

verantwortlich ist, da ihre Konstante im untersuchten Temperaturgebiet grösser als Eins ist und dadurch das Gleichgewicht auf die Seite der Produkte verschoben wird. Es wäre denkbar, dass Trimethylamin auch durch die Reaktion 3. Ordnung:



abgebaut wird. Dies würde eine gewisse Beweglichkeit der auf der Katalysatoroberfläche adsorbierten NH_3 -Molekeln zur Voraussetzung haben.

Die Resultate zeigen, dass es gelingt, durch die Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen und Rückführung des höchstmethylierten Amins in die Reaktion die Zusammensetzung des Produktes in weiten Grenzen zu variieren.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde der zeitliche Verlauf der Aktivität und Selektivität eines Borphosphat-katalysators in bezug auf die Aminierung von Methanol untersucht.

Beim Studium des Zusammenhanges zwischen Herstellungsart und katalytischer Wirkung von in ihrer Grundzusammensetzung identischen Kontaktmassen wurde gefunden, dass ein durch extrem rasches Trocknen gewonnener Katalysator weitaus die grösste Aktivität aufweist. Homogenität und Art des Trocknungsvorganges beeinflussen in diesem speziellen Fall die Aktivität mehr als die normalerweise massgebliche Grösse der inneren Oberfläche.

Durch Erhöhen des Partialdruckes des höchstmethylierten Amins während der Synthese gelingt es, die Gleichgewichtszusammensetzung des Produktes massgeblich zu verschieben und die Bildung von Trimethylamin teilweise oder ganz zu unterdrücken.

Technisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

252. Reaktionen von Steroid-Hypoioditen III¹⁾²⁾ Sterische Effekte bei 6 β -Hydroxysteroiden

Über Steroide, 191. Mitt.³⁾

von K. Heusler, J. Kalvoda, Ch. Meystre, G. Anner und A. Wettstein

(25. VIII. 62)

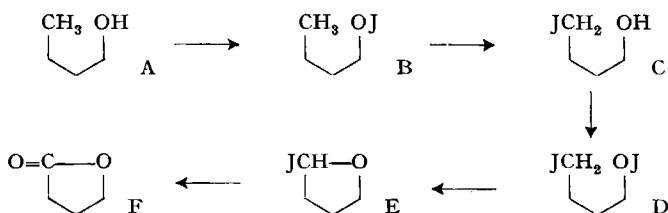
In einer früheren Mitteilung dieser Reihe¹⁾ haben wir über die Herstellung 18-oxygener Steroide aus 20 β -Hydroxy-pregnanen berichtet. Die dort beschriebenen Reaktionen, welche zu einer doppelten Substitution am Kohlenstoffatom 18 führen, lassen sich wie folgt schematisch darstellen⁴⁾:

¹⁾ II. Arbeit dieser Reihe vgl. CH. MEYSTRE, K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **45**, 1317 (1962).

²⁾ Die in dieser Mitteilung beschriebenen Ergebnisse wurden teilweise an der gemeinsamen Tagung der Italienischen und der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Neapel, 28. 5. – 2. 6. 1962 (vgl. *Gaz. chim. ital.*, im Druck) und am 2. Internationalen Symposium über die Chemie der Naturstoffe in Prag, 27. 8. – 2. 9. 1962, vorgetragen.

³⁾ 190. Mitt. vgl. K. HEUSLER, *Helv.* **45**, 1939 (1962).

⁴⁾ Vgl. auch CH. MEYSTRE, K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Experientia* **17**, 475 (1961).

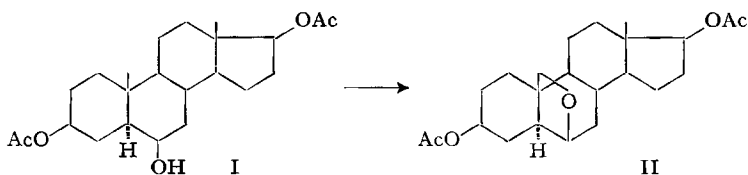


Das aus dem Alkohol A entstehende Hypoiodit B liefert bei der Homolyse ein Sauerstoffradikal, welches der CH₃-Gruppe ein Wasserstoffatom entreisst; das entstandene Kohlenstoffradikal verbindet sich hierauf mit Jod zum Jodhydrin C, welches unter geeigneten Reaktionsbedingungen isoliert werden kann. Soweit entspricht der Reaktionsablauf weitgehend der Photolyse organischer Nitrite⁵⁾ und Hypochlorite⁶⁾. Da aber das Hypoiodit B in derselben Reaktionslösung entsteht, in der die Homolyse stattfindet, wird auch das Reaktionsprodukt C in ein Hypoiodit D verwandelt. Letzteres spaltet sich seinerseits homolytisch zum Sauerstoffradikal, das der bereits substituierten Methylgruppe nochmals ein Wasserstoffatom entreisst und schliesslich den Jodäther E⁷⁾ liefert, der sich leicht zum Lacton F oxydieren lässt.

Einen anderen Verlauf nimmt nun die Reaktion bei 6 β -Hydroxysteroiden, die im folgenden ausführlich beschrieben werden soll.

Die sterischen Voraussetzungen für die intramolekulare Wasserstoffabstraktion sind hier wesentlich günstiger als bei 20 β -Hydroxypregnanen¹⁾, da die 6 β -Hydroxyl- und die anguläre C-19-Methylgruppe im geeigneten Abstand fixiert sind. Dies trifft für die 20-Hydroxy- und die C-18-Methylgruppe in Pregnanverbindungen wegen der freien Drehbarkeit der Seitenkette nicht zu. Die «Hypoiodit-Reaktion» lieferte denn auch bei 6 β -Hydroxysteroiden meist höhere Ausbeuten als bei den 20-Hydroxypregnanen¹⁾: Die 19-substituierten Produkte entstanden nämlich in der Regel in Ausbeuten von über 70% der Theorie, entsprachen aber in ihrer Struktur nicht den aus 20-Hydroxypregnanen gewonnenen 18-substituierten Verbindungen.

Setzte man z. B. das 3 β ,17 β -Diacetoxy-6 β -hydroxy-5 α -androstan (I)⁸⁾ in Cyclohexan mit Bleitetraacetat und Jod oder mit N-Jodsuccinimid und Jod um, so erhielt



⁵⁾ Vgl. dazu die zusammenfassende Darstellung von A. L. NUSSBAUM & C. H. ROBINSON, *Tetrahedron* 17, 35 (1962).

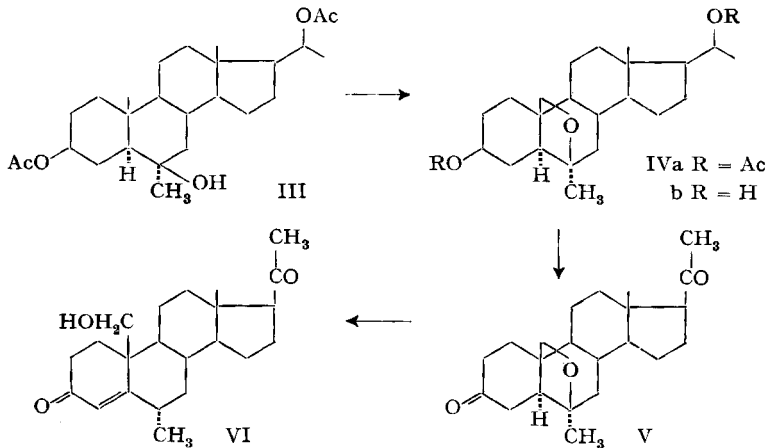
⁶⁾ M. AKHTAR & D. H. R. BARTON, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 2213 (1961); J. S. MILLS & V. PETROW, *Chemistry & Ind.* 1961, 946; E. L. JENNER, *J. org. Chemistry* 27, 1031 (1962); C. WALLING & A. PADWA, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 2207 (1961).

⁷⁾ Auf die Art und Weise der Bildung des Jodäthers E aus dem Jodhydrin C werden wir im Zusammenhang mit der Beschreibung der Versuche an 2 β - und 4 β -Hydroxy-steroiden (*Helv.* 45, (1962), in Vorbereitung) zurückkommen.

⁸⁾ A. BOWERS, L. C. IBANEZ, M. E. CABEZAS & H. J. RINGOLD, *Chemistry & Ind.* 1960, 1299; A. BOWERS, E. DENOT, L. C. IBANEZ, M. E. CABEZAS & H. J. RINGOLD, *J. org. Chemistry* 27, 1862 (1962).

man in allen Fällen in Ausbeuten zwischen 60 und 85% das 3 β ,17 β -Diacetoxy-6 β ,19-oxido-5 α -androstan⁹⁾). In den Mutterlaugen liessen sich nach Oxydation höchstens Spuren des 19,6-Lactons nachweisen.

Denselben Verlauf nahm die Reaktion auch bei einem tertiären 6 β -Hydroxy-pregnan, nämlich dem 3 β ,20 β -Diacetoxy-6 α -methyl-6 β -hydroxy-5 α -pregnan III¹⁰⁾ 11), das in die Oxidoverbindung IVa umgewandelt wurde.



Eine Fragmentierungsreaktion unter Spaltung einer C–C-Bindung und Ausbildung einer Carbonylverbindung, wie sie bei der Reaktion tertiärer 20-Hydroxy-pregnane mit Bleitetraacetat¹²⁾ oder mit Bleitetraacetat und Jod (Hypoiodit-Reaktion)¹³⁾ eintritt, wurde hier nicht beobachtet, da sie wegen der fixierten gegenseitigen Lage von 6 β -Hydroxyl- und C-19-Methylgruppe viel langsamer erfolgt als die Wasserstoffabstraktion vom Kohlenstoffatom 19.

