

Cette substance, homogène à l'examen par chromatographie gaz-liquide sur silicone, donne par micro-ozonolyse¹⁴⁾ de l'aldéhyde propionique (identifié par la chromatographie sur papier de sa dinitro-2,4-phénylhydrazone) comme seule partie carbonylée volatile.

SUMMARY

A synthesis of racemic jasmine lactone, viz. *cis*-(5-pent-2-enyl)-pentanolide-(5,1), is described.

FIRMENICH & CIE, Laboratoires de Recherches
(Direction: Dr M. STOLL), Genève

¹⁴⁾ E. DEMOLE & H. WUEST, *Chimia* 15, 286 (1961).

148. Über Steroide und Sexualhormone

225. Mitteilung^{1) 2)}

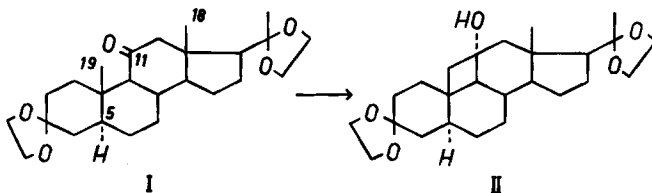
UV.-Bestrahlung von 11-Oxo-Steroiden II

Die Darstellung von Δ^4 - und Δ^5 -11 β ,19-Cyclo-pregnen- sowie 5 β -11 β ,19-Cyclo- und 5,19-Cyclo-pregnan-Verbindungen³⁾

von M. S. Heller⁴⁾, H. Wehrli⁵⁾, K. Schaffner und O. Jeger

(13. IV. 62)

Wir hatten kürzlich gezeigt⁶⁾, dass bei der UV.-Bestrahlung der 11-Oxo-5 α -pregnan-Verbindung I *weitgehend selektiv die anguläre Methylgruppe 19* angegriffen wird, wobei in ca. 38-proz. Ausbeute⁷⁾ das mit I isomere Cyclobutanol-Derivat II entsteht. Unsere Arbeiten erstreckten sich anschliessend auch auf die Δ^5 -ungesättigten bzw. A/B-*cis* verknüpften 11-Oxopregnane III⁸⁾ und XXII⁹⁾, um den Einfluss der Konstitution und Konfiguration des Kohlenstoffatoms 5 auf das photochemische Verhalten der 11-Oxo-Steroide zu untersuchen.



¹⁾ 224. Mitt.: *Helv.* 45, 753 (1962).

²⁾ Diese Arbeit bildet gleichzeitig die 14. Mitteilung in der Reihe «Photochemische Reaktionen»; 13. Mitt.: *Helv.* 45, 1031 (1962).

³⁾ Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden auszugsweise am «Symposium of Dynamic Stereochemistry» anlässlich des XVIII. I.U.P.A.C.-Kongresses in Montreal, August 1961, vorgetragen.

⁴⁾ Gegenwärtige Adresse: Albright College, Reading, Pennsylvania.

⁵⁾ Diss. ETH., Zürich 1962.

⁶⁾ H. WEHRLI, M. S. HELLER, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv.* 44, 2162 (1961).

⁷⁾ Da im betreffenden Versuch zudem noch 38% unverändertes Ausgangsmaterial I regeneriert wurde, beträgt die Ausbeute an Photoprodukt II 61% des umgesetzten Ketons.

⁸⁾ B. J. MAGERLEIN & R. H. LEVIN, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 3654 (1953).

⁹⁾ E. P. OLIVETO, H. L. HERZOG & E. B. HERSHBERG, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 1505 (1953).

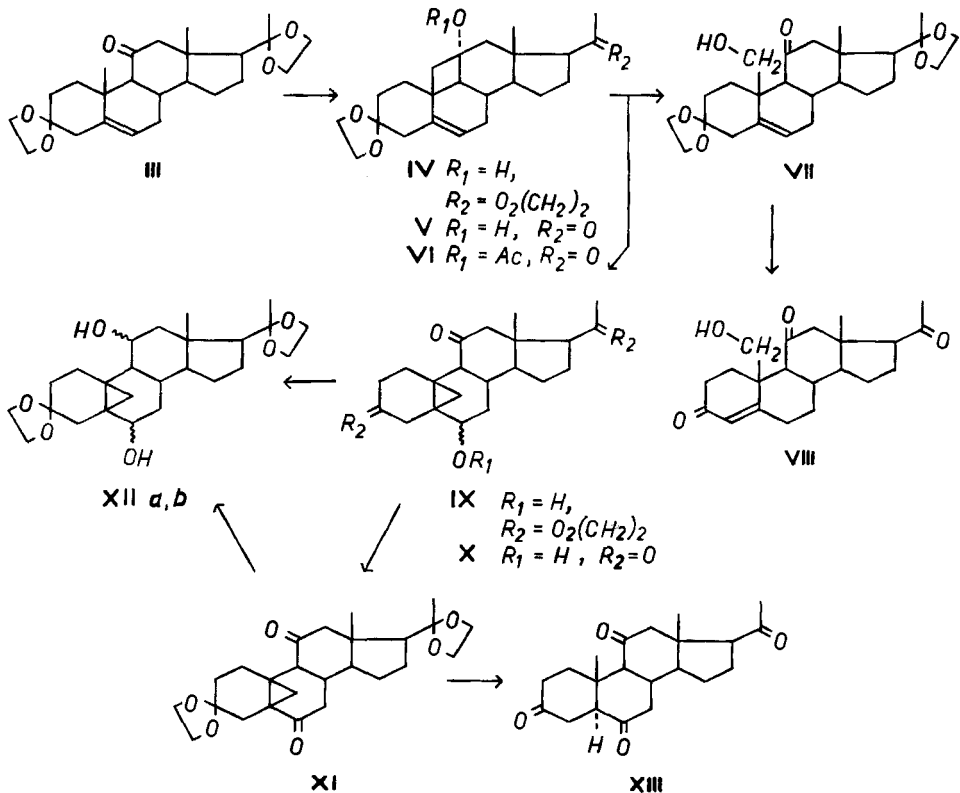
1. Umsetzungen mit 3,20-Diäthylendioxy-11-oxo- Δ^5 -pregnen (III)

Aus 3,20-Diäthylendioxy-11-oxo- Δ^5 -pregnen ($C_{25}H_{38}O_5$, III)⁸⁾ entstand durch UV.-Bestrahlung in äthanolischer Lösung (gleiche Reaktionsbedingungen wie beim Übergang I \rightarrow II⁶⁾) ein komplexes Gemisch, aus welchem durch Chromatographie an Aluminiumoxid bisher folgende Verbindungen isoliert werden konnten:

1. Verbindung A, $C_{24}H_{36}O_4$, Smp. 175–176° (ca. 3%)
2. Verbindung B, $C_{27}H_{42}O_6$, Smp. 87° (ca. 6%)
3. Verbindung C, $C_{27}H_{42}O_6$, Smp. 189–190° (ca. 6%)
4. Verbindung D, $C_{26}H_{36}O_5$, Smp. 193–194° (ca. 15%)

Auf Grund der Analysenwerte und spektroskopischen Daten dürfte es sich bei A um ein Δ^5 -ungesättigtes Produkt der photochemischen Decarbonylierung mit fünfgliedrigem Ring C handeln¹⁰⁾. Die isomeren Verbindungen B und C stellen Ketone dar, die sich vom Ausgangsmaterial III nur durch den Mehrgehalt von einer Mol. Äthanol unterscheiden. Der mit III isomere Alkohol D konnte mit Pyridinchromat nicht oxydiert werden. Auf Grund des NMR.-Spektrums besitzt er eine tertiär gebundene Hydroxylgruppe sowie nur noch eine anguläre Methylgruppe (18 oder 19), jedoch keine Vinylprotonen mehr (vgl. experimentellen Teil). In einer späteren Abhandlung soll auf die Strukturen der Verbindungen A–D näher eingegangen werden.

