

vermutbare starke Steigung der Kurve der Figur 4 unter 0,2% Wassergehalt deutet sogar darauf hin, dass die ersten Wassermolekeln noch wesentlich stärker gebunden sind.

Die vorliegende Arbeit wurde unterstützt durch Mittel, die der SCHWEIZERISCHE NATIONALFONDS dem einen der Autoren (R. S.) zur Erforschung zwischenmolekularer Kräfte zur Verfügung stellte.

#### SUMMARY

The water vapor sorption of casein has been studied with a quartz spring balance between 0,002 and 0,050 water activity at 25°C and 45°C. The FREUNDLICH equation describes precisely the sorption behaviour of casein under the conditions investigated. The isosteric heats of sorption have been calculated.

Institut für allgemeine und spezielle organische Chemie  
der Universität Bern

## 89. Über Steroide und Sexualhormone

224. Mitteilung<sup>1)</sup>

### Die Umsetzung von 3 $\alpha$ -Hydroxy-5 $\beta$ -Steroiden mit Blei(IV)-acetat

von H. Immer<sup>2)</sup>, M. Lj. Mihailović<sup>3)</sup>, K. Schaffner, D. Arigoni und O. Jeger

(29. I. 62)

Die Blei(IV)-acetat-Oxydation einwertiger Steroidalkohole in apolaren Lösungsmitteln<sup>4)</sup>, welche unter Spaltung einer nicht aktivierten C–H-Bindung die Ausbildung von intramolekularen fünfgliedrigen Ringäthern ermöglicht, ist bisher in mehreren Fällen beschrieben worden<sup>5)</sup>. Modellversuche mit aliphatischen Alkoholen<sup>6)</sup> zeigten, dass bei dieser Reaktion auch dann überwiegend Tetrahydrofuran-Derivate erhalten werden, wenn die Struktur der Substrate die Bildung anderer Äther von unterschiedlicher Ringgröße zulässt. In unsere Untersuchungen sind daher auch Verbindungen einbezogen worden, deren Struktur die Möglichkeit der Entstehung von Fünfringäthern ausschliesst, nicht aber diejenige der Entstehung von intramolekularen Äthern mit anderer Ringglieder-Zahl. So wurden in der vorliegenden Arbeit Derivate von 3 $\alpha$ -Hydroxy-5 $\beta$ -Steroiden mit Blei(IV)-acetat behandelt. Auf Grund der Modellbetrachtungen schien es hier möglich, dass die Reaktion zum Angriff am  $\alpha$ -ständigen Wasserstoffatom von C-9 und damit zur Ausbildung von sechsgliedrigen 3 $\alpha$ ,9-Äthern

<sup>1)</sup> 223. Mitt.: *Helv.* 44, 2162 (1961).

<sup>2)</sup> Vgl. Diss. ETH, Zürich (1962).

<sup>3)</sup> Gegenwärtige Adresse: Chemisches Institut der Universität Belgrad.

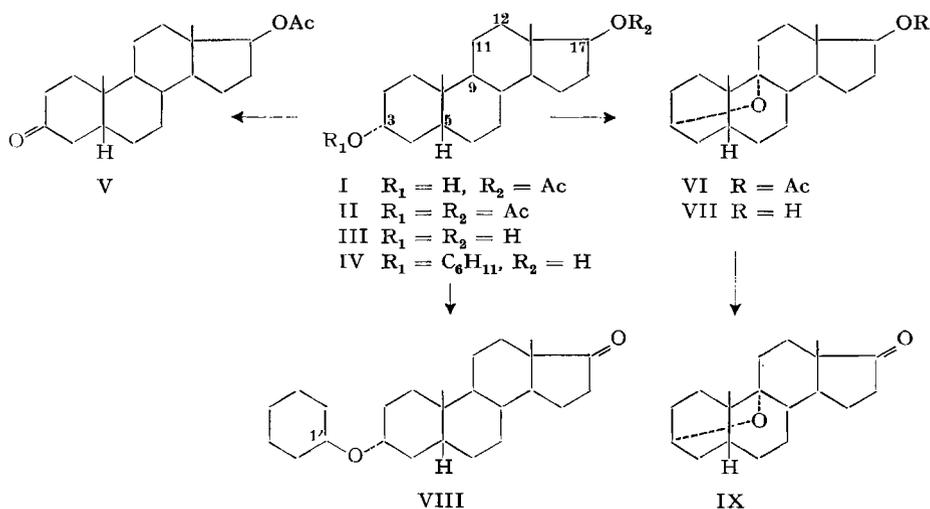
<sup>4)</sup> G. CAINELLI, M. LJ. MIHAILOVIĆ, D. ARIGONI & O. JEGER, *Helv.* 42, 1124 (1959).

<sup>5)</sup> Vgl. G. CAINELLI, B. KAMBER, J. KELLER, M. LJ. MIHAILOVIĆ, D. ARIGONI & O. JEGER, *Helv.* 44, 518 (1961), und die dort aufgeführten Literaturstellen.

<sup>6)</sup> Vgl. C. F. SEIDEL, D. FELIX, A. ESCHENMOSER, K. BIEMANN, E. PALLUY & M. STOLL, *Helv.* 44, 598 (1961), sowie unveröffentlichte Versuche in unseren Laboratorien.

führen könnte. Ein Teil der Resultate dieser Arbeit ist bereits in Form einer vorläufigen Mitteilung bekanntgegeben worden<sup>7)</sup>.

**1. Blei(IV)-acetat-Oxydation von 3 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\beta$ -acetoxy-5 $\beta$ -androstano (I).** – Nach 14-stündiger Behandlung von 3 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\beta$ -acetoxy-5 $\beta$ -androstano (I, C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>)<sup>8)</sup> mit Blei(IV)-acetat in siedender Benzollösung bestand das Reaktionsprodukt noch hauptsächlich aus unverändertem Ausgangsmaterial, von welchem chromatographisch lediglich in kleinen Mengen das Diacetat II<sup>9)</sup> und das Ketoacetat V<sup>10)</sup> abgetrennt werden konnten. Erst beim Arbeiten in Cyclohexanlösung gelang es, aus den apolaren Anteilen der Umsetzungsprodukte von I mit Blei(IV)-acetat durch alkalische Hydrolyse und anschließende Chromatographie zwei neue kristalline Alkohole C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> (VII) und C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>O<sub>2</sub> (IV) ( $\nu = 3620$  bzw.  $3600$  cm<sup>-1</sup>, in Chloroform) in geringer Ausbeute (ca. 0,4 bzw. 3%) zu isolieren. Setzte man dem Reaktionsgemisch katalytische Mengen von Benzoylperoxid zu, erhöhte sich indessen die Ausbeute an diesen beiden Produkten auf ca. 4 bzw. 9%.



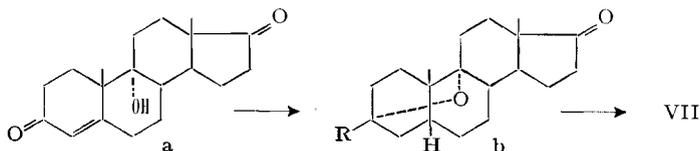
<sup>7)</sup> H. IMMER, M. LJ. MIHAILOVIĆ, K. SCHAFFNER, D. ARIGONI & O. JEGER, *Experientia* **16**, 530 (1960).

<sup>8)</sup> E. ELISBERG, H. VANDERHAEGHE & T. F. GALLAGHER, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 2814 (1952).

<sup>9)</sup> L. RUZICKA, M. W. GOLDBERG & W. BOSSHARD, *Helv.* **20**, 541 (1937).

<sup>10)</sup> A. BUTENANDT, K. TSCHERNING & H. DANNENBERG, *Z. physiol. Chem.* **248**, 205 (1937).

<sup>11)</sup> Der von DODSON eingeschlagene Syntheseweg führte von 3,17-Dioxo-9 $\alpha$ -hydroxy- $\Delta^4$ -androsten (a) über mehrere Stufen (b, R = OH  $\rightarrow$  SC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  $\rightarrow$  H) zum Hydroxy-äther VII [Doppel-Smp. 187,5–188,5° und 193°,  $[\alpha]_D^{25} = +38^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)]. Wir danken Herrn Prof. R. M. DODSON, University of Minnesota, Minneapolis, für diese Privatmitteilung sowie für die Durchführung des Vergleichs der beiden Präparate (keine Depression des Misch-Smp. sowie deckungsgleiche IR.-Spektren in Chloroform-Lösung).



Die erste Verbindung (VII) lieferte ein O-Acetyl-Derivat (VI), sowie bei der Behandlung mit Chrom(VI)-oxid ein hydroxylfreies 17-Keton (IX;  $\nu = 1738 \text{ cm}^{-1}$ , in Schwefelkohlenstoff). Das NMR.-Spektrum von IX (Fig. 2, Seite 764) weist bei 3,75 ppm das undeutlich strukturierte, breite Signal von lediglich einem Proton auf, dessen Lage für die Teilformel  $>\text{CH-O-}$  charakteristisch ist. Auf Grund dieser Daten erschienen die Strukturen VI–IX plausibel. Sie konnten schliesslich durch den direkten Vergleich des Hydroxy-äthers mit einer Probe von VII bewiesen werden, welche inzwischen von DODSON auf einem eindeutigen Weg synthetisiert worden war<sup>11)</sup>.

Die zweite Verbindung (IV) besitzt die Bruttoformel  $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_2$ . Sie liess sich ebenfalls mit Chrom(VI)-oxid zu einem hydroxylfreien Fünfringketon (VIII;  $\nu = 1730 \text{ cm}^{-1}$ , in Chloroform) oxydieren. Diese Verbindung durfte daher als das nachträglich hydrolysierte Produkt der intermolekularen Substitutionsreaktion des Alkohols I mit dem als Lösungsmittel verwendeten Cyclohexan angesehen werden. Eine Bestätigung der Cyclohexyläther-Struktur IV konnte mit Hilfe von zwei physikalischen Methoden erbracht werden. So tritt im NMR.-Spektrum (Fig. 1, Seite 763) von IV u. a. bei ca. 3,45 ppm das breite Signal der drei Protonen an C-1', C-3 und C-17 auf. Zudem zeigt das Massenspektrum nebst dem Signal des intakten Molekel-Ions ( $m/e$  374) und des durch Abspaltung des Hydroxyls an C-17 entstandenen Anhydroproduktes ( $m/e$  356) Signale, die auf die Abspaltung von Cyclohexen ( $m/e$  292) und Cyclohexanol ( $m/e$  274) aus einer Verbindung der Struktur IV hinweisen<sup>12)</sup>.

**2. Blei(IV)-acetat-Oxydation von 3 $\alpha$ -Hydroxy-11-oxo-5 $\beta$ -cholansäure-methylester (X) und 3 $\alpha$ -Hydroxy-11-oxo-20-äthylendioxy-5 $\beta$ -pregnan (XII).** – Nachdem es sich gezeigt hatte, dass der Steroidalkohol I bei der Behandlung mit Blei(IV)-acetat in sehr geringem Ausmass einen 3 $\alpha$ ,9-Äther-Ringschluss ergibt, stellte sich die Frage, ob diese Reaktion durch eine Aktivierung von C-9 durch benachbarte Sauerstoff-Funktionen oder durch Doppelbindungen gefördert werden könnte.

