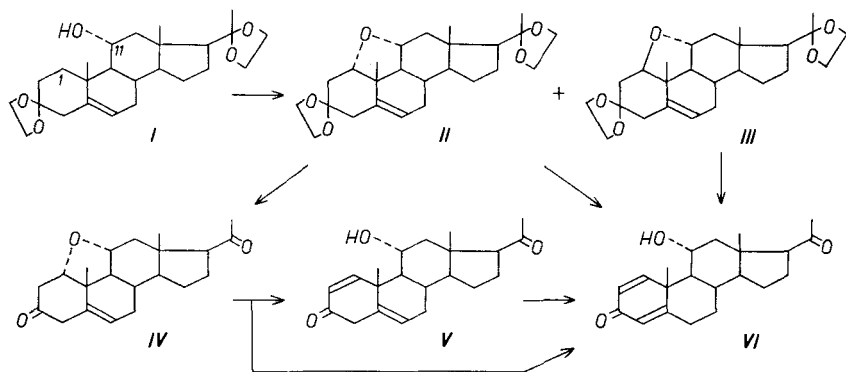
⁸⁾ H. IMMER, M. Lj. MIHAILOVIĆ, K. SCHAFFNER, D. ARIGONI & O. JEGER, *Experientia* 16, 530 (1960).

⁹⁾ Vgl. K. SCHAFFNER, D. ARIGONI & O. JEGER, *Experientia* 16, 169 (1960).

wandlungen von 11 α -Hydroxy-Steroiden berichtet, bei welchen zwischen dem Kohlenstoffatom 1 und der Hydroxylgruppe ähnliche sterische Voraussetzungen erfüllt sind.



Behandlung von 3,20-Diäthylendioxy-11 α -hydroxy- Δ^5 -pregnen (I, C₂₅H₃₈O₅)¹⁰ mit Blei(IV)-acetat in siedendem Cyclohexan und anschließende Kristallisation des dabei resultierenden Rohproduktes ergab in ca. 50-proz. Ausbeute eine um zwei Wasserstoffatome ärmere Verbindung C₂₅H₃₆O₅ (II)¹¹. Durch sorgfältige Chromatographie der anfallenden Mutterlauge an neutralem Aluminiumoxyd gelang es, nebst weiteren Mengen des gleichen Produktes II (ca. 10%) Fraktionen abzutrennen, die nach mehrfacher Kristallisation eine zweite, mit II isomere Verbindung III¹² in 5-proz. Ausbeute lieferten¹²). Da in den IR.-Spektren der Oxydationsprodukte II und III keine Absorptionsbanden im Hydroxyl- und Carbonyl-Frequenzbereich auftreten, muss angenommen werden, dass beim Übergang I \rightarrow II bzw. III die Hydroxylgruppe von I in einen Ätherring eingebaut wird. Für die beiden Isomeren kam daher mit grosser Wahrscheinlichkeit die Struktur von 1 ξ ,11 α -Äthern in Betracht.



¹⁰) B. R. MAGERLEIN & R. H. LEVIN, J. Amer. chem. Soc. 75, 3654 (1953).

¹¹) Bereits in diesen Formeln werden einfachheitshalber die Ergebnisse der nachfolgenden Beweisführung, insbesondere auch der Konfigurationszuteilung, vorweggenommen.

¹²) Nebst wenig unverändertem Ausgangsmaterial (I) konnten zudem noch in kleinen Mengen Nebenprodukte isoliert werden, über deren Konstitution wir zu einem spätern Zeitpunkt berichten werden.

Im Einklang damit sind auch die NMR.-Spektren¹³⁾ von II und III (vgl. Fig. 1 und 2). Anhand der folgenden Umwandlungen konnte tatsächlich für die als Hauptprodukt anfallende Verbindung die Konstitution II und für das isomere Oxydationsprodukt die Konstitution III gesichert werden.

Beim Erwärmen des Äthers II mit Natriumacetat in Eisessiglösung wurden die beiden Ketalgruppen an C-3 und C-20 hydrolysiert und der intermediär entstehende Diketo-äther gespalten, wobei quantitativ das bereits bekannte Hydroxy-dienon-VI¹⁴⁾ entstand. Wenn man dagegen den Diketal-äther II nur kurz in einem Eisessig-Methanol-Wasser-Gemisch erwärmte, so wurden lediglich die beiden Ketalgruppen hydrolysiert, und es resultierte quantitativ eine ungesättigte Verbindung $C_{21}H_{28}O_3$, die im UV.-Spektrum keine selektive Absorption oberhalb $210 m\mu$ und im IR.-Spektrum eine starke Ketonbande bei 1702 cm^{-1} zeigte. Zusammen mit dem NMR.-Spektrum (vgl. Fig. 3), in welchem u. a. deutlich die Signale der Methylprotonen an C-21 ($\delta = 2,13$), der Methylenprotonen an C-4 ($\delta = 2,93$), der Protonen an C-1 und C-11 (Multipllett bei $\delta = 3,40\text{--}4,22$) und des Vinylprotons an C-6 ($\delta = 5,33$) unterschieden werden können, stehen diese Daten mit der Struktur IV¹⁴⁾ in Einklang. Auch die Nachbehandlung des Äthers IV mit Natriumacetat in Eisessig unter den gleichen Reaktionsbedingungen, die zur Umwandlung II \rightarrow VI führten, ergab das Hydroxydienon VI. Ferner gelang es, durch Adsorption des Äthers IV an «neutralem» Aluminiumoxyd (Akt. II) und unverzügliche Elution ebenfalls eine basenkatalysierte β -Elimination der Oxido-Gruppierung unter Umwandlung in das Isomere V zu erreichen¹⁵⁾. Die Anwesenheit der 3-Oxo- $\Delta^{1,5}$ -Gruppierung in der Verbindung V wird bewiesen durch ein UV.-Absorptionsmaximum bei $228 m\mu$ ($\epsilon = 11\,800$) und durch das NMR.-Spektrum, in welchem u. a. die Signale im Bereich von $\delta = 5,43\text{--}5,88$ den beiden Vinylprotonen an C-6 und C-2 und ein Doublett bei $\delta = 7,98/8,15$ dem Vinylproton an C-1 zugeordnet werden können. Bei längerem Kontakt mit Aluminiumoxyd oder durch Erwärmen mit Natriumacetat in Eisessig wird schliesslich die Δ^5 -Doppelbindung der Verbindung V in die Stellung 4 unter Ausbildung des gekreuzt konjugierten Dienons VI verschoben. Das Hydroxy-dienon VI wurde, wenn auch in kleinerer Ausbeute, erwartungsgemäss auch durch Spaltung des isomeren Oxydationsproduktes III mit p-Toluolsulfonsäure in Acetonlösung erhalten.

Die Entstehung der Verbindung VI aus den beiden isomeren Oxydationsprodukten $C_{25}H_{36}O_5$ beweist, dass es sich bei den letzteren um die an C-1 diastereomeren Äther II und III handelt und lässt somit nur noch die Konfigurationszuteilung am C-1 offen. Um diese theoretisch bedeutsame Einzelheit zu klären, wurden in der Folge parallele Versuche mit dem gesättigten, am C-5 stereoisomeren Verbindungspaar 3,20-Diäthylendioxy-11 α -hydroxy-5 β -pregnan (VIII) und 3,20-Diäthylendioxy-11 α -hydroxy-5 α -pregnan (XV) durchgeführt.

Zu diesem Zweck wurde der Alkohol VIII, hergestellt aus 3,20-Diäthylendioxy-11-oxo-5 β -pregnan (VII)¹⁶⁾ durch Reduktion mit Natrium und Propanol, mit Blei-

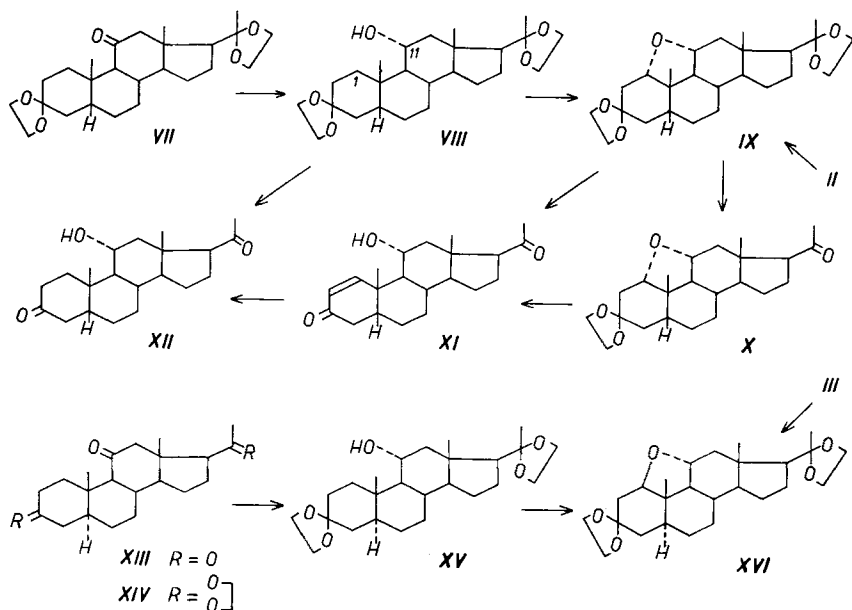
¹³⁾ Die Diskussion der NMR.-Spektren verdanken wir Herrn Dr. R. F. ZÜRCHER, Physikalisches Laboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT.

¹⁴⁾ H. A. KROLL, J. F. PAGANO & R. W. THOMA, U.S.P. 2822318, 4. Febr. 1958.

¹⁵⁾ Analoge Dienone sind kürzlich auch von A. L. NUSSBAUM, G. B. TOPLISS, T. L. POPPER & E. P. OLIVETO, J. Amer. chem. Soc. *81*, 4574 (1959), in der Steroidreihe beschrieben worden.

¹⁶⁾ E. P. OLIVETO, H. L. HERZOG & E. B. HERSHBERG, J. Amer. chem. Soc. *75*, 1505 (1953).

(IV)-acetat behandelt. Die chromatographische Auftrennung des rohen Reaktionsgemisches ergab nebst Spuren von unverändertem Ausgangsmaterial VIII in 85-proz. Ausbeute den amorphen Äther IX¹¹⁾, in dessen IR.-Spektrum weder Hydroxyl- noch Carbonylbanden auftreten. Durch kurzes Erwärmen der neuen Verbindung IX mit Natriumacetat in Eisessiglösung auf 80° wurde selektiv eine der beiden Ketalgruppen hydrolysiert. Dem resultierenden Keto-äther C₂₃H₃₄O₄ liess sich anhand der im NMR.-Spektrum (vgl. Fig. 4) auftretenden, charakteristischen Signale der



Methylprotonen an C-19 ($\delta = 1,10$)¹⁷⁾ und an C-21 ($\delta = 2,15$), sowie der im IR.-Spektrum auftretenden Methylketon-Bande bei 1700 cm⁻¹ die Struktur X¹¹⁾ mit grosser Wahrscheinlichkeit zuordnen. Erst bei längerem Erhitzen mit Natriumacetat und Eisessig wurde auch die Ketalgruppe an C-3 bei beiden Verbindungen IX und X hydrolysiert. Der Ätherring des intermediär entstehenden 3,20-Diketons wurde unter diesen Reaktionsbedingungen gespalten, und man erhielt so quantitativ einen ungesättigten Diketo-alkohol C₂₁H₃₀O₃ (XI)¹¹⁾, der im UV.-Spektrum ein Maximum bei 237 m μ ($\epsilon = 10\,460$) und im IR.-Spektrum Banden bei 3600 (Hydroxyl), 1700 (Methylketon) und 1665/1610 cm⁻¹ (α,β -ungesättigtes Sechsring-Keton) aufweist. Die katalytische Hydrierung dieses Produktes in Gegenwart von Palladiumkohle in Äthanollösung lieferte den gesättigten Diketo-alkohol XII, welcher seinerseits durch Hydrolyse des oben beschriebenen Hydroxy-diketals VIII leicht zugänglich war. Diese Überführung zeigt, dass das neue, ungesättigte Spaltprodukt ein 3,20-Dioxo-11 α -hydroxy-pregnen-Derivat darstellt. Damit kommt für dessen Struktur

¹⁷⁾ Nach einer kürzlich von B. FECHTIG, J. v. EUW, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 43, 1570 (1960), erschienenen Arbeit ist ein Ringschluss zwischen C-19 und der 11 α -Hydroxylgruppe in Steroiden mit *cis*-Verknüpfung der Ringe A und B, im Gegensatz zu Verbindungen der A/B-*trans*- und der A⁹-Reihe, nicht von vornherein auszuschliessen.

trotz der ungewöhnlich langwelligen UV.-Absorption¹⁸⁾ lediglich noch diejenige des zum bekannten 3,20-Dioxo-11 α -hydroxy- Δ^4 -pregnen¹⁹⁾ isomeren Δ^1 -Diketons XI in Betracht. Die Spaltung IX \rightarrow XI ist für das Vorliegen einer 1,11 α -Oxido-Struktur im Oxydationsprodukt IX beweisend. Schliesslich gelang es auch, diesen Äther IX mit dem ungesättigten Äther II experimentell zu verknüpfen. Wurde der letztere in Gegenwart von Palladiumkohle in Äthanol katalytisch hydriert, so erfolgte die Wasserstoffanlagerung stereospezifisch von der β -Seite unter Ausbildung des A/B-*cis*-Produktes IX.

Die in hoher Ausbeute verlaufende Reaktionsfolge VIII \rightarrow IX (\rightarrow X) \rightarrow XI stellt ein neues präparatives Verfahren zur Herstellung von sonst nur schwer zugänglichen 3-Oxo- Δ^1 -5 β -Steroiden dar²⁰⁾.

Die Übertragung der Blei(IV)-acetat-Reaktion auf den 5 α -Alkohol XV, hergestellt durch Ketalisierung von 3,11,20-Trioxo-5 α -pregnan (XIII)²¹⁾ zum Monoketon XIV und Reduktion desselben mit Natrium und Propanol, lieferte in 55-proz. Ausbeute eine Verbindung der Zusammensetzung C₂₅H₃₈O₅ (XVI)²¹⁾. Im IR.-Spektrum dieses neuen Produktes treten keine Absorptionsbanden im Hydroxyl- und Carbonyl-Frequenzbereich auf. Die auf Grund dieser Daten in Analogie zu den Ringschlussreaktionen I \rightarrow II + III und VIII \rightarrow IX zu erwartende 1,11 α -Oxido-Struktur XVI konnte schliesslich durch Verknüpfung mit dem ungesättigten Äther III bestätigt werden (vgl. auch das NMR.-Spektrum von XVI, Fig. 5). So ergab die katalytische Hydrierung der Δ^6 -Doppelbindung von III unter stereospezifischer Wasserstoffaddition von der α -Seite das A/B-*trans* verknüpfte Oxydationsprodukt XVI²²⁾. Die Hydrierung von II zu IX und von III zu XVI beweist, dass diese Verbindungen paarweise die gleiche Konfiguration an C-1 besitzen.

Auf Grund der besprochenen Versuche ist man nun in der Lage, die Konfiguration des Kohlenstoffatoms 1 der Äther II und III, sowie IX und XVI zu bestimmen. Es ist bekannt, dass bei der katalytischen Hydrierung von an C-1 nicht substituierten 3-Äthylendioxy- Δ^5 -Steroiden die Anlagerung des Wasserstoffs stereospezifisch von der α -Seite erfolgt unter Ausbildung von Dihydro-Derivaten mit *trans*-Verknüpfung der Ringe A und B²³⁾. Von dieser Tatsache ausgehend kann nun geschlossen werden, dass von den beiden an C-1 epimeren Äthern II und III derjenige eine ähnliche Sesselkonstellation des Ringes A wie ein an C-1 nicht substituiertes Steroid

¹⁸⁾ Die in der Literatur angegebenen UV.-Absorptionswerte für 3-Oxo- Δ^1 -Steroide liegen durchweg bedeutend tiefer; vgl. z. B. W. SCHLEGEL, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **38**, 1013 (1955), die für 3-Oxo- Δ^1 -5 β -ätiensäure-methylester ein UV.-Maximum bei 231,5 m μ ($\log \epsilon = 4,12$ in Äthanol), und V. R. MATTOX & E. C. KENDALL, *J. biol. Chemistry* **188**, 287 (1951), die für 3,11,20-Trioxo-17 α -hydroxy-21-acetoxy- Δ^1 -5 β -pregnen ein solches bei 225 m μ ($\epsilon = 9130$, in Methanol) beobachteten.

¹⁹⁾ D. H. PETERSON & H. C. MURRAY, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 1871 (1952).

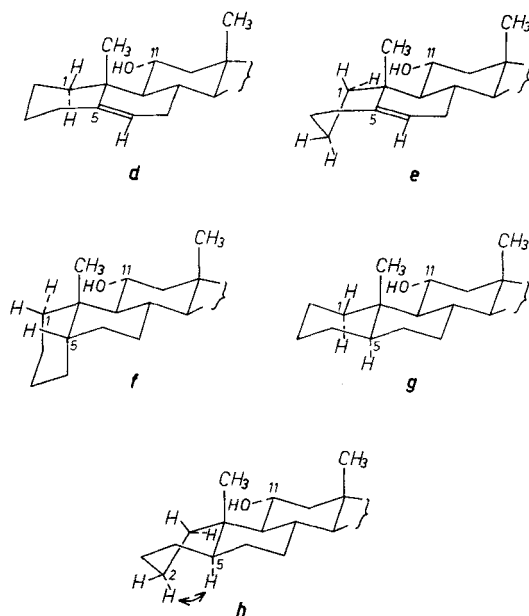
²⁰⁾ Vgl. dazu F. SALLMANN & CH. TAMM, *Helv.* **39**, 1340 (1956); R. JOLY & J. WARNANT, *Bull. Soc. chim. France* **1958**, 367; P. OSINSKI & H. VANDERHAEGHE, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **79**, 216 (1960); C. H. ISSIDORIDES, M. FIESER & L. F. FIESER, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 2002 (1960).

²¹⁾ M. STEIGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **21**, 161 (1938).

²²⁾ Über den ungewöhnlichen Ablauf der Hydrolyse des 1 β ,11 α -Äthers XVI wird in der folgenden Abhandlung, R. F. ZÜRCHER & J. KALVODA, *Helv.* **44**, 198 (1961), berichtet werden.

²³⁾ Vgl. z. B. H. J. RINGOLD, E. BATRES, O. HALPERN & E. NECOECHA, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 427 (1959).

besitzt, welcher bei der Hydrierung in analoger Weise zu einem A/B-*trans*-Dihydro-Derivat führt. Liegt aber Ring A in Sesselform vor, so kann der Ätherring lediglich über die äquatoriale, β -ständige Bindung an C-1 geschlossen werden (vgl. Partialformel *d*). Das Oxydationsprodukt III und sein Dihydro-Derivat XVI stellen daher $1\beta,11\alpha$ -Äther mit Ring A in Sesselform dar. Für die Verbindung II, welche sich von III nur in der Konfiguration des Kohlenstoffatoms 1 unterscheidet, und damit auch für deren Dihydro-Derivat IX, muss dann zwangsläufig die Konstitution eines $1\alpha,11\alpha$ -Äthers abgeleitet werden. Die 1α -Konfiguration der Sauerstoff-Funktion in II verlangt, dass der Ring A dieser Verbindung als Wanne vorliegt (vgl. Partialformel *e*). Die *cis*-Verknüpfung der Ringe A und B in der entsprechenden Dihydro-Verbindung IX erlaubt dagegen ohne weiteres die Sesselkonstellation des Ringes A (vgl. Partialformel *f*). Die Wannenkongstellatation des Ringes A in II dürfte dafür verantwortlich sein, dass bei der Hydrierung die Wasserstoffanlagerung bevorzugt von der konvexen β -Seite unter Ausbildung der A/B-*cis*-Verbindung IX stattfindet – ist doch die α -Seite durch das α -ständige Wasserstoffatom an C-2 abgeschirmt (vgl. *e*).



Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der Verlauf der Oxydation von 11α -Hydroxy-Steroiden mit Blei(IV)-acetat in charakteristischer Weise durch die sterischen Verhältnisse am Kohlenstoffatom 5 gelenkt wird. In der A/B-*trans*-Reihe werden ausschliesslich 1β -Oxido-Derivate gebildet, in der A/B-*cis*-Reihe hingegen ausschliesslich 1α -Oxido-Derivate. Die Δ^5 -Reihe nimmt diesbezüglich insofern eine Zwischenstellung ein, als hier bevorzugt 1α -Äther resultieren, daneben aber auch nachweisbare Mengen von 1β -Oxido-Derivaten entstehen. Auffallend ist dabei, dass die Umsetzung der Δ^5 -Verbindung I bezüglich der Konfiguration des Endproduktes an C-1 hauptsächlich analog derjenigen der A/B-*cis*-Verbindung VIII erfolgt, obwohl die Geometrie von I eher derjenigen der A/B-*trans*-Verbindung XV ähnlich

sein dürfte. Ohne genauere Kenntnisse des Mechanismus, welcher der Blei(IV)-acetat-Oxydation einwertiger Alkohole zugrunde liegt, wäre eine ausführliche Diskussion dieser Verhältnisse noch verfrüht. Es darf immerhin betont werden, dass der Ätheringschluss nur dort mit der Wannenform des Ringes *A* eintritt, wo der Ausbildung dieser Wanne keine allzu grosse Energiebarriere entgegensteht. Dies ist sicher der Fall für die Wannenkonstellation *e* infolge der trigonalen Anordnung des Kohlenstoffatoms 5²⁴), nicht aber für die ähnliche Wannenkonstellation *h*, welche durch die 1,4-Wechselwirkung der α -ständigen Wasserstoffatome an C-2 und C-5 destabilisiert wird.

Experimenteller Teil

Die NMR.-Spektren wurden mit einem modifizierten VARIAN-Kernresonanzspektrographen V-4302 in deuteriertem Chloroform bei 60 Megahertz und 20° aufgenommen. Die Lage der Signale wurde nach der Seitenbandmethode (positive Frequenzen bei tiefer magnetischer Feldstärke) gemessen und sind in δ -Werten (ppm) angegeben. Als Bezugssignal diente internes Tetramethylsilan ($\delta = 0$). Die UV.-Absorptionsspektren wurden in Feinsprit-Lösung und die spezifischen Drehungen in Chloroform-Lösung in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen. Die Smp. sind nicht korrigiert und in einer im Hochvakuum zugeschmolzenen Kapillare bestimmt.

A. Versuche in der Δ^5 -Pregnen-Reihe²⁵)

Behandlung von 3,20-Diäthylendioxy-11 α -hydroxy- Δ^5 -pregnen (*I*)¹⁰) mit Blei(IV)-acetat. 23,6 g über Phosphorpentoxyd getrocknetes Calciumcarbonat und 80 g im Hochvakuum getrocknetes Blei(IV)-acetat wurden in 2,36 l Cyclohexan 15 Min. unter Rühren zum Sieden erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde mit 17,7 g der Verbindung *I* versetzt und 16 Std. unter Rühren unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde durch Celit filtriert, mit Cyclohexan nachgewaschen und das gesamte Filtrat nacheinander mit 5-proz. Kaliumjodidlösung, 10-proz. Natriumsulfatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt (18,9 g), aus Methylenchlorid-Hexan kristallisiert, lieferte 8,28 g 1 α ,11 α -Oxido-3,20-diäthylendioxy- Δ^5 -pregnen (*II*), die nach zweimaligem Umkristallisieren konstant bei 215–217° schmolzen. $[\alpha]_D^{25} = -35,2 \pm 1,1^\circ$ ($c = 0,825$). Im IR.-Spektrum (Chloroform) treten keine Banden im Hydroxyl- und Carbonyl-Frequenzbereich auf.

$C_{25}H_{36}O_5$ Ber. C 72,08 H 8,71% Gef. C 72,20 H 8,79%

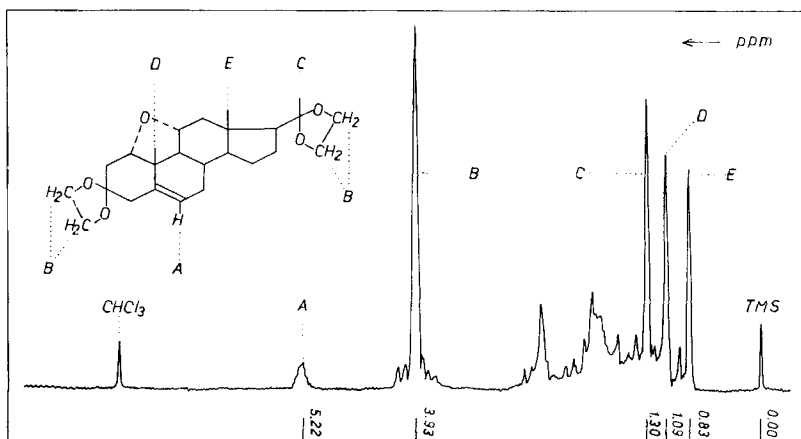


Fig. 1. NMR.-Spektrum von 1 α ,11 α -Oxido-3,20-diäthylendioxy- Δ^5 -pregnen (*II*)

²⁴) Vgl. dazu J. LEVISALLES, Bull. chim. Soc. France 1960, 551, und die dort angeführte Literatur.

²⁵) Die Versuche in den Abschnitten A und B wurden teilweise mitbearbeitet von Herrn W. RIEDER, Diplomarbeit ETH (1960).

Die eingedampften Mutterlaugen des Produktes II wurden an neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Mit Benzol und Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch wurden kristalline Fraktionen (4,03 g) erhalten, die nach dem Ergebnis der Dünnschichtchromatogramme (Silicagel-Calciumsulfat-Träger im System Benzol-Essigester-(1:1)) wechselnde Anteile zweier Verbindungen enthielten. Aus den ersten Fraktionen resultierten nach Kristallisation aus Methylenchlorid-Hexan weitere 830 mg des $1\alpha,11\alpha$ -Äthers II, während aus den letzten Fraktionen durch zweimalige Kristallisation aus Methylenchlorid-Hexan 310 mg des isomeren $1\beta,11\alpha$ -Äthers III vom konstanten Smp. 184–186° erhalten wurden. $[\alpha]_D^{26} = -63,2 \pm 1^\circ$ ($c = 1,09$). Das IR.-Spektrum (Chloroform) zeigt keine für Hydroxyl- oder Carbonylgruppen charakteristischen Absorptionsbanden.

$C_{25}H_{36}O_5$ Ber. C 72,08 H 8,71% Gef. C 71,96 H 8,53%

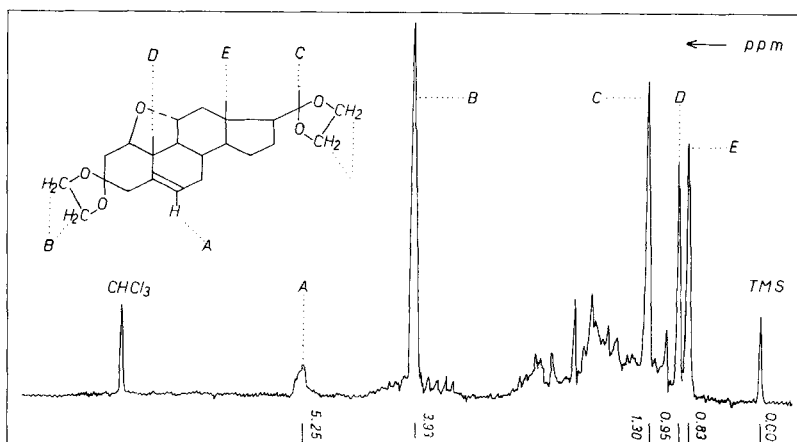


Fig. 2. NMR.-Spektrum von $1\beta,11\alpha$ -Oxido-3,20-diäthylendioxy- Δ^5 -pregnen (III)

Mit Benzol-Essigester-(1:1)-Gemisch konnten schliesslich 1,3 g einer kristallinen Fraktion gewonnen werden, die nach IR.-Spektrum (Methylenchlorid) aus Ausgangsmaterial (I) bestand.

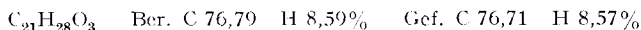
Spaltung von $1\alpha,11\alpha$ -Oxido-3,20-diäthylendioxy- Δ^5 -pregnen (II). 150 mg der Verbindung II wurden in 11,5 ml Eisessig gelöst und zusammen mit 30 mg krist. Natriumacetat 2 Std. auf Siedetemperatur erhitzt. Die Lösung wurde anschliessend zur Trockne im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und darauf eingengt. Es resultierten so 115 mg eines kristallinen Rohproduktes, das nach zweimaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Hexan konstant bei 217–218° schmolz. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum sublimiert. $[\alpha]_D = +89^\circ$ ($c = 1,01$). UV.-Spektrum: λ_{max} bei 248 m μ , $\epsilon = 17800$. IR.-Spektrum (Chloroform): Banden bei 3600, 1699, 1658, 1618, 1605 und 890 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: Signale bei $\delta = 0,73$ (CH_3 -18), 1,33 (CH_3 -19), 2,13 (CH_3 -21), 4,05 (flaches Signal β -CH-11), 6,05–6,23 (Multiplett CH-2 + CH-4) und 7,73/7,92 (Doublett CH-1). Es liegt $3,20$ -Dioxo- 11α -hydroxy- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien (VI)¹⁴ vor.

$C_{21}H_{28}O_3$ Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,55 H 8,72%

Spaltung von $1\beta,11\alpha$ -Oxido-3,20-diäthylendioxy- Δ^5 -pregnen (III). 60 mg des Diketal-äthers III wurden in 2 ml Aceton gelöst und mit 15 mg p-Toluolsulfonsäure 18 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Reaktionslösung wurde darauf in Äther aufgenommen und mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen und Eindampfen der Ätherlösung erhielt man 45 mg eines Öls, das an neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert wurde. Benzol-Essigester-(1:1)-Gemisch eluierte 15 mg Kristalle, die nach Reinigung aus Methylenchlorid-Petrol-äther bei 212–215° schmolzen und auf Grund des IR.-Spektrums (Chloroform) mit $3,20$ -Dioxo- 11α -hydroxy- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien (VI) identifiziert wurden.

$1\alpha,11\alpha$ -Oxido-3,20-dioxo- Δ^5 -pregnen (IV). 250 mg des Produktes II wurden in 11 ml eines Eisessig-Methanol-Wasser-(4:3:1)-Gemisches $\frac{1}{2}$ Std. auf 60° erwärmt. Die erkaltete Lösung wurde darauf mit Äther extrahiert und die organische Phase mit eiskalter Natriumhydrogencar-

bonatflösung und Eiswasser gewaschen. Nach dem Eindampfen der getrockneten Ätherlösung wurden 190 mg Kristalle erhalten, die nach dreimaliger Reinigung aus Methylenchlorid-Hexan einen konstanten Smp. von 217–218° aufwiesen. Das zur Analyse im Hochvakuum sublimierte Präparat zeigte eine schwach positive Tetranitromethan-Probe und keine selektive UV.-Absorption oberhalb 210 m μ . $[\alpha]_D^{25} = +186,8 \pm 1^\circ$ ($c = 0,76$). IR.-Spektrum (Chloroform): Bande bei 1702 cm $^{-1}$. NMR.-Spektrum vgl. Fig. 3.



Spaltung von 1 $\alpha,11\alpha$ -Oxido-3,20-dioxo- A^5 -pregnen (IV). 35 mg der Verbindung IV wurden analog der Behandlung des Diketälthers II mit Natriumacetat-Eisessig erwärmt. Dabei wurden 22 mg Kristalle isoliert, die nach Kristallisieren aus Methylenchlorid-Hexan bei 218–219° schmolzen und auf Grund von Mischprobe, deckungsgleichen IR.- und UV.-Spektren und spez. Drehung als 3,20-Dioxo-11 α -hydroxy- $A^{1,4}$ -pregnadien (V) identifiziert wurden.

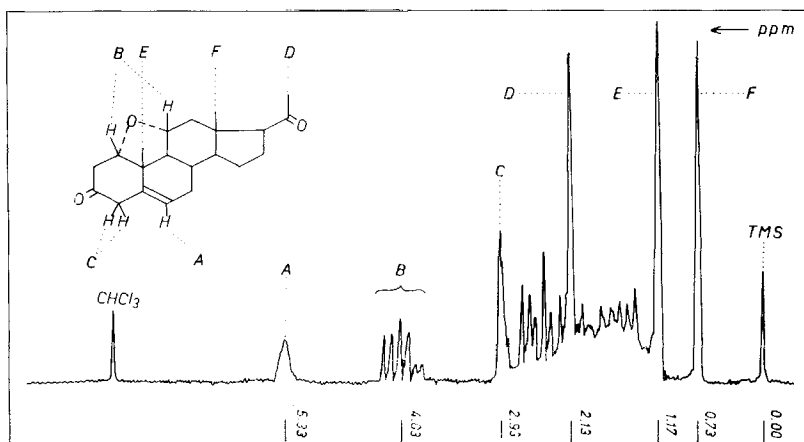
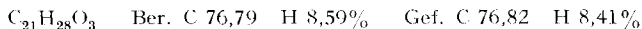


Fig. 3. NMR.-Spektrum von 1 $\alpha,11\alpha$ -Oxido-3,20-dioxo- A^5 -pregnen (IV)

Chromatographie von 1 $\alpha,11\alpha$ -Oxido-3,20-dioxo- A^5 -pregnen (IV) an neutralem Aluminiumoxyd. – a) 2,5 g der Verbindung IV wurden in Benzollösung an neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) adsorbiert und unverzüglich chromatographiert. Mit Benzol-Essigester-(9:1)- und (4:1)-Gemischen wurden 1,79 g 3,20-Dioxo-11 α -hydroxy- $A^{1,5}$ -pregnadien (V) erhalten, die nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Petroläther konstant bei 178–180° unter teilweiser Zersetzung schmolzen. $[\alpha]_D^{24} = +101,4 \pm 1^\circ$ ($c = 0,97$). UV.-Spektrum: λ_{\max} bei 228 m μ , $\epsilon = 11800$. IR.-Spektrum (Methylenchlorid): Banden bei 3630, 1702, 1675 und 1623 cm $^{-1}$. NMR.-Spektrum: Signale bei $\delta = 0,72$ (CH $_3$ -18), 1,78 (CH $_3$ -19), 2,17 (CH $_3$ -21), ca. 4,13 (flaches Signal β -CH-11), 5,43 (CH-6), 5,72/5,88 (Doublett CH-2) und 7,98/8,15 (Doublett CH-1).



Benzol-Essigester-(1:1)-Gemisch eluierte schliesslich eine weitere kristalline Fraktion (530 mg), die nach UV.- und IR.-Spektren (Methylenchlorid) aus den Doppelbindungs-Isomeren V und VI bestand. Behandlung dieses Gemisches mit krist. Natriumacetat in Eisessiglösung unter den bereits beschriebenen Bedingungen lieferte 360 mg Kristalle, die nach Smp., Mischprobe und IR.-Spektrum (Chloroform) mit dem $A^{1,4}$ -Dienon VI identisch waren.

b) In einem weiteren Versuch wurden 40 mg des Diketoäthers IV in Benzol an neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) adsorbiert und 4 Std. stehengelassen. Durch darauffolgende Elution mit Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch wurden neben 6 mg reinem $A^{1,5}$ -Dienon V 10 mg Mischfraktionen, bestehend aus den Isomeren V und VI, erhalten. Essigester eluierte endlich 19,5 mg des $A^{1,4}$ -Dienons VI.

Isomerisierung von 3,20-Dioxo-11 α -hydroxy- $A^{1,5}$ -pregnadien (V) mit Natriumacetat in Eisessig. 60 mg der Verbindung V wurden analog der Behandlung des Diketälthers II mit Natriumacetat

in Eisessig erwärmt. Nach der Aufarbeitung wurden 58 mg Kristalle erhalten, die nach zweimaliger Reinigung aus Methylenechlorid-Petroläther bei 215–217° schmolzen. Auf Grund des Misch-Smp. und der UV.- und IR.-Spektren handelt es sich um das $\Delta^{1,4}$ -Dienon VI.

B. Versuche in der 5β -Pregnan-Reihe²⁵)

3,20-Diäthylendioxy-11 α -hydroxy-5 β -pregnan (VIII). 3 g der 11-Keto-Verbindung VII¹⁶) wurden in 150 ml abs. n-Propanol in der Wärme gelöst und mit 15 g Natrium in kleinen Stücken in der Siedehitze versetzt. Nachher wurde die Lösung noch $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gehalten, das abgekühlte Reaktionsgemisch darauf mit 150 ml Wasser versetzt, mit Äther extrahiert und die organische Phase mit Eiswasser gewaschen. Die getrocknete Ätherlösung lieferte beim Eindampfen 2,9 g Öl, das aus Äther-Methanol 2,5 g Kristalle vom Smp. 106–108° lieferte. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 105° sublimiert. $[\alpha]_D = +21^\circ$ ($c = 1,06$). IR.-Spektrum (Chloroform): Bande bei 3540 cm^{-1} .

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_5$ Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,22 H 9,52%

3,20-Dioxo-11 α -hydroxy-5 β -pregnan (XII). 200 mg des Alkohols VIII wurden 1 Std. bei 60° in 10 ml eines Eisessig-Methanol-Wasser-(4:3:1)-Gemisches hydrolysiert. Die Lösung wurde dann in Äther aufgenommen und die organische Schicht mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (155 mg) schmolz nach zweimaliger Kristallisation aus Äther-Hexan konstant bei 106–108°. $[\alpha]_D = +92^\circ$ ($c = 1,04$). IR.-Spektrum (Chloroform): Banden bei 3610 und 1700 cm^{-1} .

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$ Ber. C 75,86 H 9,70% Gef. C 75,92 H 9,58%

Behandlung von 3,20-Diäthylendioxy-11 α -hydroxy-5 β -pregnan (VIII) mit Blei(IV)-acetat. 3 g über Phosphorpentoxid getrocknetes Calciumcarbonat und 10 g im Hochvakuum getrocknetes Blei(IV)-acetat wurden in 300 ml Cyclohexan 15 Min. unter Rühren auf 80° erhitzt. Nach dem Abkühlen setzte man 3 g des Alkohols VIII zu und kochte das Reaktionsgemisch 17 Std. unter Rühren. Nach anschließender Filtration durch Celit und Auswaschen des mit Äther verdünnten Filtrats mit 5-proz. Kaliumjodidlösung, 10-proz. Natriumsulfidlösung und Wasser wurde die

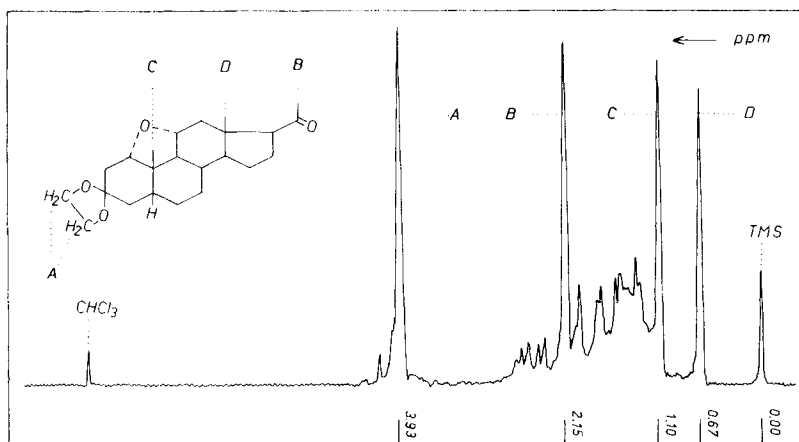
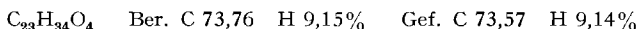


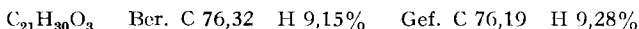
Fig. 4. NMR.-Spektrum von $1\alpha,11\alpha$ -Oxido-3-äthylendioxy-20-oxo- 5β -pregnan (X)

organische Phase getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es resultierten 3,1 g Öl, das an neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert wurde. Aus den Benzol- und Benzol-Essigester-(9:1)-Eluaten fielen 2,66 g des nicht kristallisierenden $1\alpha,11\alpha$ -Oxido-3,20-diäthylendioxy- 5β -pregnans (IX) an, das im IR.-Spektrum (Chloroform) keine für Hydroxyl- oder Carbonylgruppen charakteristischen Absorptionsbanden aufweist. Mit Essigester wurden noch 87 mg eines Öls eluiert, das im IR.-Spektrum (Methylenechlorid) eine für Hydroxylgruppen typische Bande aufweist.

1 α ,11 α -Oxido-3-äthylendioxy-20-oxo-5 β -pregnan (X). Eine Lösung von 200 mg des amorphen Diketal-äthers IX in 20 ml Eisessig wurde mit 200 mg krist. Natriumacetat 5 Min. auf 80° erwärmt. Der Eisessig wurde darauf unter Zugabe von Benzol im Vakuum abgedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und die Lösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die getrocknete Ätherlösung lieferte nach dem Eindampfen 183 mg des kristallinen *3-Monoketals X*. Nach dreimaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Petroläther Smp. konstant bei 165–166°. $[\alpha]_D^{27} = +93,8 \pm 1^\circ$ ($c = 1,03$). IR.-Spektrum (Chloroform): Bande bei 1700 cm^{-1} .



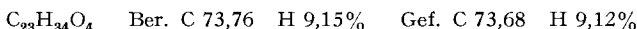
3,20-Dioxo-11 α -hydroxy- Δ^1 -5 β -pregnen (XI). – a) Aus *1 α ,11 α -Oxido-3,20-diäthylendioxy-5 β -pregnan (IX)*: 300 mg amorpher Diketal-äther IX und 60 mg krist. Natriumacetat wurden in 33 ml Eisessig gelöst und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionslösung dampfte man anschließend unter Zugabe von Benzol im Vakuum ein und nahm den Rückstand in Äther auf. Die mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschene und getrocknete Lösung lieferte nach Eindampfen im Vakuum 235 mg des kristallinen *Diketons XI*. Dieses schmolz nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Hexan konstant bei 196–198°. $[\alpha]_D^{27} = +174,5 \pm 1,2^\circ$ ($c = 0,868$). UV.-Spektrum: λ_{max} bei 237 $\text{m}\mu$, $\epsilon = 10460$. IR.-Spektrum (Chloroform): Banden bei 3600, 1700, 1665 und 1610 cm^{-1} .



b) Aus *1 α ,11 α -Oxido-3-äthylendioxy-20-oxo-5 β -pregnan (X)*: 35 mg Diketo-äther X wurden unter den bei a) beschriebenen Reaktionsbedingungen behandelt, wobei 28 mg eines kristallinen Produktes vom Smp. 194–196° anfielen. Auf Grund des Misch-Smp., der UV.- und IR.-Spektren und der spez. Drehung wurde es als das *Hydroxy-diketon XI* identifiziert.

Hydrierung von 3,20-Dioxo-11 α -hydroxy- Δ^1 -5 β -pregnen (XI). 40 mg der Verbindung XI wurden in wenigen ml Äthanol gelöst und in Gegenwart von 40 mg 10-proz. Palladiumkohle hydriert. Nachdem in 3 Min. 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen worden war, wurde der von Katalysator und Lösungsmittel befreite Rückstand aus Aceton-Hexan umkristallisiert. Die bei 106–107° schmelzenden Kristalle wurden mittels Mischprobe und IR.-Spektrum als *3,20-Dioxo-11 α -hydroxy-5 β -pregnan (XII)* identifiziert.

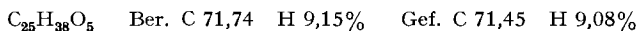
Hydrierung von 1 α ,11 α -Oxido-3,20-diäthylendioxy- Δ^5 -pregnen (II). 400 mg der Verbindung II wurden in 120 ml Äthanol in Gegenwart von 400 mg 10-proz. Palladiumkohle hydriert, wobei innert 15 Min. 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen wurde. Die Lösung wurde durch Celit vom Katalysator abfiltriert und eingedampft. Es resultierte quantitativ ein Öl, das eine negative Tetranitromethan-Probe zeigte. Die chromatographische Reinigung an neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) ergab 286 mg einer nicht kristallisierenden Substanz, deren IR.-Spektrum (Chloroform) deckungsgleich mit demjenigen von *1 α ,11 α -Oxido-3,20-diäthylendioxy-5 β -pregnan (IX)* war. 170 mg dieses amorphen Produktes wurden in 8 ml eines Eisessig-Methanol-Wasser-(4:3:1)-Gemisches 10 Min. auf 60° erwärmt, dann wurde die Lösung in Äther aufgenommen und mit eiskalter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die getrocknete Ätherlösung lieferte beim Eindampfen 149 mg Kristalle, die nach dreifachem Umlösen aus Methylenchlorid-Hexan und Sublimation im Hochvakuum bei 165–166° schmolzen.



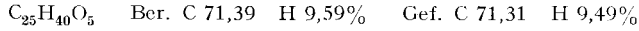
Nach Misch-Smp., spez. Drehung ($+103^\circ$, $c = 0,49$) und IR.-Spektrum (Chloroform) liegt *1 α ,11 α -Oxido-3-äthylendioxy-20-oxo-5 β -pregnan (X)* vor.

C. Versuche in der 5 α -Pregnan-Reihe

3,20-Diäthylendioxy-11-oxo-5 α -pregnan (XIV). 4 g des Triketons XIII²¹⁾ wurden mit 400 mg p-Toluolsulfonsäure in 500 ml Benzol und 100 ml Äthylenglykol unter Rühren 6 Std. am Wasserabscheider gekocht. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen. Die organische Phase wurde mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Aceton lieferte 2,3 g des konstant bei 209–210° schmelzenden *Diketals XIV*, das zur Analyse im Hochvakuum sublimiert wurde. $[\alpha]_D = +50^\circ$ ($c = 0,87$). IR.-Spektrum (Chloroform): Bande bei 1702 cm^{-1} .



3,20-Diäthylendioxy-11 α -hydroxy-5 α -pregnan (XV). 3 g Diketal XIV wurden in 150 ml n-Propanol gelöst und zum Sieden erhitzt. Innert 4 Std. wurden dann 15 g Natrium in kleinen Portionen zugegeben. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch mit 100 ml Wasser versetzt, mit Äther extrahiert und die neutral gewaschene und getrocknete Ätherlösung im Vakuum eingedampft. Nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan resultierten 2,64 g des Alkohols XV mit konstantem Smp. 192–193°. Zur Analyse gelangte ein im Hochvakuum sublimiertes Präparat. $[\alpha]_D^{25} = +11^\circ$ ($c = 0,54$). IR.-Spektrum (Chloroform): Bande bei 3630 cm^{-1} .



Behandlung von 3,20-Diäthylendioxy-11 α -hydroxy-5 α -pregnan (XV) mit Blei(IV)-acetat. 3,3 g wasserfreies Calciumcarbonat und 10 g im Hochvakuum getrocknetes Blei(IV)-acetat wurden in 300 ml Methylcyclohexan 15 Min. gekocht. Nach Zugabe von 3 g des Alkohols XV zum abgekühlten Gemisch wurde der Ansatz 18 Std. zum Sieden erhitzt und darauf durch Celit filtriert. Man verdünnte dann das Filtrat mit Äther, wusch nacheinander mit 5-proz. Kaliumjodidlösung, 10-proz. Natriumsulfatlösung und Wasser und dampfte die getrocknete organische Phase im Vakuum ein. Das anfallende Rohprodukt (4 g) wurde an neutralem Aluminiumoxyd (Akt. 11) chromatographiert. Aus den Benzolfractionen wurden insgesamt 1,7 g kristallisiertes 1 β ,11 α -Oxido-3,20-diäthylendioxy-5 α -pregnan (XVI) isoliert, das nach dreimaliger Kristallisation aus Äther-Petroläther konstant bei 203–206° schmolz. $[\alpha]_D^{25} = +4,0 \pm 1,3^\circ$ ($c = 0,75$). Im IR.-Spektrum (Methylenchlorid) treten keine Hydroxyl- oder Carbonylbanden auf.

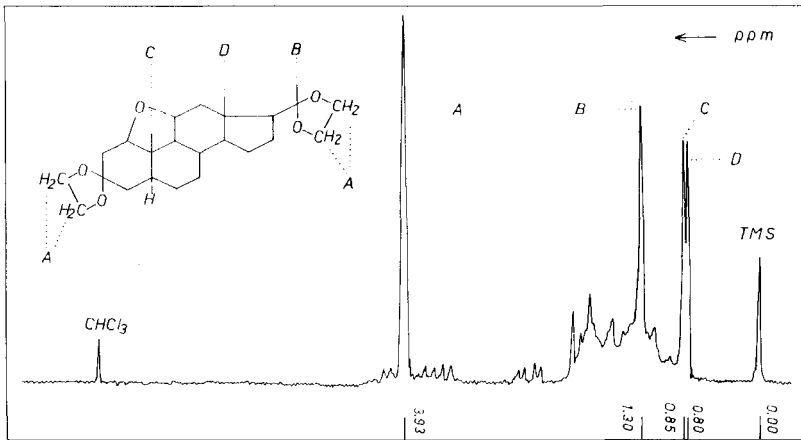
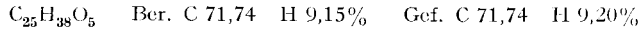


Fig. 5. NMR.-Spektrum von 1 β ,11 α -Oxido-3,20-diäthylendioxy-5 α -pregnan (XVI)

Hydrierung von 1 β ,11 α -Oxido-3,20-diäthylendioxy-5 α -pregnen (III). 104 mg der ungesättigten Verbindung III wurden in 20 ml Äthanol in Gegenwart von 50 mg Platin-Katalysator hydriert. Die Lösung wurde darauf durch Filtration von Platin befreit und eingedampft. Nach zweimaliger Kristallisation aus Äther-Petroläther erhielt man 62 mg Kristalle vom Smp. 195–201°, die nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum (Methylenchlorid) mit 1 β ,11 α -Oxido-3,20-diäthylendioxy-5 α -pregnan (XVI) identisch sind.

Die Analysen wurden in den mikroanalytischen Laboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT (Leitung Dr. W. PADOWETZ) und der ETH (Leitung W. MANSER) ausgeführt. Die NMR.-Spektren wurden von Herrn E. LÄNGIN und die IR.-Absorptionsspektren von Fr. R. SCHENKER (Physikalisches Laboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Leitung Dr. E. GANZ) und von Fräulein V. KLOPFSTEIN und Herrn R. DOHNER, Organ.-chemisches Laboratorium der ETH, aufgenommen.

SUMMARY

Lead tetraacetate treatment of 11α -hydroxy steroids results in the formation of $1,11\alpha$ -oxido derivatives in high yields. The configuration at C-1 in these novel compounds is shown to depend significantly on the structure of rings A and B of their progenitors.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT,
Basel, Pharmazeutische Abteilung, und
Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen
Hochschule, Zürich

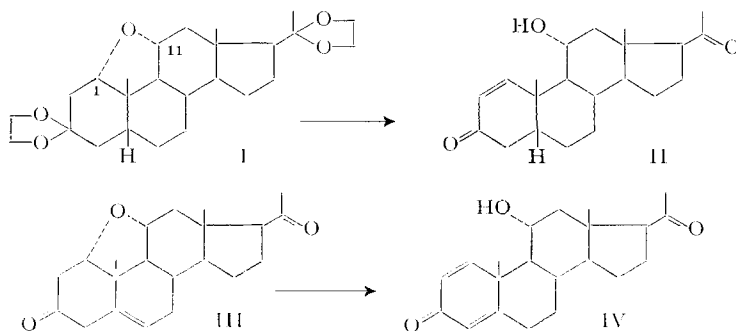
25. Beziehungen zwischen Protonenresonanzspektrum und Struktur neuartiger Steroid-Spaltprodukte

Über Steroide, 176. Mitteilung¹⁾

von R. F. Zürcher und J. Kalvoda

(7. XII. 60)

In der vorangehenden Mitteilung¹⁾ wurde die Herstellung von $1,11\alpha$ -Oxido-Verbindungen durch Umsetzung von 11α -Hydroxysteroiden mit Blei(IV)-acetat beschrieben. Die $1\alpha,11\alpha$ -Oxido-Verbindungen können bei Vorliegen eines geeigneten Substituenten (Oxo- bzw. Äthylendioxy-Gruppierung) am Kohlenstoffatom 3 unter Aufspaltung des Ätherringes in die entsprechenden 1-Dehydro- 11α -hydroxy-Steroide übergeführt werden. So liefert z. B. die saure Hydrolyse¹⁾ von $1\alpha,11\alpha$ -Oxido-3,20-diäthylendioxy- 5β -pregnan (I) das 3,20-Dioxo- 11α -hydroxy- 5β - Δ^1 -pregnen (II). Das $1\alpha,11\alpha$ -Oxido-3,20-Dioxo- Δ^5 -pregnen (III) wird bereits durch Kontakt mit neutralem Aluminiumoxyd zum 1-Dehydro- 11α -hydroxy-progesteron (IV) isomerisiert.



Die in der 5α -Reihe bei der Behandlung der 11α -Hydroxysteroiden entstehenden $1\beta,11\alpha$ -Oxido-Verbindungen verhalten sich unter analogen Bedingungen über-

¹⁾ 175. Mitt.: J. KALVODA, G. ANNER, D. ARIGONI, K. HEUSLER, H. IMMER, O. JEGER, M. L.J. MIHAJLOVIC, K. SCHAFFNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **44**, 186 (1961).