5. Als Hauptprodukt der UV.-Bestrahlung von III fiel in ca. 24-proz. Ausbeute ein amorphes Gemisch an, bestehend aus dem Photoprodukt IV und dem durch



¹⁰⁾ Vgl. die Bestrahlung des 11-Oxo-5 α -pregnans I, bei welcher ebenfalls ein analoges, gesättigtes Decarbonylierungsprodukt anfiel⁶⁾.

partielle Entketalisierung von IV entstandenen Keto-alkohol V. Um die teilweise Hydrolyse der Ketalgruppe in Stellung 20 während der Bestrahlung zu unterbinden¹¹⁾, wurde bei weiteren Versuchen in gesättigter äthanolischer Kaliumcarbonat-Lösung gearbeitet. Die chromatographische Trennung des anfallenden öligen Gemisches an Aluminiumoxid zeigte nicht nur den erwarteten Effekt, sondern überraschenderweise auch eine wesentliche Vereinfachung des Reaktionsbildes, indem nebst ca. 18% unverändertem Ausgangsmaterial III lediglich noch ca. 6% der Verbindung B sowie ca. 24% des mit III isomeren Hydroxy-diketals IV ($C_{25}H_{36}O_5$; $\nu = 3950\text{ cm}^{-1}$) in kristalliner Form isoliert werden konnten. Auch mittels Dünnschichtchromatographie gelang es nicht, im Reaktionsgemisch die Verbindungen A und C nachzuweisen, während die Verbindung D möglicherweise in Spuren auftritt.

Durch kurzes Erwärmen in wässrig-methanolischer Essigsäure-Lösung auf 60° konnte das aus den zwei Komponenten IV und V bestehende Gemisch, das beim Bestrahlungsversuch in äthanolischer Lösung erhalten wurde, vollständig zur partiell entketalisierten Verbindung V ($\nu = 3605, 1695\text{ cm}^{-1}$, Singlett der Methylketon-Protonen bei 2,13 ppm im NMR.-Spektrum) hydrolysiert werden. Das ursprüngliche Photoprodukt IV liess sich aus dem Keto-alkohol V wieder in reiner Form zurückgewinnen, indem das aus V durch mehrtägige Acetylierung erhaltliche Keto-acetat VI ketalisiert und anschliessend direkt alkalisch verseift wurde. Die alkalische Hydrolyse des Keto-acetats VI selbst lieferte wieder den unveränderten Keto-alkohol V.

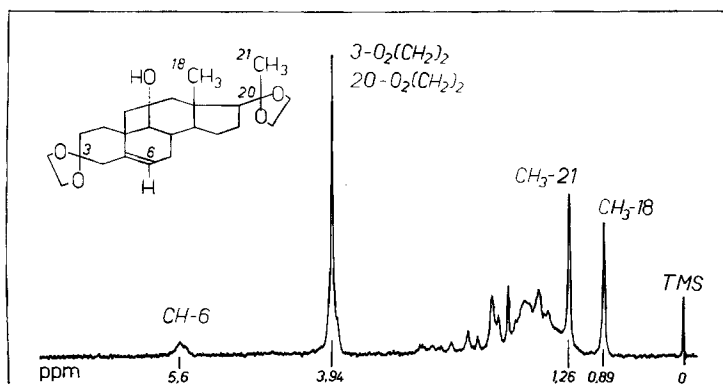


Fig. 1. NMR.-Spektrum von 3,20-Diäthylendioxy-11 α -hydroxy- Δ^8 -11,19-cyclo-pregnen (IV)

Aus dem NMR.-Spektrum des Photoproduktes IV (vgl. Fig. 1) ist die tertiäre Natur der Hydroxylgruppe (kein zusätzliches Proton des Typus $>CH-O-$) sowie das Vorhandensein von noch lediglich zwei Methylgruppen ersichtlich. Diese Tatsache sowie die bereits beschriebene photochemische Isomerisierung des 11-Oxo-5 α -pregnans I zum Cyclobutanol-Derivat II⁶⁾ liess für die neue Verbindung die Struktur eines 11,18-Cyclo- bzw. 11,19-Cyclo-11 α -hydroxy-Derivates erwarten. Der Entscheid zugunsten der letzteren Variante (vgl. Formel IV) konnte, ähnlich wie schon früher bei II⁶⁾, wiederum anhand des Resultates der Fragmentierung des Photoproduktes mit Blei(IV)-acetat in siedendem Benzol getroffen werden. Es fiel

¹¹⁾ Die UV.-Bestrahlung von Äthanol gibt stets Anlass zur Bildung von Spuren saurer Produkte, welche die Entketalisierung verursachen dürften.

dabei ein Gemisch von zwei isomeren Keto-acetaten an, die in Form ihrer kristallinen Keto-alkohole VII und IX gefasst wurden¹²⁾.

Die Struktur des primären Keto-alkohols VII ergab sich aus seiner Entketalisierung zu 3,11,20-Trioxo-19-hydroxy- Δ^4 -pregnen (VIII), welches bereits auf einem andern Weg hergestellt worden ist¹³⁾.

Für das zweite Fragmentierungsprodukt wurde die Struktur eines 3,20-Di-äthylendioxy-6 ξ -hydroxy-11-oxo-5,19-cyclo-pregnans (vgl. Formel IX) durch die folgenden Umwandlungen bewiesen. Die Entketalisierung von IX in wässrig-methanolischer Essigsäure-Lösung ergab einen gesättigten Triketo-alkohol (X; $\nu = 3510, 1704, 1690 \text{ cm}^{-1}$), während die Oxydation von IX mit Chrom(VI)-oxid in Pyridin zu einem Produkt führte, dessen IR.- ($\nu = 1700, 1675 \text{ cm}^{-1}$) und UV.-Absorptionsmaxima ($\lambda = 217 \text{ m}\mu, \epsilon = 3050$) für ein Cyclopropyl-diketon der Struktur XI charakteristisch sind¹⁴⁾. Das Vorliegen eines Dreiringes ergibt sich zudem aus den NMR.-Spektren der Alkohole IX und X (vgl. Fig. 2). In beiden Spektren

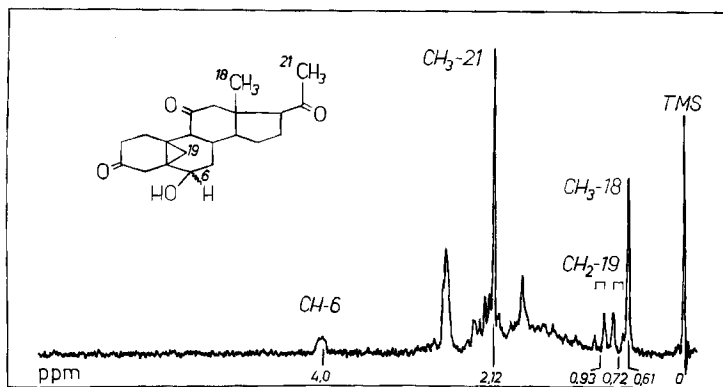


Fig. 2. NMR.-Spektrum von 3,11,20-Trioxo-6 ξ -hydroxy-5,19-cyclo-pregnan (X)

treten bei 0,66/0,88 bzw. 0,72/0,93 ppm je zwei Doublette (Kopplungskonstanten 5 bzw. 6,5 Hz) der C(-19)-Methylenprotonen des Dreirings auf, die beim Cyclopropyl-diketon XI nach tieferem Feld in den Frequenzbereich der restlichen Gerüstprotonen verschoben sind¹⁵⁾. Die Reduktion von XI mit Natriumborhydrid in wässrig-methanolischer Lösung während 15 Min. bei Zimmertemperatur lieferte eine 6 ξ ,11 ξ -Dihydroxy-Verbindung XIIb. Diese unterscheidet sich vom zweiwertigen Alkohol XIIa, der unter gleichen Reaktionsbedingungen aus dem Keto-alkohol IX erhalten

¹²⁾ Ein drittes Produkt der Behandlung von IV mit Blei(IV)-acetat, das nur in kleiner Menge isoliert und noch nicht näher untersucht wurde, zeigt im IR.-Spektrum weder Hydroxyl- noch Carbonyl-Absorption.

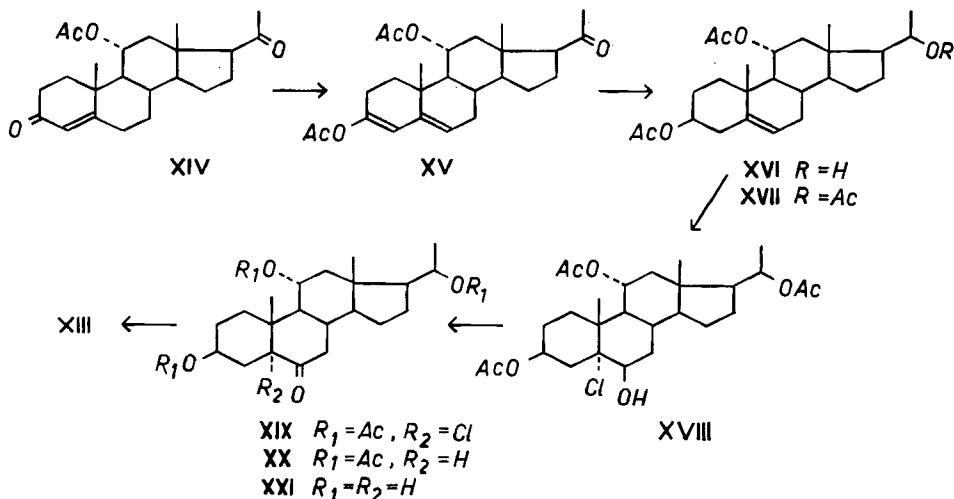
¹³⁾ Wir danken der Pharmazeutischen Abteilung der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, für die Überlassung einer Probe der Verbindung VIII zu Vergleichszwecken.