Um diese Frage zu beantworten wurde zunächst 3 $\alpha$ -Hydroxy-11-oxo-5 $\beta$ -cholansäure-methylester (X)<sup>13)</sup> während 12 Std. mit Blei(IV)-acetat in siedendem Benzol umgesetzt. Aus dem Reaktionsgemisch liess sich chromatographisch in 45-proz. Ausbeute eine kristalline Verbindung abtrennen, die auf Grund des direkten Vergleichs mit einer authentischen Probe als 3 $\alpha$ ,9-Oxido-11-oxo-5 $\beta$ -cholansäure-methylester (XI)<sup>14)</sup> identifiziert werden konnte. Nach dem gleichen Verfahren lieferte 3 $\alpha$ -Hydroxy-11-oxo-20-äthylendioxy-5 $\beta$ -pregnan (XII)<sup>15)</sup> in einer Ausbeute von 71% ein um 2 Wasserstoffatome ärmeres kristallines Produkt, dessen IR.-Spektrum wie dasjenige des Ausgangsmaterials eine Carbonylbande bei  $1710 \text{ cm}^{-1}$  zeigt, sich von diesem jedoch hauptsächlich durch das Fehlen einer Hydroxybande unterscheidet. Die in Analogie zum Übergang X  $\rightarrow$  XI erwartete Struktur XIV der neuen Verbindung konnte durch säurekatalysierte Entketalisierung dieses Produktes zu einem Präparat

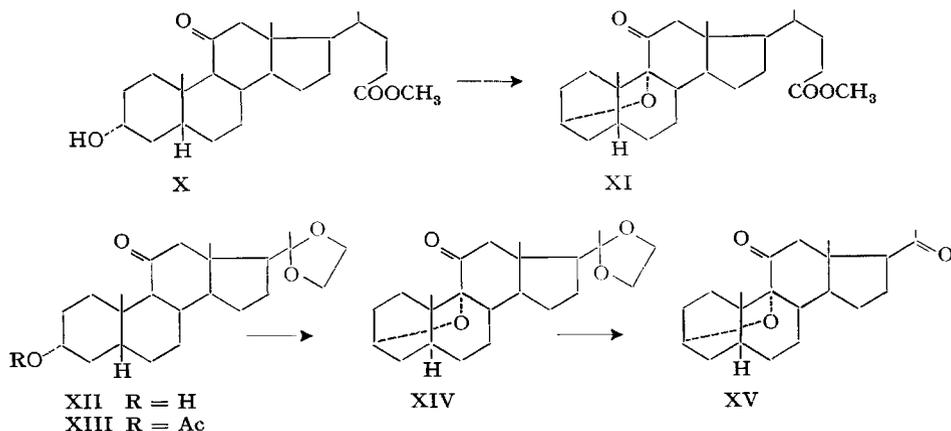
<sup>12)</sup> Die Aufnahme dieses Massenspektrums erfolgte auf einem AEI-Massenspektrometer, Mod. MS2/H, mit einem auf  $220^\circ$  geheizten Einlassteil. Für die Durchführung der Messung und Diskussion des Resultates danken wir Herrn Dr. J. SEIBL, Org.-chem. Laboratorium der ETH.

<sup>13)</sup> A. LARDON & T. REICHSTEIN, Helv. 26, 586 (1943).

<sup>14)</sup> R. B. TURNER, V. R. MATTOX, L. L. ENGEL, B. F. MCKENZIE & E. C. KENDALL, J. biol. Chemistry 166, 345 (1946).

<sup>15)</sup> G. ROSENKRANZ, J. PATAKI & C. DJERASSI, J. org. Chemistry 17, 290 (1952).

bewiesen werden, das hinsichtlich Schmelzpunkt und spezifischer Drehung mit den Werten des bekannten Diketo-äthers XV<sup>16)</sup> übereinstimmt<sup>17)</sup>.



**3. Blei(IV)-acetat-Oxydation von 3 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^{11}$ -5 $\beta$ -androsten (XX).** – Im weiteren versuchten wir, den bei XII durch die 11-Ketogruppe massgeblich geförderten Äther-Ringschluss an C-9 auch bei einer solchen Modellsubstanz zu erreichen, in der sich dieses Zentrum in Allylstellung zu einer Doppelbindung befindet. Für diesen Zweck wurde 3 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^{11}$ -5 $\beta$ -androsten (XX) aus dem Keton XVI<sup>18)</sup> in Anlehnung an bekannte Vorschriften hergestellt, die bei analogen Steroid-Verbindungen ausgearbeitet worden sind. So bromierte man XVI zum Bromketon XVII<sup>19)</sup> und reduzierte dieses mit Lithiumborhydrid zum Bromhydrin-Derivat XVIII. Durch Erhitzen mit Zinkstaub in Eisessig lieferte XVIII das ungesättigte Diacetat XIX. Nach der Hydrolyse von XIX mit methanolischer Kaliumcarbonat-Lösung bei 0° erhielt man ein Gemisch, das chromatographisch in unverändertes Ausgangsmaterial XIX, den gesuchten Acetoxy-alkohol XX und die Dihydroxy-Verbindung XXI getrennt werden konnte. Die Struktur des partiell verseiften Produktes ergibt sich unmittelbar aus dessen Überführung in das Oxydationsprodukt XXII, das im IR.-Spektrum eine für Sechsring-Ketone typische Absorptionsbande bei 1708 cm<sup>-1</sup> in Chloroform zeigt.

Die Behandlung des Acetoxy-alkohols XX (C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>) mit Blei(IV)-acetat in siedendem Benzol während 16 Stunden und Chromatographie des anfallenden Roh-

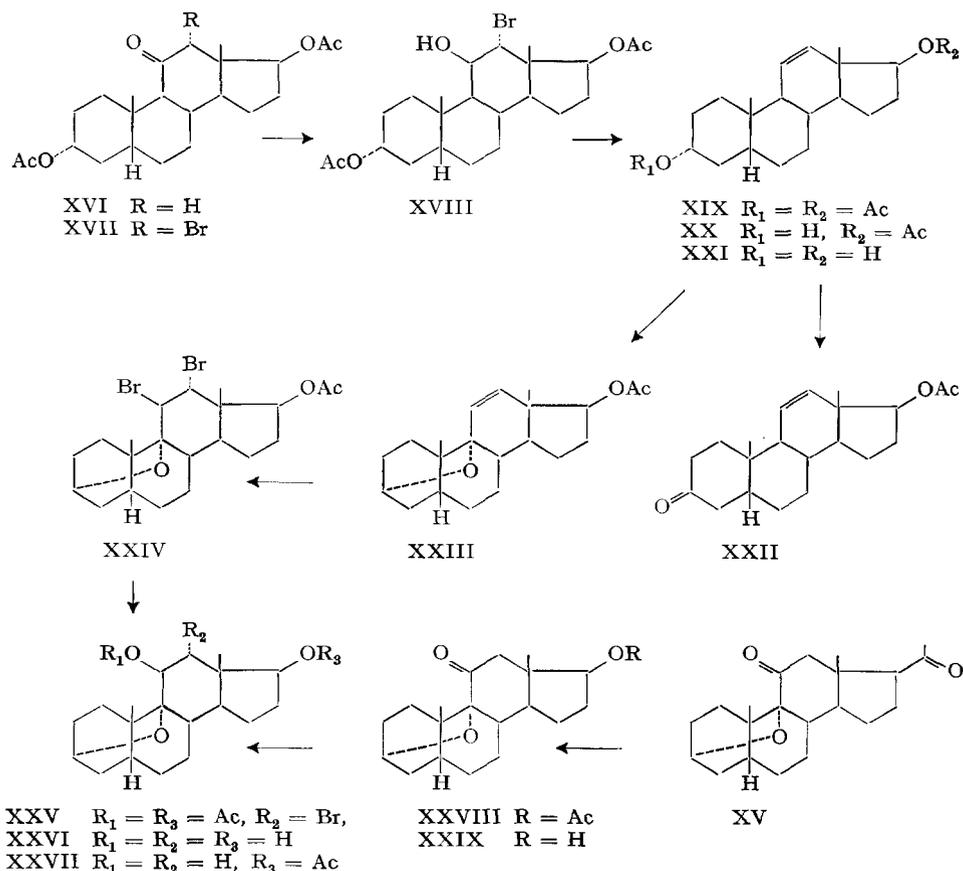
<sup>16)</sup> V. R. MATTOX, R. B. TURNER, W. F. MCGUCKIN, E. J. H. CHU & E. C. KENDALL, J. Amer. chem. Soc. 74, 5818 (1952).

<sup>17)</sup> Nach Abschluss unserer Untersuchungen an 3 $\alpha$ -Hydroxy-11-oxo-5 $\beta$ -Steroiden beschrieben A. BOWERS & E. DENOT, J. Amer. chem. Soc. 82, 4956 (1960), Umsetzungen von (20R)-3 $\alpha$ , 20-Dihydroxy-11-oxo-5 $\beta$ -pregnan und von (20R)-3 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 20-Trihydroxy-5 $\beta$ -pregnan mit Blei(IV)-acetat, die zur Isolierung von (20R)-3 $\alpha$ , 9-Oxido-11-oxo-20-hydroxy-5 $\beta$ -pregnan in 5- bzw. 2,7-proz. Ausbeute führten. Es ist anzunehmen, dass im letzteren Fall der 3 $\alpha$ , 9-Äther-Bildung die Oxydation der 11 $\beta$ -Hydroxy- zur 11-Keto-Gruppe vorausgeht. Herrn Dr. A. BOWERS danken wir für die Mitteilung dieser Ergebnisse vor ihrer Veröffentlichung.

<sup>18)</sup> L. H. SARETT, J. Amer. chem. Soc. 69, 2899 (1947).

<sup>19)</sup> Zum stereochemischen Verlauf dieser Reaktion vgl. V. R. MATTOX, R. B. TURNER, B. F. MCKENZIE, L. L. ENGEL & E. C. KENDALL, J. biol. Chemistry 173, 283 (1948); E. J. COREY, Experientia 9, 329 (1953), J. Amer. chem. Soc. 76, 175 (1954).

produktes lieferte in 65-proz. Ausbeute eine kristalline Verbindung  $C_{21}H_{30}O_3$ . Im IR.-Spektrum dieses Produktes fehlt wiederum die im Ausgangsalkohol XX vorhandene

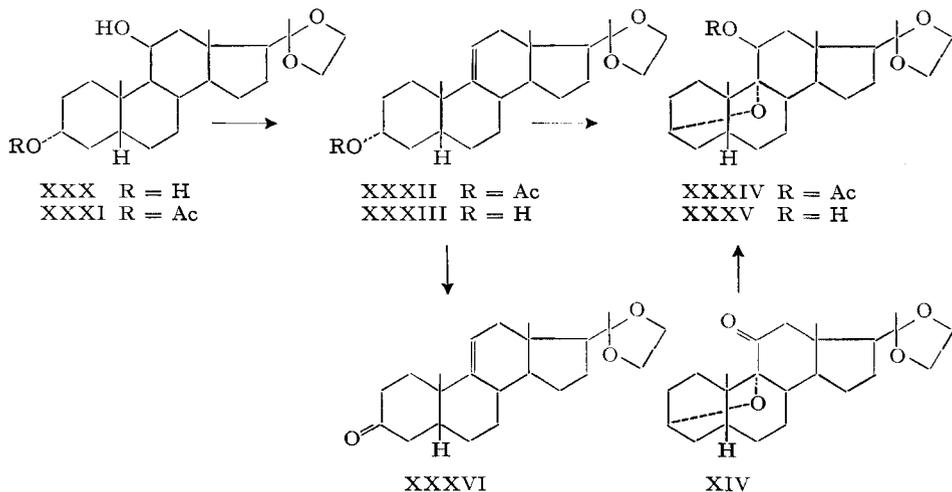


Hydroxybande bei  $3620\text{ cm}^{-1}$ . Die mit diesen Daten vereinbare Struktur XXIII wird durch den Vergleich der NMR.-Spektrn des neuen Oxydationsproduktes und des Ausgangsmaterials XX gestützt (vgl. Fig. 3, Seite 766 und Fig. 4, Seite 767). Es fällt dabei auf, dass der Übergang  $XX \rightarrow XXIII$  gekennzeichnet ist durch die Veränderung der Signal-Gruppe der beiden Vinylprotonen an C-11 und C-12. Diese weisen in XX chemische Verschiebungen von 5,43 und 5,87 ppm auf und geben Anlass zu je vier Linien, hervorgerufen durch Kernspin-Kopplung unter sich ( $J = 10\text{ Hz}$ ) und mit dem allylischen Proton an C-9 ( $J = 1,5\text{ und }3\text{ Hz}$ ). Im Produkt XXIII der Blei (IV)-acetat-Oxydation hingegen fällt die entsprechende Signalgruppe zu den zwei Doubletts eines AB-Spektrums ( $\delta = 5,65\text{ und }6,01\text{ ppm}$ ;  $J = 10\text{ Hz}$ ) zusammen. Dies ist dann gut verständlich, wenn in XXIII das allylische Proton an C-9 von XX durch Sauerstoff substituiert worden ist.

