

**170. 11 β -Hydroxy-progesteron-18-säure-lacton
und die WALDEN'sche Umkehrung am Kohlenstoffatom 11
bei 18-oxygenierten Steroiden¹⁾**

Über Steroide, 178. Mitteilung²⁾

von **K. Heusler, P. Wieland** und **A. Wettstein**

(6. VI. 61)

Durch die Entdeckung der mikrobiologischen 11 α -Hydroxylierung³⁾ sind 11 α -Hydroxy-steroiden leicht zugänglich geworden. Ihre Umwandlung in 11 β -Hydroxy-Verbindungen ist deshalb vielfach untersucht und durchgeführt worden. Dazu können zwei Methoden angewendet werden, nämlich die Oxydation der 11 α -Hydroxygruppe zum 11-Keton und anschliessende Reduktion zur 11 β -Hydroxygruppe oder die Dehydratisierung zum 9,11-En und anschliessende Anlagerung von unterbromiger Säure zum 11 β -Hydroxy-9 α -bromid⁴⁾. Die direkte Umwandlung einer 11 α -Hydroxy- in eine 11 β -Hydroxygruppe durch einfache WALDEN'sche Umkehrung konnte aber bisher nicht realisiert werden⁵⁾, da der axiale Angriff nucleophiler Reagentien von der β -Seite offenbar durch die beiden angulären, β -ständigen Methylgruppen verhindert wird. Für eine direkte SN₂-Substitution schienen uns nun aber Sulfonsäureester von 11 α -Hydroxy-steroiden, bei denen die nucleophile Gruppe an einem der beiden angulären Substituenten gebunden ist, besonders geeignet, da hier die Substitution als intramolekulare Reaktion ablaufen kann.

Im Laufe unserer Untersuchungen zur Aldosteron-Partialsynthese²⁾ hatten wir eine Reihe von 18-oxygenierten 11 α -Hydroxypregnanen erhalten, mit Hilfe derer diese intramolekulare Substitution nun näher untersucht werden konnte. Wir berichten im folgenden über die Reaktionen von 18,20-Lactonen von 11 α -Sulfonyloxy-20 β -hydroxy-pregnan-18-säuren mit verschiedenen Basen, doch dürfte die Substitution in ähnlicher Weise auch mit 18-Oxo- oder 18-Hydroxyverbindungen durchführbar sein.

Die 11 α -Hydroxy-lactone Ia und IVa⁶⁾ wurden in ihre 11 α -Tosylate Ib und IVb übergeführt. Ib wurde nun in wässriger Methanollösung mit Kaliumcarbonat er-

¹⁾ XX. Mitteilung über Synthesen in der Aldosteron-Reihe; XIX. Mitteilung s. Fussnote ²⁾.

²⁾ 177. Mitt. s. K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, P. WIELAND, G. ANNER, A. WETTSTEIN, G. CAINELLI, D. ARIGONI & O. JEGER, *Helv. 44*, 502 (1961); s. a. *Experientia 16*, 21 (1960).

³⁾ D. H. PETERSON & H. C. MURRAY, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 1871 (1952); vgl. L. F. FIESER & M. FIESER, *Steroids*, Reinhold Publ. Corp. New York 1959, p. 672 ff.