¹⁴⁾ Für spektroskopische Daten von konjugierten Cyclopropyl-ketonen vgl. z. B. H. WEHRLI *et al.*⁶⁾ und die dort angeführten Literaturstellen (Fussnoten 18 und 19).

¹⁵⁾ Vgl. dazu z. B. die NMR.-Daten von 3,20-Diäthylendioxy-11-oxo-5 α -9 β ,19-cyclo-pregnan, bei welchem die C(-19)-Methylenprotonen des mit der Ketogruppe konjugierten Dreiringes ebenfalls nach relativ tiefem Feld ($> 0,80 \text{ ppm}$) verschoben sind⁶⁾, sowie P. YATES & S. DANISHENSKY, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 879 (1962).

wurde. Erwartungsgemäss liess sich XI mit Natrium in Propanol unter hydrogenolytischer Öffnung des Dreirings zu einer Dihydroxy-Verbindung reduzieren, die in reiner Form nicht isoliert, sondern direkt mit Chrom(VI)-oxid in Essigsäure in 3,6,11,20-Tetraoxo-5 α -pregnan (XIII) umgewandelt wurde.

Ein Vergleichspräparat des Tetraketons XIII konnte aus 11 α -Acetoxy-progesteron (XIV)¹⁶⁾ auf dem folgenden Weg hergestellt werden: Die Behandlung von XIV mit *p*-Toluolsulfonsäure in Acetanhydrid bei 90° lieferte das Enolacetat XV, das mit Natriumborhydrid zur Δ^5 -ungesättigten Verbindung XVI reduziert wurde¹⁷⁾. Letztere liess sich leicht über die Stufen XVII \rightarrow XVIII \rightarrow XIX \rightarrow XX \rightarrow XXI in XIII überführen.



Für die Hydroxylgruppe der 5 β ,19-Cyclo-Steroide IX und X, deren Haftstelle an C-6 durch die Überführung in das Tetraketon XIII sichergestellt ist, kann auf Grund der erwähnten Umsetzungen keine definitive Konfigurationszuteilung getroffen werden. Dies gilt besonders für das Ergebnis der praktisch einheitlich verlaufenden Reduktion von IX und XI mit Natriumborhydrid zu zwei Dihydroxy-Verbindungen (vgl. XII a, b), die unter der Annahme eines sterisch gleichbleibenden Reduktionsverlaufs der Carbonylgruppe in Stellung 11 sich nur durch die Konfiguration der Hydroxylgruppe an C-6 unterscheiden können. Die besonderen räumlichen Verhältnisse, welche durch den (5 \rightarrow 19)-Ringschluss bezüglich des Ringes B geschaffen werden, gestatten hier keine bindende Voraussage des sterischen Verlaufs der Reduktion der Carbonylgruppe an C-6 von XI. Die gegenüber 11-Oxo-Verbindungen mit unverändertem Steroidgerüst deutlich erhöhte Reaktionsfähigkeit der 11-Oxogruppe von IX und XI dürfte darauf zurückzuführen sein, dass mit der Umwandlung der angulären Methylgruppe 19 in eine 5 β ,19-Methylengruppe die sterische Abschirmung des Carbonyls an C-11 stark vermindert wird.

¹⁶⁾ D. H. PETERSON & H. C. MURRAY, J. Amer. chem. Soc. 74, 1872 (1952).

¹⁷⁾ Zur Methodik vgl. E. SCHWENK, M. GUT & J. BELISLE, Arch. Biochem. Biophys. 31, 456 (1951); T. F. GALLAGHER & B. BELLEAU, J. Amer. chem. Soc. 73, 4458 (1951); W. G. DAUBEN & J. F. EASTHAM, *ibid.* 4463.

2. Umsetzungen mit 3,20-Diäthylendioxy-11-oxo-5 β -pregnan (XXII)

Die UV.-Bestrahlung von 3,20-Diäthylendioxy-11-oxo-5 β -pregnan (XXII)⁹⁾ wurde in äthanolischer Lösung unter Reaktionsbedingungen ausgeführt, die denjenigen der Umwandlungen I \rightarrow II und III \rightarrow IV entsprechen. Es fiel dabei ein Gemisch an, aus welchem durch Chromatographie an Aluminiumoxid lediglich zwei kristalline Komponenten, unverändertes Ausgangsmaterial (XXII; ca. 53%) und ein neuer mit XXII isomerer Alkohol (ca. 1,5%; $\nu = 3610 \text{ cm}^{-1}$), isoliert werden konnten. Im NMR.-Spektrum ist dieses Photoprodukt (vgl. Fig. 3) durch dieselben wesentlichen Merkmale (tertiäre Hydroxylgruppe, nur eine anguläre Methylgruppe) wie die 11 α -Hydroxy-11,19-cyclo-Steroide II und IV (vgl. Fig. 1) gekennzeichnet.

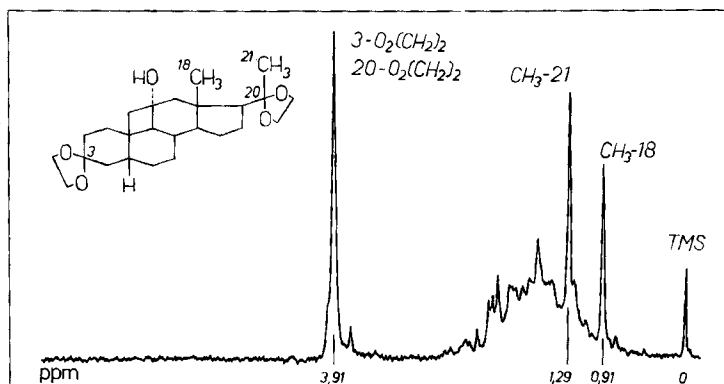
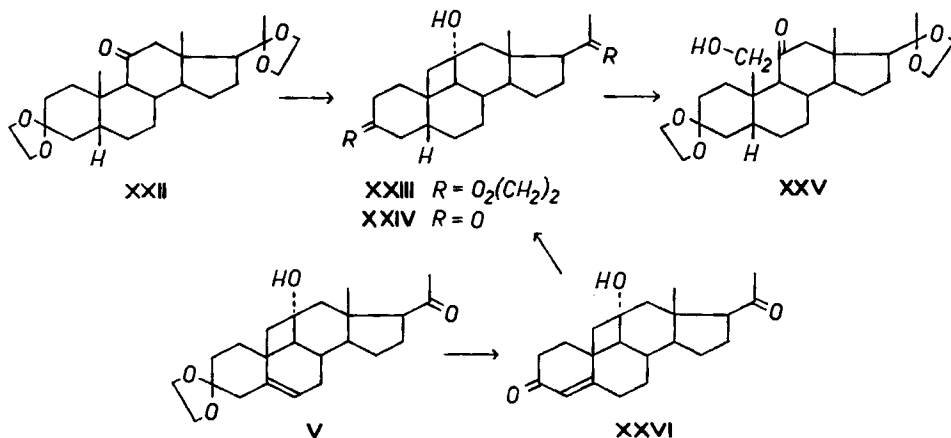


Fig. 3. NMR.-Spektrum von 3,20-Diäthylendioxy-11 α -hydroxy-5 β -11,19-cyclo-pregnan (XXIII)



Der Beweis für die Struktur XXIII (3,20-Diäthylendioxy-11 α -hydroxy-5 β -11,19-cyclo-pregnan) des neuen Photoproduktes konnte durch eine einfache Verknüpfung mit demjenigen der Δ^5 -ungesättigten 11 β ,19-Cyclo-Reihe (IV) erbracht werden. Zu diesem Zweck wurde durch energische Hydrolyse mit Salzsäure der partiell entketalisierte Keto-alkohol V in den Δ^4 -ungesättigten Diketo-alkohol XXVI überführt. Nach Hydrierung der Doppelbindung von XXVI mit Palladiumkohle-Kata-

lysator in Äthanol-Lösung fiel der gesättigte, A/B-*cis* verknüpfte Diketo-alkohol XXIV an, der seinerseits auch durch Entketalisierung des Photoproduktes XXIII zugänglich ist.