Der experimentelle Beweis für die Struktur der Verbindung XXIII konnte durch die folgenden Umsetzungen erreicht werden. Der Diketo-äther XV wurde mit Benzopersäure in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure zum Keto-acetat XXVIII

oxydiert, welches nach alkalischer Hydrolyse in Form des Keto-alkohols XXIX chromatographisch von unverändertem Ausgangsmaterial XV abgetrennt werden konnte. Acetylierung von XXIX zum Keto-acetat XXVIII und Behandlung desselben mit Natriumborhydrid ergab die Dihydroxy-Verbindung XXVI, welche zum Hydroxy-acetat XXVII partiell acetyliert wurde. Das gleiche Produkt XXVII konnte auch aus dem ungesättigten Äther XXIII erhalten werden. Addition von Brom an die Doppelbindung lieferte in guter Ausbeute den  $11\beta,12\alpha$ -Dibromo-äther XXIV, der durch Acetolyse in das  $11\beta$ -Acetoxy- $12\alpha$ -bromo-Derivat XXV umgewandelt wurde<sup>20</sup>). Reduktion von XXV mit Lithiumaluminiumhydrid und Acetylierung der resultierenden Dihydroxy-Verbindung XXVI führte schliesslich zum Hydroxy-acetat XXVII. Die in den Formeln XXIV und XXV wiedergegebene räumliche Lage der Substituenten an C-11 und C-12 entspricht derjenigen, welche von KENDALL & Mitarbeitern<sup>14</sup>) für das Hauptprodukt der Bromierung von  $3\alpha,9$ -Oxido- $\Delta^{11}$ - $5\beta$ -cholansäuremethylester und für dessen  $11$ -Acetoxy- $12$ -bromo-Derivat bewiesen worden ist.

**4. Blei(IV)-acetat-Oxydation von  $3\alpha$ -Hydroxy- $20$ -äthylendioxy- $\Delta^9$ - $5\beta$ -pregnen (XXXIII).** – Schliesslich untersuchten wir auch am Beispiel des Alkohols XXXIII die Einwirkung von Blei(IV)-acetat auf  $\Delta^9$ -ungesättigte  $3\alpha$ -Hydroxy- $5\beta$ -Steroide. Die Darstellung von XXXIII erfolgte durch partielle Acetylierung der Dihydroxy-Verbindung XXX<sup>21</sup>) zum Hydroxy-acetat XXXI und darauffolgende Wasserabspaltung mit Phosphoroxychlorid in Pyridin zum ungesättigten Acetat XXXII, welches alkalisch hydrolysiert wurde. Die Behandlung des Alkohols XXXIII ( $C_{23}H_{36}O_3$ ) mit Blei(IV)-acetat wurde ebenfalls in siedendem Benzol ausgeführt und ergab ein Gemisch, welches chromatographisch in vier kristalline Komponenten getrennt werden konnte. Nebst unverändertem Ausgangsmaterial (XXXIII; ca. 36%) und dessen O-Acetyl-Derivat (XXXII; ca. 9%) konnten zwei bisher unbekannte Produkte isoliert werden. Das erste (ca. 6%) ist mit dem ungesättigten Keton XXXVI



<sup>20</sup>) Bezüglich der Reaktionen XXIII  $\rightarrow$  XXIV  $\rightarrow$  XXV vgl. die Diskussion analoger Umsetzungen von V. R. MATTOX, R. B. TURNER, L. L. ENGEL, B. F. MCKENZIE, W. F. MCGUCKIN & E. C. KENDALL, *J. biol. Chemistry* **164**, 569 (1946), R. B. TURNER & *al.*, *loc. cit.*<sup>14</sup>).

<sup>21</sup>) E. P. OLIVETO, T. CLAYTON & E. B. HERSHBERG, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 486 (1953).

identisch, das auch bei der Oxydation von XXXIII mit  $\text{CrO}_3$  entstand. Für die zweite dieser Verbindungen ( $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_5$ ), die als Hauptprodukt in etwa 18-proz. Ausbeute anfiel und beim Versuch einer energischen Hydrolyse in 5-proz. methanolischer Kaliumhydroxid-Lösung beständig war, folgt die Struktur XXXIV aus deren Überführung mit Lithiumaluminiumhydrid in den Alkohol XXXV, der auch aus dem Keto-äther XIV quantitativ durch Reduktion mit Natriumborhydrid erhalten wurde. In Analogie zur Umwandlung XXVIII  $\rightarrow$  XXVI spricht die letztere, ebenfalls einheitlich verlaufende Reaktion für die axiale Stellung der Sauerstoff-Funktion an C-11 von XXXIV und XXXV.

**5. Diskussion der Resultate.** – Die Überführung von  $3\alpha$ -Hydroxy- $17\beta$ -acetoxy- $5\beta$ -androstan (I) in die  $3\alpha,9$ -Oxido-Verbindung VI bei der Behandlung mit Blei(IV)-acetat stellt das erste Beispiel der Bildung eines sechsgliedrigen Äthers durch den Angriff an nicht aktivierten Kohlenstoffatomen dar. Im Gegensatz zu den früher beschriebenen Versuchen<sup>4-6</sup>), bei denen in analoger Weise fünfgliedrige Äther sowohl in Benzol- wie in Cyclohexan-Lösung, und ohne Zugabe von speziellen Katalysatoren, in durchaus befriedigenden Ausbeuten anfielen, liess sich in diesem Fall die Bildung des sechsgliedrigen Äthers VI lediglich beim Arbeiten in Cyclohexan nachweisen. Dabei betrug die Menge dieses Produktes auch in den besten Versuchen (mit Benzoylperoxid als Katalysator) lediglich ca. 4% des Reaktionsgemisches.

Für die Abklärung dieser bemerkenswerten Reaktionsträgheit müssen mehrere Faktoren gegeneinander abgewogen werden. So könnte man dafür zunächst die thermodynamisch ungünstige Wannenkongfiguration des Ringes A verantwortlich machen, die als Bedingung für das Eintreten der Cyclisation vorauszusetzen ist. Dagegen spricht aber die Tatsache, dass bei den Verbindungen X, XII, XX und XXXIII der Ringschluss zu den analogen sechsgliedrigen Äthern XI, XIV, XXIII und XXXIV unter den gleichen Bedingungen in wesentlich höheren Ausbeuten erreicht wird, obwohl die Reaktion hier ebenfalls, was auch der genaue Mechanismus sei, nur über eine ähnliche Wannenkongfiguration des Ringes A ablaufen kann.

Die Überführung I  $\rightarrow$  VI unterscheidet sich weiter von den bisher untersuchten Fällen der Oxydation einwertiger Alkohole mit Blei(IV)-acetat dadurch, dass bei I die nicht aktivierte Angriffsstelle eine Methingruppe darstellt. Neuere Versuche mit aliphatischen Alkoholen zeigen indessen, dass bei der Bildung von Tetrahydrofuran-Derivaten als nicht aktivierte Angriffsstellen Methyl-, Methylene- und Methin-Gruppen in dieser Reihenfolge zunehmend bevorzugt werden<sup>22</sup>). Auch dieser Faktor kann daher kaum zur Deutung der beobachteten Reaktionsträgheit herangezogen werden, sollte er sich doch eher fördernd als hemmend auswirken. Die verminderte Tendenz der Verbindung I zum intramolekularen Ringschluss scheint somit lediglich eine Konsequenz der geometrisch ungünstigen Beschaffenheit jenes Übergangszustandes zu sein, der für die Bildung von sechsgliedrigen Äthern allgemein massgebend ist. In dieser Sicht erinnert die Reaktion einwertiger Alkohole mit Blei(IV)-acetat an die Verhältnisse, welche von COREY & HERTLER bei der radikalischen Zersetzung von sekundären N-Chlormethylaminen zu N-Methylpyrrolidinen (HOFMANN-LÖFFLER-FREYTAG-Reaktion) festgestellt worden sind<sup>23</sup>).

<sup>22</sup>) Unveröffentlichte Versuche in unseren Laboratorien.

<sup>23</sup>) E. J. COREY & W. R. HERTLER, J. Amer. chem. Soc. 82, 1657 (1960).

Für die Umsetzung der Verbindung I ist kennzeichnend, dass dabei neben dem 3 $\alpha$ ,9-Äther VI, dem Produkt eines intramolekularen Angriffs, in vergleichbarer, sogar höherer Ausbeute auch der 3 $\alpha$ -Cyclohexyl-äther (O-Acetyl-Derivat von IV) anfällt, welcher durch eine intermolekulare Substitution entstanden ist. Dieses Ergebnis zeigt eindeutig, dass im vorliegenden Fall die räumliche Fixierung der Reaktionszentren keine besonderen energetischen Vorteile für die Bildung eines intramolekularen Äthers bietet.

Der Tatsache, dass das 3 $\alpha$ ,9-Oxido-Derivat VI überhaupt entsteht, kommt eine besondere Bedeutung zu, indem sie erlaubt, die Zahl der für die Reaktion in Betracht kommenden Mechanismen einzuschränken. Im Ausgangsalkohol I liegen nämlich die zu lösende C-H-Bindung und das an C-9 angreifende Zentrum auf der gleichen Seite der Molekelebene. Die Isolierung des Äthers VI beweist daher, dass eine Konfigurationsumkehrung am angegriffenen Kohlenstoffatom keinesfalls eine Bedingung für das Eintreten des Äther-Ringschlusses ist. Sie ist ferner mit den früher geäußerten Vorstellungen im Einklang<sup>24)</sup>, dass der Reaktionsablauf eine Zwischenstufe mit einem elektronenarmen Sauerstoffatom (Radikal oder, weniger wahrscheinlich, Kation) einschliesst, die entweder eine Einschlebung der Sauerstoff-Funktion in die zu lösende C-H-Bindung (insertion) oder eine direkte Abstraktion des Wasserstoffatoms unter Ausbildung eines C-Radikals zur Folge hat. Die Konfigurationserhaltung beim Übergang I  $\rightarrow$  VI lässt sich jedoch weder zugunsten des Insertions-Mechanismus<sup>25)</sup> noch im Sinne einer konfigurativen Stabilität des postulierten intermediären C-Radikals auswerten, da sie hier lediglich durch die starre Geometrie des Substrates bedingt sein dürfte.

