

## 275. Steroide und Sexualhormone

226. Mitteilung<sup>1)</sup>)10 $\alpha$ -Testosteron und 1-Dehydro-10 $\alpha$ -testosteron

von R. Wenger, H. Dutler, H. Wehrli, K. Schaffner und O. Jeger

(29. IX. 62)

In einer vorangehenden Arbeit<sup>2)</sup> hatten wir die präparativ interessante Umwandlung von O-Acetyl-1-dehydro-testosteron (**1**)<sup>3)</sup> in «Keton A<sub>3</sub>» (**2**; Ausbeute 62%)<sup>4)</sup> bei der Bestrahlung mit weitgehend monochromatischem Licht der Wellenlänge 254 m $\mu$  in Dioxan-Lösung beschrieben. Die aus **2** praktisch quantitativ erhaltliche Dihydroverbindung **3**<sup>4)</sup> weist in Stellung 10 eine  $\alpha$ -ständige Methylgruppe (C-19) auf und besitzt zudem die gleiche Oxydationsstufe wie das Testosteron. Sie schien uns daher einen einfachen Zugang zu dem bisher unbekanntem 10 $\alpha$ -Testosteron (**4**) und verwandten 10 $\alpha$ -Steroiden zu eröffnen<sup>5)</sup>.

Gestützt auf die Beobachtung, dass bei der mit Schwefelsäure katalysierten Isomerisierung von **3** die 1,5-Bindung unter Ausbildung der  $\Delta^5$ -Doppelbindung gespalten wird<sup>6)</sup>, wurde versucht, eine analoge Öffnung des Cyclopropanringes durch Behandlung von **3** mit Bortrifluorid-ätherat in Acetanhydrid bei  $-60^\circ$  zu erreichen. Es resultierte dabei in 93-proz. Ausbeute ein Enolacetat-diacetat C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub> [**4**;  $\nu_{\max}$  = 1764, 1730, 1690, 1250 cm<sup>-1</sup> (KBr)].

Anhand der Signale im NMR.-Spektrum dieser neuen Verbindung können die folgenden Teilstrukturen leicht erkannt werden: bei  $\delta$  = 0,78 und 1,12 die beiden Singlette der angulären Methylgruppen 18 und 19; bei  $\delta$  = 2,04 das Singlett der Methylprotonen der zwei sekundär bzw. tertiär gebundenen Acetoxygruppen an C-17 und C-5, und ein einziges, für das Proton an C-17 charakteristisch strukturiertes Multipllett bei  $\delta$  = ca. 4,6; die Enolacetat-Gruppierung durch die Singlette der Methylprotonen bei  $\delta$  = 2,12 und des Vinylprotons bei  $\delta$  = 5,36. Die spektroskopischen Daten des Enolacetat-diacetats sind im Einklang mit der Konstitution **4**, die von den nachfolgend besprochenen Umsetzungen dieser Verbindung gestützt wird.

Entsprechend der Reaktionsträgheit der tertiären Hydroxylgruppe an C-5 wurde das durch alkalische Hydrolyse von **4** erhältliche Dihydroxyketon **5** mit Acetanhydrid-Pyridin-Gemisch partiell zum Mono-O-acetyl-Derivat **6** verestert. Die freie Hydroxylgruppe von **6** wurde bei einem Oxydationsversuch mit Chrom(VI)-oxid in Eisessig-Lösung erwartungsgemäss nicht angegriffen. Ihre Haftstelle ergibt sich durch die Reduktion der Ketogruppe von **5** nach HUANG-MINLON, die zur Dihydroxyverbindung **8** führte. Acetylierung derselben zum Mono-O-acetyl-Derivat **9** und

<sup>1)</sup> 225. Mitt.: Helv. 45, 1261 (1962).

<sup>2)</sup> H. DUTLER, C. GANTER, H. RYF, E. UTZINGER, K. WEINBERG, K. SCHAFFNER, D. ARIGONI & O. JEGER, Helv. 45, 2346 (1962).

<sup>3)</sup> H. H. INHOFFEN, G. ZÜHLSDORFF & HUANG-MINLON, Ber. deutsch. chem. Ges. 73, 451 (1940).

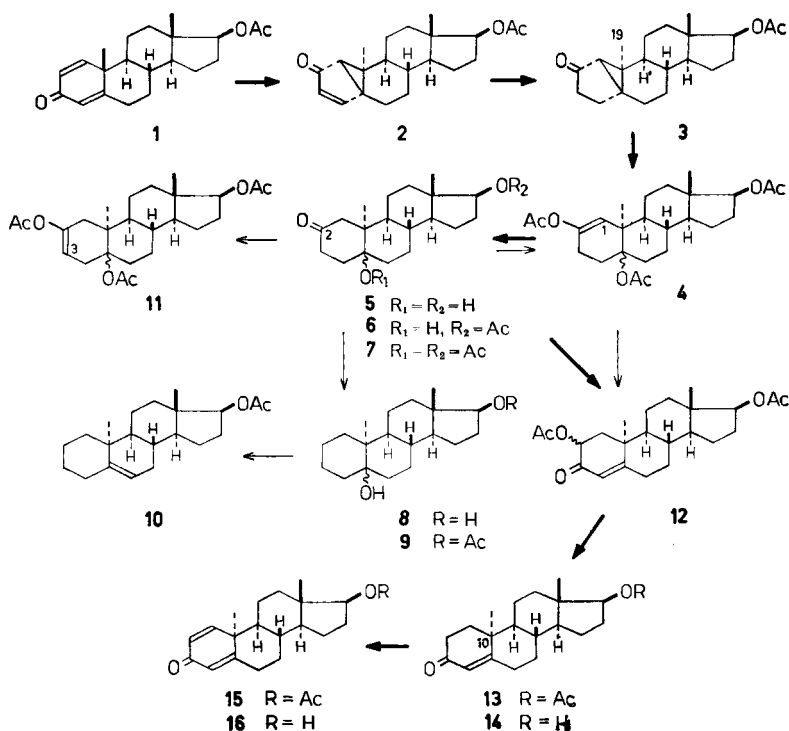
<sup>4)</sup> H. DUTLER, H. BOSSHARD & O. JEGER, Helv. 40, 494 (1957).

<sup>5)</sup> Sterine dieses Gerüsttypus wurden kürzlich von J. CASTELLS, E. R. H. JONES, G. D. MEAKINS, S. PALMER & R. SWINDELLS, J. chem. Soc. 1962, 2907, durch Reduktion von Pyrocalciferol erhalten. Vgl. ferner F. SONDHEIMER, R. MECHOULAM & M. SPRECHER, Tetrahedron Letters 22, 38 (1960), die den Ring A von 19-Nor-testosteron oxydativ abbauten und das entstehende tricyclische Zwischenprodukt in 19-oxygenierte 10 $\alpha$ -Steroide überführten. Schliesslich wird die Darstellung weiterer 10 $\alpha$ -Androstan-Verbindungen auch in der Arbeit C. GANTER *et al.*, *loc. cit.*<sup>6)</sup> besprochen.

<sup>6)</sup> C. GANTER, E. C. UTZINGER, K. SCHAFFNER, D. ARIGONI & O. JEGER, Helv. 45, 2403 (1962).

anschliessende Wasserabspaltung mit Phosphoroxychlorid in Pyridin lieferte das bereits beschriebene ungesättigte O-Acetyl-Derivat **10**<sup>6)</sup>).

Die vorliegenden Daten erlauben noch keine bindende Aussage über die sterische Lage der tertiär gebundenen Acetoxygruppe von **4**. So fällt die Beurteilung der Faktoren schwer, die bei der säurekatalysierten Umwandlung **3** → **4** nach der Spaltung der C(-1)-C(-5)-Bindung den sterischen Verlauf der Anlagerung des Acetoxy-Anions an das kationische Kohlenstoffatom 5 leiten. Ebenso verzichten wir vorläufig auf eine Deutung der im Verhältnis 2:1 nach C-3 bevorzugten Enolisierung des Ketons **7** (siehe unten) bezüglich der Verknüpfung der Ringe A und B dieser Verbindung, da das Resultat im Vergleich zum entsprechenden Verhalten von 2-Oxo-5 $\alpha$ -cholestan-Derivaten (praktisch 100-proz. Enolisierung nach C-3)<sup>8)</sup> unspezifisch ist.



Durch mehrtätige Einwirkung von konz. Schwefelsäure in Eisessig auf das Enolacetat-diacetat **4** bei Zimmertemperatur gelang es, die Enolacetat-Gruppierung weitgehend selektiv zu hydrolysieren und das Diacetoxyketon **7** in 82-proz. Ausbeute zu isolieren. Zur Abklärung der Frage nach der bevorzugten Enolisierung dieses 2-Oxo-10 $\alpha$ -Steroid-Derivates, die für die beabsichtigte Einführung einer funktionellen Gruppe in Stellung 3 wichtig war, wurde **7** mit Acetanhydrid in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure umgesetzt. Man erhielt dabei ein konstant bei 182–183° schmelzendes, nur schwer trennbares Gemisch von Acetaten, das auf Grund des NMR.-Spektrums aus ca. 1 Teil  $\Delta^1$ -Isomerem (**4**) und ca. 2 Teilen  $\Delta^2$ -Isomerem (**11**)

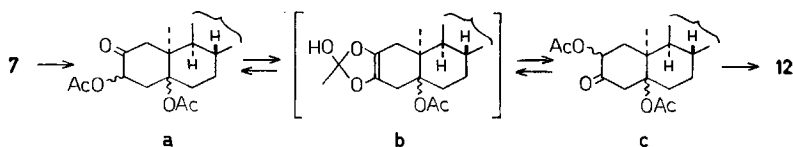
<sup>7)</sup> Die Ausführung der Reaktionsfolge **5** → **8** → **9** → **10** verdanken wir Herrn E. C. UTZINGER (Diss. ETH., Zürich 1959).

<sup>8)</sup> C. DJERASSI & T. NAKANO, *Chemistry & Ind.* 1960, 1385.

bestand [entsprechende Intensitätsunterschiede der  $\text{CH}_3(-19)$ -Signale bei  $\delta = 1,11$  (4) bzw. 1,07 (11)].

Dieses Resultat liess erwarten, dass bei Substitutionsreaktionen, welche über die Enolform ablaufen, vorzugsweise ein Angriff an C-3 erzielt werden könnte. Die Verbindung 7 wurde daher in Anlehnung an eine Vorschrift von HENBEST & Mitarbeitern<sup>9)</sup> mit Blei(IV)-acetat in Eisessig-Lösung in Gegenwart von Bortrifluorid behandelt<sup>10)</sup>. Chromatographie des angefallenen rohen Gemisches [ $\nu_{\max} = 1710\text{--}1740$  (breit),  $1250\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CHCl}_3$ )] an Aluminiumoxid lieferte in 53-proz. Ausbeute reines 2 $\xi$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-3-oxo- $\Delta^4$ -10 $\alpha$ -androst-1-en [12;  $\lambda_{\max} = 244\text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 15400$ );  $\nu_{\max} = 1725\text{--}1735$  (breit), 1682, 1625,  $1255\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CHCl}_3$ );  $\delta =$  u. a. 2,20 (Singlett/2- $\text{OCOCH}_3$ ), 5,57 (Triplett/ $J = 8,5\text{ Hz/CH-2}$ ), 5,80 (Singlett/ $\text{CH-4}$ )]. Dieselbe Verbindung 12 war auch, in allerdings wesentlich kleinerer Ausbeute (14%), direkt aus dem Enol-acetat-diacetat 4 durch Oxydation mit Selendioxyd in Dioxan-Lösung zugänglich.

Die Bildung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Diacetoxyketons 12 aus 7 kann über die im Schema 7  $\rightarrow$  a  $\rightleftharpoons$  b  $\rightleftharpoons$  c  $\rightarrow$  12 formulierten Reaktionsschritte erfolgen. Dabei wird das durch die Reaktion von 7 mit Blei(IV)-acetat gebildete Triacetoxyketon (vgl. a) beim Kontakt mit Aluminiumoxid in zwei aufeinanderfolgenden Stufen in das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Diacetoxyketon 12 umgewandelt: analog zu einer Reihe von bekannten Fällen<sup>11)</sup> kann sich zunächst das  $\alpha$ -Acetoxy-keto-Derivat a über den cyclischen Zwischenzustand b zur isomeren Verbindung c umlagern<sup>12)</sup>. Die Ausbildung des Endproduktes 12 aus c erfolgt darauf leicht durch  $\beta$ -Elimination der 5 $\alpha$ -Acetoxygruppe.



Die direkte Umwandlung 4  $\rightarrow$  12 bei der Oxydation mit Selendioxyd erfordert eine Verschiebung der Doppelbindung von der  $\Delta^1$ - in die  $\Delta^2$ -Lage. Es ist zurzeit noch ungewiss, ob diese Verschiebung vor der Reaktion mit Selendioxyd (Angriff des Reagens an der  $\Delta^2$ -Doppelbindung) oder erst nach einem oxydativen Angriff an der allylischen Stellung (C-3) erfolgt. Untersuchungen zur Abklärung dieser Fragen sind im Gange.

Wurde schliesslich das Diacetoxyketon 12 mit Zink in siedendem Eisessig behandelt, so resultierte in 86-proz. Ausbeute O-Acetyl-10 $\alpha$ -testosteron [13;  $\lambda_{\max} = 245\text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 15800$ );  $\nu_{\max} = 1720, 1660, 1625, 1255\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CHCl}_3$ );  $\delta = 5,78$  (Singlett/ $\text{CH-4}$ )], das durch alkalische Hydrolyse in 10 $\alpha$ -Testosteron (14) übergeführt werden konnte. Durch Oxydation von 13 mit Dichlor-dicyan-benzochinon in Dioxan-Lösung nach PETROW<sup>13)</sup> war ferner O-Acetyl-1-dehydro-10 $\alpha$ -testosteron [15;  $\lambda_{\max} = 247\text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 15900$ );  $\nu_{\max} = 1725, 1664, 1625, 1607, 1250\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CHCl}_3$ );  $\delta =$  ca. 6,10 (breit/ $\text{CH-4}$ ), 6,21 (2 Doublette/ $J_{2,4} = 2, J_{1,2} = 10\text{ Hz/CH-2}$ ), 7,00 (Doublett/ $J_{1,2} = 10\text{ Hz/CH-1}$ )] erhältlich, das ebenfalls alkalisch zum entsprechenden 17-Hydroxyderivat 16 hydrolysiert wurde.

<sup>9)</sup> H. B. HENBEST, D. N. JONES & G. P. SLATER, J. chem. Soc. 1961, 4472.

<sup>10)</sup> Zum Mechanismus der  $\alpha$ -Acetoxylierung von Ketonen mit Blei(IV)-acetat vgl. z. B. auch E. J. COREY & J. P. SCHAEFER, J. Amer. chem. Soc. 82, 918 (1960).

<sup>11)</sup> Vgl. z. B. L. F. FIESER & R. STEVENSON, J. Amer. chem. Soc. 76, 1728 (1954), und H. B. HENBEST *et al.*, *loc. cit.*<sup>9)</sup>.

<sup>12)</sup> Zu einem kleinen Teil tritt diese Isomerisierung (a  $\rightarrow$  c) eventuell auch schon unter den Bedingungen der Oxydation mit Blei(IV)-acetat ein (vgl. dazu den exper. Teil).

<sup>13)</sup> D. BURN, D. N. KIRK & V. PETROW, Proc. chem. Soc. 1960, 14.

Übersichtshalber sind in der nachfolgenden Tabelle die Schmelzpunkte und die in Chloroform gemessenen spezifischen Drehungen von Testosteron und 1-Dehydrotestosteron sowie deren 10 $\alpha$ - und 9 $\beta$ ,10 $\alpha$ -Diastereomeren zusammengestellt.

Verbindung	Smp.	$[\alpha]_D$	Lit.
Testosteron . . . . .	154-154,5°	+ 118°	14)
1-Dehydro-testosteron (1) . . . . .	168-169°	+ 22,5°	3)
10 $\alpha$ -Testosteron (14) . . . . .	144-144,5°	- 208°	15)
1-Dehydro-10 $\alpha$ -testosteron (16) . . . . .	95-97°	- 70°	15)
9 $\beta$ ,10 $\alpha$ -Testosteron . . . . .	155-156°	- 154°	16)
1-Dehydro-9 $\beta$ ,10 $\alpha$ -testosteron . . . . .	175-177°	-	16)

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

### Experimenteller Teil

Die NMR.-Spektren wurden in CDCl<sub>3</sub>-Lösung auf einem VARIAN-Spektrographen, Modell A-60, bei 60 Megahertz und einer Feldänderungsgeschwindigkeit von 1 Hz/s aufgenommen. Die Lage der Signale ist in  $\delta$ -Werten (ppm) angegeben, bezogen auf internes Tetramethylsilan ( $\delta = 0$ ). Zur Charakterisierung der Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: *s* (Singlett), *d* (Doublett), *t* (Triplett), *m* (Multipllett), *b* (breites, nicht strukturiertes Signal); die in Klammern angeführten Zahlen betreffen die durch elektronische Integration ermittelte, auf- bzw. abgerundete Protonenzahl. Die UV.-Spektren wurden in C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH-Lösung gemessen.

Die Smp. sind nicht korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum zugeschmolzenen Kapillare im Ölbad bestimmt. Die spez. Drehungen wurden in CHCl<sub>3</sub>-Lösung in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen. – Wenn nicht näher beschrieben, wurde wie folgt aufgearbeitet: Aufnahme des Reaktionsgemisches in Äther, Waschen der organischen Phase mit Wasser bis zum Neutralpunkt und Eindampfen der über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Ätherlösung.

2,5 $\xi$ ,17 $\beta$ -Triacetoxyl- $\Delta^1$ -10 $\alpha$ -androgen (4). 1 g «Dihydroketon A<sub>3</sub>» (3)<sup>4)</sup> wurde in 40 ml Acetanhydrid gelöst und bei -50-60° 1,25 ml BF<sub>3</sub>-Methylätherat zugetropft. Nach 5stdg. Stehenlassen der Reaktionslösung bei der gleichen Temperatur wurde mit Eiswasser versetzt und mit Äther extrahiert. Die im angefallenen Rohprodukt enthaltenen Acetanhydrid-Reste wurden durch azeotrope Destillation mit Benzol entfernt und der Rückstand in Benzol-Lösung durch neutrales Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Akt. III) filtriert. Die resultierenden Kristalle zeigten nach Umlösen aus Aceton-Hexan und Sublimation im Hochvakuum bei 150° einen Smp. von 172-173° (1,15 g).  $[\alpha]_D = +43^\circ$  (*c* = 0,69). IR.-Spektrum:  $\nu_{max} = 1764, 1730, 1690, 1250 \text{ cm}^{-1}$  (KBr);  $\nu_{max} = 1750$  (Schulter), 1722, 1685, 1258, 1127  $\text{cm}^{-1}$  (CHCl<sub>3</sub>). NMR.-Spektrum (14%):  $\delta = 0,78/s$  (3) CH<sub>3</sub>-18; 1,12/s (3) CH<sub>3</sub>-19; 2,04/s (6) 5- und 17-OCOCH<sub>3</sub>; 2,12/s (3) 2-OCOCH<sub>3</sub>; 4,6/b (1) CH-17; 5,36/s (1) CH-1.

C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub> Ber. C 69,42 H 8,39% Gef. C 69,36 H 8,23%

2-Oxo-5 $\xi$ ,17 $\beta$ -dihydroxy-10 $\alpha$ -androgen (5). 175 mg der Verbindung 4 wurden 2 Std. in der Siedehitze in 30 ml 0,5N methanolischer KOH-Lösung hydrolysiert. Man erhielt 95 mg eines kristallinen Rohproduktes; Smp. 198-200° nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan.  $[\alpha]_D = +52^\circ$  (*c* = 0,60). IR.-Spektrum (KBr):  $\nu_{max} = 1690 \text{ cm}^{-1}$ .

C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 74,47 H 9,87% Gef. C 74,33 H 9,92%

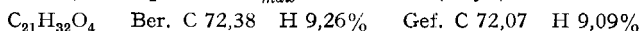
2-Oxo-5 $\xi$ -hydroxy-17 $\beta$ -acetoxyl-10 $\alpha$ -androgen (6). 108 mg Dihydroxyketon 5 wurden über Nacht bei Zimmertemperatur in Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch acetyliert. Das kristalline

14) D. H. R. BARTON & J. D. COX, J. chem. Soc. 1948, 783.

15) Diese Arbeit.

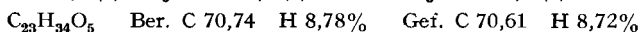
16) P. WESTERHOF & E. H. REERINK, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 79, 794 (1960).

Rohprodukt (119 mg) schmolz nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan bei 231–232°.  $[\alpha]_D = +42^\circ$  ( $c = 0,68$ ). IR.-Spektrum:  $\nu_{max} = 3600 \text{ cm}^{-1}$  (Nujol), 1735, 1722,  $1240 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CCl}_4$ ).

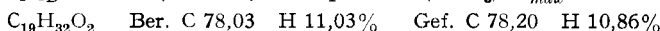


Eine Lösung von 13 mg Mono-O-acetyl-Derivat **6** in 1 ml Eisessig wurde mit 1 ml 0,1 N essigsaurer  $\text{CrO}_3$ -Lösung versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das Oxydationsmittel wurde darauf mit  $\text{NaHSO}_3$ -Lösung zerstört. Es resultierten 13 mg Kristalle vom Smp. 210–220°, der nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Hexan auf 228–230° stieg (8 mg). Nach Mischprobe und IR.-Spektrum lag unverändertes Ausgangsmaterial vor.

2-Oxo-5 $\xi$ ,17 $\beta$ -diacetoxy-10 $\alpha$ -androstan (**7**). 1,94 g der Verbindung **4** wurden in 90 ml Eisessig gelöst und mit 10 ml Wasser und 1 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  versetzt. Die Reaktionslösung wurde 110 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen, dann auf Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Die organische Phase wurde mit 1N KOH-Lösung und Wasser gewaschen. Man erhielt 1,893 g Kristalle, die in je 25 ml Acetanhydrid und Pyridin über Nacht bei Zimmertemperatur nachacetyliert wurden. Nach Filtration des anfallenden Rohproduktes durch neutrales  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Akt. III) und Kristallisation aus Aceton-Hexan betrug der Smp. 188° (1,426 g).  $[\alpha]_D = +40^\circ$  ( $c = 0,50$ ). IR.-Spektrum (Nujol):  $\nu_{max} = 1733$  (Schulter), 1724, 1257,  $1246 \text{ cm}^{-1}$ . NMR.-Spektrum (9%):  $\delta = 0,77/s$  (3)  $\text{CH}_3$ -18; 1,02/s (3)  $\text{CH}_3$ -19; 2,05/s (3) 17- $\text{OCOCH}_3$ ; ca. 4,6/b (1) CH-17.

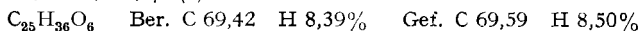


5 $\xi$ ,17 $\beta$ -Dihydroxy-10 $\alpha$ -androstan (**8**)<sup>7</sup>. 100 mg des Dihydroxyketons **5** wurden in einer Mischung von 8 ml Äthanol und 30 ml Diäthylenglykol gelöst und nach Zusatz von 5 g Hydrazinhydrat 3 Std. unter Rückfluss gekocht (100°). Anschliessend gab man zur Lösung 3 g KOH und steigerte die Siedetemperatur des Gemisches auf 190° durch Abdampfen von Äthanol. Nach 2 $\frac{1}{2}$  Std. bei dieser Temperatur wurde in der üblichen Weise aufgearbeitet, wobei 80 mg Kristalle resultierten. Aus Aceton-Hexan umkristallisiert und im Hochvakuum bei 165° sublimiert, betrug der Smp. 189–190°.  $[\alpha]_D = +39^\circ$  ( $c = 1,08$ ). IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{max} = 3650 \text{ cm}^{-1}$ .



Acetylierung von **8** zu 5 $\xi$ -Hydroxy-17 $\beta$ -acetoxy-10 $\alpha$ -androstan (**9**) und anschliessende Wasserabspaltung<sup>7</sup>). 68 mg Dihydroxyverbindung **8** wurden über Nacht bei Zimmertemperatur mit Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch acetyliert. Das resultierende rohe Mono-O-acetyl-Derivat **9** (70 mg) wurde in einem Gemisch von 20 ml Pyridin und 3,5 ml  $\text{POCl}_3$  gelöst und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Die abgekühlte Lösung wurde auf Eiswasser gegossen und das nach der Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt in Benzol-Lösung durch 600 mg neutrales  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Akt. II) filtriert. Man isolierte so nach Umlösen aus Methanol Kristalle vom Smp. 129–130°.  $[\alpha]_D = -57^\circ$  ( $c = 0,83$ ). Das Produkt war nach Mischprobe und IR.-Spektrum mit 17 $\beta$ -Acetoxy- $\Delta^5$ -10 $\alpha$ -androsten (**10**)<sup>6</sup> identisch.

Enolacetylierung des Diacetoxyketons **7**. 95 mg Substanz wurden in 20 ml Toluol und 6 ml Acetanhydrid gelöst und in Gegenwart von 54 mg *p*-Toluolsulfonsäure 8 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach der Aufarbeitung erhielt man 110 mg eines Rohproduktes, das auf neutralem  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Akt. III) chromatographiert wurde. Mit Petroläther und Petroläther-Benzol-(4:1)-Gemisch konnten 62 mg eines kristallinen Gemisches der  $\Delta^1$ - und  $\Delta^2$ -Isomeren **4** und **11** vom Smp. 182–183° isoliert werden. IR.-Spektrum (Nujol):  $\nu_{max} = 1750, 1724, 1255, 1129 \text{ cm}^{-1}$ . NMR.-Spektrum (7%):  $\delta = 0,80/s$  (3)  $\text{CH}_3$ -18; 1,07 + 1,11/2s (ca. 2 + ca. 1)  $\text{CH}_3$ -19; 2,05/s (6) 5- und 17- $\text{OCOCH}_3$ ; 2,11/s (3) 2- $\text{OCOCH}_3$ ; ca. 4,6/b (1) CH-17; ca. 5,2–5,4/b (1) CH-1 und -3.



2 $\xi$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-3-oxo- $\Delta^4$ -10 $\alpha$ -androsten (**12**). – a) Aus 2-Oxo-5 $\xi$ ,17 $\beta$ -diacetoxy-10 $\alpha$ -androstan (**7**). 5 g Substanz in 300 ml Eisessig wurden unter Rühren bei Zimmertemperatur in  $\text{N}_2$ -Atmosphäre mit 8,8 g  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  (ca. 10% Eisessig-Gehalt) und 9 ml  $\text{BF}_3$ -Ätherat versetzt. Nach 3 Std. wurde auf Eis gegossen, mit Äther extrahiert und die ätherische Phase mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Wasser gewaschen. Das resultierende Öl [5,5 g;  $\nu_{max} = 1710$ –1745 (breit),  $1250 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CHCl}_3$ )] wurde an der 60fachen Menge neutralem  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Akt. III) chromatographiert. Mit Benzol und Benzol-Äther-(9:1)-Gemisch wurden dabei 4,06 g Kristalle erhalten, Smp. 206–209° nach einmaligem Umlösen aus Aceton-Petroläther (2,22 g). Durch nochmalige, analoge chromatographische Reinigung der Mutterlauge konnten noch weitere 0,45 g der Verbindung **12** vom gleichen Smp. erhalten werden. Zur Analyse gelangte ein viermal aus Aceton-Petroläther umgelöstes Prä-

parat vom Smp. 210–211°.  $[\alpha]_D = -191^\circ$  ( $c = 0,86$ ). IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{max} = 1725\text{--}1735$  (breit), 1682, 1625, 1255  $\text{cm}^{-1}$ . UV.-Spektrum:  $\lambda_{max} = 244 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 15400$ ). NMR.-Spektrum (11%):  $\delta = 0,77/s$  (3)  $\text{CH}_3\text{-18}$ ; 1,40/s (3)  $\text{CH}_3\text{-19}$ ; 2,05/s (3) 17- $\text{OCOCH}_3$ ; 2,20/s (3) 2- $\text{OCOCH}_3$ ; ca. 4,60/b (1) CH-17; 5,57/t/J = 8,5 Hz (1) CH-2; 5,80/s (1) CH-4.

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$  Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 71,02 H 8,25%

In einem weiteren Versuch wurden 518 mg öliges Rohprodukt der  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ -Oxydation von **7** direkt mit 500 mg Zn-Staub in 100 ml siedendem Eisessig unter Rühren reduziert. Während der 3stdg. Reaktionsdauer wurden viermal kleinere Mengen an frischem Zn-Staub zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde abgutscht, das Filtrat in Äther aufgenommen und mit Wasser neutral gewaschen. Das resultierende Rohprodukt [490 mg;  $\nu_{max} = 1710\text{--}1745$  (breit), 1250  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CHCl}_3$ )] wurde an der 60fachen Menge neutralem  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Akt. III) chromatographiert. Mit Benzol wurden 387 mg Kristalle eluiert, deren Smp. nach einmaligem Umlösen aus Aceton-Petroläther 173–175° betrug. Nach Mischprobe und IR.-Spektrum handelte es sich um unverändertes *Keton 7*. Weitere Elution mit Benzol lieferte 38 mg kristalline *Verbindung 12*, Smp. 204–208° nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Petroläther (identifiziert mittels Mischprobe und IR.-Spektrum).

b) *Aus 2,5- $\xi$ ,17 $\beta$ -Triacetoxy- $\Delta^1$ -10 $\alpha$ -androsen (4)*. 200 mg Substanz wurden in 10 ml Dioxan gelöst und mit 200 mg  $\text{SeO}_3$  20 Std. unter Rückfluss gekocht. Das abgekühlte Gemisch wurde darauf filtriert, der Rückstand mit Benzol gewaschen und die Filtrate im Vakuum eingedampft. Chromatographie des Rohproduktes an neutralem  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Akt. III) lieferte mit Petroläther-Benzol-(4:1)-Gemisch 120 mg unverändertes *Ausgangsmaterial*, und mit Benzol 28 mg Kristalle, die nach viermaligem Umlösen aus Aceton-Hexan bei 210° schmolzen und nach Mischprobe, IR.- und UV.-Spektrum mit der unter a) beschriebenen *Verbindung 12* identisch waren.

*3-Oxo-17 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^1$ -10 $\alpha$ -androsen (13; O-Acetyl-10 $\alpha$ -testosteron)*. 1,86 g 2 $\xi$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-3-oxo- $\Delta^1$ -10 $\alpha$ -androsen (**12**) in 90 ml Eisessig wurden mit 1,8 g Zn-Staub unter Rühren 3 Std. zum Sieden erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Benzol durch neutrales  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Akt. II) filtriert. Dabei wurden 1,429 g Kristalle erhalten, die nach zweimaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Petroläther und Sublimation im Hochvakuum (Blocktemperatur 130°) bei 136° schmolzen. Die Mischprobe mit O-Acetyl-testosteron ergab eine deutliche Erniedrigung des Smp.  $[\alpha]_D = -222^\circ$  ( $c = 0,67$ ). IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{max} = 1720$ , 1660, 1625, 1255  $\text{cm}^{-1}$ . UV.-Spektrum:  $\lambda_{max} = 245 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 15980$ ). NMR.-Spektrum (10%):  $\delta = 0,77/s$  (3)  $\text{CH}_3\text{-18}$ ; 1,24/s (3)  $\text{CH}_3\text{-19}$ ; 2,05/s (3) 17- $\text{OCOCH}_3$ ; ca. 4,50/b (1) CH-17; 5,78/s (1) CH-4.

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$  Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,34 H 9,21%

*3-Oxo-17 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^1$ -10 $\alpha$ -androsen (14; 10 $\alpha$ -Testosteron)*. 1,275 g der *Verbindung 13* in 50 ml 5-proz. methanolischer KOH-Lösung wurden in der Siedehitze 1 Std. hydrolysiert. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 1,142 g Kristalle erhalten, die in Benzol-Äther-(9:1)-Gemisch durch neutrales  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Akt. III) filtriert wurden. Es resultierten 1,122 g Kristalle, die dreimal aus Äther-Petroläther umgelöst wurden. Smp. 144–144,5°,  $[\alpha]_D = -208^\circ$  ( $c = 0,73$ ). IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{max} = 3630$ , 1660, 1625  $\text{cm}^{-1}$ . UV.-Spektrum:  $\lambda_{max} = 246 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 15560$ ). Rotationsdispersion (8,4 mMol/l  $\text{CHCl}_3$ )<sup>17)</sup>:  $\alpha_{272} = +2840^\circ$ ,  $\alpha_{284} = 0^\circ$ ,  $\alpha_{311} = -1710^\circ$ ,  $\alpha_{327} = 0^\circ$ ,  $\alpha_{361} = +5210^\circ$ ,  $\alpha_{400} = 2170^\circ$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2$  Ber. C 79,12 H 9,79% Gef. C 78,96 H 9,80%

*3-Oxo-17 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^1$ : $\Delta^4$ -10 $\alpha$ -androstadien (15; O-Acetyl-1-dehydro-10 $\alpha$ -testosteron)*. 200 mg der *Verbindung 13* in 30 ml Dioxan wurden mit 500 mg Dichlor-dicyan-benzochinon 8 Std. unter Rühren zum Sieden erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde mit Äther verdünnt, filtriert und eingedampft. Das angefallene Rohprodukt wurde in Methylenchlorid-Lösung durch neutrales  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Akt. III) filtriert, in Methanol aufgenommen und in der Siedehitze kurz mit Aktivkohle behandelt. Die von der Aktivkohle befreite Lösung wurde eingedampft, wobei 100 mg Kristalle anfielen, die nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Petroläther konstant bei 127° schmolzen.  $[\alpha]_D = -78^\circ$  ( $c = 0,99$ ). IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{max} = 1725$ , 1664, 1625, 1607, 1260  $\text{cm}^{-1}$ . UV.-Spektrum:  $\lambda_{max} = 247 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 15900$ ). NMR.-Spektrum (5%):  $\delta = 0,70/s$  (3)  $\text{CH}_3\text{-18}$ ; 1,33/s (3)  $\text{CH}_3\text{-19}$ ; 2,03/s (3) 17- $\text{OCOCH}_3$ ; ca. 4,57/m (1) CH-17; ca. 6,10/b (1) CH-4; 6,21/2d/J<sub>2,4</sub> = 2, J<sub>1,2</sub> = 10 Hz (1) CH-2; 7,00/d/J = 10 Hz (1) CH-1.

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$  Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,64 H 8,67%

<sup>17)</sup> Die Rotationsdispersions-Messung verdanken wir Herrn Dr. TH. BÜRER, physikalisch-chemisches Laboratorium der ETH.

3-Oxo-17 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^{1,4}$ -10 $\alpha$ -androstadien (**16**; 1-Dehydro-10 $\alpha$ -testosteron). 45 mg des O-Acetyl-derivates **15** wurden in 10 ml 5-proz. methanolischer KOH-Lösung 1 Std. in der Siedehitze hydrolysiert. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 44 mg Kristalle, die in Methylenchlorid-Lösung durch neutrales Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Akt. III) filtriert wurden. Nach zweimaligem Umlösen der resultierenden Kristalle (41 mg) aus Aceton-Petroläther, Smp. 95–97°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –70° (*c* = 0,68). IR.-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{max}$  = 3620, 1660, 1620, 1605 cm<sup>-1</sup>. UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$  = 247 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 13250).  
 C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 79,68 H 9,15% Gef. C 79,61 H 9,14%

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung W. MANSER) ausgeführt. Herrn CHR. CHYLEWSKI verdanken wir die Aufnahme der NMR.-Spektren und Herrn R. DOHNER die Aufnahme der IR.-Spektren. Fräulein J. GASCHÉ und Herr W. GRAF sorgten für die Wiederholung zahlreicher Versuche.

## SUMMARY

10 $\alpha$ -Testosterone and its 1-dehydro derivative have been synthesised in 7 and 8 steps, respectively, from O-acetyl-1-dehydro-testosterone. The key step, which is described in a preceding paper, was the selective inversion of configuration at C-10 of the starting material, effected through a photochemical reaction.

Organisch-chemisches Laboratorium  
 der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

## 276. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe

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

## Über Sydnonimine. I. Herstellung und Eigenschaften von Sydnonimin-Salzen

von H. U. Daeniker und J. Druey

(29. IX. 62)

Unter den bekannten mesoionischen Ringsystemen haben die  $\psi$ -5-Keto-3,5-dihydro-1,2,3-oxadiazole (I), kurz «Sydnone» genannt, besonderes Interesse gefunden, und es sind bisher wohl gegen 100 Arbeiten publiziert worden, die sich mit dieser Gruppe von Verbindungen befassen. Die mit ihnen strukturell nahe verwandten  $\psi$ -5-Imino-3,5-dihydro-1,2,3-oxadiazole (II), die sogenannten «Sydnonimine», sind hingegen bedeutend weniger intensiv bearbeitet worden.



<sup>1)</sup> 34. Mitteilung: P. SCHMIDT, K. EICHENBERGER & M. WILHELM, *Helv.* **45**, 1620 (1962).

<sup>2)</sup> Die hier angegebene Schreibweise für Sydnonimine (II), die ja nur einen allgemeinen Ausdruck für die vielen möglichen dipolaren und tetrapolaren Grenzstrukturen darstellt, haben wir in Analogie zu der heute üblichen Formulierung für Sydnone (I) gewählt. Man muss sich aber stets bewusst sein, dass bei mesoionischen Verbindungen die klassischen Valenzbindungsformeln nicht genügen und kein Formelbild die tatsächlichen Verhältnisse befriedigend zu beschreiben vermag.