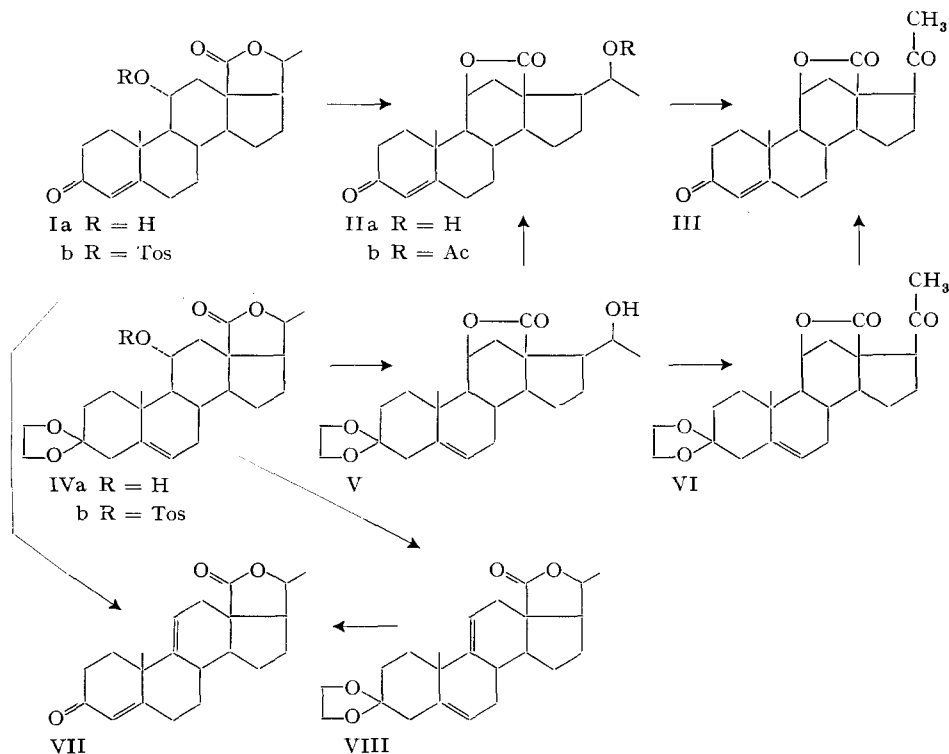
⁴⁾ Vgl. FIESER, *loc. cit.*³⁾, p. 675 ff.

⁵⁾ J. FRIED & E. F. SABO (*J. Amer. chem. Soc.* **79**, 1130 (1957)) haben zwar Versuche in dieser Richtung unternommen; sie fanden aber, dass bei Behandlung von 11 α -Sulfonsäureestern mit Natriumacetat nur Eliminierung stattfindet und bei Behandlung mit Natriumformiat neben dem 9,11-En wenig 11 α -Formiat gebildet wird.

⁶⁾ Über die Herstellung dieser Verbindungen wird später in anderem Zusammenhang berichtet. Vgl. CH. MEYSTRE, K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Experientia 17* (1961), im Druck.

wärmt⁷⁾, bis im Reaktionsprodukt die Tosylgruppe vollständig verschwunden war. Das Rohprodukt stellte ein Gemisch dar, das als Hauptprodukt das 20-Hydroxy-lacton IIa enthalten musste, denn nach Dehydrierung mit Chromtrioxyd-Eisessig konnte leicht das Progesteron-lacton III isoliert werden, dessen IR.-Spektrum mit demjenigen der früher⁸⁾ beschriebenen racemischen Verbindung identisch war.

Formelschema 1



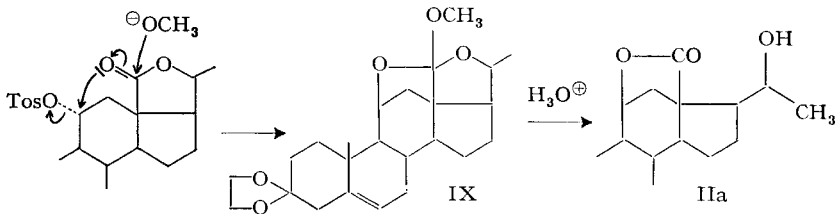
Die Inversion am Kohlenstoffatom 11 hatte also tatsächlich stattgefunden. Als Nebenreaktion trat allerdings auch zu einem gewissen Teil Abspaltung der Tosylatgruppe zum 9,11-En VII ein. Dies konnte ausgehend vom Ketal-tosylat IVb besonders leicht gezeigt werden. Bei dieser Umsetzung wurde das Kaliumcarbonat durch eine organische Base, z. B. Triäthylamin ersetzt, wodurch eine höhere Basenkonzentration im organischen Lösungsmittel (Dioxan) erreicht werden konnte. Das aus IVa so erhaltene Rohprodukt liess sich leicht in einen polaren und einen weniger polaren Anteil auftrennen. Der letztere erwies sich identisch mit dem weiter unten beschriebenen $\Delta^9(11)$ -Lacton VIII. Die polare Verbindung stellte das 20 β -Hydroxy-18, 11-lacton V dar, welches sich zum Methylketon VI oxydieren liess. Unter günstigen Reaktionsbedingungen betrug das Verhältnis 20-Ol V zu 9,11-En VIII ca. 4:1, so

⁷⁾ Für die Ausbildung einer genügend hohen Konzentration an Sauerstoffanionen am C-18 ist eine erhöhte Reaktionstemperatur notwendig.