Die hohe Ausbeute, die bei der intramolekularen, ebenfalls unter Substitution verlaufenden Ringschluss-Reaktion des  $\Delta^{11}$ -ungesättigten Alkohols XX zum 3 $\alpha$ ,9-Oxido-Derivat XXIII erzielt wurde, weist auf eine wesentliche Herabsetzung der in diesem Übergang zu überwindenden Energiebarriere hin. Eine Erklärung dafür findet man, wenn man annimmt, dass in diesem Fall die Entfernung des Wasserstoffatoms an C-9 durch Resonanz des entstehenden C-Radikals mit der  $\Delta^{11}$ -Doppelbindung gefördert wird. Die Umsetzung von XX entspricht in ihrem Verlauf der bekannten Oxydation von Olefinen durch Blei(IV)-acetat zu allylischen Acetoxy-Derivaten<sup>26)</sup>. Die Beobachtung, dass unter den gleichen Reaktionsbedingungen das 3 $\alpha$ -Acetat XIX unverändert blieb, stellt eine kräftige Stütze dafür dar, dass beim Ringschluss des freien Alkohols die Reaktion von einer intermediär gebildeten, dem Blei(IV)-acetat

<sup>24)</sup> Vgl. G. CAINELLI & *al.*<sup>5)</sup> und CH. MEYSTRE, K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Experientia* **17**, 475 (1961).

<sup>25)</sup> Eine derartige Sauerstoff-Substitution unter Erhaltung der Konfiguration besitzt Parallelen in diversen Hydroxylierungen von Alkanen. Vgl. z. B. biologische Hydroxylierungen in der Steroid- und Dekalin-Reihe bei M. HAYANO, M. GUT, R. I. DORFMAN, O. K. SEBEK & D. H. PETERSON, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 2336 (1958); S. BERGSTROM, S. LINDSTREDT, B. SAMUELSON, E. J. COREY & G. A. GREGORIOU, *ibid.* 2337; E. J. COREY, G. A. GREGORIOU & D. H. PETERSON; *ibid.* 2338; V. PRELOG & H. E. SMITH, *Helv.* **42**, 2624 (1959); ferner die Einführung von Hydroxylgruppen an tertiären Kohlenstoffatomen mit Ozon bei J. R. DURLAND & H. ADKINS, *J. Amer. chem. Soc.* **61**, 429 (1939), und mit Chrom(VI)-oxid bei K. B. WIBERG & G. FOSTER, *ibid.* **83**, 423 (1961).

<sup>26)</sup> R. CRIGEE, *Liebigs Ann. Chem.* **481**, 263 (1930); vgl. ferner die zusammenfassende Arbeit von R. CRIGEE in *Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie I*, 21 (1943).

chemisch ebenbürtigen  $3\alpha$ -Blei(IV)-alkoxyat-Gruppe<sup>27)</sup> ausgelöst und der Angriff an C-9 wiederum durch die räumliche Fixierung der beteiligten Zentren herbeigeführt wird.

Auf die gleiche Weise liesse sich prinzipiell auch der ebenfalls in guter Ausbeute verlaufende Ringschluss der 11-Oxo-alkohole X und XII erklären. Unter Berücksichtigung des Reaktionsmechanismus, der für die ähnliche intermolekulare Umsetzung von Carbonyl-Verbindungen mit Blei(IV)-acetat zu  $\alpha$ -Acetoxy-carbonyl-Derivaten vorgeschlagen worden ist<sup>28)</sup>, scheint es indessen wahrscheinlicher, dass hier der Ringschluss nicht durch eine Substitution, sondern eher durch eine Addition des elektronenarmen Sauerstoffatoms an die  $\Delta^9$ -Doppelbindung der Enolform der Ketone X und XII stattfindet. Die Annahme einer intermediären Oxydation dieser Enolformen zu resonanzstabilisierten Radikalen, wie sie für den Fall der intermolekularen Umsetzungen postuliert worden ist, scheint jedoch mindestens bei den Übergängen  $X \rightarrow XI$  und  $XII \rightarrow XIV$  überflüssig zu sein, da das  $3\alpha$ -Acetat XIII<sup>29)</sup> bei der Behandlung mit Blei(IV)-acetat unverändert blieb, obwohl es nach dem letzteren Schema ein ähnliches Radikal zu bilden vermöchte.

Der Äther-Ringschluss der 11-Oxo-alkohole X und XII wäre somit der unter Addition verlaufenden Bildung des Acetoxy-äthers XXXIV aus dem  $\Delta^9$ -ungesättigten Alkohol XXXIII gleichzusetzen. Die Reaktion XXXIII  $\rightarrow$  XXXIV stellt das intramolekulare Gegenstück zur bekannten Bildung von 1,2-Diacetoxy-Derivaten aus Olefinen mit Blei(IV)-acetat dar. Wie bei den Verbindungen X, XII und XX wird auch beim ungesättigten Alkohol XXXIII die Reaktion durch die  $3\alpha$ -Sauerstoff-Funktion ausgelöst, da das entsprechende  $3\alpha$ -Acetat XXXII unter den gleichen Oxydationsbedingungen nicht verändert wurde. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass ausschliesslich das  $11\beta$ -Acetoxy-Derivat XXXIV nachgewiesen werden konnte, während bei den bisher untersuchten Fällen der Bildung von 1,2-Diacetoxy-Derivaten aus Olefinen im allgemeinen Gemische von Stereoisomeren erhalten wurden. Die selektive Bildung des  $11\beta$ -Acetoxy-äthers XXXIV ist kaum auf eine sterische Hinderung der Stellung 11 zurückzuführen, da auch bei  $3\alpha,9$ -Oxido-Verbindungen ein Angriff an C-11 wie bei normalen Steroiden bevorzugt von der  $\alpha$ -Seite her erfolgt (vgl. z. B. die Natrium-borhydrid-Reduktion des Keto-äthers XIV). Es ist daher zu erwarten, dass sich die Reaktion nach dem Modell einer diaxialen *trans*-Anlagerung abwickelt, welche nur zur Ausbildung des  $11\beta$ -Acetoxy-Derivates XXXIV führen kann<sup>30)</sup>. Die zur Deutung dieser Stereospezifität prinzipiell in Frage kommende Bildung einer überbrückten Zwischenstufe wäre hier mit einer derart starken Spannung des Ringsystems verbunden, dass wir der alternativen Erklärung einer synchronen Anlagerung der zwei Addenden an die  $\Delta^9$ -Bindung den Vorzug geben möchten.

<sup>27)</sup> R. CRIGGEE, L. KRAFT & B. RANK, Liebigs Ann. Chem. 507, 159 (1933).

<sup>28)</sup> K. ICHIKAWA & Y. YAMAGUCHI, J. chem. Soc. Japan 73, 415 (1952); G. W. K. CAVILL & D. H. SOLOMON, J. chem. Soc. 1955, 4426; vgl. auch H. B. HENBEST, D. N. JONES & G. P. SLATER, *ibid.*, 1961, 4472.

<sup>29)</sup> K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, P. WIELAND, G. ANNER, A. WETTSTEIN, G. CALNELLI, D. ARIGONI & O. JEGGER, Experientia 16, 21 (1960).

<sup>30)</sup> Für einen ähnlichen Verlauf bei der radikalkatalysierten Addition von Bromwasserstoff und Methylmercaptan an Olefine vgl. P. S. SKELL & R. G. ALLEN, J. Amer. chem. Soc. 82, 1511 (1960), und die dort zitierte Literatur.

Der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. Für einen Teil der Untersuchungen standen uns ausserdem Mittel des SCHWEIZ. NATIONALFONDS (Projekt Nr. 2266) zur Verfügung.

HEINRICH DR. S. A. SZPILFOGEL, N. V. ORGANON, Oss, danken wir für die Überlassung grösserer Mengen verschiedener Ausgangsmaterialien.

### Experimenteller Teil

Die NMR.-Spektren wurden auf einem VARIAN-Spektrographen, Mod. A-60, bei 60 Megahertz und einer Feldänderungsgeschwindigkeit von 1 Hz/s gemessen. Die Lage der Signale ist in  $\delta$ -Werten (ppm) angegeben. Als Bezugssignal diente Tetramethylsilan ( $\delta = 0$ ). Zur Charakterisierung der Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: *s* (Singlett), *d* (Doublett), *b* (breites, nicht strukturiertes Signal); die in Klammern angeführten Zahlen betreffen die durch elektronische Integration ermittelte, auf- bzw. abgerundete Protonenzahl.

Die Smp. sind nicht korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum zugeschmolzenen Kapillare im Ölbad bestimmt. Die spezifischen Drehungen wurden in Chloroform-Lösung in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen. Die Analysenpräparate wurden entweder im Hochvakuum sublimiert oder je nach Smp. bei Zimmertemperatur oder in der Wärme ca. 48 Std. im Hochvakuum getrocknet. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Aufnahme des Reaktionsgemisches in Äther, Waschen der organischen Phase mit Wasser bis zum Neutralpunkt und Eindampfen der über wasserfreiem Natriumsulfat getrockneten Ätherlösung im Rotationsverdampfer. Zur Chromatographie wurde neutrales Aluminiumoxid der Aktivität II (3% Wasserzusatz) verwendet. Bei der Dünnschichtchromatographie diente «Kieselgel G, MERCK» als Träger; der Nachweis der Substanzflecken erfolgte durch Besprühen der getrockneten Kieselgel-Schicht mit 50-proz. Schwefelsäure.

#### A. Versuche mit 3 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\beta$ -acetoxy-5 $\beta$ -androstan (I)

*Behandlung von 3 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\beta$ -acetoxy-5 $\beta$ -androstan (I)<sup>8</sup> mit Blei(IV)-acetat. – a) In Benzol<sup>7</sup>.* 1,80 g Substanz wurden in 100 ml abs. Benzol mit 3 g Blei(IV)-acetat, das kurz im Hochvakuum getrocknet worden war, 14 Std. unter Rückfluss gekocht. Die erkaltete Reaktionslösung wurde auf Wasser gegossen und mit Äther ausgeschüttelt. Es resultierten 1,94 g eines kristallinen Gemisches, das durch Chromatographie an Aluminiumoxid in folgende Fraktionen zerlegt werden konnte: Mit Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch erhielt man 227 mg Kristalle, die nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Hexan bei 122–123° schmolzen und nach Mischprobe und IR.-Spektrum mit 3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-5 $\beta$ -androstan (II)<sup>9</sup> identisch sind.

Benzol eluierte 162 mg eines Produktes, das nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan einen Smp. von 140–141° aufwies. Nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum handelt es sich um 3-Oxo-17 $\beta$ -acetoxy-5 $\beta$ -androstan (V)<sup>10</sup>.

Die späteren Benzol- und Benzol-Äther-(8:1)-Fraktionen enthielten 1,4 g unverändertes Ausgangsmaterial (I).

b) *In Cyclohexan.* 1,5 g wasserfreies Calciumcarbonat und 15 g Blei(IV)-acetat, das im Hochvakuum kurz getrocknet worden war, wurden in 250 ml abs. Cyclohexan 20 Min. zum Sieden erhitzt und dann nach dem Abkühlen mit einer Lösung von 3 g Substanz in 250 ml abs. Cyclohexan versetzt. Das Gemisch wurde 20 Std. unter Rückfluss gekocht und nach dem Abkühlen filtriert. Das Filtrat wurde mit Wasser neutral gewaschen und lieferte nach dem Trocknen und Eindampfen 3,5 g eines Rohproduktes, welches man an Aluminiumoxid in folgende Fraktionen trennte: Mit Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch erhielt man 400 mg Öl, das in 20 ml 5-proz. methanolischer Kaliumhydroxid-Lösung in der Siedehitze hydrolysiert wurde. Durch Ätherextraktion der Reaktionslösung resultierten 208 mg eines Rohproduktes, das an der 30-fachen Menge Aluminiumoxid chromatographiert wurde. Benzol-Äther-(1:1)-Gemisch eluierte dabei 92 mg Kristalle vom Smp. 118° nach zweimaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Hexan, die sich nach Mischprobe und IR.-Spektrum als 3 $\alpha$ -Cyclohexyloxy-17 $\beta$ -hydroxy-5 $\beta$ -androstan (IV) erwiesen. In spätern Fraktionen wurden mit demselben Lösungsmittelgemisch sowie mit Benzol-Äther-(5:1)-Gemisch 11 mg kristallines 3 $\alpha$ ,9-Oxido-17 $\beta$ -hydroxy-5 $\beta$ -androstan (VII) (Smp. 181° nach einmaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Petroläther) isoliert, identifiziert durch Mischprobe und IR.-Spektrum. Beide hier isolierten Präparate unterschieden sich auch nicht im Dünnschichtchromatogramm [Fließmittel: Aceton-Hexan-(3:2)] von den entsprechenden Verbindungen IV und VII, die unter c) erhalten wurden.

c) In Cyclohexan unter Zusatz von Benzoylperoxid<sup>7)</sup>. 3 g Substanz wurden zusammen mit 15 g Blei(IV)-acetat, das kurz im Hochvakuum getrocknet worden war, 1,5 g wasserfreiem Calciumcarbonat und 150 mg Benzoylperoxid in 650 ml abs. Cyclohexan 20 Std. auf Siedetemperatur erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat in 2 l Äther aufgenommen. Die mit Wasser gewaschene organische Phase enthielt 3,5 g eines Rohproduktes, das an der 30-fachen Menge Aluminiumoxid chromatographiert wurde. Die Elution der Produkte erfolgte mit Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch (Fraktion 1, 1,0 g), Benzol (Fraktion 2, 500 mg) und Äther-Methanol-(10:1)-Gemisch (Fraktion 3, 1,70 g).

Die ölige Fraktion 1 (1,0 g) wurde durch Kochen in 80 ml 10-proz. methanolischer Kaliumhydroxid-Lösung hydrolysiert. Chromatographie des resultierenden Rohproduktes (800 mg) an Aluminiumoxid lieferte die folgenden kristallinen Eluate: Mit Benzol erhielt man 280 mg eines Präparates, das nach dreimaliger Kristallisation aus Methylchlorid-Hexan konstant bei 118° schmolz.  $[\alpha]_D = +24^\circ$  ( $c = 0,60$ ). IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 3600 \text{ cm}^{-1}$ . NMR.-Spektrum (56 mg in 0,4 ml  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = \text{ca. } 3,45/b$  (3) CH-1' + CH-3 + CH-17; 0,94/s (3)  $\text{CH}_3$ -19; 0,73/s (3)  $\text{CH}_3$ -18 (Fig. 1).

$\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_2$  Ber. C 80,15 H 11,30% Gef. C 79,99 H 11,22%

Es handelt sich um 3 $\alpha$ -Cyclohexyloxy-17 $\beta$ -hydroxy-5 $\beta$ -androstan (IV).

Mit Benzol-Äther-(9:1)-Gemisch konnten 120 mg eines Produktes isoliert werden, das nach zweimaliger Kristallisation aus Methylchlorid-Petroläther und nachfolgender Sublimation im Hochvakuum bei 160° konstant bei 183° schmolz.  $[\alpha]_D = +42^\circ$  ( $c = 0,90$ ). IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 3620, 1001$  und  $871 \text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2$  Ber. C 78,57 H 10,41% Gef. C 78,70 H 10,19%

Es liegt 3 $\alpha, 9$ -Oxido-17 $\beta$ -hydroxy-5 $\beta$ -androstan (VII) vor<sup>11)</sup>.

Mit Äther-Methanol-(10:1)-Gemisch wurden schliesslich 100 mg Kristalle erhalten, die nach Umlösen aus Methanol bei 221° schmolzen; keine Depression des Misch-Smp. mit 3 $\alpha, 17\beta$ -Dihydroxy-5 $\beta$ -androstan (III; Smp. 221°)<sup>81)</sup>.

Im IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ) der nur teilweise kristallinen Fraktion 2 (500 mg) treten Banden auf bei 3600 (schwach), 1721 und  $1255 \text{ cm}^{-1}$ . Es handelt sich vorwiegend um ein Gemisch von unverändertem Ausgangsmaterial (I) und 3 $\alpha, 17\beta$ -Diacetoxy-5 $\beta$ -androstan (II)<sup>9)</sup>.

Die kristalline Fraktion 3 (1,70 g) schmolz nach einmaliger Kristallisation aus Methylchlorid-Petroläther bei 168° und bestand nach Mischprobe und IR.-Spektrum aus unverändertem Ausgangsmaterial (I).

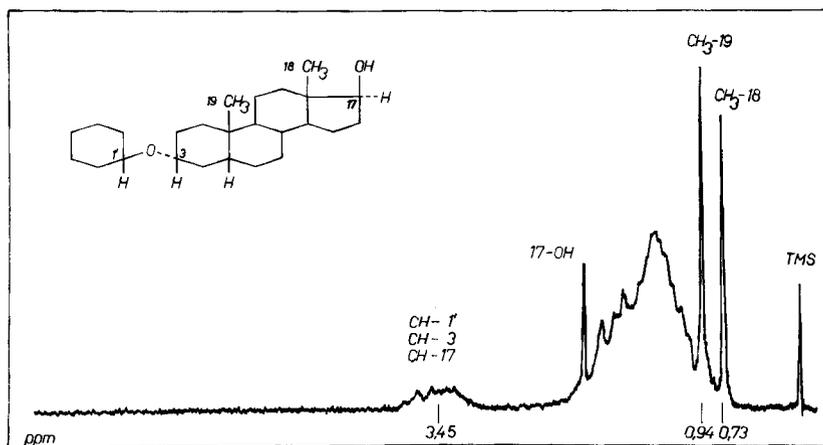


Fig. 1. NMR.-Spektrum von 3 $\alpha$ -Cyclohexyloxy-17 $\beta$ -hydroxy-5 $\beta$ -androstan (IV)

3 $\alpha$ -Cyclohexyloxy-17-oxo-5 $\beta$ -androstan (VIII). 70 mg der Verbindung IV in 1 ml Eisessig wurden mit einer Lösung von 18,5 mg Chrom(VI)-oxid in 1 ml 80-proz. Essigsäure versetzt und

<sup>81)</sup> A. BUTENANDT, Nature 130, 238 (1932).

2 Std. bei Zimmertemperatur belassen. Nachdem das überschüssige Oxydationsmittel durch Zugabe von wenig Methanol zerstört worden war, wurde die Reaktionslösung in Äther aufgenommen und nacheinander mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Das resultierende Rohprodukt wurde an Aluminiumoxid chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol-(2:1)-Gemisch konnten 54 mg Kristalle eluiert werden, die nach Umlösen aus Aceton-Wasser konstant bei 104° schmolzen.  $[\alpha]_D = +80^\circ$  ( $c = 1,06$ ). IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1730 \text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_2$  Ber. C 80,59 H 10,82% Gef. C 80,30 H 10,71%

*3 $\alpha$ ,9-Oxido-17 $\beta$ -acetoxy-5 $\beta$ -androstan (VI)'*. 40 mg Hydroxyäther VII wurden 20 Std. in 2 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch bei Zimmertemperatur belassen, dann die Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand in Benzollösung durch 1 g Aluminiumoxid filtriert. Es resultierten Kristalle, die zweimal aus Methanol-Wasser umgelöst wurden und einen konstanten Smp. von 121° aufwiesen. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 110° sublimiert.  $[\alpha]_D = +34^\circ$  ( $c = 0,95$ ). IR.-Spektrum ( $\text{CS}_2$ ):  $\nu = 1733, 1248, 1000$  und  $872 \text{ cm}^{-1}$ .

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

*3 $\alpha$ ,9-Oxido-17-oxo-5 $\beta$ -androstan (IX)*. Zur Lösung von 85 mg Hydroxyäther VII in 3 ml Eisessig wurde bei Zimmertemperatur eine Lösung von 25 mg Chrom(VI)-oxid in 0,25 ml 80-proz. Essigsäure getropft. Nach 1 Std. Reaktionsdauer nahm man die Lösung in Äther auf und schüttelte nacheinander mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser aus. Das resultierende Rohprodukt wurde in Benzollösung durch 1 g Aluminiumoxid filtriert und die anfallenden Kristalle (80 mg) zweimal aus Methanol umgelöst. Konstanter Smp. 84°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 115° sublimiert.  $[\alpha]_D = +124^\circ$  ( $c = 0,56$ ). IR.-Spektrum ( $\text{CS}_2$ ):  $\nu = 1738, 1004$  und  $872 \text{ cm}^{-1}$ . NMR.-Spektrum ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta = \text{ca. } 3,75/b$  (1) CH-3;  $0,93/s$  (3) CH<sub>3</sub>-19;  $0,77/s$  (3) CH<sub>3</sub>-18 (Fig. 2).

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2$  Ber. C 79,12 H 9,79% Gef. C 79,30 H 9,68%

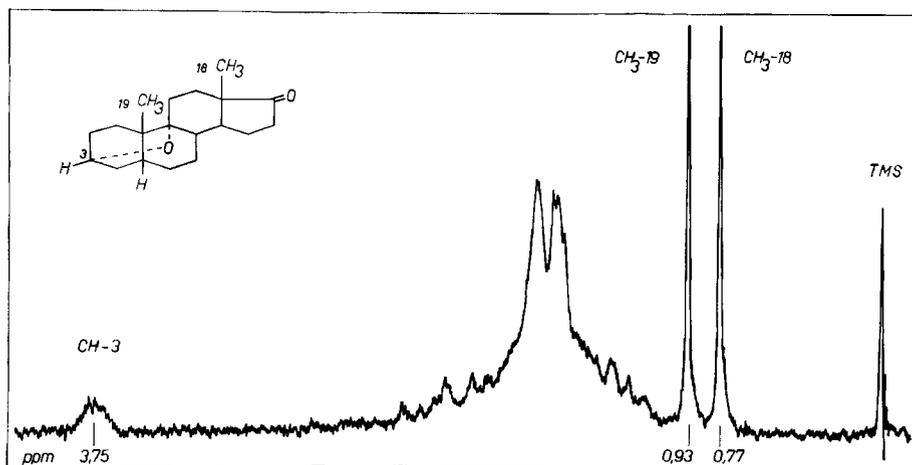


Fig. 2. NMR.-Spektrum von *3 $\alpha$ ,9-Oxido-17-oxo-5 $\beta$ -androstan (IX)*

## B. Versuche mit *3 $\alpha$ -Hydroxy-11-oxo-5 $\beta$ -Steroiden*

*Behandlung von 3 $\alpha$ -Hydroxy-11-oxo-5 $\beta$ -cholansäure-methylester (X)<sup>13</sup> mit Blei(IV)-acetat.* Eine Lösung von 2 g Substanz in 150 ml abs. Benzol wurde mit 4 g im Hochvakuum kurz getrocknetem Blei(IV)-acetat 12 Std. zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung wurde nach dem Abkühlen vom Niederschlag abfiltriert und das Filtrat in Äther aufgenommen. Das resultierende Rohprodukt wurde an Aluminiumoxid chromatographiert, wobei mit Petroläther-Benzol-(5:1)-Gemisch 900 mg Kristalle isoliert wurden, die nach Umlösen aus Methanol und Destillation im

Hochvakuum bei 110° bei 75–78° schmolzen.  $[\alpha]_D = +81^\circ$  ( $c = 0,49$ ). IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1727, 1705$  und  $1250 \text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4$  Ber. C 74,59 H 9,52% Gef. C 74,67 H 9,37%

Der Misch-Smp. des Präparates mit  $3\alpha,9$ -Oxido-11-oxo-5 $\beta$ -cholansäure-methylester (XI) zeigte keine Erniedrigung; ebenso waren die IR.-Spektren der beiden Proben deckungsgleich (Literaturwerte: Smp. 81–81,5°,  $[\alpha]_D = +88^\circ$ <sup>14</sup>).

Behandlung von  $3\alpha$ -Hydroxy-11-oxo-20-äthylendioxy-5 $\beta$ -pregnan (XII)<sup>15</sup> mit Blei(IV)-acetat<sup>7</sup>). 1,55 g Substanz wurden in 100 ml abs. Benzol gelöst, mit 3 g kurz im Hochvakuum getrocknetem Blei(IV)-acetat versetzt und das Gemisch 12 Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Das als gelbliches Öl anfallende Rohprodukt chromatographierte man an Aluminiumoxid, wobei mit Petroläther-Benzol-(5:1)-Gemisch 1,10 g kristallines  $3\alpha,9$ -Oxido-11-oxo-20-äthylendioxy-5 $\beta$ -pregnan (XIV) eluiert wurde, das nach dreimaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Methanol konstant bei 135–136° schmolz.  $[\alpha]_D = +92^\circ$  ( $c = 1,34$ ). IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1710 \text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_4$  Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,77 H 9,11%

Mit Benzol und Benzol-Äther-(5:1)-Gemisch wurden noch ölige Fraktionen (110 mg) eluiert, in deren IR.-Spektren ( $\text{CHCl}_3$ ) Banden bei 1720 und  $1250 \text{ cm}^{-1}$  (Acetat) und bei 1710–1700  $\text{cm}^{-1}$  (Sechsring-keton) auftreten.

Behandlung von  $3\alpha$ -Acetoxy-11-oxo-20-äthylendioxy-5 $\beta$ -pregnan (XIII)<sup>20</sup> mit Blei(IV)-acetat<sup>7</sup>). Eine Lösung von 500 mg Acetat XIII in 30 ml abs. Benzol wurde mit 1 g im Hochvakuum getrocknetem Blei(IV)-acetat 12 Std. zum Sieden erhitzt. Die kalte Reaktionslösung goss man auf Wasser und extrahierte mit Äther quantitativ ein Produkt, das nach einmaliger Kristallisation aus Methanol bei 111–113° schmolz und nach Mischprobe und IR.-Spektrum mit unverändertem Ausgangsmaterial XIII identisch war.

$3\alpha,9$ -Oxido-11,20-dioxo-5 $\beta$ -pregnan (XV)<sup>7</sup>). 650 mg der Verbindung XIV wurden in 50 ml 50-proz. Essigsäure 1½ Std. auf 70° erwärmt. Die abgekühlte Reaktionslösung extrahierte man mit Äther und wusch die Ätherphase mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser. Aus dem Rohprodukt resultierten nach dreimaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Petroläther 400 mg Kristalle vom konstanten Smp. 123–124°.  $[\alpha]_D = +167^\circ$  ( $c = 1,46$ ). IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1705 \text{ cm}^{-1}$ . Literaturwerte<sup>10</sup>): Smp. 126–127°;  $[\alpha]_D = +167^\circ$ .

### C. Versuche mit $3\alpha$ -Hydroxy-17 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^{11}$ -5 $\beta$ -androgen (XX)

$3\alpha,17\beta$ -Diacetoxy-11-oxo-12 $\alpha$ -bromo-5 $\beta$ -androstan (XVII)<sup>32</sup>). 500 mg  $3\alpha,17\beta$ -Diacetoxy-11-oxo-5 $\beta$ -androstan (XVI)<sup>18</sup> wurden in 20 ml Eisessig gelöst und bei Zimmertemperatur mit 0,5 ml einer 33-proz. essigsäuren Bromwasserstoff-Lösung und 4,07 ml einer 3,3m essigsäuren Bromlösung versetzt. Die Reaktionslösung wurde 17 Std. gerührt, dann auf 30 ml Eiswasser gegossen und vom Niederschlag abfiltriert. Der Rückstand wurde gut mit Wasser gewaschen und dreimal aus Aceton-Hexan umkristallisiert (355 mg). Konstanter Smp.: 186–187°.  $[\alpha]_D = -22^\circ$  ( $c = 1,0$ ). IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1728, 1716$  (Schulter) und  $1255 \text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Br}$  Ber. C 58,85 H 7,09 Br 17,02% Gef. C 58,56 H 7,22 Br 16,29%

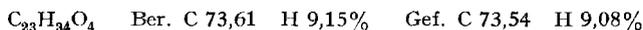
$3\alpha,17\beta$ -Diacetoxy-11 $\beta$ -hydroxy-12 $\alpha$ -bromo-5 $\beta$ -androstan (XVIII)<sup>32,33</sup>). 550 mg Bromketon XVII wurden in 45 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser Lösung wurden in trockener Stickstoffatmosphäre bei –5° unter Rühren 166 mg Lithiumborhydrid in 118 ml abs. Tetrahydrofuran während 2 Std. getropft. Darauf wurde 4 Std. bei 0° weitergerührt und anschliessend mit einem Gemisch von 1,2 ml Eisessig und 9,5 ml Wasser versetzt. Nach dem Abdampfen des Tetrahydrofurans im Vakuum nahm man den Rückstand in Äther auf und wusch die organische Phase fünfmal mit Wasser. Nach einmaliger Kristallisation des resultierenden Rohproduktes aus Aceton-Hexan erhielt man 608 mg Substanz vom Smp. 160°. Durch 5 weitere Kristallisationen erhielt man unter grossem Substanzverlust ein konstant bei 214–215° schmelzendes Präparat (82 mg).  $[\alpha]_D = +74^\circ$  ( $c = 1,0$ ). IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 3600, 1724$  und  $1255 \text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Br}$  Ber. C 58,59 H 7,48 Br 16,95% Gef. C 58,31 H 7,49 Br 16,79%

<sup>32</sup>) Teilweise bearbeitet von Herrn D. KÄGI, Diplomarbeit ETH, Zürich (1961).

<sup>33</sup>) Zur Methodik vgl. D. TAUB, R. D. HOFFSOMMER & N. L. WENDLER, J. Amer. chem. Soc. 79, 452 (1957).

*3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy- $\Delta^{11}$ -5 $\beta$ -androsen (XIX)*. 5 g Rohprodukt (Smp. 160°) aus der Herstellung des Bromhydrins XVIII wurden in 50 ml Eisessig gelöst und mit 50 g aktiviertem Zinkstaub unter Röhren 4 Std. auf Siedetemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde vom Zink abfiltriert und der Rückstand gut mit Benzol gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum stark eingengt, dann in Äther aufgenommen und die organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Es resultierten so 4,5 g Rohprodukt, das noch mit ketonhaltigen Anteilen verunreinigt war (IR.-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>): u. a.  $\nu = 1710 \text{ cm}^{-1}$ ) infolge unvollständiger Reduktion von XVII. Es wurde daher mit 6 g Natriumborhydrid in 180 ml Tetrahydrofuran und 20 ml 2,5-proz. wässriger Natronlauge gelöst und 20 Std. unter Röhren unter Rückfluss gekocht, darauf mit 40 ml Wasser versetzt und weitere 2 Std. zum Sieden erhitzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 4,4 g Rohprodukt, das in 40 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch 12 Std. stehengelassen wurde. Die Reaktionslösung dampfte man darauf im Vakuum zur Trockene ein und chromatographierte den Rückstand an Aluminiumoxid. Mit Petroläther-Benzol-(2:1)- und (1:1)-Gemischen wurden 3 g Kristalle eluiert, welche nach dreimaligem Umlösen aus Methanol-Wasser konstant bei 96° schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 130° destilliert.  $[\alpha]_D = +46^\circ$  ( $c = 0,55$ ). IR.-Spektrum (CS<sub>2</sub>):  $\nu = 3035, 1740$  und  $1245 \text{ cm}^{-1}$ . NMR.-Spektrum (15 mg in 0,3 ml CCl<sub>4</sub>):  $\delta = 5,84/2d/J = 3, 10 \text{ Hz}$  (1) +  $5,38/2d/J = 1,5, 10 \text{ Hz}$  (1) CH-11 und -12; ca.  $4,63/b$  (2) CH-3 + CH-17;  $1,99 + 1,93/2s$  (3+3) 3- und 17-OCOCH<sub>3</sub>;  $0,90 + 0,81/2s$  (3+3) CH<sub>3</sub>-18 und -19.



*3 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^{11}$ -5 $\beta$ -androsen (XX)*. 3 g Diacetat XIX wurden in 20 ml Methanol gelöst und auf 0° gekühlt. Dann wurden 200 ml einer gesättigten methanolischen Kaliumcarbonat-Lösung von 0° zugefügt und die Reaktionslösung 1 Std. bei dieser Temperatur belassen. Sie wurde darauf auf Eiswasser gegossen und mit Äther ausgeschüttelt. Man isolierte so 2,57 g eines rohen Gemisches, das man an Aluminiumoxid chromatographierte. Mit Benzol wurden 460 mg Kristalle isoliert, die nach Smp. (93–95°), Mischprobe und IR.-Spektrum als unverändertes Ausgangsmaterial XIX identifiziert wurden.

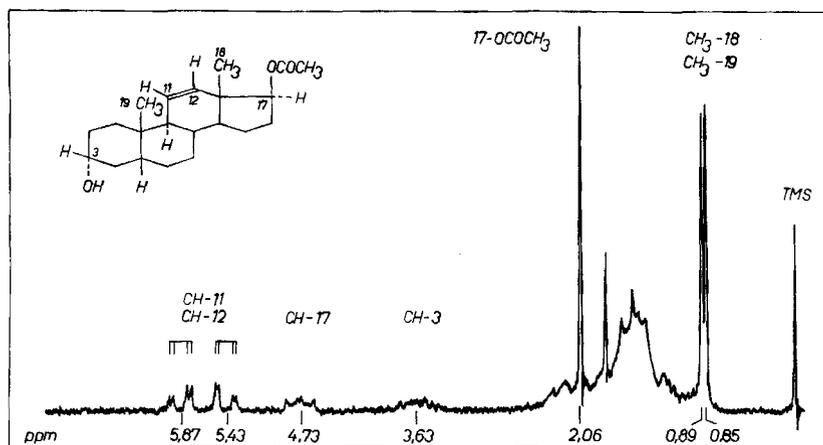
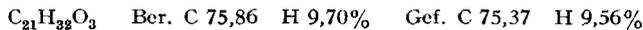


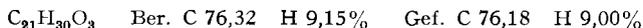
Fig. 3. NMR.-Spektrum von *3 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^{11}$ -5 $\beta$ -androsen (XX)*

Mit Benzol-Äther-(6:1)-Gemisch erhielt man 1,0 g *Monoacetat XX*, das nach Kristallisation aus Methylenechlorid-Hexan konstant bei 146–147° schmolz. Die Analysenprobe wurde im Hochvakuum bei 130° sublimiert.  $[\alpha]_D = +30^\circ$  ( $c = 0,63$ ). IR.-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 3620, 1727$  und  $1260 \text{ cm}^{-1}$ . NMR.-Spektrum (35 mg in 0,4 ml CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5,87/2d/J = 3, 10 \text{ Hz}$  (1) +  $5,43/2d/J = 1,5, 10 \text{ Hz}$  (1) CH-11 und -12; ca.  $4,73/b$  (1) CH-17; ca.  $3,63/b$  (1) CH-3;  $2,06/s$  (3) 17-OCOCH<sub>3</sub>;  $0,89 + 0,85/2s$  (3+3) CH<sub>3</sub>-18 und -19 (vgl. Fig. 3).