Der 6 α -Methyl-äther IVa kann als Ausgangsstoff zur Herstellung des 6 α -Methyl-19-hydroxy-progesterons VI dienen: Durch alkalische Verseifung von IVa erhielt man das Diol IVb, welches zum 3,20-Diketon V oxydiert wurde. Mit Essigsäureanhydrid und *p*-Toluolsulfosäure liess sich der Äther V acylolytisch zu einem 19-Acetoxy- Δ^5 -pregnen öffnen, das bei erneuter Alkalibehandlung das Progesteronderivat VI lieferte.

⁹⁾ Die 6 β ,19-Äther lassen sich ausser im NMR.-Spektrum durch die Abwesenheit des C-19-Methylsignals auch in den IR.-Spektren durch eine deutliche Bande bei ca. 6,68–6,69 μ erkennen.

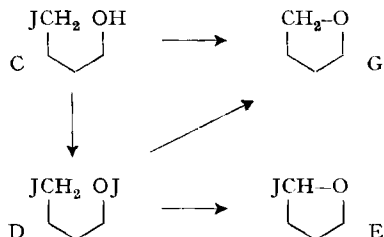
¹⁰⁾ A. BOWERS⁸⁾ erwähnt, dass das 3 β ,17 β -Diacetoxy-6 α -methyl-6 β -hydroxy-5 α -androstan mit Bleitetraacetat in Benzol nicht wie I reagiert. Dieser Unterschied besteht in der Hypoiodit-Reaktion nicht. Wir stellten fest, dass III in Cyclohexan mit Bleitetraacetat langsam reagiert, wobei der Äther IV nur in schlechter Ausbeute entsteht. Vgl. eine spätere Mitteilung.

¹¹⁾ Über weitere Beispiele mit 5 α -halogenierten 6 β -Hydroxysteroiden vgl. K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, H. UEBERWASSER, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Experientia* 78 (1962), im Druck.

¹²⁾ Dabei wird als Hauptprodukt unter Verlust von Acetaldehyd ein 17 α -Acetoxy-androstan gebildet; G. CAINELLI, B. KAMBER, J. KELLER, M. LJ. MIHALOVIĆ, D. ARIGONI & O. JEGER, *Helv.* 44, 518 (1961).

¹³⁾ Dabei bildet sich neben dem zum 18,20-Lacton oxydierbaren 18-Jod-18,20-Äther in beträchtlicher Menge ein 17-Jodandrostan; unveröffentlichte eigene Versuche.

Da die äusseren Bedingungen bei der Hypojodit-Reaktion in den Versuchen mit 20-Hydroxy-¹⁾ und mit den oben genannten 6 β -Hydroxy-steroiden genau dieselben waren, darf angenommen werden, dass die ersten Reaktionsstufen, nämlich die Hypojoditbildung, Homolyse und Wasserstoffabstraktion in beiden Fällen gleich verlaufen, d. h. vom Alkohol A zum Jodhydrin C führen.



Bei den 6 β -Hydroxysteroiden muss nun aber der Übergang des Jodhydrins C in den Äther G schneller erfolgen als die Reaktionen, die über ein zweites Hypojodit D durch nochmalige Wasserstoffabstraktion zum Jodäther E führen würden. Dafür dürften in erster Linie die verschiedenen Konformationen der Jodhydrine vom Typus C massgebend sein. Aus Modellbetrachtungen ergibt sich nämlich, dass das Jodatome im 18,20-Jodhydrin (Fig. 1) und im hypothetischen 19,6-Jodhydrin (Fig. 2) jeweils nur eine ganz bestimmte Orientierung einnehmen kann, da das 18-Jodatome zwischen dem 11 β -Wasserstoff und der Seitenkette, das 19-Jodatome zwischen den axialen Wasserstoffatomen in 2- und 11-Stellung festgehalten wird. Betrachtet man in Figur 1 die Lage des 20-Sauerstoffatoms, so fällt unmittelbar auf, dass seine Orientierung für eine Abstraktion von Wasserstoff aus der angulären 18-CH₂J-Gruppe äusserst geeignet erscheint¹⁴⁾. Anders sind die Verhältnisse in Fig. 2. Hier liegen der 6 β -Sauerstoff, das 19-Kohlenstoffatom und das Jodatome in der Projektion auf einer Geraden. Diese Orientierung stellt eine ideale Ausgangslage für eine intramolekulare Substitutionsreaktion des Jodatoms durch den 6 β -Sauerstoff dar, die zum 6 β ,19-Äther führt. Es ist deshalb verständlich, dass bei 6 β -Hydroxysteroiden diese Reaktion bevorzugt ist¹⁵⁾.

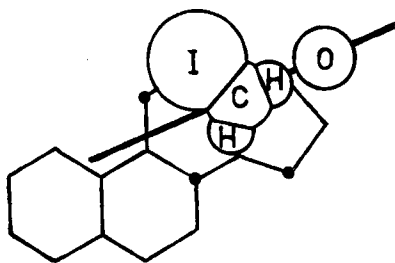


Fig. 1. 18,20-Jodhydrin
(Projektion des Steroidgerüsts in axialer Richtung von der β -Seite her dargestellt)

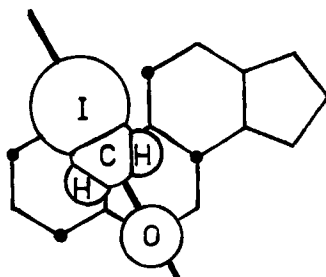


Fig. 2. 19,6-Jodhydrin

¹⁴⁾ Zur «linearen Anordnung» von Sauerstoff, Wasserstoff und Kohlenstoff vgl. die Diskussion des Übergangszustands bei der HOFMANN-LÖFFLER-FREYTAG-Reaktion bei E. J. COREY & W. R. HERTLER, J. Amer. chem. Soc. 82, 1657 (1960).

¹⁵⁾ Analoge Überlegungen gestatten auch die Erklärung der Reaktionsprodukte der Hypojodit-Reaktion bei 11 β ,4 β - und 2 β -Hydroxysteroiden. Vgl. spätere Mitteilungen dieser Reihe.

Auch bei 20-Hydroxy-18-jod-pregnan lässt sich der Ringschluss zu 18,20-Äthern (C→G) leicht erreichen, nämlich durch eine intramolekulare nucleophile Substitutions-Reaktion mit Silber- oder Quecksilber(II)-acetat¹⁾. Mit Bleitetraacetat und Jod aber ist die nochmalige Ausbildung eines Sauerstoffradikals aus dem 18,20-Jodhydrin und anschließende Wasserstoffabstraktion (C→D→E) schneller als der direkte Ringschluss.

Bei 6 β -Hydroxysteroiden begünstigt wohl die fixierte lineare Anordnung der Reaktionszentren im Zwischenprodukt eine ionische Substitution (S_N2) zum 6 β ,19-Äther G. Die Tatsache aber, dass die durch einen 11-Substituenten verursachte kleine Abweichung von der linearen Anordnung die Ätherbildung so stark verlangsamt, dass bereits teilweise doppelte Substitution auftritt (vgl. unten), wäre bei einer ionischen Reaktionsweise schwer zu verstehen. Bildet sich aber auch bei den 19,6- wie bei den 18,20-Jodhydrinen über ein zweites Hypojodit vom Typus D nochmals ein Sauerstoffradikal, so könnte die 6 β ,19-Ätherbildung durch eine *Radikalsubstitution von Jod durch Sauerstoff* (S_H2)¹⁶⁾ zustande kommen (D→G). In diesem Falle wäre es leicht verständlich, dass bereits bei einer kleinen Veränderung der Konstellation der CH₂J-Gruppe auch doppelte Substitution auftritt, da dann eines der beiden 19-Wasserstoffatome in den für eine zweite Wasserstoffabstraktion günstigen Bereich kommt. Mit Jod und Quecksilber(II)-acetat oder Silberacetat kann allerdings auch der 6 β ,19-Ätheringschluss ionisch erfolgen (vgl. auch die unten beschriebenen Versuche mit VIIa). Bei Verwendung von Bleitetraacetat und Jod liegen die Verhältnisse aber anders, da hier die Bildung der Sauerstoffradikale aus Alkoholen so rasch erfolgt, dass bisher ein ionischer Ringschluss eines Jodhydrins (z. B. eines 18,20- oder 19,4 β 7)-Jodhydrins) nicht nachgewiesen werden konnte.

Die Bildung der 6 β ,19-Äther mit Bleitetraacetat und Jod durch eine S_H2-Reaktion bedeutet, dass der Übergangszustand für diesen Ringschluss weitgehend demjenigen einer S_N2-Reaktion entspricht¹⁷⁾.

Der entscheidende Einfluss der Orientierung der angulären CH₂J-Gruppe auf den Verlauf der Hypojodit-Reaktion liess sich leicht bei 11-substituierten 6 β -Hydroxysteroiden zeigen. Durch einen Substituenten in 11-Stellung wird nämlich das Jodatom der angulären CH₂J-Gruppe in dem als Zwischenprodukt postulierten Jodhydrin C etwas in Richtung von C-2 abgedreht (vgl. Fig. 2). Dadurch wird aber die für die Substitution günstige lineare Anordnung von 6 β -O, 19-C und J gestört, und die Orientierung der CH₂J-Gruppe nähert sich einem für die nochmalige Wasserstoffabstraktion geeigneten «linearen Übergangszustand» von 6 β -O, 19-H und 19-C.

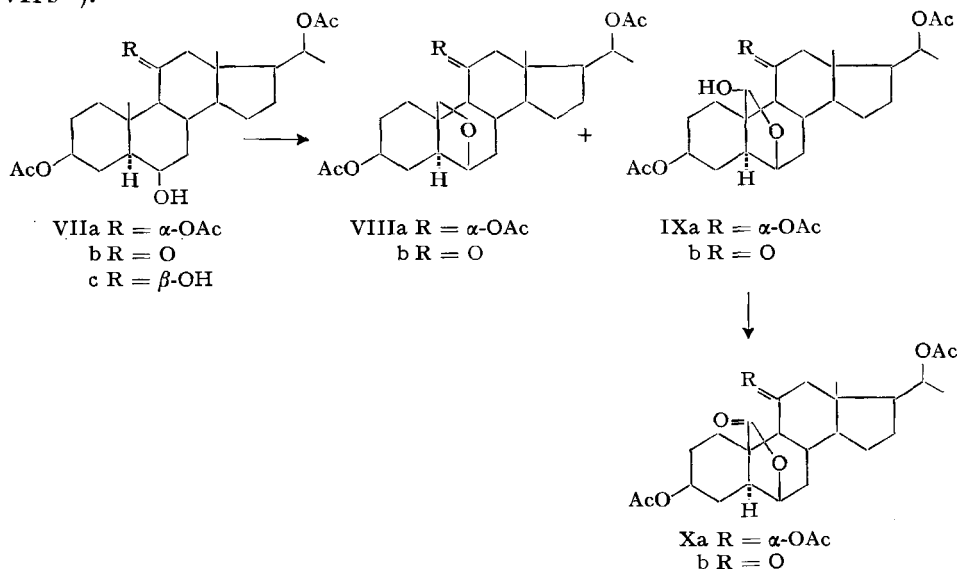
Setzte man das 3 β ,20 β -Diacetoxy-6 β -hydroxy-11 α -acetoxy- oder -11-oxo-5 α -pregnan (VIIa bzw. VIIb) mit Bleitetraacetat und Jod¹⁸⁾ um, so entstand ein Ge-

¹⁶⁾ Diese Bezeichnung wurde von E. L. ELIEL (in M. S. NEWMAN, *Steric Effects in Organic Chemistry*, J. Wiley & Sons, New York, 1956, p. 143) vorgeschlagen. Eindeutig unter Radikalsubstitution an einem Kohlenstoffatom verlaufende Reaktionen sind bisher nicht beschrieben worden, jedoch könnten die von R. OGG & M. POLANYI [*Transactions Faraday Soc.* 31, 482 (1935)] und J. E. BUJAKE, M. W. T. PRATT & R. M. NOYES [*J. Amer. chem. Soc.* 83, 1547 (1961)] beschriebenen Austauschreaktionen an Alkyljodiden mit Jod in diese Klasse gehören (vgl. dazu aber W. A. PRYOR, *Mechanisms of Sulfur Reactions*, McGraw-Hill Book Company, New York 1962, p. 47/48).

¹⁷⁾ Diese Anordnung der Reaktionszentren 6 β -Sauerstoff, 19-Kohlenstoff und Jod, ist in den Ausgangsprodukten unserer intramolekularen Reaktionen bereits vorgebildet. Eine analoge bimolekulare Reaktion zwischen einem Alkyljodid und einem Alkoxyradikal wäre wesentlich ungünstiger, so dass sie neben anderen Reaktionen des Alkoxyradikals (Wasserstoffabstraktion, Fragmentierung usw.) zurücktreten könnte [vgl. die Versuche von L. H. SLAUGH, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 2734 (1961)].

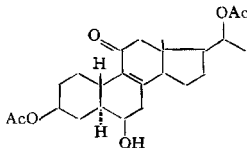
¹⁸⁾ Mit Quecksilber(II)-acetat und Jod, mit Silberacetat und Jod oder mit Jodsuccinimid und Jod bildet sich in Ausbeuten über 70% aus dem 6 β -OI VIIa der Äther VIIIa, und es lassen sich nur Spuren doppelt substituierter Produkte nachweisen. Mit diesen Reagentien erfolgt die Hypojoditbildung aus dem intermediären Jodhydrin deutlich langsamer als der ionische Ringschluss zum Äther.

misch, das neben den $6\beta,19$ -Äthern VIIIa oder VIIIb in der Tat auch die Hemiacetale IXa oder IXb in freier Form und als Hemiacetal-acetate¹⁹⁾ enthielt. Das Hemiacetal IXa isolierten wir in reiner Form; das entsprechende Hemiacetal-acetat wurde sauer hydrolysiert und mit Chromtrioxid zum Lacton Xa oxydiert, das auch aus dem reinen Hemiacetal IXa zugänglich war. Bei der 11-Ketoverbindung VIIb wurde das Rohprodukt der Hypojodit-Reaktion direkt mit verdünnter Essigsäure hydrolysiert, milde mit Chromtrioxid oxydiert und der entstandene Äther VIIIb durch Chromatographie vom Lacton Xb getrennt²⁰⁾. In diesen Versuchen entstanden Verbindungen VIII und IX, d. h. die in 19-Stellung mono- und disubstituierten Verbindungen, ungefähr im Verhältnis 4:1, wobei die 11α -Acetoxy-Verbindung VIIa etwas mehr doppelt substituiertes Produkt IX zu liefern schien als das 11-Keton VIIb²¹⁾.



¹⁹⁾ Die primär gebildeten Jodäther sind sehr unbeständig; sie gehen in der Reaktionslösung oder bei der Aufarbeitung in Gegenwart von Essigsäure oder Acetat-Ionen bzw. in Gegenwart von Wasser leicht in die Hemiacetal-acetate oder die freien Hemiacetale über.

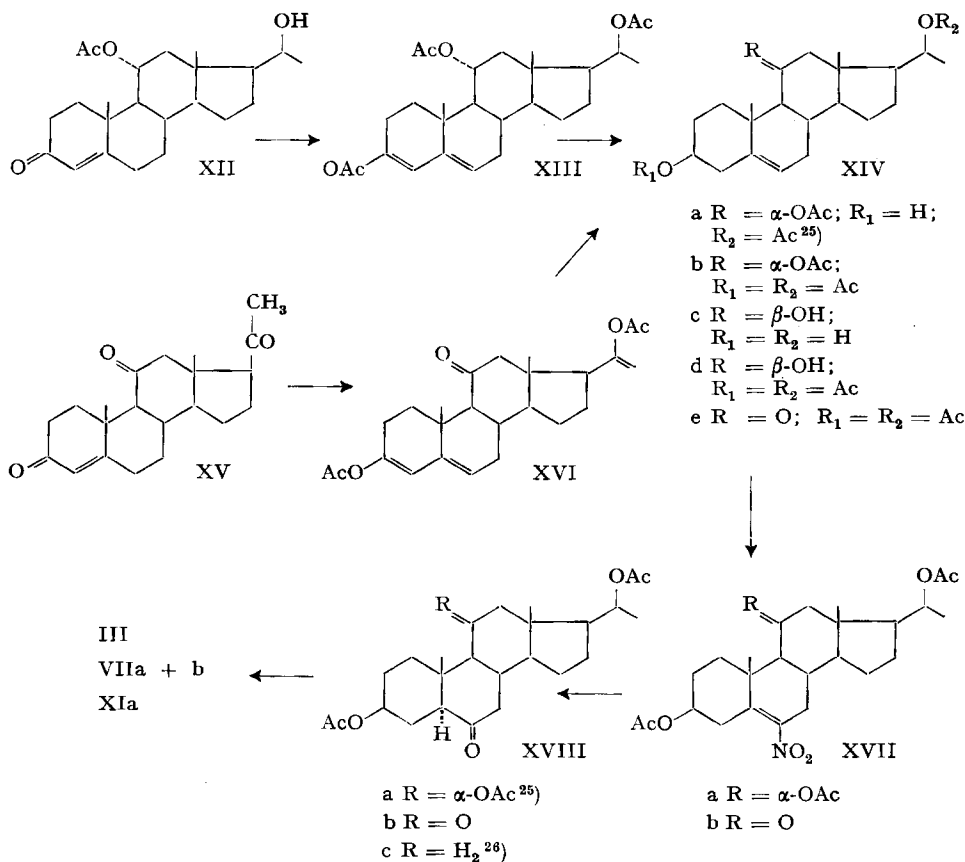
²⁰⁾ In kleiner Menge wurde daneben noch eine im UV. (bei $255\text{ m}\mu$) absorbierende Verbindung isoliert. Die Analyse und die physikalischen Daten (UV.-, IR.- und NMR.-Spektren) stimmen am besten mit der Formel



überein. Die Verbindung muss durch Spaltung eines leicht verseifbaren Esters (Formiat) an Aluminiumoxid entstanden sein, da sich das Produkt mit Chromtrioxid zu einem hydroxylfreien Diketon oxydieren liess.

²¹⁾ Bei der Behandlung der mit VIIa isomeren 6β -Hydroxy-11 β -acetoxy-Verbindung entsteht in ca. 85% Ausbeute der $6\beta,19$ -Äther neben höchstens Spuren doppelt substituierter Verbindungen. Wir werden in einer folgenden Mitteilung auf dieses aussergewöhnliche Verhalten zurückkommen.

Die 11-oxygenierten Ausgangsstoffe für die oben beschriebenen Umsetzungen wurden, wie im experimentellen Teil ausgeführt, aus 11-Ketoprogesteron (XV) oder aus der aus 11 α -Hydroxyprogesteron gewonnenen Verbindung XII²²⁾ über die Enolacetate XIII bzw. XVI und die Δ^5 -Pregnene vom Typus XIV hergestellt²³⁾. Letztere führten wir durch Nitrierung in die Nitroverbindungen XVII über, die bei der Zinkreduktion die 6-Ketone XVIII lieferten²⁴⁾. Aus diesen wurden die 6 β -Hydroxy-Verbindungen III, VIIa und VIIb durch Reaktion mit Methylmagnesiumjodid und Reacetylierung bzw. durch katalytische Hydrierung gewonnen.



²²⁾ K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, *Helv.* **44**, 179 (1961).

²³⁾ Zur Methode vgl. E. SCHWENK, M. GUT & J. BELISKE, *Arch. Biochemistry Biophysics* **37**, 456 (1951); B. BELLEAU & T. F. GALLAGHER, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 4458 (1951); W. G. DAUBEN & J. F. EASTHAM, *ibid.* 4463.

²⁴⁾ Vgl. analoge Verfahren bei D. L. GARMAISE & C. W. SHOPPEE, *J. chem. Soc.* **1953**, 245.

²⁵⁾ Diese Verbindung ist kürzlich auf einem ähnlichen Wege von M. S. HELLER, H. WEHRLI, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv.* **45**, 1261 (1962), hergestellt worden.

²⁶⁾ Die Herstellung dieser Verbindung wurde kürzlich von D. H. R. BARTON, J. M. BEATON, L. E. GELLER & M. M. PECHET (*J. Amer. chem. Soc.* **83**, 4076 (1961)) und von J. F. BAGLI, P. F. MORAND & R. GAUDRY (*J. org. Chemistry* **27**, 2938 (1962)) beschrieben.

Experimenteller Teil²⁷⁾

3 β ,17 β -Diacetoxy-6 β ,19-oxido-5 α -androstan (II). – a) Mit Bleitetraacetat und Jod: 15 g getrocknetes Bleitetraacetat und 5 g Calciumcarbonat wurden mit 500 ml Cyclohexan übergossen. Die Suspension kochte man 10 Min. unter Rückfluss, setzte dann 4 g Jod und 2,5 g *3 β ,17 β -Diacetoxy-6 β -hydroxy-5 α -androstan* (I) zu und kochte weitere 2 $\frac{1}{2}$ Std. Nach dem Abkühlen wurden die unlöslichen Teile abgenutscht und mit Äther gewaschen. Das Filtrat wusch man mit je einer 5-proz. Kaliumjodid- und einer 5-proz. Natriumthiosulfat-Lösung und dann mit Wasser, trocknete und dampfte im Vakuum ein. Den Rückstand löste man in 50 ml Eisessig und gab unter Schütteln innert 20 Min. portionenweise 10 g Zinkstaub²⁸⁾ zu, wobei die Temperatur unter 20° gehalten wurde. Hierauf nutschte man ab, wusch mit Aceton und dampfte die Lösung im Vakuum nach Wasserzusatz ein. Der Rückstand wurde in Essigester aufgenommen, die Lösung mit verd. Salzsäure, Wasser, verd. Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde aus Isopropyläther-Pentan-Gemisch umkristallisiert und gab 1,87 g des *3 β ,17 β -Diacetoxy-6 β ,19-Oxido-5 α -androstan* (II) vom Smp. 146–147°. [α]_D = –9,5° (*c* = 0,998); IR.-Banden u. a. bei 5,78; 6,70; 8,09; 9,74; 10,36; 10,92 und 11,27 μ . NMR.-Spektrum: Signal der 18-CH₃ bei 50,7 Hz (ber. 50,0 Hz), 19-CH₂ bei 225,5 Hz, 6 α -H bei 237,1 und 241,9 Hz.

C₂₈H₃₄O₅ (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,84 H 9,02%

Die eingedampften Mutterlaugen (590 mg) chromatographierte man an 18 g Aluminiumoxid (Aktivität II). Aus den mit Pentan-Benzol-(1:1) und Benzol eluierten Fraktionen liess sich noch 240 mg der kristallisierten reinen Oxido-Verbindung II gewinnen. Totalausbeute: 84% d. Th.

b) Mit Quecksilberacetat und Jod: 2 g Quecksilberdiacetat und 600 mg Calciumcarbonat wurden in 40 ml Cyclohexan suspendiert. Nach Zugabe von 500 mg *3 β ,17 β -Diacetoxy-6 β -hydroxy-5 α -androstan* (I) und 2,2 g Jod kochte man 1 Std. unter Rühren und Belichten mit einer 500-Watt-Lampe am Rückflusskühler. Die abgekühlte Suspension wurde abgenutscht und wie oben angegeben aufgearbeitet. Die erhaltenen 640 mg wurden wie oben mit Zinkstaub in Eisessig²⁸⁾ behandelt und gereinigt. Man erhielt total 410 mg (82%) kristallisiertes reines *3 β ,17 β -Diacetoxy-6 β ,19-oxido-5 α -androstan* (II).

c) Mit Silberacetat und Jod: 5 g Silberacetat, 3,85 g Jod und 2,5 g *3 β ,17 β -Diacetoxy-6 β -hydroxy-5 α -androstan* (I) wurden mit 200 ml Cyclohexan übergossen. Die Suspension kochte man unter Rühren und unter Belichtung mit einer 500-Watt-Lampe unter Rückfluss. Nach 5 Min. war die Jod-Farbe verschwunden und man gab weitere 650 mg Jod zu. Nach 2 Std. Kochzeit kühlte man ab, nutschte die Suspension ab und wusch mit Cyclohexan nach. Das Filtrat wurde wie unter a) angegeben aufgearbeitet. Nach Zinkstaub-Behandlung²⁸⁾ und weiterer Reinigung wie oben erhielt man total 1,96 g (78%) kristallisiertes reines *3 β ,17 β -Diacetoxy-6 β ,19-oxido-5 α -androstan* (II).

d) Mit N-Jodsuccinimid und Jod: 5 g N-Jodsuccinimid, 3 g Calciumcarbonat, 2,85 g Jod und 2,5 g *3 β ,17 β -Diacetoxy-6 β -hydroxy-5 α -androstan* (I) wurden mit 200 ml Cyclohexan übergossen. Die Suspension erhitzte man 1 $\frac{1}{2}$ Std. unter Rühren und unter Belichtung mit einer 500-Watt-Lampe zum Rückfluss, gab weitere 5 g N-Jodsuccinimid zu und kochte nochmals 1 $\frac{1}{2}$ Std. Die abgekühlte Suspension wurde dann abgenutscht. Den Rückstand wusch man mit Cyclohexan und arbeitete das Filtrat wie unter a) angegeben auf. Nach der üblichen Zinkstaub-Eisessig-Behandlung²⁸⁾ wurde der Rückstand an 75 g Aluminiumoxid (Aktivität II) chromatographiert.

²⁷⁾ Die Smp. sind unter dem Mikroskop oder im Flüssigkeitsbad bestimmt. Alle IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-double-beam-Instrument, Mod. 221, aufgenommen; wenn nichts anderes angegeben, diente Methylenchlorid als Lösungsmittel. UV.-Spektren wurden in Feinsprit aufgenommen. Für die im 1-dm-Rohr aufgenommenen Drehungen wurden Chloroformlösungen verwendet. Die NMR.-Spektren wurden in Deuteriochloroformlösung mit einem modifizierten VARIAN-Spektrographen Mod. V-4302 bei 60 Megahertz aufgenommen. Die Werte für die C-19-Methylgruppe wurden nach R. F. ZÜRCHER [Helv. 44, 1380 (1961)] berechnet.

²⁸⁾ Die Behandlung mit Zink dient zur Entfernung jodhaltiger, instabiler Produkte, die durch Reaktion mit dem Lösungsmittel entstehen und die Reinigung und Kristallisation des Reaktionsprodukts stören. Auch nach milder Oxydation des Rohprodukts (vgl. ¹⁾) vor der Zinkreduktion konnten keine Lactone isoliert werden.

Aus den Pentan-Benzol-(1:1)- sowie den ersten Benzol-Fractionen konnten 1,53 g (61%) kristallisiertes reines $3\beta, 17\beta$ -Diacetoxy-6 $\beta, 19$ -oxido-5 α -androstan (II) erhalten werden. Aus den weiteren Benzol- und Äther-Fractionen ließen sich noch 120 mg des Ausgangsmaterials (I) zurückgewinnen.

$3\beta, 20\beta$ -Diacetoxy-6 α -methyl-6 β -hydroxy-5 α -pregnan (III): Zu 500 mg Magnesiumspänen, die mit 10 ml abs. Äther bedeckt waren, tropfte man eine Lösung von 1,7 ml Methyljodid in 10 ml abs. Äther und versetzte das gebildete Methylmagnesiumjodid mit einer Lösung von 1,0 g $3\beta, 20\beta$ -Diacetoxy-6-oxo-5 α -pregnan (XVIII c)²⁶ in 50 ml Äther. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend unter Rühren 1 Std. unter Rückfluss gekocht, dann abgekühlt, mit 2 ml Methanol in 10 ml Äther und darauf mit 13 ml 2N Salzsäure versetzt, mit Äther verdünnt, die wässrige Schicht abgetrennt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung ihrerseits wurde nacheinander mit Wasser, Natriumthiosulfatlösung, Wasser, Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es resultierten 932 mg eines farblosen Schaumes, der ohne Reinigung in 5 ml Pyridin und 5 ml Acetanhydrid gelöst und 18 Std. bei 25° stehengelassen wurde. Das überschüssige Acetanhydrid zersetzte man mit Methanol und dampfte die Reaktionslösung im Vakuum ein. Nach Umkristallisation des so erhaltenen Rohproduktes aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther isolierte man 764 mg reines $3\beta, 20\beta$ -Diacetoxy-6 α -methyl-6 β -hydroxy-5 α -pregnan (III). Smp. 194–194,5° (nach dreimaligem Umkristallisieren); $[\alpha]_D^{25} = +9,2^\circ$ ($c = 0,725$). Im IR.-Spektrum Absorptionsbanden u. a. bei 2,76; 5,77; 8,10 und 9,75 μ .

$C_{26}H_{42}O_6$ (434,60) Ber. C 71,85 H 9,74% Gef. C 72,00 H 9,74%

$3\beta, 20\beta$ -Diacetoxy-6 α -methyl-6 $\beta, 19$ -oxido-5 α -pregnan (IVa): Zu einer kurz auf 80° erwärmten Suspension von 15,0 g vorgetrocknetem Bleitetraacetat und 6,0 g Calciumcarbonat in 500 ml Cyclohexan wurden 4,0 g Jod und 2,50 g $3\beta, 20\beta$ -Diacetoxy-6 α -methyl-6 β -hydroxy-5 α -pregnan (III) gegeben und das Gemisch unter Rühren und Bestrahlen mit einer 500-Watt-Lampe bis zur Entfärbung (50 Min.) unter Rückfluss gekocht. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde von anorganischen Anteilen abgenutscht, der Rückstand mehrmals mit Cyclohexan nachgewaschen, die vereinigten Filtrate nacheinander mit 150 ml einer 10-proz. Natriumthiosulfatlösung und zweimal mit je 150 ml Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Umkristallisieren des Rohproduktes aus Äther-Petroläther resultierten 1,85 g reines $6\beta, 19$ -Oxido-diacetat IVa vom Smp. 170–171°. Durch Chromatographie der Mutterlauge an neutralem Aluminiumoxid (Akt. II) wurden weitere 159 mg des gleichen Produktes erhalten. Zur Analyse gelangte eine bei 171–171,5° schmelzende Probe. $[\alpha]_D^{25} = +15,9^\circ$ ($c = 0,941$). Im IR.-Spektrum Absorptionsbanden u. a. bei 5,77; 6,70; 8,10; 9,33; 9,73 und 12,10 μ .

$C_{26}H_{40}O_5$ (432,58) Ber. C 72,19 H 9,32% Gef. C 72,25 H 9,47%

$3\beta, 20\beta$ -Dihydroxy-6 α -methyl-6 $\beta, 19$ -oxido-5 α -pregnan (IVb): 1,02 g Diacetat IVa wurden in 15 ml Methanol gelöst, mit einer Lösung von 1,00 g Kaliumhydroxid in 5 ml Wasser versetzt und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Aus dem Reaktionsgemisch wurde im Vakuum, unter Zugabe von 10 ml Wasser, Methanol abdestilliert, das ausgefallene Produkt abgenutscht, mit Wasser gut gewaschen und getrocknet. Das so erhaltene Produkt (750 mg) lieferte nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther 730 mg $3\beta, 17\beta$ -Dihydroxy-6 α -methyl-6 $\beta, 19$ -oxido-5 α -pregnan vom Smp. 218–219°. $[\alpha]_D^{25} = -4,2^\circ$ ($c = 0,787$). IR.-Absorptionsbanden u. a. bei 2,78; 6,71; 10,50; 11,58 und 12,10 μ .

$C_{22}H_{36}O_3$ (348,51) Ber. C 75,81 H 10,41% Gef. C 75,38 H 10,40%

$3, 20$ -Dioxo-6 α -methyl-6 $\beta, 19$ -oxido-5 α -pregnan (V): 650 mg $3\beta, 17\beta$ -Dihydroxy-6 α -methyl-6 $\beta, 19$ -oxido-5 α -pregnan (IVb), gelöst in 65 ml Aceton, wurden 45 Min. bei ca. 0° unter Rühren mit 6,50 ml 8N Chrom(VI)-oxid in Schwefelsäure behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend auf 300 ml Eiswasser gegossen, 10 Min. gerührt, das ausgefallene Produkt abgenutscht, mit Wasser gewaschen und in Äther-Methylenchlorid-(4:1)-Gemisch aufgenommen. Die Lösung wusch man nacheinander mit eiskalter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknete sie mit Natriumsulfat und dampfte sie im Vakuum ein. Der Eindampfrückstand (520 mg) lieferte nach einmaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 477 mg reines Diketon V vom Smp. 207–208°. $[\alpha]_D^{25} = +130,7^\circ$ ($c = 0,836$). IR.-Absorptionsbanden u. a. bei 5,81; 5,84; 6,71; 7,25; 9,87; 10,30; 11,92 und 12,10 μ .

$C_{22}H_{32}O_3$ (344,48) Ber. C 76,70 H 9,36% Gef. C 76,47 H 9,29%

3,20-Dioxo-6 α -methyl-19-hydroxy- Δ^4 -pregnen (VI): 300 mg I wurden in 300 ml Acetanhydrid gelöst, mit 300 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und über Nacht bei 25° stehengelassen. Die blau gefärbte Reaktionslösung wurde auf 50 ml Eis-Wasser gegossen, 2 Std. bei 0° gerührt, anschliessend in Äther-Methylenchlorid aufgenommen, die organische Schicht mit eiskalter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das amorphe Rohprodukt wies im IR.-Spektrum u. a. Absorptionsbanden bei 5,73; 5,78; 5,88 μ und im UV.-Spektrum ein Maximum bei 244 m μ ($\epsilon = 6800$) auf. Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung in 25 ml Methanol gelöst und nach Zugabe einer Lösung von 450 mg Natriumhydrogencarbonat in 5 ml Wasser 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Die übliche Aufarbeitung lieferte 260 mg eines Rohproduktes, das in Benzol gelöst und an neutralem Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert wurde. Aus den Benzoleluaten konnten 72 mg einer rohen kristallinen Verbindung gewonnen werden, die nach dreimaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther/Petroläther bei 110° schmolz.

Mit Benzol-Essigester-(1:1)-Gemisch und mit reinem Essigester eluierte man 75 mg 3,20-Dioxo-6 α -methyl-19-hydroxy- Δ^4 -pregnen, das nach einmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Aceton bei 163–165° schmolz und im IR.-Spektrum u. a. Absorptionsbanden bei 2,78; 5,87; 6,00; 6,20 und 9,71 μ aufweist. Zur Analyse gelangte ein 3mal aus Methylenchlorid-Aceton umkristallisiertes, bei 173–174° schmelzendes Präparat. $[\alpha]_D^{25} = +147^\circ$ ($c = 0,870$; 0,5-dm-Rohr).

$C_{21}H_{30}O_3$ (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,02 H 9,31%

3 β ,11 α ,20 β -Triacetoxy-6 β -hydroxy-5 α -pregnan (VIIa): 1,0 g 6-Keton XVIIIa wurden in 100 ml Eisessig unter Zugabe von 400 mg Platinoxid bei 35–40° bis zum Stillstand der Gasaufnahme unter Wasserstoff geschüttelt. Das durch Filtration und Eindampfen im Wasserstrahlvakuum gewonnene Rohprodukt lieferte durch Kristallisation aus Hexan-Äther 900 mg rohes 6 β -Ol VIIa. Durch einmaliges Umlösen aus Äther-Hexan stieg der Smp. auf 178–180°; $[\alpha]_D^{25} = -36^\circ$ ($c = 1,154$). IR.-Banden u. a. bei 2,75 μ (OH); 5,78 und 8,09 μ (Acetate); 9,27; 9,76 und 10,50 μ .

$C_{27}H_{42}O_7$ (478,61) Ber. C 67,75 H 8,85% Gef. C 67,49 H 8,80%

3 β ,20 β -Diacetoxy-6 β -hydroxy-11-oxo-5 α -pregnan (VIIb) und 3 β ,20 β -Diacetoxy-6 β ,11 β -dihydroxy-5 α -pregnan (VIIc): 2,15 g 6,11-Diketon XVIIIb wurden in 125 ml Eisessig mit 500 mg vorhydriertem Platinoxid unter Wasserstoff bei 30° gerührt, bis die einem Moläquivalent entsprechende Wasserstoffmenge aufgenommen war. Dann wurde die Hydrierung unterbrochen, die Lösung filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in benzolischer Lösung an einer Säule mit 65 g Aluminiumoxid chromatographiert. Mit Benzol und Benzol-Essigester-(19:1)-Gemisch wurde zuerst eine kleine Menge Diketon XVIIIb eluiert. Mit demselben Gemisch und mit Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch wurde schliesslich ca. 1,5 g rohe 6 β -Hydroxy-Verbindung VIIb abgelöst. Durch Kristallisation aus Äther-Pentan erhielt man 1,18 g der reinen Verbindung. Eine nochmals umkristallisierte Probe schmolz bei 142–144°; $[\alpha]_D^{25} = +9^\circ$ ($c = 0,945$); IR.-Banden u. a. bei 2,77 μ (OH); 5,77 und 8,11 μ (Acetate); 5,83 μ (11-Keton); 9,30 und 9,72 μ ; im NMR.-Spektrum Signal der 18-CH₃-Gruppe bei 37,5 Hz, Signal der 19-CH₃-Gruppe bei 75,4 Hz (ber. bei 77,0 Hz).

$C_{28}H_{38}O_6$ (434,55) Ber. C 69,09 H 8,81% Gef. C 68,46 H 8,90%

Aus den mit Benzol-Essigester-(4:1)- und -(1:1)-Gemisch eluierten Fraktionen konnten schliesslich durch Kristallisation aus wässrigem Methanol 350 mg des 6 β ,11 β -Diols VIIc gewonnen werden; Smp. 195–197°; $[\alpha]_D = +8^\circ$ ($c = 0,978$); IR.-Banden u. a. bei 2,75 μ (OH); 5,77 und 8,10 μ (Acetate); 9,28 und 9,72 μ .

$C_{25}H_{40}O_6$ (436,57) Ber. C 68,77 H 9,24% Gef. C 68,86 H 9,35%

3 β ,6 β ,20 β -Triacetoxy-11-oxo-5 α -pregnan: Durch Acetylierung einer Probe der 6 β -Hydroxy-Verbindung VIIb in Essigsäureanhydrid und Pyridin während einer Stunde bei 100° erhält man die entsprechende 6 β -Acetoxyverbindung, welche nach Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther bei 231–234° schmilzt. IR.-Banden u. a. bei 5,76 und 8,10 μ (Acetate); 5,83 μ (11-Keton).

$C_{27}H_{40}O_7$ (476,59) Ber. C 68,04 H 8,46% Gef. C 67,96 H 8,43%

3 β ,11 α ,20 β -Triacetoxy-6 β ,19-oxido-5 α -pregnan (VIIIa) und 3 β ,11 α ,20 β -Triacetoxy-6 β ,19-oxido-19-hydroxy-5 α -pregnan (IXa): Eine Suspension von 3,25 g eisessighaltigem Bleitetraacetat

und 1,5 g getrocknetem Calciumcarbonat in 150 ml Cyclohexan wurde 15 Min. unter Rühren zum Sieden erhitzt. Dann gab man 740 mg der 6 β -Hydroxyverbindung VIIa und 950 mg Jod zu und rührte die siedende Mischung unter Bestrahlen mit einer 500-Watt-Lampe solange weiter, bis die Jodfarbe verschwunden war (ca. 45 Min.). Dann liess man abkühlen, filtrierte die unlöslichen Salze ab, wusch mit Cyclohexan nach und schüttelte das Filtrat mit 10-proz. Natriumthiosulfat-Lösung und mit Wasser aus. Die wässrigen Lösungen wurden einmal mit Äther nachextrahiert, die vereinigten organischen Lösungen getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der Rückstand (1,063 g) wurde an 25 g Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert. Mit 140 ml Hexan wurde zunächst ein hochsiedendes Öl eluiert. Mit 350 ml Benzol wurden dann Gemische abgelöst, welche das 6 β ,19-Hemiacetal-acetat enthielten (vgl. unten). Die mit 140 ml Benzol-Hexan-(1:1)-Gemisch eluierten Fraktionen enthielten 441 mg Rohprodukt, aus dem durch Kristallisation aus Äther-Pentan 270 mg des 6 β ,19-Äthers VIIIa vom Smp. 219–221° isoliert werden konnten; $[\alpha]_D^{25} = -24^\circ$ ($c = 0,897$); IR.-Banden u. a. bei 5,77 und 8,11 μ (Acetate); 6,69 μ (6 β ,19-Äther); 9,30; 9,55; 9,76 μ und 10,89 μ ; NMR.-Spektrum: 18-CH₃-Signal bei 44,6 Hz; 19-CH₃ bei 226,3 Hz; 6 α -H bei 234,7 und 239,0 Hz.

C₂₇H₄₀O₇ (476,59) Ber. C 68,04 H 8,46% Gef. C 67,97 H 8,36%

Aus den folgenden, mit Benzol-Essigester-(1:1)-Gemisch und mit Essigester eluierten Fraktionen (Rohgewicht: 81 mg) erhielten wir nach Kristallisation aus Aceton-Hexan 47 mg des in filzigen Nadeln kristallisierenden Hemiacetals IXa vom Smp. 168–172° (Zers.); $[\alpha]_D^{25} = -21,0^\circ$ ($c = 0,689$); IR.-Banden u. a. bei 2,77 und 2,92 μ (OH); 5,77 und 8,12 μ (Acetate); 9,29 und 9,77 μ .

C₂₇H₄₀O₈ (492,59) Ber. C 65,83 H 8,19% Gef. C 65,41 H 7,92%

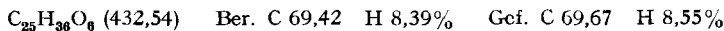
3 β ,11 α ,20 β -Triacetoxy-6 β ,19-oxido-5 α -pregnan (VIIIa). – a) Mit Quecksilber(II)-acetat und Jod: Eine Suspension von 3,0 g Quecksilber(II)-acetat in 150 ml Cyclohexan wurde unter Rühren nach Zugabe von 750 mg der 6 β -Hydroxyverbindung VIIa und 3,3 g Jod unter Belichten mit einer PHILIPS-Mischlicht-Lampe 2 Std. gekocht. Nach 45 Min. war kein freies Jod mehr vorhanden. Dann wurde abgekühlt, filtriert, der Rückstand mit 30 ml Cyclohexan gewaschen und das Filtrat mit 10-proz. Natriumthiosulfat und Wasser geschüttelt. Aus der getrockneten organischen Lösung erhielt man 981 mg Rohprodukt. Dieses wurde in 40 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 0,8 ml 8N Chromtrioxid in Schwefelsäure 15 Min. bei 0° gerührt. Dann versetzte man mit 5 ml Isopropanol und verdünnte nach weiteren 5 Min. mit Methylenchlorid. Die Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Im IR.-Spektrum des Rohprodukts (923 mg) war keine Lactonbande sichtbar. Durch Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther-Pentan erhielt man 533 mg des 6 β ,19-Äthers VIIIa vom Smp. 224–226°.

b) Mit Silberacetat und Jod: 1,5 g Silberacetat wurden in 150 ml Cyclohexan suspendiert; nach Zugabe von 750 mg der 6 β -Hydroxyverbindung VIIa und 1,15 g Jod wurde die Mischung wie oben unter Rühren und Belichten gekocht. Nach 20 Min. Reaktionszeit setzte man erneut 200 mg Jod zu und kochte insgesamt 2 Std. Dann wurde wie oben angegeben aufgearbeitet. Das Rohprodukt (898 mg) wurde an 20 g Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert. Aus den mit Benzol und Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch eluierten Fraktionen konnten durch Kristallisation aus Äther-Pentan 571 mg des Äthers VIIIa vom Smp. 216–220° gewonnen werden. Die folgenden Fraktionen enthielten nur Spuren von γ -Lacton; das Hemiacetal IXa konnte nicht nachgewiesen werden.

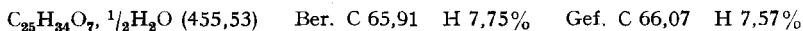
c) Mit N-Jodsuccinimid und Jod: 1,5 g N-Jodsuccinimid, 1,0 g Calciumcarbonat, 100 mg Jod und 750 mg 6 β -Hydroxyverbindung VIIa wurden unter Rühren und Belichten mit einer PHILIPS-Mischlichtlampe gekocht. Nach einer bzw. nach 2 Std. wurde je 1,0 g N-Jodsuccinimid zugesetzt. Nach 3 Std. wurde die Reaktion unterbrochen und die Mischung wie unter a) angegeben aufgearbeitet und oxydiert. Das Rohprodukt enthielt kein γ -Lacton und lieferte nach Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther-Pentan 552 mg des 6 β ,19-Äthers VIIIa vom Smp. 217–220°.

3 β ,20 β -Diacetoxy-6 β ,19-oxido-11-oxo-5 α -pregnan (VIIIb) und 19,6-Lacton der 3 β ,20 β -Diacetoxy-6 β -hydroxy-11-oxo-5 α -pregnan-19-säure (Xb): Eine Suspension von 3,0 g Bleitetraacetat und 1,5 g Calciumcarbonat in 150 ml Cyclohexan wurden 15 Min. zum Sieden erhitzt. Dann gab man 600 mg der 6 β -Hydroxy-11-oxo-Verbindung VIIb zu und kochte eine Std. unter Rühren und Bestrahlen mit einer 500-Watt-Lampe, wobei die Jodfarbe fast vollständig verschwand. Nach dem Abkühlen wurde filtriert, der Rückstand mit Cyclohexan gewaschen und die vereinigten Filtrate mit 10-proz. Thiosulfatlösung und mit Wasser gewaschen. Die wässrigen

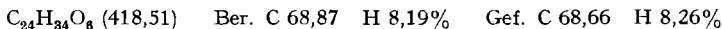
Lösungen wurden mit Äther extrahiert und die vereinigten organischen Lösungen getrocknet und eingedampft. Man erhielt 868 mg Rohprodukt. Zur Hydrolyse des darin enthaltenen 6 β ,19-Hemiacetal-acetats wurde das Rohprodukt in einer Mischung von 20 ml Eisessig und 5 ml Wasser 30 Min. auf 100° erwärmt und das Reaktionsgemisch anschliessend im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der Rückstand wurde schliesslich in 20 ml Aceton bei 0° während 30 Min. mit 0,9 ml 8N Chromtrioxid in Schwefelsäure oxydiert. Nach Zugabe von 8,0 g Natriumacetat in 40 ml Wasser wurde mit Benzol aufgearbeitet. Das Rohprodukt (636 mg) wurde durch Chromatographie an 20 g Aluminiumoxid gereinigt. Mit 480 ml Benzol und 180 ml Benzol-Essigester-(19:1)-Gemisch wurden 360 mg roher 6 β ,19-Äther VIII b eluiert. Durch Kristallisation aus Äther wurden 178 mg der reinen Verbindung isoliert; Smp. 173–174°. $[\alpha]_D^{25} = +57^\circ$ ($c = 0,881$); IR.-Banden u. a. bei 5,77 und 8,10 μ (Acetate); 5,82 μ (11-Keton); 6,69 μ (6 β ,19-Äther); 9,31 und 10,88 μ . NMR.-Spektrum: 18-CH₃-Signal bei 39,9 Hz; 12-CH₂ bei 140,4 Hz; 19-CH₂ + 6 α -H ca. bei 234,1 Hz. Das Analysenpräparat wurde kurz bei 125° getrocknet.



Mit weiteren 120 ml Benzol-Essigester-(19:1)-Gemisch wurden Substanzgemische eluiert, während aus den mit 120 ml Benzol-Essigester-(9:1) abgelösten Fraktionen (61 mg) durch Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther 32 mg des 19,6-Lactons der 3 β ,20 β -Diacetoxy-6 β -hydroxy-11-oxo-5 α -pregnan-19-säure (Xb) als Hemihydrat isoliert wurden; Smp. 258–261°; $[\alpha]_D^{25} = +32^\circ$ ($c = 0,638$); IR.-Banden u. a. bei 5,60 μ (γ -Lacton); 5,77 und 8,10 μ (Acetate); 9,67 und 10,92 μ .

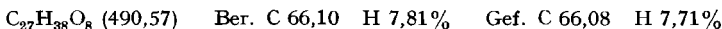


Mit Benzol-Essigester-(4:1)-Gemisch wurden kleine Mengen öligere Produkte eluiert, und aus der ersten mit Benzol-Essigester-(1:1)-Gemisch abgelösten Fraktion kristallisierte mit Äther eine weitere Verbindung vom Smp. 192–194°, die im UV.-Spektrum ein Maximum bei 255 m μ ($\epsilon = 7550$) und im IR.-Spektrum u. a. Banden bei 2,76 μ (OH); 5,78 und 8,11 μ (Acetate); 5,96 und 6,20 μ (α , β -unges. Keton) zeigte. Im Kernresonanzspektrum fanden sich u. a. Signale bei 43,4 Hz (C-18-Methyl); 67,3 Hz und 73,2 Hz (C-21-Methyl); 122,7 Hz (Acetat-Methyl); breite Banden bei 237 Hz (H neben OH) und 295 Hz (H neben OAc); ausserdem deutliche Banden bei 100 Hz, 143 Hz und 153 Hz.



Durch Oxydation einer Probe dieser Verbindung mit Chromtrioxid-Schwefelsäure in Aceton bei 0° während 30 Min. erhielt man ein hydroxylfreies öliges Rohprodukt mit einem Absorptionsmaximum bei 242 m μ . Das Produkt zeigte eine schwache Ferrichlorid-Reaktion.

19,6-Lacton der 3 β ,11 α ,20 β -Triacetoxy-6 β -hydroxy-5 α -pregnan-19-säure (Xa). – a) Aus dem Hemiacetal IX a: 49 mg rohes Hemiacetal IX a wurden in 10 ml Aceton gelöst und bei 0° mit 0,2 ml 8N Chromtrioxid in Schwefelsäure während 10 Min. oxydiert. Dann gab man 500 mg krist. Natriumacetat zu und extrahierte mehrmals mit Methylenchlorid. Aus den mit Wasser gewaschenen Extrakten erhielt man 50 mg kristallisiertes, rohes Lacton Xa, welches nach dem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther bei 284–285° schmolz. IR.-Banden u. a. bei 5,62 μ (γ -Lacton); 5,76 und 8,12 μ (Acetate); 8,71; 8,84; 9,09; 9,32; 9,55; 9,62; 10,06 und 10,92 μ .



b) Aus dem rohen Hemiacetal-acetat: 72 mg rohes Hemiacetal-acetat aus den ersten Benzol-Fractionen (vgl. oben) wurden in 5 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 2,5 ml Wasser 30 Min. auf 100° erhitzt. Dann dampfte man im Wasserstrahlvakuum ein und oxydierte den Rückstand wie oben angegeben mit Chromtrioxid. Durch Kristallisation des Rohprodukts aus Methylenchlorid-Äther erhielt man 7,1 mg des reinen Lactons Xa, welches nach Smp. und IR.-Spektrum mit dem oben beschriebenen Lacton identisch war.

3,11 α ,20 β -Triacetoxy- $\Delta^{3,5}$ -pregnadien (XIII): 18,7 g 3-Oxo-11 α -acetoxy-20 β -hydroxy- Δ^4 -pregnen (XII)²¹ wurden in 100 ml Isopropenylacetat nach Zugabe von 0,1 ml konz. Schwefelsäure unter Rückfluss gekocht. Nach 1 Std. destillierte man durch eine VIGREUX-Kolonnen 10 ml Lösungsmittel ab und kochte anschliessend nochmals 1 Std. unter Rückfluss weiter. Dann gab man 500 mg Natriumacetat-trihydrat zu, dampfte im Wasserstrahlvakuum zur Trockne ein, nahm den Rückstand in Methylenchlorid auf und wusch die Lösung mit Wasser. Aus der getrockneten

Methylenchloridlösung erhielt man 21,2 g kristallisiertes, rohes Enolacetat XIII. Eine mehrmals aus Methylenchlorid-Äther umkristallisierte Probe schmolz bei 155–160°; $[\alpha]_D^{25} = -144,5^\circ$ ($c = 0,964$); UV.-Maximum bei 235 m μ ($\epsilon = 19500$); IR.-Banden bei 5,68 μ (Enolacetat); 5,77 und 6,16 μ (Acetate); 8,87; 9,76; 10,40 und 10,84 μ .

$C_{27}H_{38}O_6$ (458,57) Ber. C 70,71 H 8,35% Gef. C 70,74 H 8,49%

3 β -Hydroxy-11 α ,20 β -diacetoxy- Δ^5 -pregnen (XIVa): Eine auf 5° gekühlte Lösung von 12,0 g Enolacetat XIII in 900 ml wurde mit 6,0 g Natriumborhydrid in 120 ml 70-proz. wässrigem Alkohol versetzt und 3 Tage bei 0–5° stehengelassen. Dann versetzt man unter Rühren mit 20 ml Eisessig, dampfte das Gemisch im Wasserstrahlvakuum auf ca. 10 ml ein, verdünnte mit Methylenchlorid und wusch mehrmals mit Wasser. Aus der getrockneten Methylenchloridlösung erhielt man 11,51 g Rohprodukt, welches nach Kristallisation aus Äther in 2 Portionen insgesamt 9,72 g der Verbindung XIVa vom Smp. 155–160° lieferte. Eine nochmals aus Äther und aus Methanol umgelöste Probe schmolz bei 162–165°; $[\alpha]_D^{25} = -69,5^\circ$ ($c = 1,199$); IR.-Banden u. a. bei 2,74 μ (OH); 5,78 und 8,09 μ (Acetate); 9,54; 9,77 und 10,45 μ .

$C_{25}H_{38}O_5$, $1/2CH_3OH$ (418,55) Ber. C 70,47 H 9,28% Gef. C 70,62 H 9,11%

3 β ,11 α ,20 β -Triacetoxy- Δ^5 -pregnen (XIVb): 9,78 g des Diacetats XIIIa wurden in 50 ml Pyridin und 30 ml Essigsäureanhydrid 20 Std. bei Raumtemperatur acetyliert. Dann dampfte man im Wasserstrahlvakuum ein und kristallisierte aus wässrigem Methanol. Man erhielt 10,1 g wasserhaltige Kristalle vom Smp. 107–109°. Eine aus Pentan und wässrigem Methanol umkristallisierte und gut getrocknete Probe schmolz bei 141–143°; $[\alpha]_D^{25} = -59,5^\circ$ ($c = 0,988$); IR.-Banden u. a. bei 5,78 und 8,08 μ (Acetate); 9,38; 9,60; 9,76 und 10,44 μ ; NMR.-Spektrum: 18-CH₃-Signal bei 42,5 Hz; 19-CH₃ bei 66,1 Hz (ber. 67,0 Hz).

$C_{27}H_{40}O_6$ (460,59) Ber. C 70,40 H 8,75% Gef. C 70,17 H 8,65%

3 β ,11 β ,20 β -Trihydroxy- Δ^5 -pregnen (XIVc): 9,24 g 11-Ketoprogesteron (XV) wurde in 100 ml Isopropenylacetat nach Zugabe von 0,1 ml konz. Schwefelsäure zuerst 1 Std. unter Rückfluss gekocht; dann wurden durch eine VIGREUX-Kolonnen 20 ml Lösungsmittel abdestilliert, nochmals 1 Std. gekocht und schliesslich wie oben bei der Herstellung von XIII angegeben aufgearbeitet. Man erhielt 12,54 g rohes Di-enolacetat XVI als braunes Öl welches im IR.-Spektrum neben einer starken Acetatbande bei ca. 5,70 μ eine Bande bei 5,85 μ zeigte, welche vom unveränderten 11-Keton herrührte. Das rohe Enolacetat wurde in 500 ml Alkohol gelöst, die Lösung nach Zugabe von 0,5 ml Pyridin auf 5° gekühlt, mit einer Lösung von 10,0 g Natriumborhydrid in 250 ml 70-proz. wässrigem Alkohol versetzt und über Nacht bei 0–5° stehengelassen. Dann gab man 50 ml 5-proz. Natronlauge zu und erwärmte 2 Std. auf 70°. Schliesslich wurde abgekühlt und das überschüssige Reduktionsmittel durch Zutropfen von 30 ml Eisessig zerstört. Dann dampfte man im Wasserstrahlvakuum auf ca. 200 ml ein und extrahierte mit Methylenchlorid. Die Extrakte wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Zur Reduktion der 11-Ketogruppe wurde das Rohprodukt (8,45 g) in 60 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und die Lösung unter Stickstoff zu einer Suspension von 2,5 g Lithiumaluminiumhydrid in 300 ml abs. Tetrahydrofuran getropft. Man rührte 30 Min. bei Raumtemperatur, dann erhitzte man 30 Min. zum Sieden. Zum abgekühlten Reaktionsgemisch tropfte man dann eine Mischung von 15 ml Essigester und 30 ml abs. Tetrahydrofuran, anschliessend 100 ml gesättigte Natriumsulfat-Lösung, gab 30 g wasserfreies Natriumsulfat zu, filtrierte den körnigen Niederschlag ab und wusch gut mit Tetrahydrofuran nach. Das Filtrat wurde im Wasserstrahlvakuum eingedampft, der kristallisierte Rückstand in Methylenchlorid-Methanol-(4:1)-Gemisch gelöst, die Lösung mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (7,30 g) lieferte durch Kristallisation aus wässrigem Aceton 4,36 g des Triols XIVc, welches nach nochmaliger Kristallisation aus Aceton bei 198–203° schmolz; $[\alpha]_D^{25} = -49,5^\circ$ ($c = 0,784$).

$C_{21}H_{34}O_3$ (334,48) Ber. C 75,40 H 10,25% Gef. C 74,86 H 10,05%

3 β ,20 β -Diacetoxy-11 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen (XIVd): 3,253 g Triol XIVc wurden über Nacht in 30 ml Pyridin und 30 ml Essigsäureanhydrid bei Raumtemperatur acetyliert. Das durch Eindampfen im Wasserstrahlvakuum gewonnene Rohprodukt wurde durch 70 g Aluminiumoxid filtriert. Mit 1,2 l Benzol wurden 2,76 g rohes Diacetat XIVd eluiert, welches nach Umlösen aus Hexan bei 123–127° schmolz; $[\alpha]_D^{25} = -23,5^\circ$ ($c = 1,095$); IR.-Banden u. a. bei 2,75 μ (OH);

5,78 und 8,10 μ (Acetate); 9,23; 9,35; 9,67 μ und 10,43 μ ; NMR.-Spektrum: 18-CH₃-Signal bei 53,6 Hz; 19-CH₃ bei 76,9 Hz (ber. 76,0 Hz); 11 α -H bei 263 Hz.

C₂₅H₃₈O₅ (418,55) Ber. C 71,74 H 9,15% Gef. C 71,87 H 9,20%

3 β , 20 β -Diacetoxy-11-oxo- Δ^5 -pregnen (XIVe): 3,00 g Diacetat XIVd wurden in 150 ml Aceton gelöst und bei 0° während 10 Min. mit 6 ml 8 N Chromtrioxid in Schwefelsäure oxydiert. Dann gab man 30 ml Isopropanol zu, rührte weitere 5 Min. bei 0° und extrahierte mehrmals mit Methylchlorid. Die Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt 2,78 g rohes 11-Keton XIVe. Eine aus Äther-Pentan umkristallisierte Probe schmolz bei 134–139°; $[\alpha]_D^{25} = -1^\circ$ ($c = 1,090$); IR.-Banden u. a. bei 5,79 und 8,11 μ (Acetate); 5,87 μ (11-Keton); 9,38; 9,64, 9,77 und 10,46 μ .

C₂₅H₃₆O₅ (416,54) Ber. C 72,08 H 8,71% Gef. C 72,10 H 8,76%

3 β , 11 α , 20 β -Triacetoxy-6-nitro- Δ^5 -pregnen (XVIIa): Zu einer Lösung von 5,0 g des Triacetats XIVb in 75 ml Eisessig tropfte man unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser 30 ml rauchende Salpetersäure. Dann gab man unter Rühren im Laufe von 1 Std. 3,0 g Natriumnitrit in kleinen Portionen bei einer Aussentemperatur von 15–20° zu, goss schliesslich in 450 ml Wasser und extrahierte mehrmals mit Methylchlorid. Die mit Wasser gewaschenen und getrockneten Extrakte lieferten nach dem Eindampfen im Wasserstrahlvakuum 5,68 g rohe Nitroverbindung, welche beim Stehen langsam kristallisierte. Eine aus Äther und Äther-Pentan kristallisierte Probe schmolz bei 188–192°; $[\alpha]_D^{25} = -75^\circ$ ($c = 0,865$); UV.-Maxima bei 260 m μ ($\epsilon = 1850$) und 320 m μ ($\epsilon = 520$); IR.-Banden u. a. bei 5,78 und 8,09 μ (Acetate); 6,55 μ (Nitro); 9,30; 9,66; 9,75 und 10,35 μ .

C₂₇H₃₀O₈N (505,59) Ber. C 64,14 H 7,78 N 2,77% Gef. C 63,42 H 7,76 N 2,91%

3 β , 11 α , 20 β -Triacetoxy-6-oxo-5 α -pregnan (XVIIIa): 5,60 g rohe Nitroverbindung XVIIa wurden in einer Mischung von 30 ml Eisessig und 6 ml Wasser gelöst und unter Rühren mit 10 g Zinkstaub versetzt. Dann wurde unter Rühren 4 Std. unter Rückfluss gekocht, abgekühlt, filtriert, der Rückstand mit Eisessig gewaschen und das Filtrat im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Den Rückstand nahm man in Methylchlorid auf, wusch mit Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser und dampfte die getrocknete organische Lösung ein. Durch Kristallisation aus wässrigem Methanol erhielt man 1,41 g 6-Keton XVIIIa vom Smp. 186–187°. Eine nochmals aus Methanol-Äther kristallisierte Probe schmolz bei 189–191°; $[\alpha]_D^{25} = -46^\circ$ ($c = 1,029$); IR.-Banden u. a. bei 5,77 und 8,10 μ (Acetate); 9,28; 9,75; 10,41 und 10,89 μ ; NMR.-Spektrum: 18-CH₃-Signal bei 40,7 Hz; 19-CH₃ bei 52,8 Hz (ber. 53,0 Hz).

C₂₇H₄₀O₇ (476,59) Ber. C 68,04 H 8,46% Gef. C 68,13 H 8,68%

Bei der Chromatographie der aus der Mutterlauge gewonnenen Substanz aus 100 g Aluminiumoxid (Akt. II) erhielt man aus den mit Benzol-Essigester-(9:1) und -(4:1) eluierten Fraktionen durch Kristallisation weitere 892 mg des 6-Ketons XVIIIa.

3 β , 20 β -Diacetoxy-6, 11-dioxo-5 α -pregnan (XVIIIb): 2,885 g rohes 11-Keton XIVe wurden in 45 ml Eisessig gelöst. Die kalte Lösung wurde langsam mit 18 ml rauchender Salpetersäure versetzt. Dann gab man unter Rühren bei 15–20° 1,8 g Natriumnitrit zu und arbeitete nach einer Std. wie oben für die 11 α -Acetoxyverbindung XVa angegeben auf. Man erhielt 3,52 g rohes 3 β , 20 β -Diacetoxy-6-nitro-11-oxo- Δ^5 -pregnen (XVIIb), welches im IR.-Spektrum u. a. eine starke Bande bei ca. 6,55 μ zeigt. Das Rohprodukt wurde in 18 ml Eisessig und 3,6 ml Wasser 4 Std. in der Hitze mit 6,0 g Zinkstaub gerührt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 2,85 g Rohprodukt. Durch Kristallisation aus Äther liess sich 872 mg des 6-Ketons XVIIIb abtrennen. Die reine Verbindung schmolz nach nochmaligem Umlösen aus Äther bei 191–192°; $[\alpha]_D^{25} = +12^\circ$ ($c = 1,001$); IR.-Banden u. a. bei 5,75 (breit) und 8,10 μ (Ketone und Acetate); 9,29 und 9,64 μ ; NMR.-Spektrum: 18-CH₃-Signal bei 36,9 Hz; 19-CH₃ bei 58,7 Hz (ber. 60,5 Hz).

C₂₅H₃₆O₆ (432,54) Ber. C 69,42 H 8,39% Gef. C 69,29 H 8,37%

SUMMARY

Under the conditions of the 'hypiodite reaction', *i. e.* with iodine and lead tetraacetate, mercuric acetate, silver acetate or N-iodosuccinimide, 6 β -hydroxy steroids are transformed into 6 β , 19-ethers in high yield.

The relative orientation of the 6β -oxygen atom and the $19\text{-CH}_2\text{I}$ group in the 6β -hydroxy-19-iodo compounds postulated as intermediates favours the ether formation in a direct hetero- or homolytic displacement reaction. The deviation from the linear relationship of 6β -oxygen, 19-carbon and iodine resulting from the introduction of substituents in the 11-position leads to some double substitution at C-19, *i.e.* to 6β , 19-hemiacetals.

Forschungs-Laboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung

253. Über eine Kombination eines Gas-Chromatographen mit einem Massenspektrographen

von Hans Widmer und Tino Gäumann

(25. VIII. 62)

1. Einleitung

Die Gas-Chromatographie hat sich bereits im ersten Dezennium ihres Bestehens einen wichtigen Platz in der analytisch-organischen Chemie errungen. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass sie gestattet, Substanzmengen zwischen 10^{-9} bis ca. 10 g in einem einzigen Arbeitsgang aufzutrennen und die einzelnen Komponenten quantitativ zu bestimmen. Hingegen ist es nicht möglich, die eluierten Substanzen qualitativ zu bestimmen, ohne auf indirekte Hilfsmethoden (Retentionsindices¹⁾, spezielle Detektoren²⁾) zurückzugreifen, wobei auch in diesen Fällen eine Zuordnung nicht eindeutig ist. Solange es sich bei den einzelnen Substanzen um Mengen über 100 μg handelt, können sie aufgefangen und mit den üblichen spektroskopischen Methoden untersucht werden.

Die Gründe für die zunehmende Anwendung der Massenspektroskopie zur Strukturaufklärung organischer Substanzen liegen einerseits in der speziellen Art von Information, die die Massenspektroskopie zu liefern vermag; andererseits aber auch in der gegenüber der üblicherweise verwendeten Infrarot- und Kernresonanz-Spektroskopie wesentlich geringeren Substanzmengen, die für ein Spektrum benötigt werden. Obwohl die organisch-chemische Massenspektroskopie ursprünglich zur Analyse von Gemischen (bekannter) Substanzen konzipiert wurde, kann sich eine Verunreinigung (unbekannter Struktur) bei der Strukturanalyse sehr störend auswirken.

Die Serieschaltung eines Gas-Chromatographen zur analytischen Auftrennung eines Gemisches und eines Massenspektrographen zur Strukturbestimmung der einzelnen Komponenten stellt daher eine nahezu ideale Kombination dar, wobei noch Substanzmengen unter einem Mikrogramm verarbeitet werden können. Es sind einige Arbeiten über diese Kombination publiziert worden³⁾, die sich aber im wesent-

¹⁾ E. KOVÁTS, *Helv. 41*, 1915 (1958).

²⁾ J. E. LOVELOCK, *Research and Development 1961*, October.

³⁾ R. S. GOHLKE, *Anal. Chemistry 31*, 535 (1959); L. P. LINDEMAN & J. L. ANNIS, *ibid.* 32, 1742 (1960); D. HENNEBERG, *Z. analyt. Chem. 183*, 12 (1961).