⁸⁾ J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETER, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, *Helv.* 40, 1438 (1957).

dass das erstere in einer Ausbeute von ca. 70% bezogen auf IVa erhalten wurde. Die Abspaltung zum 9,11-En kann allerdings leicht zur Hauptreaktion gemacht werden, wenn in wasserfreiem Medium mit schwächerer Base gearbeitet wird; z. B. entsteht das 9,11-En VII aus dem Tosylat Ib in fast quantitativer Ausbeute durch Behandlung mit Lithiumchlorid und Dimethylformamid⁹⁾.

Bei der Behandlung des Tosylats IVb mit Natriummethylat in Methanol¹⁰⁾ in der Wärme gelang es, ein «Zwischenprodukt» in dieser intramolekularen Austauschreaktion zu fassen. Das Rohprodukt einer solchen Behandlung zeigte nämlich nur noch eine ganz schwache Lactonbande¹¹⁾ und das durch Kristallisation gewonnene reine Produkt wies zwischen 5,5 und 6,5 μ überhaupt keine Absorptionsbande mehr auf. Analyse und Spektraldaten zeigten, dass es sich dabei um den nach folgendem Schema entstandenen Orthoester IX handeln muss. Durch Säurebehandlung¹²⁾ zerfällt dieser in das Hydroxylacton IIa¹³⁾.



Schon früher²⁾ war aufgefallen, dass die Oxydation des mit V isomeren 20 α -Hydroxylactons mit Pyridin-Chromtrioxyd-Komplex auch bei erhöhter Temperatur oft unvollständig verlief, ja dass sogar bei gewissen Ansätzen überhaupt keine Dehydrierung stattfand. Auch beim Lacton V wurde nun eine ausserordentliche Erschwerung der Oxydation in Pyridin-Lösung beobachtet. Obwohl 18-oxygenierte 20-Alkohole allgemein mit Pyridin-Chromtrioxyd-Komplex erst bei höherer Temperatur gut oxydiert werden¹⁴⁾, müssen beim Lacton V ausser sterischen noch andere Gründe für sein Verhalten vorliegen. Wir glauben, dass die sterisch begünstigte Wechselwirkung zwischen dem Lactoncarbonyl und der Hydroxygruppe Anlass zu Störungen gibt (vgl. die Struktur des Orthoesters IX¹⁵⁾).

⁹⁾ Vgl. dazu L. EHMANN, K. HEUSLER, CH. MEYSTRE, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* 42, 2548 (1959).

¹⁰⁾ Die Reaktion braucht nicht in wasserfreiem Medium durchgeführt zu werden; auch eine Lösung von Natriumhydroxyd in Methanol liefert dasselbe Resultat.

¹¹⁾ Die Lactonbande bei 5,69 μ stammt von einer kleinen Menge $\Delta^{9(11)}$ -18,20-Lacton, welches auch unter diesen Bedingungen entsteht. 18,20-Lactone können im IR.-Spektrum leicht von 18,11-Lactonen unterschieden werden, da die Lactonbande der ersteren bei 5,68–5,69 μ , diejenige der letzteren bei 5,64–5,66 μ liegt.

¹²⁾ Das bei der Behandlung von *trans*-2-Acetoxy-cyclohexanol-tosylat mit abs. Alkohol entstehende Orthoacetat des *cis*-Cyclohexan-diols (vgl. S. WINSTEIN & R. E. BUCKLES, *J. Amer. chem. Soc.* 65, 613 (1943)) zerfällt bereits bei der Behandlung mit wässrigem Alkohol.

¹³⁾ Der einseitige Zerfall des Orthoesters IX in das Hydroxy-lacton IIa zeigt erneut die grössere Stabilität der 11 β ,18-Sauerstoffbrücke. Das 11 β -Hydroxy-18,20-Lacton konnte hier ebenso wenig wie bei der Natriumborhydrid-Reduktion des 11-Oxo-18,20-Lactons nachgewiesen werden.

¹⁴⁾ Unveröffentlichte eigene Versuche.

¹⁵⁾ Möglicherweise bildet sich unter dem Einfluss des Pyridins gelegentlich nicht der Chromsäureester der 20-Hydroxy-Verbindung, sondern ebenfalls ein Orthoester-Derivat, in dem die 20-Hydroxylgruppe geschützt und somit nicht mehr oxydierbar ist.