Äther-Methanol-(9:1)-Gemisch eluierte noch 900 mg der *Dihydroxy-Verbindung XXI*, welche wieder direkt durch Acetylierung in Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch bei Zimmertemperatur in das *Diacetat XIX* zurückgeführt wurde.

*3-Oxo-17 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^{11}$ -5 $\beta$ -androgen (XXII)*, 100 mg der Verbindung XX wurden in einer Aufschlammung von 200 mg Chrom(VI)-oxid in 1,5 ml Pyridin 48 Std. bei Zimmertemperatur gehalten. Nach Zugabe von einigen Tropfen Methanol zur Zerstörung des überschüssigen Oxydationsmittels wurde darauf das Reaktionsgemisch in Äther aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Das resultierende Rohprodukt wurde in Benzollösung durch Aluminiumoxid filtriert. Der durch Eindampfen des Filtrates erhaltene Rückstand (70 mg) schmolz nach zweimaliger Kristallisation aus Äther-Pentan bei 113°.  $[\alpha]_D = +25^\circ$  ( $c = 1,03$ ). IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1720$  (Schulter), 1708 und 1260  $\text{cm}^{-1}$ .



*Behandlung von 3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy- $\Delta^{11}$ -5 $\beta$ -androgen (XIX) mit Blei(IV)-acetat*. 2,50 g Blei(IV)-acetat wurden kurz im Hochvakuum getrocknet und darauf mit 500 mg wasserfreiem Calciumcarbonat in 60 ml abs. Benzol 1 Std. auf Siedetemperatur erhitzt. Man fügte darauf dem Gemisch 500 mg Substanz in 10 ml abs. Benzol zu und kochte 16 Std. unter Rückfluss. Das aus der Aufarbeitung resultierende Rohprodukt wurde an der 30-fachen Menge Aluminiumoxid chromatographiert. Petroläther-Benzol-(5:1)- und (1:1)-Gemische eluierten 474 mg Kristalle, die nach einmaligem Umlösen aus Methanol-Wasser bei 95–96° schmolzen und nach Mischprobe und IR.-Spektrum mit unverändertem *Ausgangsmaterial (XIX)* identisch waren. Mit Methanol gelang es, noch weitere 120 mg Öl zu isolieren. Im Dünnschichtchromatogramm [Fließmittel: Benzol-Methanol-(19:1)] von allen Rohfraktionen des Chromatogramms konnte kein ungesättigter Äther XXIII nachgewiesen werden.

*Behandlung von 3 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^{11}$ -5 $\beta$ -androgen (XX) mit Blei(IV)-acetat*. In 50 ml abs. Benzol wurden 500 mg über Phosphorpentoxid getrocknetes Calciumcarbonat und 3 g im Hochvakuum getrocknetes Blei(IV)-acetat gegeben und nach kurzem Aufkochen des Gemisches mit 1 g Substanz in 60 ml abs. Benzol versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Std. unter Rühren zum Sieden erhitzt, dann nach dem Abkühlen filtriert und das Filtrat in Äther aufgenommen. Man erhielt 1,2 g Rohprodukt, das an Aluminiumoxid chromatographiert wurde. Mit Petroläther-Benzol-(2:1)- und (1:1)-Gemischen und Benzol konnten 628 mg Kristalle isoliert werden, die nach zweimaligem Umlösen aus Methanol-Wasser konstant bei 101–102° schmolzen. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 90° sublimiert.  $[\alpha]_D = -79^\circ$  ( $c = 1,0$ ). IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1725$  und 1257  $\text{cm}^{-1}$ . NMR.-Spektrum (31 mg in 0,35 ml  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6,01 + 5,65/2d/J = 10$  Hz (1+1) CH-11 und -12; ca. 4,87/b (1) CH-17; ca. 3,90/b (1) CH-3; 2,03/s (3)  $17\text{-OCOCH}_3$ ; 0,86 + 0,81/2s (3+3)  $\text{CH}_3$ -18 und -19 (vgl. Fig. 4).

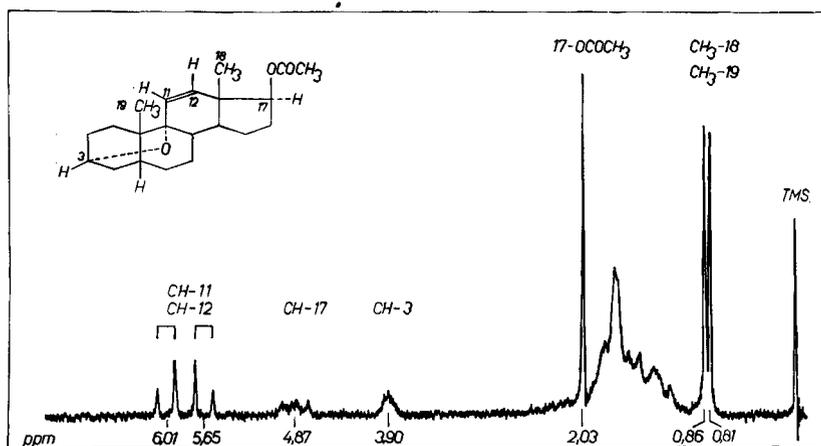
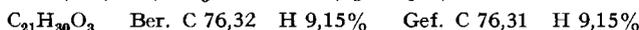


Fig. 4. NMR.-Spektrum von 3 $\alpha$ ,9-Oxido-17 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^{11}$ -5 $\beta$ -androgen (XXIII)

Es handelt sich um  $3\alpha,9$ -Oxido- $17\beta$ -acetoxy- $\Delta^{11-5\beta}$ -androgen (XXIII).

$3\alpha,9$ -Oxido- $11\beta,12\alpha$ -dibromo- $17\beta$ -acetoxy- $5\beta$ -androstan (XXIV). 260 mg der Verbindung XXIII wurden in 4 ml Chloroform gelöst und bei ca.  $-70^\circ$  mit 0,8 ml Bromlösung (2 Mol.) von ca.  $-70^\circ$  versetzt. Nach einer Reaktionsdauer von 2 Std. bei dieser Temperatur wurde die Lösung auf Wasser gegeben, mit je 500 mg Natriumthiosulfat und Kaliumcarbonat versetzt und dreimal mit je 150 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformauszüge enthielten 410 mg Substanz, die nach dreimaliger Kristallisation aus Methylchlorid-Methanol einen konstanten Smp. von  $212^\circ$  zeigte (290 mg).  $[\alpha]_D = -29^\circ$  ( $c = 0,87$ ). IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1725$  und  $1257 \text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Br}_2$  Ber. C 51,44 H 9,17 Br 32,60% Gef. C 51,17 H 9,10 Br 32,78%

$3\alpha,9$ -Oxido- $11\beta,17\beta$ -diacetoxy- $12\alpha$ -bromo- $5\beta$ -androstan (XXV). 150 mg Dibromid XXIV wurden in 10 ml Eisessig gelöst, mit 100 mg Natriumacetat versetzt und die Lösung 12 Std. am Rückfluss gekocht. Durch Ätherextraktion des erkalteten Reaktionsgemisches erhielt man 120 mg Rohprodukt, welches nach dreimaliger Kristallisation aus Äther-Pentan konstant bei  $176$ – $177^\circ$  schmolz (60 mg).  $[\alpha]_D = +19^\circ$  ( $c = 0,84$ ). IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1738, 1730$  und  $1250 \text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{Br}$  Ber. C 58,93 H 7,09 Br 17,03% Gef. C 58,56 H 7,11 Br 17,16%

$3\alpha,9$ -Oxido- $11$ -oxo- $17\beta$ -hydroxy- $5\beta$ -androstan (XXIX). 400 mg der Verbindung XV, 45 mg *p*-Toluolsulfonsäure und 440 mg Benzopersäure wurden in 6 ml Chloroform-Lösung 10 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Reaktionslösung wurde darauf mit Äther verdünnt und nacheinander mit wässriger Kaliumjodid-Lösung, Natriumthiosulfat-Lösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Eindampfen der organischen Phase erhielt man 400 mg Rohprodukt, das in 10 ml gesättigter methanolischer Kaliumcarbonat-Lösung gelöst und 48 Std. bei Zimmertemperatur belassen wurde. Durch Ätherextraktion wurden darauf 350 mg eines Produktes isoliert, welches man an Aluminiumoxid chromatographierte. Mit Benzol-Äther-(9:1)-Gemisch konnten 250 mg Kristalle gewonnen werden, welche nach Umlösen aus Aceton-Hexan konstant bei  $121^\circ$  schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum sublimiert.  $[\alpha]_D = +112^\circ$  ( $c = 0,85$ ). IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 3620$  und  $1705 \text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3$  Ber. C 74,97 H 9,27% Gef. C 74,77 H 9,27%

$3\alpha,9$ -Oxido- $11$ -oxo- $17\beta$ -acetoxy- $5\beta$ -androstan (XXVIII). 30 mg der Verbindung XXIX wurden in 4 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch über Nacht bei Zimmertemperatur acetyliert. Das Reaktionsgemisch wurde darauf im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Methylchlorid-Methanol umkristallisiert. Konstanter Smp.:  $134$ – $135^\circ$ .  $[\alpha]_D = +65^\circ$  ( $c = 0,85$ ). IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1728, 1704$  und  $1255 \text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4$  Ber. C 72,80 H 8,73% Gef. C 72,80 H 8,69%

$3\alpha,9$ -Oxido- $11\beta$ -hydroxy- $17\beta$ -acetoxy- $5\beta$ -androstan (XXVII). – a) Aus  $3\alpha,9$ -Oxido- $11$ -oxo- $17\beta$ -acetoxy- $5\beta$ -androstan (XXVIII). 150 mg Substanz und 400 mg Natriumborhydrid wurden in einem Gemisch von 6 ml Tetrahydrofuran und 1 ml 2,5-proz. Natronlauge 15 Std. unter Rückfluss gekocht, dann mit 1 ml Wasser versetzt und 1 weitere Std. zum Sieden erhitzt. Durch Ätherextraktion erhielt man 126 mg rohes  $3\alpha,9$ -Oxido- $11\beta,17\beta$ -dihydroxy- $5\beta$ -androstan (XXVI), das direkt mit 5 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch versetzt wurde. Nach 12-stdg. Stehen bei Zimmertemperatur wurde die Reaktionslösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Benzollösung durch 1 g Aluminiumoxid filtriert. Es fielen 120 mg eines kristallinen Produktes an, welches nach einmaligem Umlösen aus Äther-Pentan konstant bei  $156$ – $157^\circ$  schmolz. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei  $130^\circ$  sublimiert.  $[\alpha]_D = +38^\circ$  ( $c = 0,94$ ). IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 3620, 1722$  und  $1260 \text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$  Ber. C 72,38 H 9,26% Gef. C 72,23 H 9,37%

b) Aus  $3\alpha,9$ -Oxido- $11\beta,17\beta$ -diacetoxy- $12\alpha$ -bromo- $5\beta$ -androstan (XXV). Es wurden 195 mg XXV in 10 ml abs. Äther mit 500 mg Lithiumaluminiumhydrid 30 Min. unter Rückfluss gekocht, darauf das überschüssige Reduktionsmittel durch Wasserzugabe unter Kühlung zerstört und mit Äther 142 mg Rohprodukt extrahiert, welches an Aluminiumoxid chromatographiert wurde. Mit Äther-Methanol wurden 50 mg eines amorphen Produktes eluiert, das nach Dünnschichtchromatogramm [Fließmittel: Benzol-Methanol-(9:1)], abgesehen von kleinen Verunreinigungen, mit dem unter a) hergestellten  $3\alpha,9$ -Oxido- $11\beta,17\beta$ -dihydroxy- $5\beta$ -androstan (XXVI) identisch war.

IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 3590 \text{ cm}^{-1}$ . Das Präparat wurde wie unter a) acetyliert und das Rohprodukt an der 30-fachen Menge Aluminiumoxid chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol (1:1)-Gemisch konnten 30 mg Kristalle isoliert werden, welche wiederum im Dünnschichtchromatogramm [Fließmittel: Aceton-Hexan-(1:1)] sich wie das unter a) erhaltene *Hydroxyacetat XXXVII* verhielten. Nach dreifacher Kristallisation aus Äther-Pentan resultierten Kristalle vom konstanten Smp. 156–157°, die mit der Verbindung XXVII keine Smp.-Depression ergaben. Die IR.-Spektren ( $\text{CHCl}_3$ ) der beiden Präparate waren deckungsgleich.

#### D. Versuche mit 3 $\alpha$ -Hydroxy-20-äthylendioxy- $\Delta^9$ -5 $\beta$ -pregnen (XXXIII)

*3 $\alpha$ -Acetoxy-11 $\beta$ -hydroxy-20-äthylendioxy-5 $\beta$ -pregnan (XXXI)<sup>7)</sup><sup>34)</sup>*. 2,7 g 3 $\alpha$ ,11 $\beta$ -Dihydroxy-20-äthylendioxy-5 $\beta$ -pregnan (XXX)<sup>31)</sup> wurden über Nacht in 50 ml Pyridin-Acetanhydrid-(1:1)-Gemisch bei Zimmertemperatur stehengelassen, dann wurde die Lösung im Vakuum eingedampft. Nach dreimaliger Kristallisation des Rückstandes aus Aceton-Hexan erhielt man 2,4 g des konstant bei 169–170° schmelzenden 3 $\alpha$ -Acetats XXXI.  $[\alpha]_D = +63^\circ$  ( $c = 1,10$ ). IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 3650, 1730$  und  $1250 \text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_5$  Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,44 H 9,53%

*3 $\alpha$ -Acetoxy-20-äthylendioxy- $\Delta^9$ -5 $\beta$ -pregnen (XXXII)<sup>7)</sup><sup>34)</sup>*. Zu einer Lösung von 2,3 g der Verbindung XXXI in 23 ml Pyridin wurden unter Eiskühlung 3,8 g Phosphoroxchlorid getropft, darauf liess man das Gemisch 84 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Wieder unter Eiskühlung fügte man dann 23 ml Wasser zu, filtrierte vom Niederschlag ab und wusch diesen mit viel Wasser. Das kristalline Produkt wurde im Vakuum getrocknet (1,99 g) und zweimal aus Hexan umkristallisiert. Tetranitromethanprobe: gelbe Farbe. Smp.: 149–151°.  $[\alpha]_D = +54^\circ$  ( $c = 1,21$ ). IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1730$  und  $1250 \text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4$  Ber. C 74,59 H 9,52% Gef. C 74,49 H 9,57%

*3 $\alpha$ -Hydroxy-20-äthylendioxy- $\Delta^9$ -5 $\beta$ -pregnen (XXXIII)<sup>7)</sup><sup>34)</sup>*. 2,5 g Acetat XXXII wurden 1 Std. in 5-proz. äthanolischer Kalilauge zum Sieden erhitzt, die Lösung darauf weitgehend eingedampft und mit Wasser versetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser neutral gewaschen. Nach zweimaliger Kristallisation des im Vakuum getrockneten Produktes aus Aceton-Hexan erhielt man 2 g reinen Alkohol XXXIII vom Smp. 175–176°.  $[\alpha]_D = +35^\circ$  ( $c = 1,42$ ). IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 3650 \text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_3$  Ber. C 76,62 H 10,07% Gef. C 76,46 H 10,06%

*3-Oxo-20-äthylendioxy- $\Delta^9$ -5 $\beta$ -pregnen (XXXVI)*. 60 mg des Alkohols XXXIII wurden in 1 ml Pyridin mit 100 mg Chrom(VI)-oxid 24 Std. bei Zimmertemperatur oxydiert. Man filtrierte darauf die Reaktionslösung, versetzte das Filtrat mit Wasser und isolierte mit Äther 50 mg Rohprodukt, das in Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch durch Aluminiumoxid filtrierte wurde. Die so erhaltenen Kristalle (40 mg) schmolzen nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan konstant bei 179–180°.  $[\alpha]_D = +28^\circ$  ( $c = 0,66$ ). IR.-Spektrum:  $\nu = 1707 \text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3$  Ber. C 77,05 H 9,56% Gef. C 76,66 H 9,93%

*Behandlung von 3 $\alpha$ -Acetoxy-20-äthylendioxy- $\Delta^9$ -5 $\beta$ -pregnen (XXXII) mit Blei(IV)-acetat*. 560 mg Substanz wurden in 50 ml abs. Benzol gelöst und mit 1,2 g Blei(IV)-acetat, das kurz im Hochvakuum getrocknet worden war, über Nacht in der Siedehitze behandelt. Das abgekühlte Rohgemisch wurde filtrierte, das Filtrat auf Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Das resultierende kristalline Produkt schmolz nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Hexan bei 146–147°. Nach Mischprobe und IR.-Spektrum lag unverändertes Ausgangsmaterial (XXXII) vor. Im Rückstand der Mutterlauge konnte anhand des Dünnschichtchromatogrammes [Fließmittel: Benzol-Methanol-(19:1)] kein Acetoxy-äther XXXIV nachgewiesen werden.

*Behandlung von 3 $\alpha$ -Hydroxy-20-äthylendioxy- $\Delta^9$ -5 $\beta$ -pregnen (XXXIII) mit Blei(IV)-acetat<sup>7)</sup><sup>34)</sup>*. 1,4 g Substanz wurden in 100 ml abs. Benzol gelöst und mit 3 g im Hochvakuum getrocknetem Blei(IV)-acetat 12 Std. unter Rückfluss gekocht. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde filtrierte, das Filtrat auf Wasser gegossen und mit Äther ausgezogen. Es resultierte ein gelbes Öl, das man an Aluminiumoxid chromatographierte. Die mit Petroläther-Benzol-(2:1)-Gemisch eluierte Fraktion (120 mg) wurde aus Äther-Hexan umkristallisiert und schmolz bei 147–148°.

<sup>34)</sup> Teilweise bearbeitet von Herrn C. LEHMANN, Diplomarbeit ETH, Zürich (1959).

$[\alpha]_D = +54^\circ$  ( $c = 0,86$ ). Nach Mischprobe und IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ) handelt es sich um das *3 $\alpha$ -Acetat XXXII*.

Eine weitere, mit demselben Lösungsmittelgemisch erhaltene Fraktion (250 mg) war gegen Tetranitromethan gesättigt und zeigte nach zweimaligem Kristallisieren aus Äther-Methanol einen konstanten Smp. von 165–166°.  $[\alpha]_D = +61^\circ$  ( $c = 0,61$ ). IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1725$  und  $1260 \text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_5$  Ber. C 71,74 H 9,15% Gef. C 71,80 H 9,20%

Es liegt *3 $\alpha$ ,9-Oxido-11 $\beta$ -acetoxy-20-äthylendioxy-5 $\beta$ -pregnan (XXXIV)* vor.

Mit Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch liessen sich 90 mg Kristalle isolieren, die aus Aceton-Hexan zweimal umgelöst bei 179–180° schmolzen und nach Mischprobe und IR.-Spektrum mit dem *3-Keton XXXVI* identisch waren.

Schliesslich eluierte Benzol-Äther-(1:1)-Gemisch 500 mg unverändertes *Ausgangsmaterial XXXII*, identifiziert mittels Smp., Mischprobe und IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ).

*3 $\alpha$ ,9-Oxido-11 $\beta$ -hydroxy-20-äthylendioxy-5 $\beta$ -pregnan (XXXV)*?). a) *Aus 3 $\alpha$ ,9-Oxido-11-oxo-20-äthylendioxy-5 $\beta$ -pregnan (XIV)*. In eine Lösung von 150 mg Substanz in 6 ml Tetrahydrofuran und 1 ml 2,5-proz. Natronlauge wurden 200 mg Natriumborhydrid eingetragen und das Gemisch 20 Std. auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde weitgehend im Vakuum eingedampft, auf Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Es resultierten 150 mg eines kristallinen Rohproduktes, das nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Hexan einen Smp. von 135–136° aufwies.  $[\alpha]_D = +59^\circ$  ( $c = 1,43$ ). IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 3620 \text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_4$  Ber. C 73,36 H 9,64% Gef. C 73,26 H 9,50%

b) *Aus 3 $\alpha$ ,9-Oxido-11 $\beta$ -acetoxy-20-äthylendioxy-5 $\beta$ -pregnan (XXXIV)*. Wurden 60 mg Substanz in 10 ml abs. Äther mit 100 mg Lithiumaluminiumhydrid 1 Std. unter Rückfluss erhitzt, liessen sich nach dem Abkühlen und Extraktion der mit Wasser versetzten Reaktionslösung mit Äther 57 mg Kristalle vom Smp. 134–135° isolieren. Nach  $[\alpha]_D (+58^\circ; c = 0,64)$ , Misch-Smp. und IR.-Spektrum handelt es sich um den *11 $\beta$ -Alkohol XXXV*.

*Behandlung von 3 $\alpha$ ,9-Oxido-11 $\beta$ -acetoxy-20-äthylendioxy-5 $\beta$ -pregnan (XXXIV) mit Alkali*?). 60 mg Substanz liessen sich nach 2-stündigem Kochen in 10 ml 5-proz. methanolischer Kalilauge unverändert wiedergewinnen (Smp., Mischprobe und IR.-Spektrum).

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung W. MANSER) ausgeführt. Die Aufnahme der NMR.-Spektren wurden von Fräulein Dr. D. MEUCHE und Herrn A. WALSER, und die der IR.-Spektren von Herrn R. DOHNER besorgt. Fräulein J. GASCHE half bei der Wiederholung zahlreicher Versuche.

#### SUMMARY

Treatment of different *3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ -steroids* with lead tetraacetate leads to the formation of *3 $\alpha$ ,9-oxido derivatives* in yields that are strongly dependent on the nature of ring C. The significance of these reactions with regard to the mechanism of the lead tetraacetate oxidation of monohydric alcohols is discussed.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich