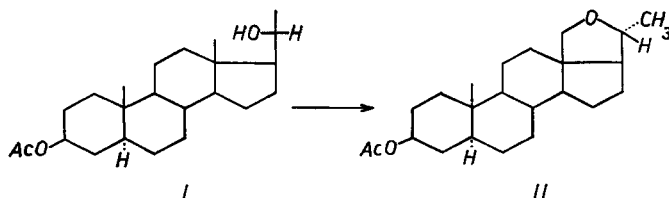


62. Über Steroide und Sexualhormone

221. Mitteilung¹⁾Weitere Oxydationsversuche von 20-Hydroxysteroiden
mit Blei(IV)-acetatvon G. Cainelli²⁾, B. Kamber, J. Keller³⁾, M. Lj. Mihailović⁴⁾,
D. Arigoni und O. Jeger

(18. I. 61)

In einer früheren Mitteilung dieser Reihe⁵⁾ wurde die Oxydation von (20*R*)-3 β -Acetoxy-20-hydroxy-5 α -pregnan (I) mit Blei(IV)-acetat beschrieben, welche nebst mehreren damals nicht diskutierten Nebenprodukten unter Ringschluss zur entsprechenden (20*R*)-18,20-Oxido-Verbindung II führte. Inzwischen konnte sowohl in unserem Laboratorium als auch von anderen Autoren an zahlreichen Beispielen gezeigt werden⁶⁾, dass diese Reaktion eine allgemein anwendbare Methode zur Herstellung von Tetrahydrofuran-Derivaten aus einwertigen Alkoholen darstellt.



In der vorliegenden Arbeit berichten wir nun über weitere Oxydationsversuche an primären, sekundären und tertiären 20-Hydroxysteroiden, welche die Untersuchung des Einflusses der Konstitution der Seitenkette bzw. der Konfiguration der sekundären Hydroxylgruppe auf den Verlauf der Reaktion bezweckten. Gleichzeitig bot sich die Möglichkeit, nähere Auskünfte über die Natur der dabei auftretenden Nebenprodukte zu erhalten.

Die Übertragung der Blei(IV)-acetat-Oxydation auf das (20*R*)-3-Äthylendioxy-20-hydroxy- Δ^5 -pregnen (IV, C₂₃H₃₆O₃), hergestellt aus dem 20-Keton III⁷⁾ durch

¹⁾ 220. Mitteilung: *Helv.* **44**, K. HEUSLER *et al.*, **44**, 502 (1961).

²⁾ Gegenwärtige Adresse: Istituto di Chimica generale del Politecnico, Milano.

³⁾ Diplomarbeit ETH, Sommersemester 1959.

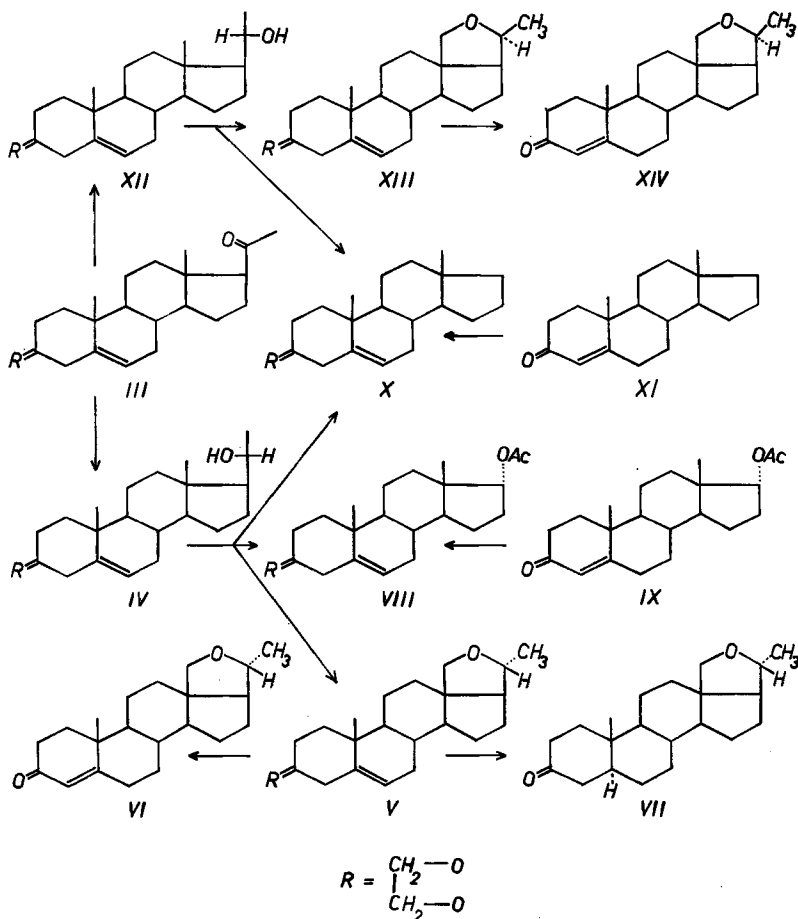
⁴⁾ Gegenwärtige Adresse: Chemisches Institut der Universität Belgrad.

⁵⁾ G. CAINELLI, M. LJ. MIHAILOVIĆ, D. ARIGONI & O. JEGER, *Helv.* **42**, 1124 (1959).

⁶⁾ K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, P. WIELAND, G. ANNER, A. WETTSTEIN, G. CAINELLI, D. ARIGONI & O. JEGER, *Experientia* **16**, 21 (1960), *Helv.* **44**, 502 (1961); L. VELLUZ, G. MÜLLER, R. BARDONESCHI & A. POITTEVIN, *C. r. hebdomadaire Séances Acad. Sci.* **250**, 725 (1960); A. BOWERS, L. C. IBAÑEZ, M. ELENA CABEZAS & H. J. RINGOLD, *Chemistry & Ind.* **1960**, 1299; P. F. BEAL & J. E. PIKE, *ibid.* **1960**, 1505; J. KALVODA, G. ANNER, D. ARIGONI, K. HEUSLER, H. IMMER, O. JEGER, M. LJ. MIHAILOVIĆ, K. SCHAFFNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **44**, 186 (1961).

⁷⁾ A. ERCOLI & P. DE RUGGIERI, *Gazz. chim. ital.* **84**, 312 (1954).

Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid, lieferte nach chromatographischer Auftrennung der Reaktionsprodukte an Aluminiumoxyd neben unverändertem Ausgangsmaterials (IV, 18%) und der entsprechenden 20-Oxo-Verbindung III (14%) ein Hauptprodukt der Zusammensetzung $C_{23}H_{34}O_3$ (26%), sowie zwei Nebenprodukte der Zusammensetzung $C_{23}H_{34}O_4$ (6%) bzw. $C_{21}H_{32}O_2$ (8%).



Das Hauptprodukt der Reaktion stellt die (20*R*)-18,20-Oxido-Verbindung V dar. Dies folgt aus der Entketalisierung der Substanz zu einem α,β -ungesättigten Keton der Struktur VI, sowie aus deren Überführung durch Hydrierung mit Palladiumkohle-Katalysator in Methanol und anschließende saure Hydrolyse in das bekannte (20*R*)-3-Oxo-18,20-oxido-5 α -pregnan (VII)⁸⁾. Somit wurde gezeigt, dass die Oxydation von IV mit Blei(IV)-acetat analog derjenigen der gesättigten Verbindung I verläuft, und insbesondere, dass die für präparative Zwecke bedeutsame Δ^5 -3-Äthy-

⁸⁾ B. KAMBER, G. CAINELLI, D. ARIGONI & O. JEGER, Helv. 43, 347 (1960).

lendioxy-Gruppierung des Substrates unter den angewandten Reaktionsbedingungen nicht angegriffen wird⁹⁾.

Das bei der Oxydation von IV anfallende Nebenprodukt der Zusammensetzung $C_{23}H_{34}O_4$ zeigt im IR.-Spektrum typische Acetatbanden bei 1735 und 1260 cm^{-1} . Da die Verbindung mit dem bekannten 3-Äthylendioxy-17 β -acetoxy- Δ^5 -androgen¹⁰⁾ nicht identisch ist, lag die Vermutung nahe, dass es sich um das diastereomere 17 α -Acetat VIII handelt. Dies liess sich durch direkten Vergleich mit einem authentischen Präparat von VIII bestätigen, welches durch Ketalisierung von 3-Oxo-17 α -acetoxy- Δ^4 -androgen (IX)¹¹⁾ ¹²⁾ gewonnen wurde.

Das zweite Nebenprodukt der Oxydation von IV besitzt die Zusammensetzung $C_{21}H_{32}O_2$ und enthält laut IR.-Spektrum weder Hydroxyl- noch Carbonyl-Gruppen, zeigt dagegen noch die für die Ketal-Gruppierung typischen Banden bei 1130 cm^{-1} . Formell unterscheidet sich die neue Verbindung von dem soeben diskutierten Nebenprodukt VIII durch das Fehlen der 17 α -Acetoxygruppe. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass sie mit dem durch Ketalisierung von 3-Oxo- Δ^4 -androgen (XI)¹³⁾ bereiteten Ketal X identisch ist.

In der Folge wurde auch (20S)-3-Äthylendioxy-20-hydroxy- Δ^5 -pregnen (XII), hergestellt durch Reduktion der entsprechenden 20-Oxo-Verbindung III mit Natrium und Äthanol¹⁴⁾ und chromatographischer Auftrennung des gebildeten Epimeren-Gemisches (IV + XII) an Aluminiumoxyd, unter gleichen Bedingungen der Einwirkung von Blei(IV)-acetat unterworfen. Neben einer geringen Menge des Nebenproduktes X liess sich dabei in ca. 50-proz. Ausbeute eine neue Verbindung der Zusammensetzung $C_{23}H_{34}O_3$ isolieren, deren IR.-spektroskopischen Daten mit der zu V an C-20 epimeren Struktur XIII in Einklang stehen. Milde Hydrolyse der Ketalgruppierung von XIII ergab das α, β -ungesättigte Keton XIV, in dessen NMR.-Spektrum¹⁵⁾ nebst den Signalen der Methylprotonen an C-19 ($\delta = 1,13$) und C-21 ($\delta = 1,17$ und 1,27) ein solches für die Methylgruppe 18 fehlt, und dafür Signale auftreten ($\delta =$ ca. 3,67), die dem System $-CH_2-O-CH<$ (Kohlenstoffatome 18 bzw. 20) zuzuschreiben sind. Die entsprechenden Signale der (20R)-18,20-Oxido-Verbindung VI treten bei $\delta = 1,14$ (CH_3 -19), 1,16 und 1,27 (CH_3 -21) und ca. 3,67 (CH_2 -18 und CH-20) auf.

Die primäre 20-Hydroxy-Verbindung XVIII, welche aus 3-Äthylendioxy-20-oxo-21-acetoxy- Δ^5 -pregnen (XV)¹⁶⁾ durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zum α -Glykol XVI, Spaltung desselben mit Perjodsäure zum Aldehyd XVII und Reduktion des letzteren mit Lithiumaluminiumhydrid zugänglich ist, reagierte ebenfalls

⁹⁾ Vgl. dazu auch J. KALVODA *et al.*, *Helv.* **44**, 186 (1961).

¹⁰⁾ R. ANTONUCCI, S. BERNSTEIN, R. LITTELL, K. J. SAX & J. H. WILLIAMS, *J. org. Chemistry* **17**, 1341 (1952).

¹¹⁾ L. RUZICKA & H. KÄGI, *Helv.* **19**, 842 (1936).

¹²⁾ Herrn Dr. G. ANNER, CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, danken wir für die Überlassung dieses Präparates.

¹³⁾ A. BUTENANDT, L. KARLSON-POSCHMANN, G. FAILER, V. SCHIEDT & E. BIEKERT, *Liebigs Ann. Chem.* **575**, 123 (1952).

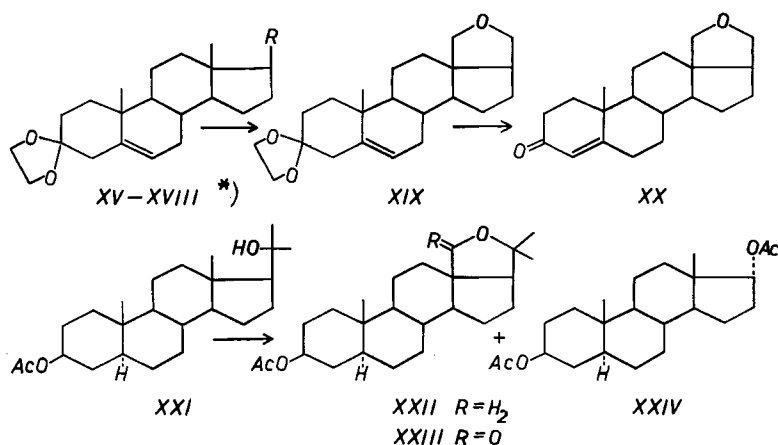
¹⁴⁾ Zur Methodik vgl. CH. MEYSTRE & K. MIESCHER, *Helv.* **29**, 33 (1946).

¹⁵⁾ Die Aufnahme der NMR.-Spektren verdanken wir Herrn Dr. A. MELERA, VARIAN AG, Zürich.

¹⁶⁾ R. ANTONUCCI, S. BERNSTEIN, R. LENHARD, K. J. SAX, J. H. WILLIAMS, *J. org. Chemistry* **17**, 1369 (1952).

glatt mit Blei(IV)-acetat. Neben geringen Mengen unverändertem Ausgangsmaterial (XVIII, ca. 13%) konnte in ca. 60-proz. Ausbeute die entsprechende 18,20-Oxido-Verbindung XIX isoliert werden, die zum α,β -ungesättigten Keton XX hydrolysiert wurde. Im NMR.-Spektrum dieser Verbindung treten u. a. die Signale der Methylprotonen an C-19 ($\delta = 1,14$) und solche der im System $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ vorliegenden Methylenprotonen an C-18 und C-20 bei $\delta = \text{ca. } 3,67$ auf.

Schliesslich wurde noch am Beispiel des 3 β -Acetoxy-20-methyl-20-hydroxy-5 α -pregnans (XXI)¹⁷ das Verhalten einer tertiären 20-Hydroxy-Verbindung untersucht. Nebst der zu erwartenden, in 10-proz. Ausbeute anfallenden 18,20-Oxido-Verbindung XXII, deren Struktur durch Überführung mittels Chrom(VI)-oxyd in Eisessiglösung ins γ -Lacton XXIII gestützt wird, liess sich dabei eine Verbindung C₂₃H₃₆O₄ (31%) isolieren, deren Identität mit dem bekannten 3 β ,17 α -Diacetoxy-5 α -androstano (XXIV)¹⁸,¹⁹ durch direkten Vergleich festgestellt werden konnte.



^{*)} XV: R = COCH₂OAc; XVI: R = CHOCH₂OH; XVII: R = CHO; XVIII: R = CH₂OH

Die beschriebenen Versuche bilden einen ersten Hinweis dafür, dass die Bildung von Tetrahydrofuran-Derivaten bei der Oxydation einwertiger Alkohole mit Blei(IV)-acetat von der primären, sekundären oder tertiären Natur der Hydroxylgruppe des Substrates weitgehend unabhängig ist. Auffallend ist der verhältnismässig grosse, in wiederholten Ansätzen festgestellten Unterschied der Ausbeuten an 18,20-Äthern aus den epimeren Alkoholen IV und XII. Gleiche Verhältnisse sind inzwischen auch von anderen Autoren bei der analogen Oxydation eines weiteren Paares von an C-20 epimeren Alkoholen beobachtet worden²⁰,²¹). Eine plausible Erklärung für diese

¹⁷) B. KOEHLIN & T. REICHSTEIN, Helv. 27, 549 (1944).

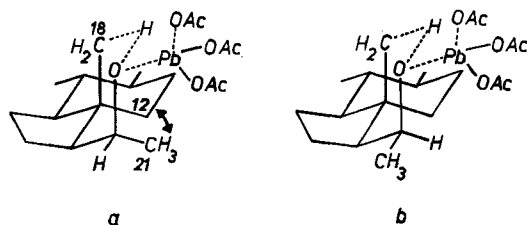
¹⁸) Vgl. J. FAJKOŠ, Collect. czechoslov. chem. Commun. 20, 312 (1955).

¹⁹) Herrn Prof. W. KLYNE, London, danken wir für die Überlassung dieses Präparates.

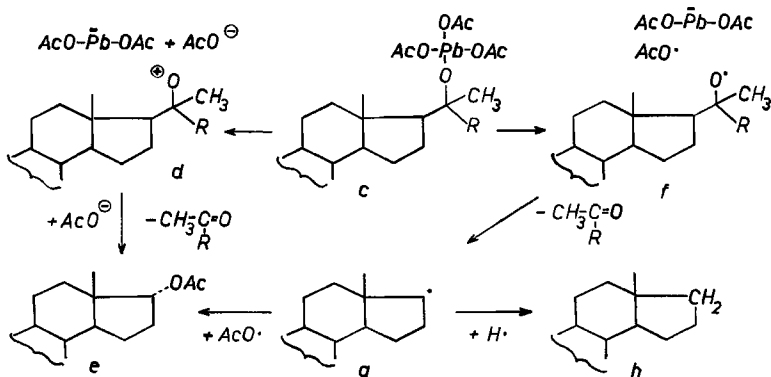
²⁰) L. VELLUZ, G. MULLER, R. BARDONESCHI & A. POITTEVIN, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 250, 725 (1960).

²¹) Interessanterweise treten analoge Effekte bei der photochemischen Isomerisierung von an C-20 epimeren Nitriten zu 18-Oximino-20-hydroxy-Verbindungen auf; vgl. dazu A. L. NUSSBAUM, F. E. CARLON, E. P. OLIVETO, E. TOWNLEY, P. KABASAKALIAN & D. H. R. BARTON, J. Amer. chem. Soc. 82, 2973 (1960).

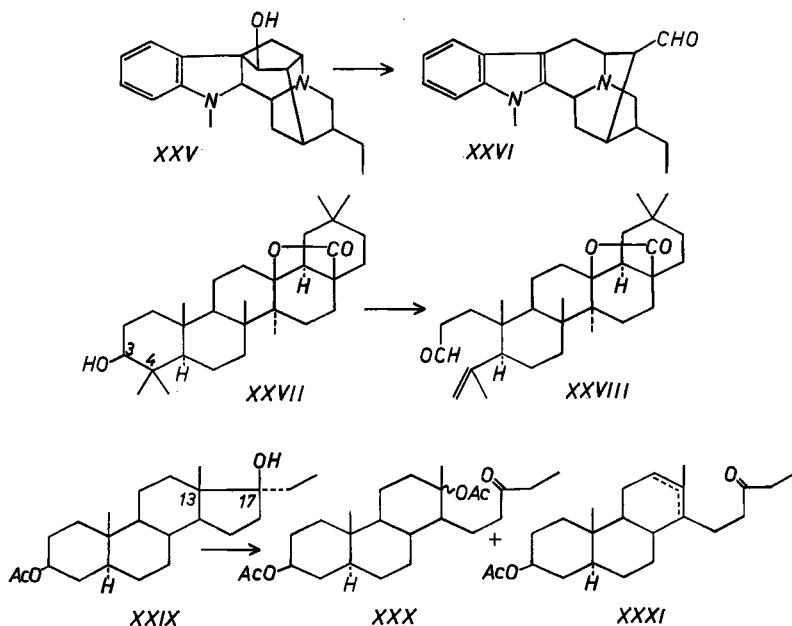
Beobachtung lässt sich finden, wenn man von der vorläufig willkürlichen Annahme ausgeht, dass der für den Ringschluss massgebende Übergangszustand, dessen Struktur z. Zt. nicht näher definiert werden kann, eine Konstellation besitzt, welche derjenigen der Sesselform eines Cyclohexanringes ähnlich ist. Die partiellen Raumformeln *a* und *b* lassen dann erkennen, dass im Falle der (20*R*)-Verbindung IV der entsprechende Übergangszustand *a* durch die 1,3-Wechselwirkung der Methylgruppe 21 und der Methylengruppe 12 destabilisiert wird, während dies für den Übergangszustand *b* aus der (20*S*)-Verbindung XII nicht der Fall ist. Ähnliche Überlegungen machen es verständlich, dass die Ausbeute an cyclischem Äther aus der primären 20-Hydroxy-Verbindung XVIII grösser ausfällt als im Falle der tertiären 20-Hydroxy-Verbindung XXI. Im ersten Fall tritt nämlich analog wie beim (20*S*)-Alkohol XII keine 1,3-Wechselwirkung im Übergangszustand auf, während bei XXI der Übergangszustand ebenso wie derjenige aus dem (20*R*)-Alkohol IV durch eine derartige Wechselwirkung destabilisiert wird.



Die Verzögerung des Äther-Ringschlusses bei der Oxydation von IV und XXI bringt es mit sich, dass im Reaktionsgemisch das Verhältnis der Produkte zugunsten solcher Verbindungen verschoben wird, deren Bildung in den anderen bisher untersuchten Fällen nicht oder nur in untergeordnetem Mass erfolgt. Die Struktur der isolierten Nebenprodukte X und VIII bzw. XXIV zeigt, dass diese durch eine Fragmentierung des bei der Oxydation wohl primär entstehenden Bleialkoxylats (vgl. Partialformel *c*) entstanden sein müssen. Eine solche Fragmentierung kann nach einem ionischen oder nach einem radikalischen Mechanismus stattfinden. Der erstere würde eine formelle Erklärung für die Entstehung von 17 α -Acetoxy-Derivaten gestatten (vgl. den Übergang *c* \rightarrow *e*, welcher einer S_N2-Reaktion an C-17 gleich



kommt). Bei einer Heterolyse der (O–Pb)-Bindung wäre aber unverständlich, dass nicht Abspaltung des Wasserstoffatoms an C-20 als Proton unter Ausbildung der entsprechenden 20-Oxo-Derivate als Hauptreaktion eintritt. Ein derartiger Mechanismus würde eine Analogie im eingehend untersuchten heterolytischen Zerfall der Chromsäureester besitzen, die bei der Oxydation von Alkoholen mit Chrom(VI)-oxyd intermediär auftreten²²⁾. Zudem würde ein solcher ionischer Mechanismus kaum der Bildung von Ring-D-gesättigten Verbindungen (vgl. *h*) Rechnung tragen, weil dann eine intermolekulare Wanderung eines Hydrid-Ions an ein (C-17)-Kation vorausgesetzt werden müsste. Ein einheitliches Bild für die Entstehung beider Zwischenprodukte (VIII und X) ergibt sich dagegen bei der Annahme eines homolytischen Zerfalls des Bleialkoxylats *c*. Ein solcher Zerfall führt über das Sauerstoffradikal *f* unter Abspaltung einer leichtflüchtigen Carbonylverbindung (Acetaldehyd bzw. Aceton) zum Radikal *g*, welches durch Extraktion eines Wasserstoffatoms aus dem Lösungsmittel unter Bildung der Endprodukte vom Typus *h*, bzw. durch Anlagerung



eines Acetoxy-Radikals unter Bildung von 17 α -Acetoxy-Derivaten (vgl. *e*) stabilisiert werden kann. Die stereospezifische Ausbildung der 17 α -Acetoxy-Gruppierung in den Verbindungen VIII und XXIV wäre dann mit anderen Beobachtungen über den sterischen Verlauf von Additionen an C-17 in Einklang. Alternative Deutungen der Bildung von 17 α -Acetoxy-Derivaten, insbesondere solche, die einen synchron ablaufenden Vorgang voraussetzen, können natürlich z. Zt. nicht ausgeschlossen werden.

Analoge, durch Einwirkung von Blei(IV)-acetat auf einwertige Alkohole ausgelöste Fragmentierungen sind bereits von anderen Autoren gelegentlich beobachtet

²²⁾ Vgl. dazu F. H. WESTHEIMER, Chem. Reviews 45, 419 (1949).

worden. Darunter sei lediglich ein interessantes Beispiel der Fragmentierung eines komplexen Naturstoffes erwähnt. Nach WOODWARD und Mitarbeiter²³⁾ liefert Desoxy-ajmalin (XXV) bei der Oxydation mit Blei(IV)-acetat den seco-Aldehyd XXVI. Die Stabilisierung des Kohlenstoff-Radikals, welches auf Grund des oben vorgeschlagenen Mechanismus zu formulieren ist, erfolgt hier allerdings durch Abspaltung eines Wasserstoffatoms unter Bildung des Indolsystems von XXVI.

Die besprochenen Versuche zeigen, dass bei der Einwirkung von Blei(IV)-acetat auf höhere einwertige Alkohole, bei welchen aus sterischen Gründen eine sonst als normale Reaktion auftretende Bildung von cyclischen Äthern gehemmt ist, Fragmentierungsprozesse als Ausweichreaktionen auftreten können. Besonders in jenen Fällen, in welchen Ätherbildung aus strukturellen oder sterischen Gründen ausgeschlossen ist, dürfte solchen Fragmentierungen präparative Bedeutung zukommen. So wird z. B. 18 α -Oleanolsäure-lacton (XXVII)²⁴⁾ in guter Ausbeute in den ungesättigten 3,4-seco-Aldehyd XXVIII übergeführt, während 3 β -Acetoxy-17 β -hydroxy-17-äthyl-5 α -androstan (XXIX)²⁵⁾ unter Spaltung der Bindung zwischen C-13 und C-17 ein Gemisch der tricyclischen Ketone XXX und XXXI liefert²⁶⁾.

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

Experimenteller Teil²⁷⁾

(20R)-3-Äthylendioxy-20-hydroxy- Δ^5 -pregnen (IV). Zu 1 g 3-Äthylendioxy-20-oxo- Δ^5 -pregnen (III)⁷⁾, gelöst in 25 ml Dioxan, wurde 1 g Lithiumaluminiumhydrid gegeben und das Gemisch 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid durch tropfenweise Zugabe von Wasser zerstört, das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und in üblicher Weise mit Äther aufgearbeitet. Das kristalline Produkt (994 mg) schmolz nach

Frakt.	Lösungsmittel	ml	Eluat (mg)	Bemerkungen
1- 4	PÄ	200	42	gelbes Öl
5- 9	PÄ-Bz 9:1	250	85	Kristalle
10-11	PÄ-Bz 9:1	150	65	Kristalle
12-14	PÄ-Bz 3:1	150	260	Kristalle
15-17	PÄ-Bz 3:1	150	143	Kristalle
18-20	PÄ-Bz 1:1	150	182	Kristalle
21	MeOH	100	134	gelbes Öl

²³⁾ Vgl. R. B. WOODWARD, *Angew. Chem.* 68, 13 (1956). Für experimentelle Angaben vgl. M. GORMAN, N. NEUSS, C. DJERASSI, I. P. KUTNEY & P. I. SCHEUER, *Tetrahedron* 7, 328 (1957).

²⁴⁾ D. H. R. BARTON & N. J. HOLNESS, *J. chem. Soc.* 1952, 78.

²⁵⁾ T. REICHSTEIN & CH. MEYSTRE, *Helv.* 22, 728 (1939).

²⁶⁾ Unveröffentlichte Versuche von M. AMOROSA, L. CAGLIOTI & G. CAINELLI in unserem Laboratorium.

²⁷⁾ Die NMR.-Spektren wurden mit einem VARIAN-Kernresonanzspektrographen V-4302 in deuteriertem Chloroform bei 60 MHz und 20°C aufgenommen. Die Lage der Signale wurde nach der Seitenbandmethode gemessen und ist 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 wurden in einer im Hochvakuum zugeschmolzenen Kapillare bestimmt.

dreimaligem Umkristallisieren konstant bei 192–194°. Zur Analyse wurde eine Probe 4 Tage im Hochvakuum bei 110° getrocknet; $[\alpha]_D = -54^\circ$ ($c = 1,05$).

$C_{23}H_{36}O_3$ Ber. C 76,62 H 10,07% Gef. C 76,59 H 10,17%

Behandlung von (20R)-3-Äthylendioxy-20-hydroxy- Δ^5 -pregnen (IV) mit Blei(IV)-acetat. 0,5 g über Phosphoroxoxyd getrocknetes Calciumcarbonat und 5 g im Hochvakuum getrocknetes Blei(IV)-acetat wurden mit einer Lösung von 1 g der Verbindung IV in 150 ml Cyclohexan versetzt und das Gemisch 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Darauf wurde durch Celit filtriert, mit Äther nachgewaschen und das gesamte Filtrat nacheinander mit 5-proz. Kaliumjodidlösung, 10-proz. Natriumthiosulfatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt (ca. 1,1 g) wurde durch Chromatographie an einer Säule aus 30 g neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) in seine Komponenten aufgetrennt.

Die *Fractionen 5–9* schmolzen nach dreimaligem Umlösen aus verd. Methanol konstant bei 153–154°. Zur Analyse gelangte ein im Hochvakuum bei 145° Blocktemperatur sublimiertes Präparat; $[\alpha]_D = -55^\circ$ ($c = 1,00$).

$C_{21}H_{32}O_3$ Ber. C 79,70 H 10,19% Gef. C 79,73 H 9,77%

Nach Smp. und Misch.-Smp. liegt das weiter unten beschriebene *3-Äthylendioxy- Δ^5 -androsten (X)* vor. Auch die IR.-Spektren beider Präparate sind identisch.

Die *Fractionen 10–11* lieferten, aus verd. Aceton umgelöst, Kristalle vom Smp. 182–184°. Zur Analyse gelangte eine im Hochvakuum bei 170° Blocktemperatur sublimierte Probe vom gleichen Smp.; $[\alpha]_D = -55^\circ$ ($c = 0,95$). IR.-Banden bei 1735 und 1260 cm^{-1} (in Chloroform).

$C_{23}H_{34}O_4$ Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 74,20 H 9,12%

Nach Smp., Misch.-Smp. und der Identität der IR.-Spektren liegt das weiter unten beschriebene *3-Äthylendioxy-17 α -acetoxy- Δ^5 -androsten (VIII)* vor.

Die *Fractionen 12–14* wurden aus verd. Methanol umkristallisiert. Zur Analyse gelangte eine im Hochvakuum bei 170° sublimierte Probe vom konst. Smp. 179–180°; $[\alpha]_D = -36^\circ$ ($c = 1,00$).

$C_{23}H_{34}O_3$ Ber. C 77,05 H 9,56% Gef. C 76,99 H 9,60%

Es liegt das *(20R)-3-Äthylendioxy-18,20-oxido- Δ^5 -pregnen (V)* vor.

Die *Fractionen 15–17* wurden auf Grund des IR.-Spektrums sowie der Mischprobe mit einem authentischen Präparat als *3-Äthylendioxy-20-oxo- Δ^5 -pregnen (III)*⁷⁾ identifiziert.

Die *Fractionen 18–20* vom Smp. 190–192° stellen auf Grund der Mischprobe unverändertes Ausgangsmaterial IV dar.

(20R)-3-Oxo-18,20-oxido- Δ^4 -pregnen (VI). 50 mg *(20R)-3-Äthylendioxy-18,20-oxido- Δ^5 -pregnen (V)* wurden in 5 ml 50-proz. Essigsäure gelöst und 2 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Die Lösung wurde mit Äther verdünnt und die organische Phase mit Natriumcarbonat und Wasser gewaschen. Das erhaltene Produkt, dessen Smp. nach Umkristallisieren aus Methylchlorid-Heptan konstant bei 141–142° lag, wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 130° sublimiert; $[\alpha]_D = +110^\circ$ ($c = 1,00$). UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 243 m\mu$ ($\log \epsilon = 4,26$); IR.-Banden bei 1675 und 1610 cm^{-1} (in Nujol). NMR.-Spektrum: Signale bei $\delta = 1,14$ (CH_3-19), 1,16/1,27 (Doublett CH_3-21), ca. 3,67 (Multiplett $CH_2-18 + CH-20$) und 5,66 ($CH-4$).

$C_{21}H_{30}O_2$ Ber. C 80,21 H 9,62% Gef. C 79,47 H 9,51%

*Überführung von (20R)-3-Äthylendioxy-18,20-oxido- Δ^5 -pregnen (V) in (20R)-3-Oxo-18,20-oxido-5 α -pregnan (VII)*⁸⁾. 100 mg Substanz V wurden in Gegenwart von 300 mg Palladiumkohle-Katalysator in 20 ml Äthanol hydriert, wobei Aufnahme von 7,7 ml Wasserstoff erfolgte. Die vom Katalysator befreite Lösung lieferte beim Eindampfen Kristalle vom Smp. 150–152°, welche ohne weitere Reinigung mit 5 ml 50-proz. Essigsäure 2 Std. auf dem Wasserbad erwärmt wurden. Die übliche Aufarbeitung gab 67 mg einer Verbindung, deren Smp. nach dreimaligem Umkristallisieren aus verd. Methanol konstant bei 149–151° lag. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei einer Blocktemperatur von 135° sublimiert; $[\alpha]_D = +27^\circ$ ($c = 0,85$). IR.-Bande bei 1705 cm^{-1} (in Chloroform).

$C_{21}H_{32}O_2$ Ber. C 79,70 H 10,19% Gef. C 79,30 H 10,09%

Nach Smp. und Misch.-Smp. liegt das bekannte *(20R)-3-Oxo-18,20-oxido-5 α -pregnan (VII)*⁸⁾ vor.

(20S)-3-Äthylendioxy-20-hydroxy- Δ^5 -pregnen (XII). Zu einer siedenden Lösung von 300 mg *3-Äthylendioxy-20-oxo- Δ^5 -pregnen (III)*⁷⁾ in 150 ml abs. Äthanol wurden portionenweise 12 g

Natrium gegeben. Nach dem Erkalten versetzte man das Reaktionsgemisch mit 30 ml Wasser und dampfte den grössten Teil des Alkohols im Vakuum ab. Die übliche Aufarbeitung lieferte ein kristallines Gemisch, welches an Aluminiumoxyd der Akt. II chromatographiert wurde. Die mit Petroläther-Benzol-(7:1)-Gemisch erhaltenen Eluate (190 mg) lieferten aus Aceton-Heptan Kristalle vom Smp. 186–189°, welche bei der Mischprobe mit (20R)-3-Äthylendioxy-20-hydroxy- Δ^5 -pregnen (IV) keine Smp.-Erniedrigung zeigten. Weitere Elution der Säule mit Petroläther-Benzol-(3:1)-Gemisch gab 75 mg Kristalle, deren Smp. nach dem Umlösen aus Aceton-Heptan bei 178–180° lag. Eine Mischprobe mit dem (20R)-Alkohol IV zeigte eine deutliche Erniedrigung des Smp. Zur Analyse wurde eine Probe 4 Tage im Hochvakuum bei 110° getrocknet; $[\alpha]_D = -43^\circ$ ($c = 0,95$).

$C_{22}H_{36}O_3$ Ber. C 76,62 H 10,07% Gef. C 76,05 H 9,90%

Es liegt (20S)-3-Äthylendioxy-20-hydroxy- Δ^5 -pregnen (XII) vor.

Oxydation von (20S)-3-Äthylendioxy-20-hydroxy- Δ^5 -pregnen (XII) mit Blei(IV)-acetat. 700 mg Substanz wurden in Anlehnung an die für die Oxydation des (20R)-Alkohols IV angegebene Vorschrift behandelt. Bei der chromatographischen Reinigung des erhaltenen Rohproduktes an Aluminiumoxyd der Akt. II eluierte Petroläther-Benzol-(9:1)-Gemisch 45 mg Kristalle, welche auf Grund des Misch.-Smp. als 3-Äthylendioxy- Δ^5 -andrositen (X) identifiziert wurden. Aus den mit Petroläther-Benzol-(3:1)-Gemisch erhaltenen Eluaten konnten durch Kristallisation aus verd. Methanol 330 mg Kristalle vom Smp. 174–176° gewonnen werden. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 165° Blocktemperatur sublimiert; $[\alpha]_D = -9^\circ$ ($c = 0,80$).

$C_{23}H_{34}O_3$ Ber. C 77,05 H 9,56% Gef. C 76,95 H 9,64%

Es liegt (20S)-3-Äthylendioxy-18,20-oxido- Δ^5 -pregnen (XIII) vor.

Das durch 2-stdg. Hydrolyse von 60 mg der Verbindung XIII in 5 ml 50-proz. Essigsäure gewonnene (20S)-3-Oxo-18,20-oxido- Δ^4 -pregnen (XIV) schmolz nach Umlösen aus Aceton-Heptan konstant bei 171–173°. Zur Analyse gelangte eine im Hochvakuum bei 160° Blocktemperatur sublimierte Probe; $[\alpha]_D = +153^\circ$ ($c = 0,95$). UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 243 m\mu$ ($\log \epsilon = 4,20$). IR.-Banden bei 1675 und 1615 cm^{-1} (in Nujol). NMR.-Spektrum: Signale bei $\delta = 1,13$ (CH_3-19), 1,17/1,27 (Doublett CH_3-21), ca. 3,67 (Multiplett $CH_2-18 + CH-20$) und 5,66 ($CH-4$).

$C_{21}H_{30}O_2$ Ber. C 80,21 H 9,62% Gef. C 80,04 H 9,52%

3-Äthylendioxy-17 β -hydroxymethyl- Δ^5 -andrositen (XVIII)²⁸. Die Lösung von 3 g 3-Äthylendioxy-20-oxo-21-acetoxy- Δ^5 -pregnen (XV)¹⁶ in 250 ml abs. Dioxan wurde zu einer Suspension von 3 g Lithiumaluminiumhydrid in 200 ml abs. Äther getropft und das Gemisch anschliessend 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach vorsichtiger Zugabe von einigen ml Äthylacetat zwecks Zerstörung des überschüssigen Reduktionsmittels lieferte die übliche Aufarbeitung 3 g des rohen Diols XVI, welches ohne weitere Reinigung in 400 ml Methanol und 150 ml Pyridin gelöst und bei 20° mit einer Lösung von 21 g Perjodsäure-dihydrat in 80 ml Wasser versetzt wurde. Nach 40 Min. wurde in üblicher Weise aufgearbeitet, wobei 2,7 g eines Rohproduktes resultierten, welches zwecks Reinigung in Benzol gelöst und durch eine Säule aus 270 g Aluminiumoxyd der Akt. II filtriert wurde. Kristallisation der Eluate aus Aceton-Hexan ergab 2 g 3-Äthylendioxy-17 β -formyl- Δ^5 -andrositen (XVII) vom Smp. 193–195°. Zur Analyse gelangte ein während 2 Tagen im Hochvakuum bei 90° getrocknetes Präparat; $[\alpha]_D = +4^\circ$ ($c = 1,00$). IR.-Banden bei 2720 und 1718 cm^{-1} (in Chloroform).

$C_{22}H_{32}O_3$ Ber. C 76,70 H 9,36% Gef. C 76,68 H 9,40%

1 g des Aldehyds XVII, gelöst in 20 ml abs. Dioxan, wurde mit 1 g Lithiumaluminiumhydrid versetzt und das Gemisch 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach der Aufarbeitung resultierten quantitativ Kristalle, welche aus Aceton-Heptan umgelöst wurden. Zur Analyse gelangte ein 4 Tage im Hochvakuum bei 110° getrocknetes Präparat vom Smp. 174–175°; $[\alpha]_D = -54^\circ$ ($c = 1,00$).

$C_{22}H_{34}O_3$ Ber. C 76,26 H 9,89% Gef. C 76,17 H 9,86%

Oxydation von 3-Äthylendioxy-17 β -hydroxymethyl- Δ^5 -andrositen (XVIII) mit Blei(IV)-acetat. 900 mg Substanz XVIII wurden unter den für die Oxydation des (20R)-Alkohols IV angegebenen Bedingungen behandelt. Bei der chromatographischen Reinigung des erhaltenen Rohproduktes

²⁸) Die Reaktionsfolge XV \rightarrow XVI \rightarrow XVII wurde von Herrn H. IMMER ausgeführt.

an Aluminiumoxyd der Akt. II eluierte das Petroläther-Benzol-(3:1)-Gemisch 520 mg Kristalle, deren Smp. nach dem Umlösen aus Aceton-Heptan konstant bei 194–196° lag. Zur Analyse wurde eine Probe bei 185° im Hochvakuum sublimiert. $[\alpha]_D = -33^\circ$ ($c = 0,75$).

$C_{22}H_{32}O_3$ Ber. C 76,70 H 9,36% Gef. C 76,57 H 9,36%

Es liegt *3-Äthylendioxy-18,20-oxido-Δ⁵-21-nor-pregnen* (XIX) vor.

Die Äther-Eluate (110 mg) erwiesen sich auf Grund des Smp. und der Mischprobe als unverändertes Ausgangsmaterial XVIII.

3-Oxo-18,20-oxido-Δ⁴-21-nor-pregnen (XX). Die 2stdg. Spaltung von 100 mg der Verbindung XIX mit 5 ml 50-proz. Essigsäure bei 80° ergab ein Rohprodukt, welches nach einmaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Heptan 80 mg Kristalle vom Smp. 137–138° lieferte. Zur Analyse gelangte eine im Hochvakuum bei 130° Blocktemperatur sublimierte Probe; $[\alpha]_D = +128^\circ$ ($c = 0,17$). UV.-Spektrum: λ_{max} bei 243 μ ($\log \epsilon = 4,20$); IR.-Banden bei 1675 und 1610 cm^{-1} (in Nujol). NMR.-Spektrum: Signale bei $\delta = 1,14$ (CH_3-19), ca. 3,67 (Multiplett $CH_2-18 + CH_2-20$) und 5,66 (CH-4).

$C_{20}H_{28}O_2$ Ber. C 79,95 H 9,39% Gef. C 79,87 H 9,30%

Oxydation von *3β-Acetoxy-20-hydroxy-20-methyl-5α-pregnan* (XXI)¹⁸ mit Blei(IV)-acetat. 1,009 g Substanz wurden nach der für die Oxydation des (20R)-Alkohols IV angegebenen Vorschrift behandelt und das erhaltene Rohprodukt an Aluminiumoxyd der Akt. II gereinigt. Die mit Petroläther sowie die ersten mit Petroläther-Benzol-(9:1)-Gemischen eluierten Fraktionen gaben 105 mg nadelförmige Kristalle, deren Smp. nach zweimaligem Umkristallisieren aus verd. Methanol konstant bei 152–153° lag. Zur Analyse wurde eine Probe bei 140° im Hochvakuum sublimiert; $[\alpha]_D = +19^\circ$ ($c = 0,86$).

$C_{24}H_{36}O_3$ Ber. C 76,96 H 10,23% Gef. C 76,90 H 10,17%

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

Weitere Elution der Säule mit Petroläther-Benzol-(9:1)- und -(3:1)-Gemischen lieferte 318 mg einer Verbindung, welche nach wiederholtem Umkristallisieren aus verd. Methanol konstant bei 141–142° schmolz. Zur Analyse wurde eine Probe bei 135° im Hochvakuum sublimiert; $[\alpha]_D = -10^\circ$ ($c = 1,06$).

$C_{23}H_{36}O_4$ Ber. C 73,36 H 9,64% Gef. C 73,25 H 9,69%

Auf Grund des IR.-Spektrums sowie der Mischprobe mit einem authentischen Präparat liegt *3β,17α-Diacetoxy-5α-androstan* (XXIV)¹⁸ vor.

Oxydation von *3β-Acetoxy-18,20-oxido-20-methyl-5α-pregnan* (XXII) mit Chrom(VI)-oxyd. 180 mg Substanz, gelöst in 10 ml Eisessig, wurden bei Siedetemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 180 mg Chrom(VI)-oxyd in 15 ml 95-proz. Essigsäure versetzt. Nach 15 Min. wurde das Gemisch mit 10 ml Methanol versetzt, das Lösungsmittel weitgehend im Wasserstrahlvakuum abgedampft und der Rückstand in üblicher Weise mit Äther aufgearbeitet. Das Rohprodukt (146 mg) wurde an der 100fachen Menge saurem Silicagel²⁹ absorbiert. Kristallisation der Benzol-Eluate aus verd. Methanol lieferte Kristalle vom Smp. 210–211°, welche zur Analyse im Hochvakuum bei 190° sublimiert wurden; $[\alpha]_D = -2^\circ$ ($c = 0,80$). IR.-Banden bei 1752 und 1728 cm^{-1} in Nujol.

$C_{24}H_{36}O_4$ Ber. C 74,19 H 9,34% Gef. C 73,80 H 9,17%

Es liegt *3β-Acetoxy-20-hydroxy-20-methyl-5α-pregnan-18-säure-lacton(18→20)* (XXIII) vor.

Ketalisierung von *3-Oxo-Δ⁴-androgen* (XI). 55 mg Substanz XI wurden mit 0,3 ml Äthylenglykol und 10 mg p-Toluolsulfonsäure in 20 ml Benzol am Wasserabscheider während 3 Std. unter Rühren gekocht. Nach Zugabe von 3 ml Pyridin wurde in üblicher Weise aufgearbeitet. Dabei resultierten 65 mg eines Rohproduktes, welches in Petrolätherlösung durch eine kleine Säule Aluminiumoxyd der Akt. II filtriert wurde. Aus Aceton-Heptan 46 mg Kristalle vom Smp. 152–154°, welche zur Analyse im Hochvakuum bei 140° sublimiert wurden; $[\alpha]_D = -60^\circ$ ($c = 0,70$).

$C_{21}H_{32}O_2$ Ber. C 79,70 H 10,19% Gef. C 79,80 H 10,12%

Es liegt *3-Äthylendioxy-Δ⁵-androgen* (X) vor.

Ketalisierung von *3-Oxo-17α-acetoxy-Δ⁴-androgen* (IX). 60 mg Substanz wurden in 20 ml Benzol gelöst und durch Kochen am Wasserabscheider mit 0,3 ml Äthylenglykol und 10 mg

²⁹) H. MUXFELDT & H. BROCKMANN, Chem. Ber. 89, 1393 (1956).

p-Toluolsulfonsäure katalysiert. Das erhaltene Rohprodukt filtrierte man in Petrolätherlösung über eine kleine Säule Aluminiumoxyd der Akt. II, wobei 55 mg Kristalle resultierten, welche aus Aceton-Heptan umgelöst und im Hochvakuum bei 185° sublimiert wurden. Smp. 192–193°; $[\alpha]_D = -59^\circ$ ($c = 1,10$).

$C_{22}H_{34}O_4$ Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,80 H 9,01%

Es liegt 3-Äthylendioxy-17 α -acetoxy- Δ^5 -androst-*(VIII)* vor.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. MANSER) ausgeführt. Die IR.-Absorptionsspektren wurden von Herrn R. DOHNER und Fr. V. KLOPFSTEIN aufgenommen.

SUMMARY

The influence of the environment of the hydroxyl group on the course of the oxidation of 20-hydroxy-steroids with lead tetraacetate has been investigated. It could be shown that, whenever the normal reaction – ether formation between C-18 and C-20 – is inhibited by steric factors, fragmentation processes occur, resulting in the formation of 17 α -acetoxy compounds and of saturated ring D unsubstituted compounds respectively.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

63. Sur une technique « différentielle » de prise des spectres d'absorption IR. et son application à l'étude des réactions suivies spectrographiquement I

par S. Fliszár et E. Briner

(16 I 61)

Dans plusieurs des travaux précédents¹⁾ une « méthode différentielle » de prise des spectres IR. a été utilisée avec succès pour suivre le progrès d'une réaction. Dans cette méthode, la compensation est effectuée non pas avec le dissolvant, comme on le fait d'habitude, mais avec la solution initiale; dès lors les bandes des corps produits par la réaction sont enregistrées *descendantes*, au-dessous de l'horizontale menée au point de départ du spectre (désignée dans la suite du nom de ligne de base), et celles des corps consommés se présentent *ascendantes*, au-dessus de cette ligne. Or pour rendre possible le développement des bandes ascendantes sur le papier d'enregistrement, il convient d'abaisser la ligne de base suffisamment en dessous de la transmission 100%.

Un des principaux avantages²⁾ de cette méthode réside dans le fait qu'elle permet de distinguer, les unes des autres, les bandes répondant resp. aux corps formés (spectre inférieur, bandes descendantes) et aux corps consommés (spectre supérieur, bandes ascendantes).

¹⁾ E. BRINER, E. DALLWIGK & M. RICCA, *Helv.* **41**, 1390 (1958), où se trouve la première description du mode d'application de la méthode; E. BRINER & M. RICCA, *Helv.* **41**, 2178 (1958); E. BRINER & S. FLISZÁR, *Helv.* **42**, 2063 (1959); **43**, 1113 (1960); **43**, 1612 (1960).

²⁾ Il a déjà été relevé dans les travaux précédents; d'autres avantages seront encore signalés plus loin. Dans une étude ultérieure on montrera que la méthode permet aussi d'augmenter le pouvoir de résolution du spectrophotomètre.