Bei der Umsetzung des Photoproduktes XXIII mit Blei(IV)-acetat in siedendem Benzol wurde als Hauptprodukt ein Keto-acetat isoliert, das bei der chromatographischen Reinigung an Aluminiumoxid zu einem kristallinen Keto-alkohol hydrolysiert wurde. In Analogie zu den Fragmentierungsprodukten aus den Photoprodukten II und IV muss diesem Keto-alkohol (C₂₅H₃₈O₆; $\nu = 3440, 1690 \text{ cm}^{-1}$) die 11-Oxo-19-hydroxy-Struktur XXV zukommen.

3. Diskussion

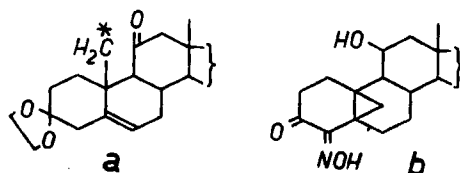
a) *Die photochemische Isomerisierung der 5 α - Δ^5 - und 5 β -11-Oxo-Steroidverbindungen I, III und XXII.* Unter den Photoprodukten, die durch die UV.-Bestrahlung der 11-Oxo-Steroide anfielen, konnten bisher nur solche Cyclobutanol-Derivate gefasst werden, die durch einen Angriff an der Methylgruppe 19 entstanden sind. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen ferner, dass das Ausmass dieser weitgehend selektiv verlaufenden Ringschluss-Reaktion der Edukte mit photochemisch angeregter Carbonylgruppe zu den 11 β ,19-Cyclo-Steroiden II, IV und XXIII stark von der Konstitution bzw. Konfiguration des Kohlenstoffatoms 5 im Ausgangsketon beeinflusst wird. So werden unter vergleichbaren Versuchsbedingungen die Produkte dieses Strukturtypus in der 5 α - und Δ^5 -Reihe (II: 38%, IV: 24%) bedeutend rascher ausgebildet als in der 5 β -Reihe (XXIII: 1,5%).

Es wäre naheliegend, als Gründe für die verschiedenen hohen Energiebarrieren bei der Vierring-Bildung, welche den auffallenden Unterschied in den Geschwindigkeiten der photochemisch induzierten Isomerisierung bedingen, nichtklassische Spannungsfaktoren anzuführen, die bei der Deformation der als Sesselformen angenommenen Ringe A und B zu einem Übergangszustand mit mindestens annähernd planarer Anordnung der Kohlenstoffatome 9, 10, 11 und 19 auftreten. Als ein solcher Faktor dürfte sich im Falle des A/B-*cis* verknüpften Ketons XXII das Anwachsen der gegenseitigen sterischen Wechselwirkungen der α -ständigen Wasserstoffatompaaire C-2/C-9 und C-4/C-7 reaktionshemmend auswirken. Im A/B-*trans* verknüpften Keton I sowie im Δ^5 -ungesättigten Keton III hingegen fehlt der Umstand dieser sterischen Hemmung der Deformation. Andererseits ist auch die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, dass die diaxialen 1,3-Wechselwirkungen der Methylgruppe 19 mit den β -ständigen Wasserstoffatomen (bei I an C-2, C-4, C-6 und C-8, bei III an C-2, C-4 und C-8, bei XXII an C-6 und C-8) die verlangte Deformation begünstigen könnten. Eine solche reaktionsfördernde Beeinflussung müsste bei den Ketonen I und III stärker ins Gewicht fallen als bei XXII.

In einer späteren Abhandlung werden wir über Arbeiten berichten, die zur Abklärung dieser Problemstellung beitragen.

b) *Die Fragmentierung der 11 α -Hydroxy-11,19-cyclo-Steroide II, IV und XXIII mit Blei(IV)-acetat.* Die Spaltung dieser Photoprodukte führt in allen drei Fällen zur Bildung der entsprechenden 11-Oxo-19-acetoxy-Derivate (vgl. ⁶), sowie die O-Acetyl-derivate von VII und XXV). Von speziellem Interesse ist die Tatsache, dass nach der Umsetzung der Δ^5 -ungesättigten Verbindung IV die Entstehung eines zweiten Fragmentierungsproduktes (O-Acetyl-derivat von IX) in gleicher

Menge nachgewiesen werden konnte. Beide Fragmentierungsprodukte aus IV dürften zweifellos auf eine gemeinsame Zwischenstufe mit einem elektronenarmen (electron deficient) primären Kohlenstoffatom 19 (vgl. Partialformel *a*, $-\text{CH}_2^* = \text{Methylen-Radikal}$ oder $-\text{Carbonium-Ion}$)¹⁸⁾ zurückzuführen sein. Die Stabilisierung dieser labilen Zwischenstufe *a* erfolgt formell durch Anlagerung eines entsprechenden Acetatrestes direkt an C-19, oder durch Addition von $-\text{CH}_2$ -19 und einem Acetatrest an die Δ^5 -Doppelbindung.



Die Ausbildung des $5\beta, 19$ -Cyclo-Steroidderivates IX erinnert an diejenige einer 4-Oximino- $5\beta, 19$ -cyclo-Verbindung (*b*) bei der UV.-Bestrahlung des Nitrits von 21-O-Acetyl-corticosteron, über die kürzlich von BARTON & BEATON²⁰⁾ berichtet worden ist. Immerhin besteht ein bemerkenswerter Unterschied zwischen dem Übergang $\text{IV} \rightarrow \text{IX}$ unter der Einwirkung von Blei(IV)-acetat und dem Verlauf der Photolyse von Steroidnitriten. So zeigt das C(-19)-Radikal, das intermediär aus dem Δ^5 -3-Ketalderivat des 21-O-Acetyl-corticosteron-11-nitrits entstehen sollte und das strukturmässig der Zwischenstufe *a* entspricht, im Gegensatz zur letztern keine Tendenz zum Angriff an der Δ^5 -Doppelbindung unter Dreiring-Bildung²¹⁾.

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

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 δ -Werten (ppm) angegeben. Als Bezugssignal diente internes Tetramethylsilan ($\delta = 0$). Die Signale werden durch die folgenden Abkürzungen charakterisiert: *s* (Singlett), *d* (Doublett), *t* (Triplett), *q* (Quadruplett), *b* (breites, nicht strukturiertes Signal); die in Klammern angefügten Zahlen betreffen die durch elektronische Integration ermittelte, auf- bzw. abgerundete Protonenzahl.

Die IR.-Spektren wurden, falls nicht anders erwähnt, in Chloroform und die UV.-Spektren in Äthanol aufgenommen. Die spezifischen Drehungen wurden in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen. Die Smp. sind nicht korrigiert und wurden in evakuierten Kapillaren im Ölbad bestimmt. 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, falls nicht anders erwähnt, die 30fache Menge neutrales Aluminiumoxid der Aktivität II (3% Wasserzusatz) verwendet. Bei der Dünnschichtchromatographie diente Kieselgel G «MERCK» als Träger; der Fleckennachweis erfolgte im Fluoreszenzlicht sowie durch Besprühen mit 50-proz. Schwefelsäure und Erhitzen bis ca. 100°.

Die UV.-Bestrahlungen wurden in einem Quarz-Gefäss bei Zimmertemperatur in Stickstoffatmosphäre ausgeführt. Als Lichtquelle diente ein zentral angeordneter Hochdruckbrenner Q 81 (QUARZLAMPEN GMBH., Hanau).

¹⁸⁾ Analoge Zwischenstufen sind natürlich auch bei den Fragmentierungen der Verbindungen II und IV anzunehmen.

¹⁹⁾ Bezüglich einer Diskussion des Mechanismus der Fragmentierung einwertiger Alkohole mit Blei(IV)-acetat in Benzol vgl. *Helv.* 45 (1962), in Vorbereitung.

²⁰⁾ D. H. R. BARTON & J. M. BEATON, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 4083 (1961).

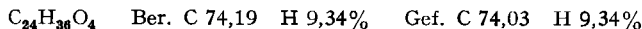
²¹⁾ D. H. R. BARTON & J. M. BEATON, *J. Amer. chem. Soc.* 84, 199 (1962).

A. Umsetzungen mit 3,20-Diäthylendioxy-11-oxo- Δ^5 -pregnen (III)

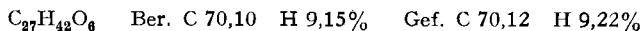
3,20-Diäthylendioxy-11-oxo- Δ^5 -pregnen (III)⁷). NMR.-Spektrum (12% in CDCl_3): $\delta = \text{ca. } 5,4/b$ (1) CH_3-6 ; $3,95/s$ (8) $3-$ und $20-\text{O}_2(\text{CH}_2)_2$; $1,27 + 1,23/2s$ (6) CH_3-19 , CH_3-21 ; $0,75/s$ (3) CH_3-18 .

UV.-Bestrahlungen von 3,20-Diäthylendioxy-11-oxo- Δ^5 -pregnen (III)⁷). – a) In Äthanol-Lösung. 2 g Keton III wurden 17 Std. in 1,4 l Äthanol bestrahlt. Das nach dem Eindampfen der Lösung erhaltene Öl wurde chromatographisch in 3 Fraktionen getrennt: mit Benzol wurden 690 mg, mit Äther 698 mg und mit Methanol 793 mg amorphe Gemische eluiert.

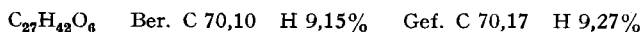
Die Benzol-Fraktion (690 mg) wurde nochmals chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol-(3:1, 2:1)-Gemischen wurden 67 mg kristallines Produkt A erhalten, das nach zweimaliger Kristallisation aus Äther-Methanol konstant bei 175–176° schmolz. IR.-Spektrum: keine Absorption oberhalb von 3100 und zwischen 2800–1500 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (3,5% in CCl_4): $\delta = \text{ca. } 5,7/b$ (1); $3,83/s$ (8); $1,21/s$ (3); $1,01/s$ (3); $0,73/s$ (3).



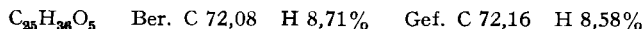
Mit Petroläther-Benzol-(2:1, 1:1)-Gemischen wurden 125 mg kristallines Produkt B eluiert, das nach dreimaliger Kristallisation aus Methanol-Wasser konstant bei 87° schmolz. $[\alpha]_D = -22^\circ$ ($c = 0,54$). IR.-Spektrum: $\nu = 1720 \text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum (11% in CDCl_3): $\delta = \text{ca. } 5,3/b$ (1); $4,08/q/J = 7 \text{ Hz} + 3,93/s$ (10); $3,00/d$ (1) + $2,40/d/J = 15 \text{ Hz}$; $1,30/s + 1,25/t/J = 7 \text{ Hz}$ (6); $1,13/s$ (3); $0,93/s$ (3).



Die Benzolfractionen enthielten 112 mg kristallines Produkt C, das nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Petroläther konstant bei 189–190° schmolz. IR.-Spektrum: $\nu = 1703 \text{ cm}^{-1}$.

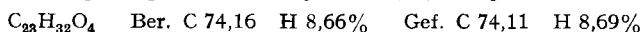


Die Benzol-Äther-(9:1)-Fraktionen ergaben 171 mg kristallines Produkt D. Konstanter Smp. nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Petroläther bei 193–194°. $[\alpha]_D = +72^\circ$ ($c = 0,61$). IR.-Spektrum: $\nu = 3510 \text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum (6% in CDCl_3): $\delta = 3,97/s$ (8); $1,30/s$ (3); $0,88/s$ (3).



Ein Oxydationsversuch des Produktes D mit Pyridinchromat (10 mg Substanz in einer Aufschlammung von 10 mg CrO_3 in 1 ml Pyridin, 12 Std. bei Zimmertemperatur) ergab quantitativ unverändertes Ausgangsmaterial D, Smp. 193° [Misch-Smp.; IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol-Methanol-(19:1)].

Die Äther-Fractionen (698 mg) des ersten Chromatogramms wurden ebenfalls ein zweites Mal chromatographiert. Mit Benzol-Äther-(9:1)-Gemisch wurden zuerst 130 mg Kristalle vom Smp. 191–193° erhalten, die mit Produkt D identisch waren [Misch-Smp.; IR.-Spektrum; Dünnschichtchromatogramm, Fließmittel: Benzol-Methanol-(19:1)]. Die folgenden Benzol-Äther-(9:1)- und Äther-Fractionen enthielten 485 mg eines öligen Gemisches ($\nu = 3605, 1695 \text{ cm}^{-1}$), das nach Dünnschichtchromatogramm [Fließmittel: Benzol-Methanol-(9:1)] aus zwei neuen Komponenten (IV + V) bestand. Das Gemisch wurde in 5 ml Eisessig, 5 ml Methanol und 10 Tropfen Wasser gelöst und 10 Min. auf 60° erwärmt. Die Reaktionslösung wurde darauf auf Eiswasser gegossen, mit festem NaHCO_3 neutralisiert und wie üblich aufgearbeitet. Es resultierten 400 mg kristallines 3-Äthylendioxy-11 α -hydroxy-20-oxo- Δ^5 -11,19-cyclo-pregnen (V). Konstanter Smp. nach dreimaliger Kristallisation aus Aceton-Petroläther bei 203–205°. $[\alpha]_D = +120^\circ$ ($c = 1,13$). IR.-Spektrum: $\nu = 3605, 1695 \text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum (6% in CDCl_3): $\delta = \text{ca. } 5,7/b$ (1) CH_3-6 ; $3,95/s$ (4) $3-\text{O}_2(\text{CH}_2)_2$; $2,13/s$ (3) CH_3-21 ; $0,76/s$ (3) CH_3-18 .

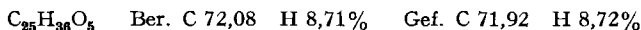


b) In gesättigter äthanolischer K_2CO_3 -Lösung. 5,7 g Keton III wurden 25 Std. in 1,3 l gesättigter äthanolischer K_2CO_3 -Lösung bestrahlt. Die im Vakuum eingeengte Reaktionslösung lieferte nach der üblichen Aufarbeitung ein Öl, das an alkalischem Aluminiumoxid (Akt. II) in 3 Fraktionen getrennt wurde: mit Benzol wurden 3,0 g, mit Äther 1,81 g und mit Methanol 610 mg amorphe Gemische eluiert.

Die Benzol-Fraktion (3,0 g) wurde nochmals an alkalischem Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol-(3:1)-Gemisch resultierten 350 mg Kristalle, die nach dreimaligem Umlösen aus Methanol-Wasser bei 87–89° schmolzen und nach Misch-Smp., IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm [Fließmittel: Benzol-Methanol-(19:1)] mit Pro-

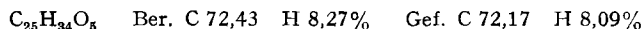
dukt B identisch waren. Die Petroläther-Benzol-(1:1)- und Benzol-Fractionen enthielten 1,020 g unverändertes Ausgangsmaterial III (Smp., Misch-Probe, IR.-Spektrum, Dünnschichtchromatogramm). Mit Benzol-Äther-(9:1)-Gemisch isolierte man 90 mg eines teilweise kristallinen Gemisches, das auf Grund des Dünnschichtchromatogrammes [Fließmittel: Benzol-Methanol-(9:1)] u. a. Produkt D enthielt.

Die Äther-Fraktion (1,81 g) des ersten Chromatogramms wurde ebenfalls an alkalischem Aluminiumoxid (Akt. II) weiter gereinigt. Mit Benzol-Äther-(9:1)-Gemisch und Äther wurden 1,380 g kristallines 3,20-Diäthylendioxy-11 α -hydroxy- Δ^5 -11,19-cyclo-pregnen (IV) eluiert, das nach zweimaligem Umlösen aus Äther-Petroläther konstant bei 146–147° schmolz (975 mg). $[\alpha]_D = +42^\circ$ ($c = 0,95$). IR.-Spektrum: $\nu = 3590 \text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum (11% in CDCl_3): $\delta = \text{ca. } 5,6/b \text{ CH-6; } 3,94/s \text{ (8) 3- und } 20\text{-O}_2(\text{CH}_2)_2; 1,26/s \text{ (3) CH}_3\text{-21; } 0,89/s \text{ (3) CH}_3\text{-18}$ (vgl. Fig. 1).



Bei einem Hydrierungsversuch der Δ^5 -ungesättigten Verbindung IV (100 mg) mit 100 mg Palladiumkohle-Katalysator in Äthanol-Lösung während 3 Std. wurde kein Wasserstoff aufgenommen und unverändertes Ausgangsmaterial IV zurückerhalten.

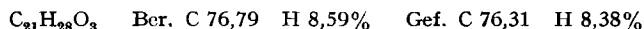
3-Äthylendioxy-11 α -acetoxy-20-oxo- Δ^5 -11,19-cyclo-pregnen (VI). 47 mg Keto-alkohol V wurden 10 Tage in 4 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Darauf wurde die Lösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand dreimal aus Methanol umkristallisiert. Konstanter Smp. 168–168,5°. $[\alpha]_D = +112$ ($c = 0,57$). IR.-Spektrum: $\nu = 1715, 1695, 1255 \text{ cm}^{-1}$.



Alkalische Hydrolyse des Keto-acetats VI. 8 mg Keto-acetat VI wurden in 15 ml 5-proz. methanolischer KOH-Lösung 48 Std. bei Zimmertemperatur belassen. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 5 mg Kristalle erhalten, die nach Smp., Mischprobe und IR.-Spektrum identisch waren mit dem Keto-alkohol V.

Überführung des Keto-acetats VI in das Hydroxy-diketal IV. 300 mg Keto-acetat VI wurden mit 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 100 ml Benzol und 6 ml Äthylenglykol unter Rühren 5 Std. am Wasserabscheider gekocht. Die erkaltete Reaktionsmischung wurde auf Eis gegeben, mit NaHCO_3 neutralisiert und wie üblich aufgearbeitet. Die resultierenden 325 mg des kristallinen Acetoxy-diketals wurden in 10 ml 5-proz. methanolischer KOH-Lösung 1 Std. in der Siedehitze verseift. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 150 mg Kristalle erhalten, die nach dreimaliger Kristallisation aus Aceton-Petroläther konstant bei 146–147° schmolzen und nach Mischprobe, IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm [Fließmittel: Benzol-Methanol-(9:1)] mit dem Hydroxy-diketal IV identisch waren.

3,20-Dioxo-11 α -hydroxy- Δ^4 -11,19-cyclo-pregnen (XXVI). 240 mg Keto-alkohol V wurden in 5 ml Essigsäure, 5 ml Methanol, 1 ml Wasser und 10 Tropfen 2N Salzsäure 2 Std. auf 60° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde darauf mit Äther verdünnt, mit wässriger NaHCO_3 -Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die resultierenden 205 mg Kristalle zeigten nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Petroläther einen konstanten Smp. von 164°. $[\alpha]_D = +238^\circ$ ($c = 0,51$). IR.-Spektrum: $\nu = 3600, 1703, 1658, 1603 \text{ cm}^{-1}$. UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}} = 253 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 11700$)²²⁾. NMR.-Spektrum (10% in $\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$ -(1:1)): $\delta = 5,73/s \text{ (1)CH-4; } 2,14/s \text{ (3) CH}_3\text{-21; } 0,80/s \text{ (3) CH}_3\text{-18}$.



Behandlung von 3,20-Diäthylendioxy-11 α -hydroxy- Δ^5 -11,19-cyclo-pregnen (IV) mit Blei(IV)-acetat. 3 g im Hochvakuum getrocknetes $\text{Pb}(\text{OCOCH}_3)_4$ und 2 g CaCO_3 wurden in 40 ml abs. Benzol kurz zum Sieden erhitzt. Nachher wurden 1,9 g Hydroxy-diketal IV in weiteren 40 ml abs. Benzol zugefügt und die Mischung 8 Std. unter Rückfluss gekocht. Darauf wurde sie über Nacht bei Zimmertemperatur belassen und wie üblich aufgearbeitet, wobei 2,05 g Rohprodukt resultierten, die an 61 g alkalischem Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert wurden.

Dabei wurden mit Benzol-Äther-(9:1)-Gemisch und Äther 609 mg amorphes Material ($\nu = 1730, 1715, 1252 \text{ cm}^{-1}$) eluiert.

²²⁾ Das Absorptionsmaximum von XXVI zeigt eine beachtliche bathochrome Verschiebung gegenüber denjenigen von Δ^4 -ungesättigten 3-Ketonen mit unverändertem Steroidgerüst.

Mit Essigester konnten schliesslich 324 mg 3,20-Diäthylendioxy-11-oxo-19-hydroxy- Δ^5 -pregnen (VII) eluiert werden, welches nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Petroläther konstant bei 191–192° schmolz. $[\alpha]_D = +43^\circ$ ($c = 0,49$). IR.-Spektrum: $\nu = 3590, 1690 \text{ cm}^{-1}$.

$C_{25}H_{36}O_6$ Ber. C 69,42 H 8,39% Gef. C 69,43 H 8,35%

Die amorphen apolaren Fraktionen (609 mg) wurden in 10 ml 5-proz. methanolischer KOH-Lösung 1 Std. in der Siedehitze verseift und nachher wie üblich aufgearbeitet. Dabei resultierten 580 mg teilweise kristallines Material, das an 18 g alkalischem Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert wurde.

Mit Benzol-Äther-(9:1, 4:1)-Gemischen wurden dabei 67 mg Kristalle eluiert, die zweimal umgefällt aus Aceton-Petroläther bei 208–209° schmolzen. $[\alpha]_D = -30^\circ$ ($c = 1,12$). IR.-Spektrum: Keine Absorption oberhalb von 3100 und zwischen 2800–1500 cm^{-1} . Gef. C 72,21 H 9,33%. Wegen Substanzmangels konnte diese Verbindung noch nicht weiter untersucht werden.

Die Benzol-Äther-(1:1)- und Essigester-Eluate (324 mg) bestanden aus kristallinem 3,20-Diäthylendioxy-6 ξ -hydroxy-11-oxo-5,19-cyclo-pregnan (IX), das nach zwei Kristallisationen aus Aceton-Petroläther bei 217–218° schmolz. $[\alpha]_D = +121^\circ$ ($c = 0,55$). IR.-Spektrum: $\nu = 3610, 1705 \text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum (5% in CDCl_3): $\delta = \text{ca. } 4,10/b$ (1) CH-6; 3,90/s (8) 3- und 20- $\text{O}_2(\text{CH}_2)_2$; 1,26/s (3) CH_3 -21; 0,88 + ca. 0,66/2d/J = 5 Hz (2) CH_2 -19; 0,74/s (3) CH_3 -18.

$C_{25}H_{36}O_6$ Ber. C 69,42 H 8,39% Gef. C 69,34 H 8,28%

3,11,20-Trioxo-19-hydroxy- Δ^4 -pregnen (VIII). 200 mg des Keto-alkohols VII wurden in 22 ml wässrigem 90-proz. Aceton gelöst und mit 60 mg *p*-Toluolsulfonsäure 2 Std. auf Siedetemperatur erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung im Vakuum eingeeengt und in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde mit NaHCO_3 -Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Dabei ergaben sich 150 mg teilweise kristallines Material, wovon 110 mg in Essigester-Lösung durch neutrales Aluminiumoxid (Akt. III) filtriert wurden. Die anfallenden 80 mg Kristalle wurden dreimal aus Aceton-Petroläther umgelöst. Konstanter Smp. bei 202–203°. $[\alpha]_D = +243^\circ$ ($c = 0,52$). IR.-Spektrum: $\nu = 3450, 1710, 1670, 1623 \text{ cm}^{-1}$. UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 242 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 13600$). Misch-Smp. mit einer authentischen Probe von VIII [Smp. 201–204°]¹² ohne Erniedrigung. Die IR.-Spektren der beiden Präparate waren deckungsgleich. Ferner verhalten sich beide Proben im Dünnschichtchromatogramm gleich.

3,11,20-Trioxo-6 ξ -hydroxy-5,19-cyclo-pregnan (X). 80 mg der Verbindung IX wurden in 5 ml Eisessig, 5 ml Methanol und 5 Tropfen Wasser 1 Std. auf 70° erwärmt, dann wurde die erkaltete Lösung in Äther aufgenommen und die organische Phase mit ges. NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen. Es resultierten 58 mg Kristalle vom konstanten Smp. 228–229° (nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Petroläther). $[\alpha]_D = +144^\circ$ ($c = 0,63$). IR.-Spektrum (Nujol): $\nu = 3510, 1704, 1690 \text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum (4% in CDCl_3): $\delta = \text{ca. } 4,0/b$ (1) CH-6; 2,12/s (3) CH_3 -21; 0,93 + 0,72/2d/J = 6,5 Hz (2) CH_2 -19; 0,61/s (3) CH_3 -18 (Fig. 2).

$C_{21}H_{28}O_4$ Ber. C 73,22 H 8,19% Gef. C 72,78 H 7,91%

3,20-Diäthylendioxy-6,11-dioxo-5,19-cyclo-pregnan (XI). 104 mg der Verbindung IX wurden in 1 ml Pyridin gelöst und zu 100 mg CrO_3 in 5 ml Pyridin gegeben. Nach 12 Std. wurde das Reaktionsgemisch aufgearbeitet. Es resultierten 99 mg Kristalle, welche nach zweimaligem Umfällen aus Aceton-Petroläther konstant bei 205–206° schmolzen. $[\alpha]_D = +58^\circ$ ($c = 0,51$). IR.-Spektrum: $\nu = 1700, 1675 \text{ cm}^{-1}$. UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 217 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 3050$). NMR.-Spektrum (9% in CDCl_3): $\delta = \text{ca. } 3,9/\text{leicht aufgesplittert}$ (8) 3- und 20- $\text{O}_2(\text{CH}_2)_2$; 1,26/s (3) CH_3 -21; 0,75/s (3) CH_3 -18.

$C_{25}H_{34}O_6$ Ber. C 69,76 H 7,96% Gef. C 69,67 H 7,98%

Reduktion von 3,20-Diäthylendioxy-6 ξ -hydroxy-11-oxo-5,19-cyclo-pregnan (IX) mit Natriumborhydrid. 43 mg Keto-alkohol IX wurden in 5 ml Methanol gelöst und mit 80 mg NaBH_4 in 1 ml Wasser versetzt. Nach 15 Min. wurde wie üblich aufgearbeitet, wobei 40 mg eines kristallinen 3,20-Diäthylendioxy-6 ξ ,11 ξ -dihydroxy-5,19-cyclo-pregnans (XIIa) anfielen. Dreimaliges Umfällen aus Aceton-Petroläther ergab einen konstanten Smp. von 175–176°. $[\alpha]_D = +61^\circ$ ($c = 0,94$). IR.-Spektrum: $\nu = 3600 \text{ cm}^{-1}$.

$C_{25}H_{38}O_6$ Ber. C 69,09 H 8,81% Gef. C 69,06 H 8,82%

Reduktion von 3,20-Diäthylendioxy-6,11-dioxo-5,19-cyclo-pregnan (XI) mit Natriumborhydrid. Zu 50 mg des Diketons XI in 5 ml Methanol wurden unter Kühlung 71 mg NaBH_4 in 1 ml Wasser

zugetroppt. Das Gemisch wurde 15 Min. bei Zimmertemperatur gerührt, darauf mit Wasser verdünnt und aufgearbeitet. Dabei fielen 47 mg eines kristallinen *3,20-Diäthylendioxy-6ξ,11ξ-dihydroxy-5,19-cyclo-pregnans* (XIIb) an, das nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Petroläther einen konstanten Smp. von 143–145° zeigte. $[\alpha]_D = +17^\circ$ ($c = 0,54$). IR.-Spektrum: $\nu = 3620 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_6$ Ber. C 69,09 H 8,81% Gef. C 69,12 H 8,88%

Die Mischprobe mit der aus IX erhaltenen 6ξ,11ξ-Dihydroxy-Verbindung (XIIa, Smp. 175–176°) schmolz bei etwa 160–165°. Die beiden Verbindungen unterschieden sich deutlich in den IR.-Spektrern und im Dünnschichtchromatogramm [Fließmittel: Benzol-Methanol-(9:1)].

3,11α-Diacetoxy-20-oxo-Δ^{3,5}-pregnadien (XV). 5 g 11α-Acetoxy-progesteron (XIV)¹⁵ wurden mit 500 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 20 ml Acetanhydrid 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Die erkaltete Reaktionslösung wurde in Äther aufgenommen, mit ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen und aufgearbeitet. Die resultierenden Kristalle (5,5 g) wurden in Benzol-Lösung durch neutrales Aluminiumoxid (Akt. III) filtriert. Nach dreimaligem Umfällen des Filtrat-Rückstandes aus Methanol-Wasser erhielt man Kristalle vom konstanten Smp. 145–146°. $[\alpha]_D = -87^\circ$ ($c = 0,88$). UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}} = 235 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 16200$). IR.-Spektrum: $\nu = 1740, 1725, 1704, 1255 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_5$ Ber. C 72,43 H 8,27% Gef. C 72,23 H 8,35%

(20R)-*3β,11α,20-Triacetoxy-Δ⁵-pregnen* (XVII). Man versetzte 2,5 g Enolacetat XV in 50 ml Methanol unter Rühren mit 3 g NaBH_4 in 10 ml Wasser. Nach 24 Std. Stehen bei Zimmertemperatur wurde die Reaktionslösung aufgearbeitet. Das resultierende rohe (20R)-*3β,20-Dihydroxy-11α-acetoxy-Δ⁵-pregnen* (XVI) wurde ohne weitere Reinigung in 20 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch über Nacht acetyliert. Dabei ergaben sich nach einmaligem Umlösen aus Aceton-Petroläther 1,6 g Kristalle vom Smp. 135–136°. Zur Analyse wurde eine Probe dreimal zum konstanten Smp. 136° umkristallisiert. $[\alpha]_D = -54^\circ$ ($c = 0,78$). IR.-Spektrum: $\nu = 1720, 1255 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_6$ Ber. C 70,40 H 8,75% Gef. C 70,49 H 8,72%

(20R)-*3β,11α,20-Triacetoxy-5α-chloro-6β-hydroxy-pregnan* (XVIII). Eine Lösung von 1,6 g der Verbindung XVII in 100 ml Äther wurde bei Zimmertemperatur unter Rühren mit 2 g Chloralkali in 140 ml Wasser versetzt. Nach 5 Min. wurden 2 ml Eisessig zugesetzt. Nach weiteren 45 Min. nahm man in Äther auf, wusch die organische Phase mit einer wässrigen Lösung von je 10% KJ und $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ und erhielt nach der üblichen Aufarbeitung Kristalle, die nach einmaligem Umlösen aus Aceton-Petroläther konstant bei 242–243° schmolzen (800 mg). $[\alpha]_D = -49^\circ$ ($c = 0,45$). IR.-Spektrum (Nujol): $\nu = 3510, 1724, 1250 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{O}_7\text{Cl}$ Ber. C 63,20 H 8,06% Gef. C 62,95 H 8,19%

(20R)-*3β,11α,20-Triacetoxy-5α-chloro-6-oxo-pregnan* (XIX). Zu einer Lösung von 700 mg des Chlorhydrins XVIII in 20 ml Eisessig tropfte man bei Zimmertemperatur 1 g CrO_3 in 10 ml 90-proz. Essigsäure. Nach 1 Std. wurde das überschüssige Oxydationsmittel mit etwas Methanol zerstört und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, mit ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen und aufgearbeitet. Das Rohprodukt (500 mg) lieferte nach dreifachem Umlösen aus Aceton-Petroläther Kristalle vom konstanten Smp. 219–220°. $[\alpha]_D = -98^\circ$ ($c = 0,64$). IR.-Spektrum: $\nu = 1724, 1285 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_7\text{Cl}$ Ber. C 63,45 H 7,69% Gef. C 63,37 H 7,74%

(20R)-*3β,11α,20-Triacetoxy-6-oxo-5α-pregnan* (XX). 350 mg des Chlorketons XIX wurden 1 Std. in 30 ml siedendem Eisessig mit 1 g Zinkstaub behandelt. Die vom Zink abfiltrierte Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Ätherlösung durch neutrales Aluminiumoxid (Akt. III) filtriert. Man erhielt 250 mg Kristalle vom konstanten Smp. 186–187° nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Petroläther. $[\alpha]_D = -45^\circ$ ($c = 0,87$). IR.-Spektrum: $\nu = 1730\text{--}1705$ (breit), 1255 cm^{-1} .

$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_7$ Ber. C 68,04 H 8,46% Gef. C 67,80 H 8,56%