Bei den Versuchen zur Umgehung dieser Schwierigkeiten war wegleitend, dass das aus der Tosylat-Umlagerung von Ib oder durch Ketalspaltung aus V erhaltene Hydroxylacton IIa sich mit Chromtrioxyd in Eisessig, also in saurer Lösung, leicht zum Ketolacton III dehydrieren liess¹⁶). Überraschenderweise liess sich dann die Dehydrierung von V zu VI in ausgezeichneter Ausbeute und in sehr kurzer Reaktionszeit mit Chromtrioxyd-Schwefelsäure in Aceton¹⁷) bei tiefer Temperatur durchführen, ohne dass dabei die Ketalgruppe angegriffen wurde¹⁸). Diese Oxydation dürfte auch in anderen Fällen einfacher und vorteilhafter sein als die Oxydation mit Chromtrioxyd-Pyridin-Komplex.

Experimenteller Teil¹⁹)

18,20-Lacton der 3-Oxo-11 α -tosyloxy-20 β -hydroxy- Δ^4 -pregnen-18-säure (Ib): 240 mg des 18,20-Lactons der 3-Oxo-11 α ,20 β -dihydroxy- Δ^4 -pregnen-18-säure (Ia) wurden in 3 ml Methylenechlorid gelöst und nach Zugabe von 1,0 ml Pyridin und 300 mg p-Toluolsulfochlorid 3 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann verdünnte man das Reaktionsgemisch mit Methylenechlorid und wusch mit verdünnter Schwefelsäure und mit Wasser. Durch Kristallisation des Rückstandes der Methylenechloridlösung aus Methylenechlorid-Äther erhielt man 255 mg des Tosylats Ib vom Smp. 142–144° (Zers.); $[\alpha]_D^{25} = +48^\circ$ ($c = 1,149$); Absorptionsmaximum im UV. bei 229 m μ ($\epsilon = 24800$); IR.-Banden bei 5,69 μ (γ -Lacton); 5,96 μ und 6,17 μ (Δ^4 -3-Keton); 6,24 μ , 8,44 μ und 8,54 μ (Tosylat).

$C_{28}H_{34}O_6S$ (498,61) Ber. C 67,44 H 6,87 S 6,43% Gef. C 67,42 H 6,92 S 6,33%

18,20-Lacton der 3,3-Äthylendioxy-11 α -tosyloxy-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen-18-säure (IVb): 500 mg 18,20-Lacton der 3,3-Äthylendioxy-11 α ,20 β -dihydroxy- Δ^5 -pregnen-18-säure (IVa) wurden in 3,0 ml Pyridin gelöst und nach Zugabe von 500 mg p-Toluolsulfochlorid 2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann goss man in 30 ml Wasser, zerdrückte die entstandenen Kristallklumpen, saugte ab und wusch den Rückstand gut mit Wasser nach. Durch Kristallisation aus Methylenechlorid-Äther erhielt man 633 mg reines 18,20-Lacton der 3,3-Äthylendioxy-11 α -tosyloxy-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen-18-säure (IVb) vom Smp. 139–141° (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = -38,5^\circ$ ($c = 1,093$). IR.-Spektrum: Banden bei 5,69 μ (γ -Lacton); 6,24 μ , 8,44 μ und 8,54 μ (Tosylat) und 9,02/9,14 μ (Ketal). UV.-Spektrum: Maximum bei 226 m μ ($\epsilon = 13150$).

$C_{30}H_{38}O_7S$ (542,60) Ber. C 66,40 H 7,06 S 5,91% Gef. C 66,19 H 6,99 S 6,01%

18,11-Lacton der 3,20-Dioxy-11 β -hydroxy- Δ^4 -pregnen-18-säure (III). – a) Aus Ib über IIa: Eine Lösung von 184 mg Tosylat Ib in 10 ml abs. Alkohol wurde nach Zugabe von 185 mg Kaliumcarbonat und 1 ml Wasser 6 Std. unter Stickstoff zum Rückfluss erhitzt. Dann gab man 0,5 ml Eisessig zu, verdünnte mit Methylenechlorid und wusch die Lösung mit Wasser. Durch Eindampfen der getrockneten Methylenechloridlösung erhielt man 134 mg rohes 20-Hydroxylacton IIa. Dieses wurde in 2 ml Eisessig gelöst, mit einer Lösung von 100 mg Chromtrioxyd in 0,5 ml Wasser versetzt und 3 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann verdünnte man in Methylenechlorid, wusch die Lösung mit 10-proz. Natriumsulfit-Lösung und mit Wasser, trocknete und dampfte ein. Der Rückstand (115 mg) enthielt gemäss papierchromatographischer Analyse im System Formamid/Cyclohexan-Benzol-(1:1) neben weniger polaren Begleitsubstanzen als Hauptprodukt das Diketo-lacton III. Bei der Chromatographie des Rohprodukts an 2,0 g Silikagel

¹⁶) Diese Verbindung ist auch durch Ketalspaltung aus VI erhältlich.

¹⁷) K. BOWDEN, I. M. HEILBRON, E. R. H. JONES & B. C. L. WEEDON, J. chem. Soc. 1946, 39; C. DJERASSI, R. R. ENGLE & A. BOWERS, J. org. Chemistry 27, 1547 (1956).

¹⁸) In ähnlicher Weise können Oxydationen mit Chromtrioxyd-Schwefelsäure auch in Dimethylformamid durchgeführt werden (vgl. G. SNATZKE, Chem. Ber. 94, 729 (1961)).

¹⁹) Die Smp. sind unter dem Mikroskop bestimmt und korrigiert. Alle IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER double-beam-Instrument, Mod. 21 oder 221, aufgenommen; wenn nicht anders angegeben, diente Methylenechlorid als Lösungsmittel. Für die UV.-Spektren wurden Feinsprit-Lösungen verwendet. Die Drehungen sind, wenn nicht anders vermerkt, in Chloroform aufgenommen.

konnten die Nebenprodukte mit Benzol und Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch abgetrennt werden. Aus der mit Essigester eluierten Fraktion (89 mg) wurde das reine Lacton III durch Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther isoliert: Smp. 187–189°. $[\alpha]_D^{25} = +170^\circ$ ($c = 1,072$); UV.-Maximum bei 238 $m\mu$ ($\epsilon = 17500$). IR.-Banden u. a. bei 5,62 μ (γ -Lacton), 5,83 μ (20-Keton); 5,97 μ und 6,16 μ (Δ^4 -3-Keton).

$C_{21}H_{26}O_4$ (342,42) Ber. C 73,66 H 7,66% Gef. C 73,35 H 7,47%

b) Aus dem Ketal VI: 7,6 g Ketal VI wurden in 150 ml Eisessig gelöst und nach dem Erhitzen auf 100° mit 30 ml Wasser versetzt. Nach weiteren 30 Min. bei 100° wurde abgekühlt, im Wasserstrahlvakuum eingedampft und der Rückstand in Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wurde mit verd. Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Kristallisation des Rückstandes aus Aceton-Äther erhielt man 5,61 g des reinen bei 189–191° schmelzenden Kctons III. Es war nach IR.-Spektrum und Misch-Smp. mit dem unter a) beschriebenen Produkt identisch.

18,11-Lacton der 3-Oxo-11 β ,20 β -dihydroxy- Δ^4 -pregnen-18-säure (IIa). – a) Aus dem Ketal V: 9,96 g Ketal V wurden in 200 ml Eisessig auf 100° erwärmt und nach Zugabe von 40 ml Wasser weitere 15 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Dann wurde im Wasserstrahlvakuum zu einem Sirup eingedampft, dieser in Methylenchlorid gelöst und die Lösung mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Das durch Eindampfen der getrockneten Methylenchlorid-Extrakte gewonnene Rohprodukt wurde aus Methanol-Äther kristallisiert. Man erhielt in 2 Fraktionen 8,02 g Lacton II a, welches nach nochmaligem Umlösen aus Benzol-Hexan bei 181–185° schmolz. $[\alpha]_D^{25} = +149^\circ$ ($c = 0,990$). Absorptionsmaximum bei 238 $m\mu$ ($\epsilon = 16800$). IR.-Banden bei 2,72 μ und 2,82 μ (Hydroxyl); 5,64 μ (γ -Lacton); 5,97 μ und 6,16 μ (Δ^4 -3-Keton).

$C_{21}H_{28}O_4$ (344,44) Ber. C 73,22 H 8,19% Gef. C 72,74 H 8,46%

b) Aus dem Orthoester IX: 146 mg Orthoester IX (vgl. unten) wurden in 13,5 ml 70-proz. wässriger Essigsäure während 15 Min. auf 100° erwärmt. Dann goss man in Eiswasser, extrahierte mit Methylenchlorid und wusch die Extrakte mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser. Das IR.-Spektrum des Eindampfrückstandes war praktisch identisch mit demjenigen des reinen 18,11-Lactons II a. Durch Kristallisation aus Methanol-Äther erhielt man eine erste Fraktion (73 mg) vom Smp. 181–185°, welche mit dem oben beschriebenen Lacton II a keine Smp.-Depression gab.

18,11-Lacton der 3-Oxo-11 β -hydroxy-20 β -acetoxy- Δ^4 -pregnen-18-säure (IIb): 300 mg Hydroxylacton II a wurden in 2 ml Pyridin und 2 ml Essigsäureanhydrid über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Dabei schieden sich schwere Kristalle ab. Die Fällung wurde durch Zugabe von 30 ml Hexan vervollständigt und das durch Filtration isolierte Acetat II b nochmals aus Methylenchlorid-Äther umkristallisiert. Smp. 272–275°; $[\alpha]_D^{20} = +157^\circ$ ($c = 1,001$); UV.-Maximum bei 238 $m\mu$ ($\epsilon = 17700$); IR.-Banden bei 5,64 μ (γ -Lacton); 5,76 μ (Acetat); 5,97 μ und 6,16 μ (Δ^4 -3-Keton).

$C_{23}H_{30}O_5$ (386,47) Ber. C 71,48 H 7,82% Gef. C 71,06 H 7,55%

18,20-Lacton der 3,3-Äthylendioxy-20 β -hydroxy- $\Delta^{5,9(11)}$ -pregnadien-18-säure (VIII) und 18,11-Lacton der 3,3-Äthylendioxy-11 β ,20 β -dihydroxy- Δ^5 -pregnen-18-säure (V): Zu einer Lösung von 0,75 ml Triäthylamin in 15 ml Dioxan und 1,5 ml Wasser gab man 739 mg 18,20-Lacton der 3,3-Äthylendioxy-11 α -tosyloxy-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen-18-säure (IVb) und erwärmte das Gemisch anschließend 6 Std. auf 90–100°. Dann wurden 7,5 ml Wasser zugesetzt und das Reaktionsgemisch wurde im Wasserstrahlvakuum bis fast zur Trockne eingedampft. Den Rückstand nahm man in Methylenchlorid auf, die Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (524 mg) wurde, in Benzol gelöst, durch 15 g Aluminiumoxyd filtriert. Mit 70 ml Benzol wurden 102 mg 18,20-Lacton der 3,3-Äthylendioxy-20 β -hydroxy- $\Delta^{5,9(11)}$ -pregnadien-18-säure (VIII) eluiert, welches nach Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther bei 193–200° schmolz. Es erwies sich in jeder Hinsicht mit dem unten beschriebenen, durch Tosylatabspaltung mit Lithiumchlorid-Lithiumcarbonat in Dimethylformamid hergestellten Präparat identisch.

Die folgende Benzolfraction enthielt nur noch einige Milligramm unreinen Produkts. Mit 70 ml Essigester wurden dann 410 mg des 18,11-Lactons der 3-3-Äthylendioxy-11 β ,20 β -dihydroxy- Δ^5 -pregnen-18-säure (V) eluiert. Die Verbindung schmolz nach Kristallisation aus Methy-

lenchlorid-Äther bei 224–226°; $[\alpha]_D^{25} = -27^\circ$ ($c = 0,9865$). Im IR.-Spektrum zeigte sie u. a. Banden bei 2,76 μ und 2,86 μ (OH frei und assoziiert); 5,66 μ (γ -Lacton) und 9,09 μ (Ketal).

$C_{23}H_{32}O_5$ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 71,01 H 8,26%

18,20-Lacton der 3,3-Äthylendioxy-20 β -hydroxy- $\Delta^5;9(11)$ -pregnadien-18-säure (VIII): 340 mg des Tosylats IVb wurden in 5 ml einer 10-proz. Lösung von Lithiumchlorid in Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 500 mg fein pulverisiertem Lithiumcarbonat 4 Std. bei 100° unter Stickstoff gerührt. Dann goss man in Wasser, saugte den Niederschlag ab und wusch gut mit Wasser nach. Das so erhaltene 18,20-Lacton der 3,3-Äthylendioxy-20 β -hydroxy- $\Delta^5;9(11)$ -pregnadien-18-säure schmolz nach Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther-Hexan bei 193–200°. $[\alpha]_D^{25} = -48^\circ$ ($c = 1,058$); IR.-Spektrum: Banden bei 5,66 μ (γ -Lacton); 9,17 μ (Ketal).

$C_{23}H_{30}O_4$ (370,47) Ber. C 74,56 H 8,16% Gef. C 73,48 H 8,20%

18,20-Lacton der 3-Oxo-20 β -hydroxy- $\Delta^4;9(11)$ -pregnadien-18-säure (VII). – a) Aus dem Tosylat Ib: 170 mg Tosylat Ib wurden in 5 ml einer 10-proz. Lösung von Lithiumchlorid in Dimethylformamid 4 Std. unter Stickstoff bei 100° gerührt. Dann goss man in 50 ml Wasser, saugte den festen Niederschlag ab und wusch gut mit Wasser nach. Man erhielt 120 mg des 18,20-Lactons der 3-Oxo-20 β -hydroxy- $\Delta^4;9(11)$ -pregnadien-18-säure, welche nach Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther bei 225–228° schmolz; $[\alpha]_D^{25} = +18^\circ$ ($c = 1,277$); UV.-Maximum bei 239 m μ ($\epsilon = 17100$); IR.-Banden bei 5,68 μ (γ -Lacton); 5,98 μ und 6,17 μ (Δ^4 -3-Keton); weitere Banden bei 7,42 μ , 8,15 μ , 8,68 μ , 9,10 μ und 9,85 μ .

$C_{21}H_{26}O_3$ (326,42) Ber. C 77,27 H 8,03 O 14,71% Gef. C 77,52 H 8,14 O 14,84%

b) Aus dem Ketal VIII: Eine auf 100° erhitzte Lösung von 1,25 g Ketal VIII in 60 ml Eisessig wurde mit 12 ml Wasser versetzt und weitere 20 Min. bei 100° gehalten. Dann kühlte man ab, engte im Wasserstrahlvakuum auf ein kleines Volumen ein und fällte das Reaktionsprodukt mit Wasser aus. Das abgesaugte und mit Wasser gewaschene Keton wurde aus Methanol und Benzol-Hexan umkristallisiert. Man erhielt 826 mg Keton VII vom Smp. 225–228°. Die Verbindung war in jeder Beziehung mit der unter a) beschriebenen identisch.

3,3-Äthylendioxy-11 β ,18;18,20 β -bisoxido-18-methoxy- Δ^5 -pregnen (IX): Zu einer aus 70 mg Natrium und 10 ml Methanol hergestellten Natriummethylat-Lösung gab man 10 ml Benzol und 500 mg des Tosylats IVb und erwärmte das Reaktionsgemisch unter Stickstoff 6 Std. zum Sieden. Nach dem Abkühlen wurde mit Benzol verdünnt und mit Wasser gewaschen. Der Eindampfdruckstand der getrockneten Benzollösung (390 mg) zeigte nur eine schwache Lactonbande bei 5,69 μ . Durch Kristallisation aus Äther liess sich eine erste reine Fraktion des Orthoesters IX (146 mg) gewinnen, welche keine Lactonbande mehr aufwies und nach nochmaligem Umlösen aus Äther-Pentan in Kristallen erhalten wurde, welche sich ab 137° in Spiesse umwandelten und schliesslich bei 171–173° schmolzen. $[\alpha]_D^{25} = -16,5^\circ$ ($c = 0,969$). IR.-Spektrum: keine Banden zwischen 5,5 und 6 μ ; Banden bei 6,17 μ ; 6,89 μ ; 7,31 μ ; 8,31 μ ; 8,49 μ , sowie 6 starke Banden zwischen 8,90 und 10 μ .

$C_{24}H_{34}O_5$ (402,51) Ber. C 71,61 H 8,51% Gef. C 71,40 H 8,55%

Aus der Mutterlauge schieden sich weitere Kristalle ab, welche jedoch bereits Lacton-haltig waren.

Derselbe Orthoester IX wurde auch bei der Behandlung des Tosylats IVb mit Kaliumhydroxyd in Methanol erhalten.

18,11-Lacton der 3,3-Äthylendioxy-11 β -hydroxy-20-oxo- Δ^5 -pregnen-18-säure (VI): 1,0 g Hydroxy-lacton V wurde in 25 ml Aceton gelöst. Zu der auf -10° abgekühlten Lösung gab man unter starkem Rühren 1,25 ml einer mit Wasser auf 50,0 ml verdünnten Lösung von 13,3 g Chromtrioxyd und 11,5 ml konzentrierter Schwefelsäure. Nach 10 Min. goss man das Reaktionsgemisch in 100 ml 10-proz. wässrige Natriumacetatlösung, filtrierte den kristallinen Niederschlag ab und wusch gut mit Wasser nach. Man erhielt nach dem Trocknen 904 mg des reinen 18,11-Lactons der 3,3-Äthylendioxy-11 β -hydroxy-20-oxo- Δ^5 -pregnen-18-säure vom Smp. 232–236°.

Die Elementaranalysen und Spektralaufnahmen wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Dres. W. PADOWETZ und E. GANZ aufgenommen.

SUMMARY

The intramolecular nucleophilic displacement with WALDEN inversion of the 11α -tosyloxy group in 18,20-lactones of the pregnane series is described. Depending upon the reaction conditions 18,11 β -lactones or orthoester derivatives are obtained.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

171. Protonenresonanzspektroskopie und Steroidstruktur I. Das C-19-Methylsignal in Funktion der Substituenten

von R. F. ZÜRCHER

(6. VI. 61)

Einleitung. – In den drei umfangreichsten bisher erschienenen Arbeiten über Protonenresonanzspektroskopie von Steroiden^{1) 2) 3)} wurde bereits angenommen, dass bis zu einem gewissen Grade eine Additivität der Einflüsse der Substituenten und Doppelbindungen auf die Lage der Signale der beiden angulären Methylgruppen bestehe. Mit der vorliegenden Arbeit und den folgenden⁴⁾ ist es nun gelungen, diese Additivität in weitem Masse sicherzustellen und die Berechnung der chemischen Verschiebung (chemical shift) der C-19- und C-18-Methylgruppen auf eine quantitative Basis zu stellen. Damit wird es viel sinnvoller, als dies bisher der Fall sein konnte, die Lage der Signale dieser Gruppen zur Strukturaufklärung unbekannter Steroide oder ähnlicher cyclischer Verbindungen herbeizuziehen. Dies ist vor allem auch darum erwünscht, weil selbst Substanzmengen in der Grösse von 1 bis 2 mg immer noch deutliche Methylgruppensignale zeigen und so, wenn auch in beschränktem Masse, Hinweise auf die Struktur geben können.

Die Gültigkeit der Additivität der Substituenteneinflüsse deutet darauf hin, dass es sich um einen Feldeinfluss handelt, der seine Ursache in der Anisotropie der Suszeptibilität der betreffenden Substituenten und Doppelbindungen haben dürfte. Auf Grund der bekannten Geometrie des Perhydrophenanthrengerüsts (Ringe A, B und evtl. C) kann der Suszeptibilitätstensor für verschiedene Substituenten (Carbonylgruppen usw.) berechnet werden⁴⁾. Damit wird es möglich, bei bekannter Geometrie einer Molekel die Verschiebung eines Protonensignals nach höherem oder tieferem Feld bei Einführung eines dieser Substituenten in irgendein Gerüst anzugeben, oder umgekehrt aus der Grösse der zusätzlichen chemischen Verschiebung Schlüsse über die stereochemischen Verhältnisse zu ziehen.

Experimentelles. – Die Spektren wurden mit einem modifizierten VARIAN-Kernresonanzspektrographen V-4302 bei 60 Megahertz und 20° aufgenommen. Die Magnetkühlwassertemperatur wurde auf $\pm 0,01^\circ$ und die Lufttemperatur auf $\pm 0,1^\circ$ konstant gehalten. Die Auflösung

¹⁾ J. N. SHOOLERY & MAX T. ROGERS, J. Amer. chem. Soc. 80, 5121 (1958).

²⁾ J. S. G. COX, E. O. BISHOP & R. E. RICHARDS, J. chem. Soc. 1960, 5118.

³⁾ G. SLOMP, JR., & B. R. MCGARVEY, J. Amer. chem. Soc. 81, 2200 (1959).

⁴⁾ R. F. ZÜRCHER, Helv. (in Vorbereitung).