3,6,11,20-Tetraoxo-5α-pregnan (XIII). – a) Aus (20R)-*3β,11α,20-Triacetoxy-6-oxo-5α-pregnan* (XX). 100 mg der Verbindung XX wurden 1 Std. in 10 ml siedender 5-proz. methanolischer KOH-Lösung hydrolysiert. Nach der Aufarbeitung erhielt man 50 mg amorphes (20R)-*3β,11α,20-Trihydroxy-6-oxo-5α-pregnan* (XXI), welches direkt in wenig Pyridin gelöst und zu einer Aufschlammung von 100 mg CrO_3 in 2 ml Pyridin gegeben wurde. Nach 12stdg. Stehenlassen

bei Zimmertemperatur wurde aufgearbeitet. Es fielen 25 mg Kristalle an, die nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Petroläther konstant bei 221–222° schmolzen. $[\alpha]_D = +103^\circ$ ($c = 0,49$). IR.-Spektrum: $\nu = 1707 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_4$ Ber. C 73,22 H 8,19% Gef. C 73,24 H 8,17%

b) *Aus 3,20-Diäthylendioxy-6,11-dioxo-5,19-cyclo-pregnan (XI)*. Eine Lösung von 350 mg Diketon XI in 25 ml siedendem Propanol wurde 2 Std. in regelmässigen Abständen mit kleinen Natriumstücken versetzt. Die abgekühlte Lösung wurde darauf mit wenig Methanol verdünnt und nochmals kurz aufgekocht. Nach dem Aufarbeiten erhielt man 270 mg eines amorphen Rohproduktes (IR.-Spektrum: $\nu = 3620 \text{ cm}^{-1}$), das ohne weitere Reinigung in 10 ml 90-proz. Essigsäure 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt wurde. Die abgekühlte Lösung versetzte man darauf tropfenweise mit einer Lösung von 200 mg CrO_3 in 10 ml 95-proz. Essigsäure unter ständigem Rühren. Nach 1stdg. Stehen bei Zimmertemperatur wurde das überschüssige Oxydationsmittel mit wenig Methanol zerstört und die Lösung im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, mit ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen und aufgearbeitet. Das Rohprodukt (113 mg) wurde in Ätherlösung durch neutrales Aluminiumoxid (Akt. III) filtriert und dabei 63 mg Kristalle isoliert, die nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Petroläther bei 221–222° schmolzen. Sie wurden auf Grund der Mischprobe, der IR.-Spektren und des Dünnschichtchromatogramms [Fließmittel: Benzol-Methanol-(9:1)] als *3,6,11,20-Tetraoxo-5 α -pregnan (XIII)* identifiziert.

B. Umsetzungen von 3,20-Diäthylendioxy-11-oxo-5 β -pregnan (XXII)

*3,20-Diäthylendioxy-11-oxo-5 β -pregnan (XXII)*⁸. NMR.-Spektrum (14% in CDCl_3): $\delta = 3,93/s$ (8) 3- und 20- $\text{O}_2(\text{CH}_2)_2$; $2,62 + 2,24/2d/J = 12 \text{ Hz}$ (2) CH_2 -12; $1,25/s$ (3) CH_3 -21; $1,18/s$ (3) CH_3 -19; $0,71/s$ (3) CH_3 -18.

UV.-Bestrahlung von *3,20-Diäthylendioxy-11-oxo-5 β -pregnan (XXII)*. 4 g des Ketons XXII wurden in 1,4 l Äthanol 17 Std. bestrahlt. Die Lösung wurde darauf im Vakuum eingedampft und der Rückstand chromatographisch in drei Fraktionen aufgeteilt. Mit Benzol wurden 2,113 g Kristalle erhalten, die nach einmaliger Kristallisation aus Aceton-Petroläther bei 140° schmolzen und nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit dem Ausgangsmaterial XXII identisch waren.

Die Äther-Fraktion bestand aus 1,0 g Öl, während mit Methanol noch weitere 1,04 g amorphe Eluate erhalten werden konnten.

Das ölige Gemisch der Äther-Fraktion wurde nochmals chromatographiert. Als einziges einheitliches Produkt konnten dabei mit Äther 60 mg kristallines *3,20-Diäthylendioxy-11 α -hydroxy-5 β -11,19-cyclo-pregnan (XXIII)* eluiert werden. Nach zweimaliger Kristallisation aus Äther-Petroläther schmolz diese Verbindung konstant bei 165–165,5°. $[\alpha]_D = -19^\circ$ ($c = 0,57$). IR.-Spektrum: $\nu = 3610 \text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum (12% in CDCl_3): $\delta = 3,91/s$ (8) 3- und 20- $\text{O}_2(\text{CH}_2)_2$; $1,29/s$ (3) CH_3 -21; $0,91/s$ (3) CH_3 -18 (Fig. 3).

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_5$ Ber. C 71,74 H 9,15% Gef. C 71,72 H 9,34%

3,20-Dioxo-11 α -hydroxy-5 β -11,19-cyclo-pregnan (XXIV). – a) *Aus 3,20-Diäthylendioxy-11 α -hydroxy-5 β -11,19-cyclo-pregnan (XXIII)*. 500 mg rohes Hydroxy-diketal XXIII wurden, gelöst in 10 ml Eisessig, 10 ml Methanol und 1 ml Wasser, 1½ Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Die erkaltete Lösung wurde darauf mit Äther verdünnt und nacheinander mit NaHCO_3 -Lösung und mit Wasser gewaschen. Beim Eindampfen der getrockneten Ätherlösung resultierten 480 mg amorphes Material, das chromatographiert wurde. Dabei wurden mit Benzol-Äther-(9:1)-Gemisch und mit Äther 145 mg Kristalle erhalten, die nach zweimaligem Umfällen aus Aceton-Petroläther konstant bei 173° schmolzen. $[\alpha]_D = +1^\circ$ ($c = 0,88$). IR.-Spektrum: $\nu = 3580, 1700 \text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum (6% in CDCl_3): $\delta = 0,77/s$ (3) CH_3 -18; $2,12/s$ (3) CH_3 -21.

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$ Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,03 H 9,12%

b) *Aus 3,20-Dioxo-11 α -hydroxy-1 A -11,19-cyclo-pregnen (XXVI)*. 70 mg der ungesättigten Verbindung XXVI in 20 ml Äthanol wurden in Gegenwart von 100 mg 5-proz. Palladiumkohle hydriert. Nach dem Eindampfen der vom Katalysator befreiten Lösung resultierte ein teilweise kristallines Rohprodukt, das in Benzol-Äther-(2:1)-Lösung durch Aluminiumoxid filtriert wurde. Dabei wurden 33 mg Kristalle erhalten, die nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Petroläther konstant bei 170–171° schmolzen, Misch-Smp. mit dem aus XXIII erhaltenen *Diketo-alkohol XXIV*

ohne Erniedrigung. Die IR.-Spektren der beiden Präparate waren deckungsgleich. Ferner zeigten beide Proben das gleiche Verhalten im Dünnschichtchromatogramm [Fließmittel: Benzol-Methanol-(9:1)].

3,20-Diäthylendioxy-11-oxo-19-hydroxy-5 β -pregnan (XXV). 250 mg Pb(OCOCH₃)₄ wurden $\frac{3}{4}$ Std. bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet und dann mit 200 mg CaCO₃ in 10 ml abs. Benzol zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten fügte man 150 mg des Alkohols XXIII in 5 ml abs. Benzol zu und kochte 10 Std. unter Rückfluss. Dann liess man das Gemisch über Nacht bei Zimmertemperatur stehen, fügte Wasser zu und arbeitete wie üblich auf. Die anfallenden 147 mg Rohprodukt wurden chromatographiert. Mit Benzol liessen sich 50 mg nach Dünnschichtchromatogramm nicht einheitliche Kristalle eluieren. IR.-Spektrum: $\nu = 3440, 1690 \text{ cm}^{-1}$. Diese Fraktionen wurden wegen Substanzmangels nicht weiter untersucht.

Aus den Benzol-Äther-(9:1)- und Äther-Fractionen liessen sich 40 mg Kristalle isolieren, die nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Petroläther bei 177° schmolzen. $[\alpha]_D = +21^\circ$ ($c = 0,86$). IR.-Spektrum: $\nu = 3440, 1690 \text{ cm}^{-1}$.

C₂₅H₃₈O₆ Ber. C 69,09 H 8,81% Gef. C 69,33 H 8,27%

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung W. MANSER) ausgeführt. Die IR.-Absorptionsspektren wurden von Herrn R. DOHNER gemessen. Die Aufnahme der NMR.-Spektren verdanken wir Fräulein Dr. D. MEUCHE und den Herren A. WALSER und CHR. CHYLEWSKI. Fräulein J. GASCHE und Herr W. GRAF waren für die Wiederholung zahlreicher Versuche besorgt.

SUMMARY

1. In analogy to the previously described photochemical isomerisation of 3,20-diethylenedioxy-11-oxo-5 α -pregnane (I \rightarrow II) the UV-irradiation of the Δ^5 - and 5 β -11-oxo-steroids III and XXII gives rise to the 11 α -hydroxy-11,19-cyclo derivatives IV and XXIII, respectively. The observed yields of these tertiary cyclobutanol products decrease in the order II $>$ IV \gg XXIII. The possible significance of these structure-dependent rate differences is discussed.

2. Treatment of compounds IV and XXIII with lead tetraacetate results, as in the 5 α -pregnane series, in fragmentation of the photochemically formed C(-11 β)-C(-19)- bond, furnishing the 11-oxo-19-hydroxy- Δ^5 -pregnene and 11-oxo-6 ξ -hydroxy-5,19-cyclo-pregnane derivatives VII and IX from IV, and the 11-oxo-19-hydroxy-5 β -pregnane derivative XXV from XXIII.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich