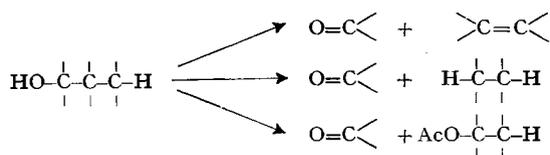


304. Über Steroide und Sexualhormone

227. Mitteilung¹⁾Die Fragmentierung einwertiger Alkohole mit Blei(IV)-acetat²⁾von M. Amorosa³⁾, L. Caglioti⁴⁾, G. Cainelli⁴⁾, H. Immer, J. Keller, H. Wehrli, M. Lj. Mihailović⁵⁾, K. Schaffner, D. Arigoni und O. Jeger

(4. X. 62)

Im Rahmen von Untersuchungen über die Oxydation einwertiger Alkohole mit Blei(IV)-acetat berichteten wir kürzlich⁶⁾, dass bei verschiedenen 20-Hydroxy-Steroiden neben der Ringschluss-Reaktion zu 18,20-Oxido-Derivaten auch Fragmentierungen eintreten können, die zur Bildung von 17-Acetoxy-Verbindungen und zu gesättigten, im Ring D nicht substituierten Produkten führen. Analoge Spaltungen einwertiger Alkohole mit Blei(IV)-acetat sind in einzelnen Fällen schon früher beschrieben worden an den Beispielen von Benzpinakolyl-alkohol⁷⁾, Methyl-*t*-butyl-carbinol⁷⁾, 1-Allyl-cyclohexanol⁸⁾ und Desoxy-ajmalin⁹⁾. Der Verlauf dieser Fragmentierungen lässt sich durch das folgende allgemeine Reaktionsschema charakterisieren:



Nachdem wir gezeigt hatten, dass der Äther-Ringschluss mit Blei(IV)-acetat von präparativer Bedeutung sein kann, untersuchten wir in der vorliegenden Arbeit

¹⁾ 226. Mitt.: Helv. 45, 2420 (1962).

²⁾ Diese Mitteilung ist die 8. einer Reihe von Arbeiten, welche die Oxydation einwertiger Alkohole mit Blei(IV)-acetat betreffen [vgl. dazu Helv. 42, 1124 (1959); Experientia 16, 21, 530 (1960); Helv. 44, 186, 502, 518 (1961); 45, 753 (1962)]. – Auszugsweise vorgetragen am XVIIIth CONGRESS OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY, Montreal, August 1961.

³⁾ Gegenwärtige Adresse: Istituto di Chimica Farmaceutica, Bologna.

⁴⁾ Gegenwärtige Adresse: Istituto di Chimica Generale, Politecnico, Milano.

⁵⁾ Gegenwärtige Adresse: Chemisches Institut der Universität Belgrad.

⁶⁾ a) G. CAINELLI, B. KAMBER, J. KELLER, M. Lj. MIHAILOVIĆ, D. ARIGONI & O. JEGER, Helv. 44, 518 (1961); vgl. auch b) H. WEHRLI, M. S. HELLER, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *ibid.* 44, 2162 (1961); c) M. S. HELLER, H. WEHRLI, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *ibid.* 45, 1261 (1962).

⁷⁾ a) W. A. MOSHER & H. A. NEIDIG, J. Amer. chem. Soc. 72, 4452 (1950); b) W. A. MOSHER, C. L. KEHR & L. W. WRIGHT, J. org. Chemistry 26, 1044 (1961).

⁸⁾ E. A. BRAUDE & O. H. WHEELER, J. chem. Soc. 1955, 320 (vgl. S. 326).

⁹⁾ R. B. WOODWARD, Angew. Chem. 68, 13 (1956); vgl. auch z. B. M. GORMAN, N. NEUSS, C. DJERASSI, J. P. KUTNEY & P. J. SCHEUER, Tetrahedron 1, 328 (1957); M. F. BARTLETT, R. SKLAR, W. I. TAYLOR, E. SCHLITTLER, R. L. S. AMAI, P. BEAK, N. V. BRINGI & E. WENKERT, J. Amer. chem. Soc. 84, 622 (1962). Hier ist es allerdings auch denkbar, dass der Angriff primär am Stickstoff unter Ausbildung eines Indolenins erfolgt, welches dann eine Desaldolisierung erleidet.

zunächst die Frage, ob den bisher in einzelnen Fällen beobachteten Fragmentierungen ebenfalls eine Reaktion mit allgemeineren Verwendungsmöglichkeiten zugrunde liegen könnte. Im Hinblick auf die durchzuführenden Untersuchungen war für die Wahl der als Ausgangsstoffe dienenden alicyclischen Alkohole der Umstand mitbestimmend, dass deren Struktur die Ausbildung fünf- oder sechsgliedriger cyclischer Äther nach Möglichkeit ausschliessen sollte.

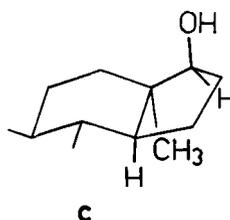
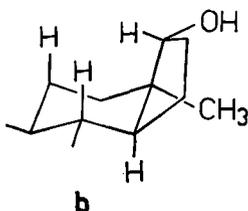
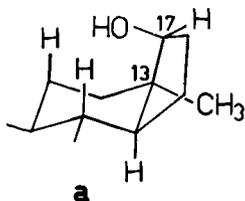
1. Fragmentierung von 17-Hydroxy-androstan-Verbindungen – In einer ersten Versuchsreihe gelangten die vier diastereomeren 3-Äthylendioxy-17-hydroxy- Δ^4 -androstene-Verbindungen **1**¹⁰⁾, **3**, **6** und **9** zur Untersuchung.

Der 13 β ,17 α -Alkohol **3** war leicht durch alkalische Hydrolyse des bekannten O-Acetylderivats **2**^{6a)} zugänglich, und die 13 α ,17 β - und 13 α ,17 α -Diastereomeren **6** und **9** wurden durch Ketalisierung der ebenfalls schon beschriebenen Acetoxyketone **4** bzw. **7**¹¹⁾ und anschliessende Verseifung der anfallenden Produkte **5** bzw. **8** hergestellt. Die Konfigurationsbezeichnungen des Kohlenstoffatoms 17 der Alkohole **6** und **9** beruhen lediglich auf der Zuteilung, die Bors¹²⁾ kürzlich für die beiden diastereomeren 3-Oxo-17-hydroxy- Δ^4 -13 α -androstene auf Grund des Vergleichs der molekularen Drehungen und C(OH)-Frequenzen in den IR.-Absorptionsspektren vornahm.

Um einen weiteren Anhaltspunkt für die Richtigkeit der Konfigurationszuordnung zu erhalten, bestimmten wir die Oxydationsgeschwindigkeiten dieses 13 α -Verbindungspaares mit Chrom(VI)-oxid in der Erwartung, dass der 17 β -Alkohol infolge sterischer Wechselwirkungen mit den axialen 8 β - und 11 β -Wasserstoffatomen stark gehindert sei (vgl. **a**) und daher wesentlich schneller reagieren sollte als der 17 α -Alkohol (vgl. **b**). Der Vergleich der k^* -Werte¹³⁾ der beiden Alkohole zeigte jedoch nur einen geringfügigen Unterschied, ähnlich wie auch bei den parallel bestimmten Konstanten von Testosteron und dessen 17 α -Diastereomeren¹⁴⁾ (vgl. Tabelle). Diese Ergebnisse gestatten keinen Rückschluss hinsichtlich der Konfiguration des 17-Hydroxyls der beiden 13 α -Androsten-Derivate und lassen sich unter Annahme der Raumformeln **a** und **b** mit

Oxydationsgeschwindigkeiten der diastereomeren 3-Oxo- Δ^4 -androstene- und -13 α -androstene-17-ole mit Chrom(VI)-oxid in Eisessig¹⁵⁾

Verbindung	Oxydationsgeschwindigkeit k^* ¹³⁾
3-Oxo-17 β -hydroxy- Δ^4 -androstene (Testosteron)	3,60
3-Oxo-17 α -hydroxy- Δ^4 -androstene ¹⁴⁾	1,60
3-Oxo-17 β -hydroxy- Δ^4 -13 α -androstene ¹²⁾	16
3-Oxo-17 α -hydroxy- Δ^4 -13 α -androstene ¹²⁾	12,70



¹⁰⁾ H. KOSTER & H. H. INHOFFEN, U.S. Patent 2302636.

¹¹⁾ L. J. CHINN, J. org. Chemistry 27, 54 (1962).

¹²⁾ J. P. L. BOTS, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 77, 1010 (1958).

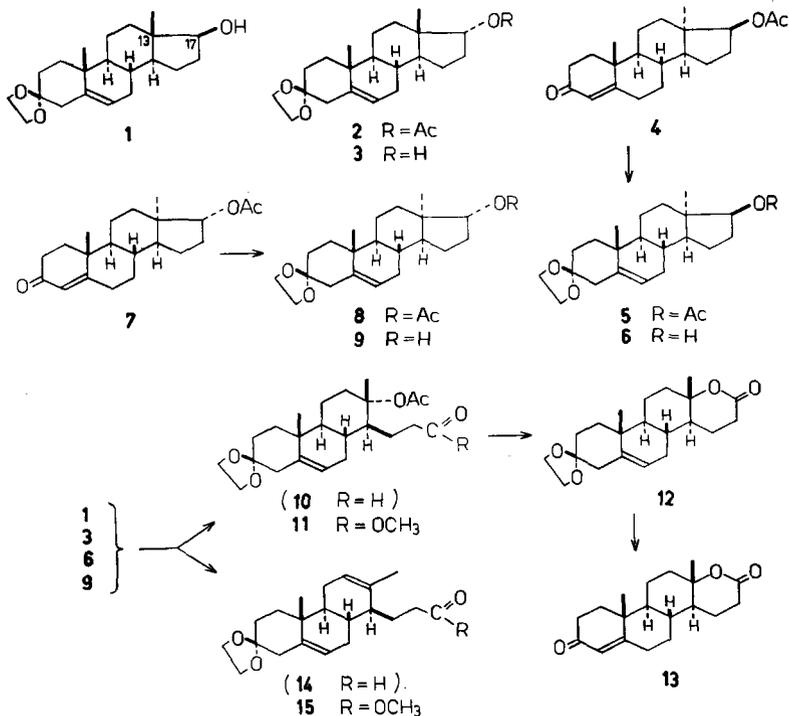
¹³⁾ Für Definition und Theorie vgl. J. SCHREIBER & A. ESCHENMOSER, Helv. 38, 1529 (1955).

¹⁴⁾ L. RUZICKA & H. KÄGI, Helv. 19, 842 (1936).

¹⁵⁾ Bezüglich experimenteller Einzelheiten vgl. J. SCHREIBER *et al.*, *loc. cit.*¹³⁾.

den sterisch stark unterschiedlichen Umgebungen der Hydroxylgruppen nicht deuten. Es drängt sich daher die Vermutung auf, dass beim 17β -Alkohol der Ring C mindestens während des geschwindigkeitsbestimmenden Oxydationsschritts in der Konstellationsvariante c vorliegt, in welcher die Hydroxylgruppe wesentlich geringeren sterischen Wechselwirkungen ausgesetzt ist. Unter Berücksichtigung dieser Resultate ist eine weitere Überprüfung der Konfigurationszuteilung der beiden 17-Hydroxy-13 α -androstan-Verbindungen **6** und **9** wünschenswert.

Die Behandlung der Alkohole **1**, **3**, **6** und **9** mit Blei(IV)-acetat in siedender Benzollösung ergab ölige Reaktionsgemische, die alle durch praktisch deckungsgleiche IR.-Spektren gekennzeichnet waren. Anstelle der Hydroxylbanden der Ausgangsprodukte traten neu Banden bei 2680, 1710 (breit) und 1250 cm^{-1} auf, die auf die Anwesenheit von Acetoxy- und - im Einklang mit den durchwegs positiven TOLLENS-Proben - Aldehyd-Gruppen hindeuteten. Um die chromatographische Trennung zu erleichtern, wurden die Reaktionsgemische getrennt der Oxydation mit Silberhydroxid unterworfen und die resultierenden sauren Produkte mit Diazomethan verestert. Die zur Kontrolle durchgeführte gas-chromatographische Analyse¹⁶⁾ der Estergemische zeigte, dass die vier Ansätze weitgehend gleich zusammengesetzt waren. Damit übereinstimmend konnten bei der Chromatographie an Aluminiumoxid jedesmal drei Verbindungen in vergleichbaren Ausbeuten [**11** ($\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_8$), ca. 6%;



¹⁶⁾ Die an drei verschiedenen Kolonnen [Träger: Gaschrome P; flüssige Phase, Kolonnenlänge und -temperatur: (a) 1% SE-30/12 ft./223°, (b) $\frac{3}{4}$ % SE-30/9 ft./215°, (c) 2% QF-1/6 ft./250°] aufgenommenen Gas-Chromatogramme der vier Gemische zeigten untereinander praktisch übereinstimmende Kurven. Wir verdanken diese Untersuchungen und die Diskussion der Resultate Herrn Dr. W. C. WILDMAN, National Heart Institute, Bethesda, Maryland.

12 ($C_{21}H_{30}O_4$), max. 6%; **15** ($C_{22}H_{32}O_4$), 20–48%] isoliert werden, die offenbar Oxydationsprodukte der beiden primär gebildeten 13,17-*seco*-Aldehyde **10** und **14** darstellen.

Die Struktur **15** für den zweifach ungesättigten Methylester $C_{22}H_{32}O_4$ ($\nu_{max} = 1730\text{ cm}^{-1}$) ergibt sich unmittelbar aus dessen NMR.-Spektrum (Fig. 1)¹⁷⁾, in welchem nebst den Singlett-Signalen der Methylgruppe 19 ($\delta = 0,97$), sowie der Methylester- ($\delta = 3,67$) und der Äthylenketal-Gruppen ($\delta = 3,95$) zwei undeutlich strukturierte, breite Signale bei $\delta = \text{ca. } 5,4$ und $5,6$ auftreten, die je einem Vinylproton (CH-6 und -12) entsprechen. Die an einer Doppelbindung haftende Methylgruppe 18 ist durch ein Signal bei $\delta = 1,63$ charakterisiert, das infolge geringfügiger Spinkopplung ($J < 2\text{ Hz}$) der Methylprotonen mit dem Vinylproton an C-12 leicht verbreitert ist. Die Struktur **11** des Acetoxy-methylesters $C_{24}H_{36}O_6$ ($\nu_{max} = 1735$ (Schulter), $1722, 1255\text{ cm}^{-1}$; NMR.-Spektrum, Fig. 2) folgt aus der Tatsache, dass dieser durch energische Hydrolyse in siedender methanolischer Kaliumhydroxid-Lösung und nachfolgendem vorsichtigem Ansäuern der Reaktionslösung in das dritte Oxy-

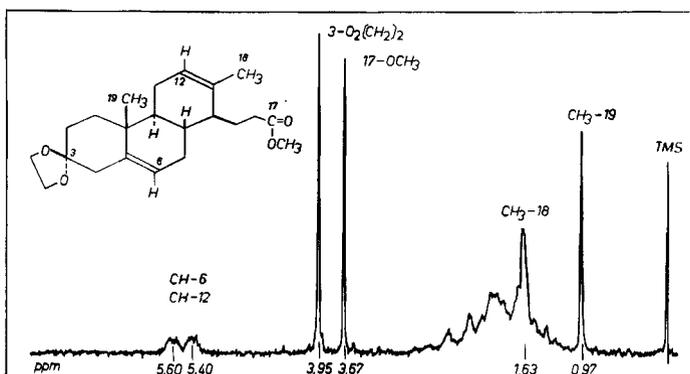


Fig. 1. NMR.-Spektrum von 3-Äthylendioxy- $\Delta^{5,12}$ -13,17-*seco*-androstadien-17-säure-methylester (**15**)

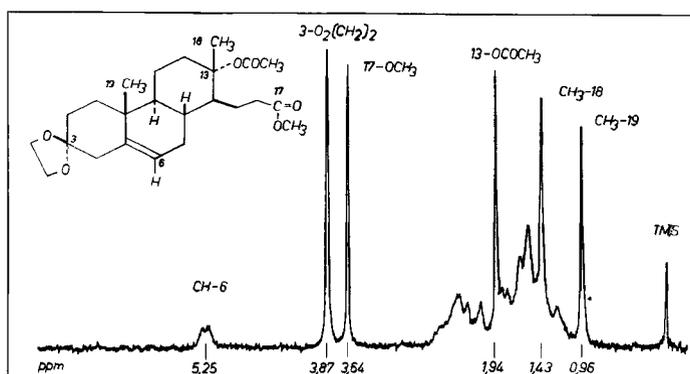


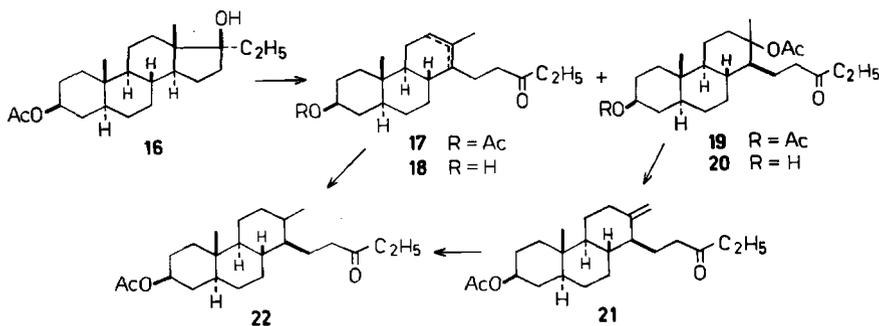
Fig. 2

NMR.-Spektrum von 3-Äthylendioxy-13-acetoxy- Δ^4 -13,17-*seco*-androsten-17-säure-methylester (**11**)

¹⁷⁾ Die Aufnahme dieses Spektrums verdanken wir Herrn Dr. A. MELERA, VARIAN AG., Zürich.

dationsprodukt, $C_{21}H_{30}O_4$ ($\nu_{max} = 1720 \text{ cm}^{-1}$), umgewandelt werden konnte. Die Struktur **12** der letzteren Verbindung wurde ihrerseits durch Überführung in das bekannte Testololacton (**13**)¹⁸⁾¹⁹⁾ mittels säurekatalysierter Entketalisierung ermittelt. Die Bildung des Lactons **12** aus den Alkoholen **1**, **3**, **6** und **9** dürfte somit wahrscheinlich darauf zurückzuführen sein, dass die tertiär gebundene Acetoxygruppe des bei der Blei(IV)-acetat-Oxydation angefallenen Acetoxyaldehyds **10** im alkalischen Milieu der Nachoxydation mit Silberhydroxid partiell hydrolysiert wurde.

Das Resultat der Oxydation des tertiären 17β -Steroidalkohols **16** ($C_{23}H_{36}O_3$)²⁰⁾ mit Blei(IV)-acetat in siedendem Cyclohexan ergab erwartungsgemäss ein Reaktionsbild, das der Fragmentierung der Alkohole **1**, **3**, **6** und **9** (\rightarrow **10** + **14**) entspricht. Durch Chromatographie des anfallenden rohen Gemisches an Aluminiumoxid gelang es, zwei Komponenten, $C_{23}H_{36}O_3$ (45%) und $C_{25}H_{40}O_5$ (15%) in reiner Form zu fassen, denen auf Grund ihrer analytischen Daten und der nachfolgend besprochenen Umsetzungen die Konstitutionen **17** bzw. **19** zugeordnet werden können. Das gegen Tetranitromethan ungesättigte, ölige Acetoxyketon **17** [$\nu_{max} = 1710$ – 1730 (breit), 1260 cm^{-1}] lieferte bei der alkalischen Hydrolyse einen amorphen Ketoalkohol [**18**; $\nu_{max} = 3640$, 1715 cm^{-1}], der als kristallines 2,4-Dinitrophenylhydrazon charakterisiert werden konnte. Die gesättigte Diacetoxy-Verbindung **19** [$\nu_{max} = 1710$ – 1730 (breit), 1260 cm^{-1} ; $\delta = 1,07$ (Singlett/ CH_3 -19), $1,37$ (Singlett/ CH_3 -18)²¹⁾] liess sich bei der Behandlung mit methanolischer Kaliumhydroxid-Lösung bei Zimmer-temperatur partiell zum Acetoxy-ketoalkohol **20** [$\nu_{max} = 3500$, 1725 , 1710 , 1265 cm^{-1}] hydrolysieren. Durch Erhitzen von **19** auf 250° wurde die tertiär gebundene Acetoxygruppe abgespalten unter Ausbildung der Verbindung **21** mit einer exocyclischen Doppelbindung [$\nu_{max} = 1725$, 1650 , 1260 , 890 cm^{-1}]. Durch katalytische Hydrierung wurde schliesslich aus den beiden ungesättigten Verbindungen **17** und **21** ein gesättigtes Dihydroderivat **22** erhalten.



2. Fragmentierung von 18α -Oleanolsäure-lacton und 3β -Hydroxy- 17β -acetoxy- Δ^5 -4,4-dimethyl-androsten. – In einer weiteren Versuchsreihe wurden 18α -Oleanolsäure-lacton (**23**)²²⁾ sowie 3β -Hydroxy- 17β -acetoxy- Δ^5 -4,4-dimethyl-androsten (**34**) der Behandlung mit Blei(IV)-acetat in siedender Benzollösung unter-

¹⁸⁾ H. LEVY & R. P. JACOBSEN, *J. biol. Chemistry* **171**, 71 (1947); J. FRIED, R. W. THOMA & A. KLINGSBERG, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 5764 (1953).

¹⁹⁾ Herrn Dr. J. FRIED, The Squibb Institute for Medical Research, New Brunswick, N. J., danken wir für die Überlassung einer Probe von **13** zu Vergleichszwecken.

²⁰⁾ T. REICHSTEIN & CH. MEYSTRE, *Helv.* **22**, 728 (1939).

²¹⁾ Die Aufnahme dieses NMR.-Spektrums (bei 25 Megahertz in Deuteriochloroform-Lösung) verdanken wir Herrn P. BOMMER, physikalisch-chemisches Laboratorium der ETH.

²²⁾ A. WINTERSTEIN & G. STEIN, *Z. physiol. Chem.* **199**, 64 (1931); vgl. D. H. R. BARTON & N. J. HOLNESS, *J. chem. Soc.* **1952**, 78.

worfen. Die Umsetzung des Triterpenalkohols **23** lieferte ein öliges Gemisch, aus welchem chromatographisch neben geringen Mengen des O-Acetylderivats **24**²²⁾ eine kristalline Verbindung $C_{30}H_{46}O_3$ in nur 11-proz. Ausbeute abgetrennt werden konnte. In Übereinstimmung mit der erwarteten Struktur **25** gab die neue Verbindung ein kristallines 2,4-Dinitrophenylhydrazon. Ausserdem liessen sich im IR.-Spektrum und NMR.-Spektrum (Fig. 3) die primär gebundene Aldehydgruppe [$\nu_{max} = 2700, 1730\text{ cm}^{-1}$; $\delta = 9,75$ (Triplett/ $J = 2,2\text{ Hz}$)] und die endständige Methylengruppe [$\nu_{max} = 1640, 900\text{ cm}^{-1}$; $\delta = \text{ca. } 4,63, 4,85$ (2 breite Signale)] nachweisen.

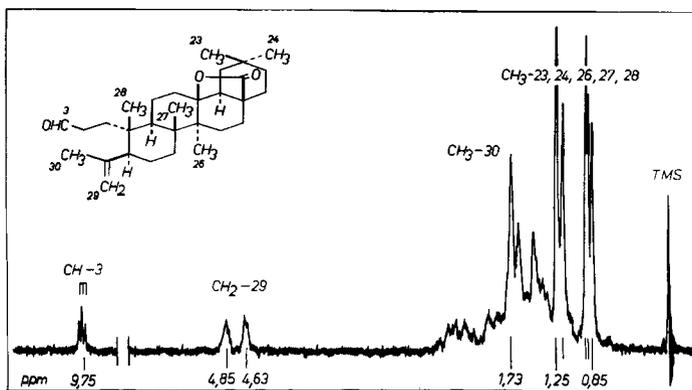
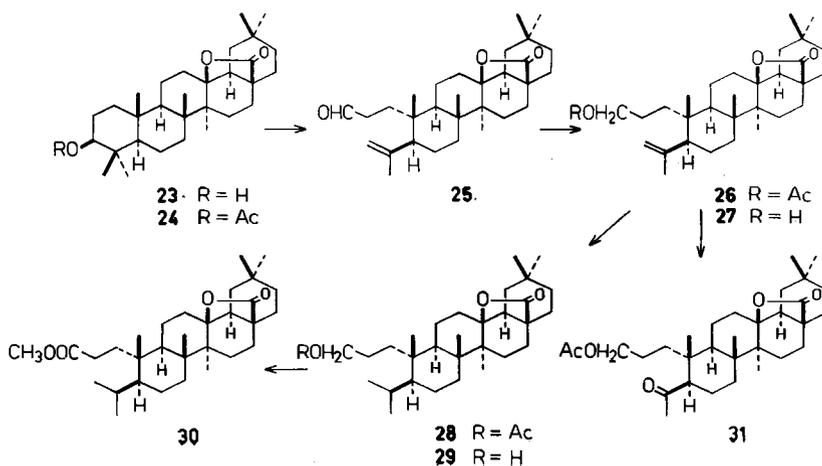


Fig. 3. NMR.-Spektrum des ungesättigten Aldehyds **25**.

Der Beweis für die Struktur **25** des Spaltproduktes wurde auf Grund der folgenden Umwandlungen erbracht: Reduktion von **25** mit Natriumborhydrid und Acetylierung des rohen Reaktionsproduktes lieferte das ungesättigte O-Acetyl-derivat **26**, das alkalisch zum Alkohol **27** hydrolysiert werden konnte. Wurde das den Aldehyd **25** enthaltende Rohprodukt der Oxydation von **23** mit Blei(IV)-acetat



ohne die nur unter grossen Materialverlusten mögliche chromatographische Reinigung direkt zum O-Acetylderivat **26** verarbeitet, so ergab sich für diese drei Stufen (**23** → **25** → **27** → **26**) eine Gesamtausbeute von 17% des theoretischen Wertes. Die Hydrierung von **26** und **27** in Gegenwart von Platin-Katalysator führte nach Aufnahme von je 1 Mol. Wasserstoff zum gesättigten Dihydro-O-acetylderivat **28** bzw. dem entsprechenden Dihydro-alkohol **29**. Oxydation von **29** mit Chrom(VI)-oxid und anschliessende Veresterung der entstandenen Säure mit Diazomethan ergab den Dihydro-methylester **30** ($\nu_{max} = 1765, 1733 \text{ cm}^{-1}$). Schliesslich wurde durch Hydroxylierung des ungesättigten O-Acetylderivats **26** mit Osmium (VIII)-oxid und Spaltung des resultierenden rohen Triol-mono-O-acetylderivats mit Perjodsäure das Acetoxy-nor-keton **31** [$\nu_{max} = 1765, 1740, 1706 \text{ cm}^{-1}$; $\delta = 2,14$ (Singlett/-COCH₃)] erhalten.

Die Behandlung des ungesättigten Acetoxy-alkohols **34** (C₂₃H₃₆O₃), der leicht aus dem bekannten Acetoxy-keton **32**²³) durch Reduktion mit Natriumborhydrid zugänglich ist, mit Blei(IV)-acetat in siedendem Benzol lieferte ein Gemisch, dessen IR.-Spektrum [$\nu_{max} = 2700, 1720$ (breit), 1250 cm^{-1}] auf das Fehlen hydroxylhaltiger Komponenten (Ausgangsmaterial) sowie auf die Anwesenheit aldehydischer Produkte schliessen liess. Die direkte Nachoxydation dieses Gemisches mit Silberhydroxid in alkalischer Lösung führte in ca. 26-proz. Ausbeute zu einer zweifach ungesättigten Hydroxy-säure C₂₁H₃₂O₃, der auf Grund der weiter unten besprochenen Umwandlungen die Struktur **35**²⁴) zuzuordnen ist. Aus dem bei der Oxydation mit Silberhydroxid angefallenen Neutralteil konnten durch Behandlung mit Pyridinchromat und anschliessende chromatographische Reinigung des Reaktionsgemisches 4% des Diketons **37** isoliert werden. Ein Vergleichspräparat von **37** war durch Oxydation des Hydroxy-ketons **33**²³) zugänglich.

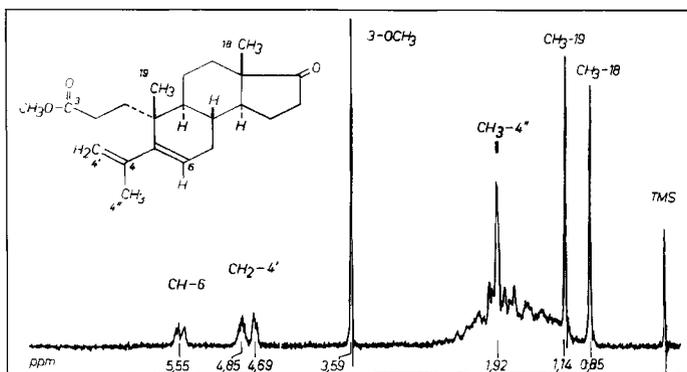


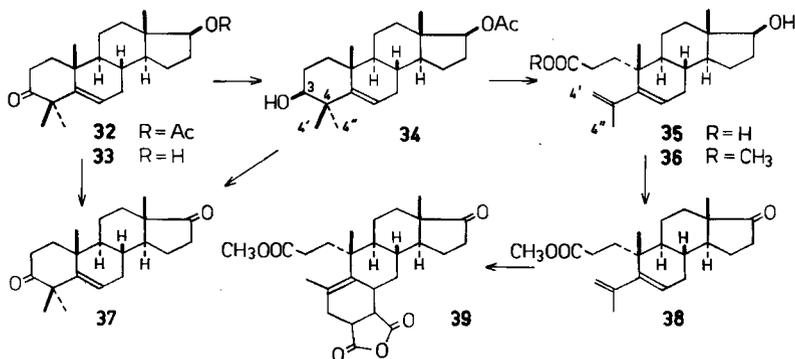
Fig. 4. NMR.-Spektrum des Keto-methylesters **38**²⁴).

Die Veresterung des Fragmentierungsproduktes **35** mit Diazomethan ergab einen öligen Hydroxy-methylester **36**²⁴), der durch Oxydation mit Pyridinchromat den kristallinen Keto-methylester **38**²⁴) ($\nu_{max} = 1740, 1620 \text{ cm}^{-1}$; $\lambda_{max} = \text{ca. } 210 \text{ m}\mu$,

²³) H. J. RINGOLD & G. ROSENKRANZ, J. org. Chemistry 22, 602 (1957).

²⁴) Die geometrische Anordnung der $\Delta^{4,4'}$ -Doppelbindung in den Formeln **35**, **36** und **38** ist lediglich aus graphischen Gründen gewählt worden und soll nicht etwa eine planare *trans*-Diengruppierung andeuten.

$\varepsilon = 4410^{25}$] lieferte. Im NMR.-Spektrum von **38** (Fig. 4) sind u. a. die Signale der Methylenprotonen an C-4' ($\delta = \text{ca. } 4,85, \text{ ca. } 4,69$), des Vinylprotons an C-6 ($\delta = \text{ca. } 5,55$) sowie der Protonen der olefinisch gebundenen Methylgruppe 4'' ($\delta = 1,92$) sichtbar. Der Beweis für die Diengruppierung von **38** wurde dadurch erbracht, dass diese Verbindung nach 36stündigem Erhitzen mit Maleinsäureanhydrid in siedendem Xylol in ein Addukt [**39**; $\nu_{\text{max}} = 1850, 1776, 1730 \text{ cm}^{-1}$] übergeführt werden konnte. Aus dem NMR.-Spektrum des Adduktes **39** ist ersichtlich, dass die Methylgruppe 4'' noch immer an einer Doppelbindung ($\delta = 2,00$) haftet, die hier voll mit Kohlenstoffresten substituiert ist (keine Signale von Vinylprotonen).



3. Fragmentierung von 3,17-Dioxo-19-hydroxy- Δ^4 -androsten und 3,17-Diäthylendioxy-19-hydroxy- Δ^5 -androsten. – Die Behandlung von 3,17-Dioxo-19-hydroxy- Δ^4 -androsten (**40**, $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3$)²⁶ mit Blei(IV)-acetat in siedendem Benzol lieferte eine Verbindung $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_4$ [**41**; $\lambda_{\text{max}} = 243 \text{ m}\mu$, $\varepsilon = 12800$; $\nu_{\text{max}} = 1732, 1668, 1628, 1245 \text{ cm}^{-1}$]. Die Ausbeute an **41** betrug 77% an umgesetztem Material. Die Pyrolyse dieses neuen Fragmentierungsproduktes in siedendem Tetralin führte unter Abspaltung von Essigsäure glatt zur Bildung von Östron (**42**). Wurde das Rohprodukt der Blei(IV)-acetat-Oxydation direkt der thermischen Behandlung unterworfen, so konnte die Umsetzung $\mathbf{40} \rightarrow \mathbf{42}$ in einer Ausbeute von ca. 71% erzielt werden. Die Acetoxygruppe von **41** liess sich durch Einwirkung von Zink in Eisessig reaktiv entfernen unter Ausbildung von 3,17-Dioxo- Δ^4 -östren (**43**)²⁷. Die mit diesen Umwandlungen kongruente Struktur **41** für das Fragmentierungs-

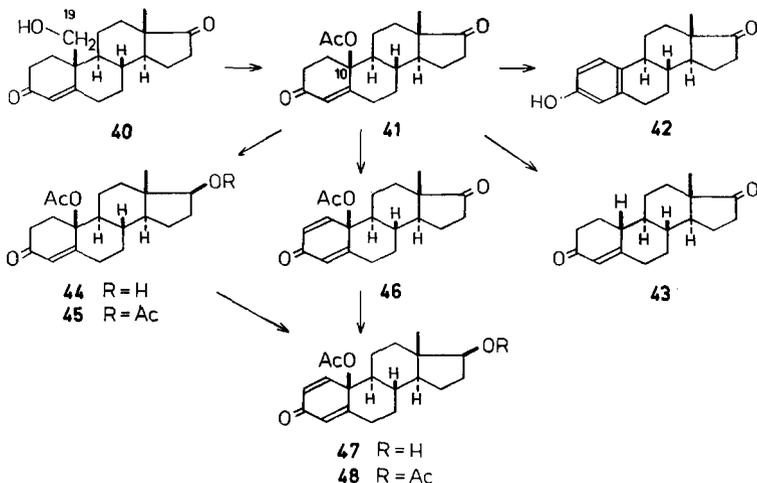
²⁵) Die anormale UV.-Absorption des Dien-Chromophors muss darauf zurückgeführt werden, dass infolge der grossen Raumbanspruchung der Substituenten an C-10 die Doppelbindung der Isopropenylgruppe an C-5 aus der koplanaren Lage mit der Δ^5 -Doppelbindung abgedreht wird, wodurch die volle Überlappung der π -Orbitale verhindert wird. Für ähnliche Verhältnisse bei anderen Dien-Chromophoren vgl. z. B. E. E. VAN TAMELEN, S. H. LEVIN, G. BRENNER, J. WOLINSKY & P. E. ALDRICH, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 1666 (1959), und die dort zitierten Literaturstellen.

²⁶) A. S. MEYER, *Experientia* **11**, 99 (1955). Über eine ergiebige Methode zur Herstellung von **40** vgl. K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, H. UEBERWASSER, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Experientia* **18**, 464 (1962), und A. BOWERS, R. VILLOTTI, J. A. EDWARDS, E. DENOT & O. HALPERN, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 3204 (1962).

²⁷) A. L. WILDS & N. A. NELSON, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 5366 (1953).

produkt, und insbesondere die β -Lage der Acetoxygruppe an C-10, konnte durch dessen experimentelle Verknüpfung mit der bekannten 10β -Acetoxy-Verbindung **48**²⁸⁾ bewiesen werden. Die Überführung **41** \rightarrow **48** gelang auf zwei Wegen: Selektive Reduktion der 17-Ketogruppe mit Lithiumaluminium-tri-(*tert.*-butoxy)-hydrid²⁹⁾ und Acetylierung des angefallenen 17β -Alkohols **44** gab das Diacetoxy-keton **45**. Die Dehydrierung von **45** mit Selen(IV)-oxid in *tert.*-Butanol-Eisessig-Gemisch lieferte das gewünschte Dienon **48**. Die auf diesem Wege erreichte Gesamtausbeute der Umwandlung **41** \rightarrow **48** (ca. 20%) konnte auf ca. 44% gesteigert werden, wenn **41** im ersten Schritt mit Dichlor-dicyan-*p*-benzochinon³⁰⁾ zum gekreuzt konjugierten Acetoxy-dienon **46**³¹⁾ dehydriert, dieses zum 17β -Alkohol **47** reduziert und letzterer anschliessend zu **48** acetyliert wurde.

3,17-Diäthylendioxy-19-hydroxy- Δ^5 -androstren (**49**, $C_{23}H_{34}O_5$) liess sich aus dem öligen O-Acetylderivat von **40**²⁶⁾ durch Ketalisierung und anschliessende alkalische



Hydrolyse des gebildeten Acetoxy-diketals herstellen. Das bei der Reaktion von **49** mit Blei(IV)-acetat resultierende ölige Rohprodukt [$\nu_{\max} = 1725, 1245 \text{ cm}^{-1}$] erschien im Dünnschichtchromatogramm einheitlich. Durch alkalische Hydrolyse erhielt man daraus in einer Ausbeute von ca. 72% einen Alkohol der Zusammensetzung $C_{22}H_{32}O_5$ [$\nu_{\max} = 3610 \text{ cm}^{-1}$; NMR.-Spektrum: keine Vinylprotonen], dem auf Grund der folgenden Umwandlungen die Struktur eines 3,17-Diäthylendioxy-6-hydroxy- $\Delta^{5,10}$ -östrens (vgl. **50**) zuzuordnen ist, in welchem lediglich die sterische Lage der Hy-

²⁸⁾ E. HECKER, Chem. Ber. 92, 1386 (1959); für die Konfiguration von C-10 vgl. R. WARSZAWSKI, K. SCHAFFNER & O. JEGGER, Helv. 43, 500 (1960).

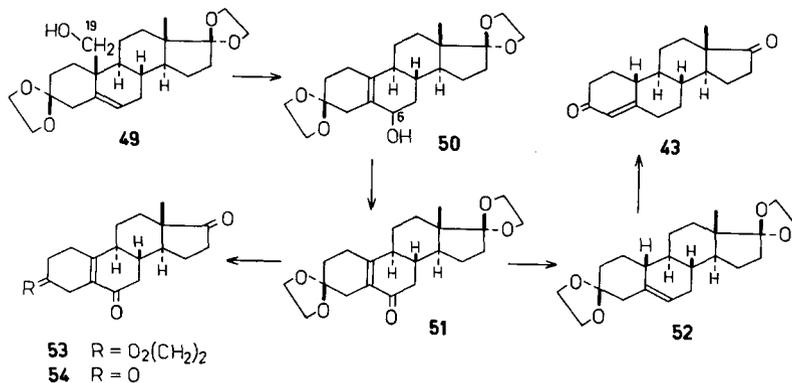
²⁹⁾ Zur Methodik vgl. J. FAJKOŠ, Collect. czechoslov. chem. Commun. 24, 2284 (1959).

³⁰⁾ Zur Methodik vgl. D. BURN, D. N. KIRK & V. PETROW, Proc. chem. Soc. 1960, 14.

³¹⁾ A. M. GOLD & E. SCHWENK, J. Amer. chem. Soc. 80, 5683 (1958).

³²⁾ Die β -Konfiguration von C-10 der Verbindungen **46** und **47**, die sich aus der Reaktionsfolge **41** \rightarrow **46** \rightarrow **47** \rightarrow **48** ergibt, ist kürzlich unabhängig und auf einem andern Weg von E. HECKER, R. LATTRELL & E. MEYER, Chem. Ber. 95, 985 (1962), bestimmt worden.

droxylgruppe unbestimmt bleibt. Oxydation von **50** nach OPPENAUER lieferte ein α,β -ungesättigtes Sechsringketon-Derivat [**51**; $\lambda_{max} = 249 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 11900$; $\nu_{max} = 1677, 1619 \text{ cm}^{-1}$; NMR.-Spektrum: keine Vinylprotonen]. Reduktion der Carbonylgruppe von **51** nach der Methode von HUANG-MINLON führte unter gleichzeitiger Verschiebung der Doppelbindung von der $\Delta^{5,10}$ - in die Δ^6 -Stellung³³⁾ zum ungesättigten Diketol **52**³⁴⁾ [$\delta = \text{ca. } 5,4 \text{ (CH-6)}$] sowie zu einem noch nicht näher untersuchten Produkt (vgl. exper. Teil). Die Verbindung **52** wurde in Essigsäure zu 3,17-Dioxo- Δ^4 -östren (**43**)²⁷⁾ hydrolysiert. Unterwarf man hingegen das Triketodiketol **51** der Hydrolyse in siedender wässriger Essigsäure, so resultierte ein ungesättigtes Triketon [**54**; $\lambda_{max} = 249 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 9650$; $\nu_{max} = 1735 \text{ (breit)}, 1673, 1638 \text{ cm}^{-1}$; NMR.-Spektrum: keine Vinylprotonen]. Die gleiche Verbindung konnte auch durch schrittweise Entketalisierung von **51** erhalten werden, indem in Essigsäure-Methanol-Wasser-Gemisch bei 60° lediglich die 17-Ketal-Gruppierung hydrolysiert wurde unter Ausbildung des Triketon-monoketals **53**, das seinerseits unter energiereicheren Reaktionsbedingungen (siedende Essigsäure) das Triketon **54** lieferte. Die beiden Reaktionsfolgen **51** \rightarrow **52** \rightarrow **43** und **51** \rightarrow **54** sind für die Haftstelle der Acetoxygruppe im Fragmentierungsprodukt bzw. der Hydroxylgruppe in der Verbindung **50** beweisend. Von den beiden an sich möglichen Lagen der tetrasubstituierten Doppelbindung im Fragmentierungsprodukt ($\Delta^{5,10}$ und $\Delta^{9,10}$) ist die erstere Variante (vgl. auch Formel **50**) vorzuziehen, da sie sich direkt aus der Anlagerung eines Acetoxy-Restes an C-6 des bei der Reaktion von **49** mit Blei(IV)-acetat intermediär entstehenden, resonanzstabilisierten Allylradikals ergibt. Eine weitere Wanderung der Doppelbindung nach der $\Delta^{9,10}$ -Lage scheint dagegen wenig wahrscheinlich zu sein.



4. Fragmentierung von 3,20-Diäthylendioxy-21-hydroxy- Δ^5 -pregnen. –

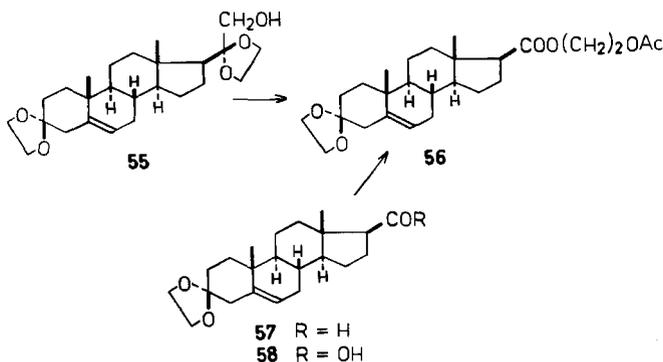
Aus 3,20-Diäthylendioxy-21-hydroxy- Δ^5 -pregnen (**55**, C₂₅H₃₈O₅)³⁵⁾ wurde durch Oxydation mit Blei(IV)-acetat in siedendem Benzol und nach chromatographischer Reinigung des Reaktionsgemisches in 16-proz. Ausbeute eine Verbindung C₂₆H₃₈O₆

³³⁾ Für ähnliche Fälle der Wanderung von Doppelbindungen vgl. z. B. G. LARDELLI & O. JEGER, Helv. 32, 1817 (1949).

³⁴⁾ Die in der Formel **52** angenommene Konfiguration von C-10 ist nicht belegt.

³⁵⁾ S. BERNSTEIN & R. H. LENHARD, J. Amer. chem. Soc. 77, 2233 (1955).

$[\nu_{max} = 1732$ (breit), 1240 cm^{-1}] gewonnen. Die Struktur **56** für dieses Spaltprodukt ergab sich durch seine Synthese aus dem Aldehyd **57**³⁶⁾. Zu diesem Zweck wurde **57** mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung zur Säure **58** oxydiert und die letztere über das entsprechende Säurechlorid mit 2-Acetoxy-äthanol zum gemischten Ester **56** des Äthandiols umgesetzt.



5. Diskussion. – Bereits in früheren Arbeiten⁶⁾ wurde darauf hingewiesen, dass bei der Einwirkung von Blei(IV)-acetat auf solche einwertige Alkohole, bei denen die als normale Reaktion auftretende Bildung von Tetrahydrofuran-Derivaten aus sterischen Gründen verhindert oder gar verunmöglicht wird, Fragmentierungsprozesse als Ausweichreaktionen auftreten können. Auch unter den in dieser Arbeit untersuchten Alkoholen befinden sich etliche, von welchen auf Grund von Modellbetrachtungen bei der Oxydation mit Blei(IV)-acetat zwar ein Ringschluss zu cyclischen Äthern hätte erwartet werden können, jedoch lediglich die Entstehung von Fragmentierungsprodukten nachgewiesen werden konnte (vgl. die Verbindungen **6**, **23**, **34**, **40**, **49** und **55**). Die besprochenen Experimente zeigen, dass solche Fragmentierungen anscheinend eine allgemeine Reaktion darstellen, welcher in günstigen Fällen präparative Bedeutung zukommen kann. Gleichzeitig erlauben sie auch, eine erste Einsicht in den Mechanismus des Spaltvorganges zu gewinnen.

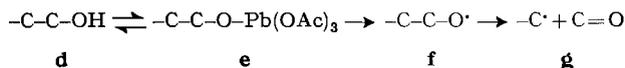
In der wohlbegründeten Annahme, dass der primäre Vorgang bei der Oxydation der untersuchten Substrate mit Blei(IV)-acetat in der reversiblen Ausbildung eines Blei(IV)-alkoxyates besteht³⁷⁾ (vgl. **d** \rightleftharpoons **e**), lässt sich die nachträglich erforderliche Spaltung der Alkoholsauerstoff-Metall-Bindung nach einem homolytischen oder nach einem heterolytischen Schema formulieren. Im ersten Fall würde ein Sauerstoffradikal **f** entstehen, dessen weitere Umwandlungen nach den allgemeinen Gesichtspunkten der Alkoxyradikalchemie diskutiert werden können, die unlängst von GRAY & WILLIAMS³⁸⁾ zusammenfassend dargestellt worden ist. Die beobachteten Fragmentierungen liessen sich darnach denjenigen gleichsetzen, welche bei der Zersetzung

³⁶⁾ A. L. NUSSBAUM, C. H. ROBINSON, E. P. OLIVETO & D. H. R. BARTON, J. Amer. chem. Soc. **83**, 2400 (1961).

³⁷⁾ R. CRIEGEE, L. KRAFT & B. RANK, Liebigs Ann. Chem. **507**, 159 (1933).

³⁸⁾ P. GRAY & A. WILLIAMS, Chem. Reviews **59**, 239 (1959).

von Peroxiden³⁸⁾, Hydroperoxiden³⁸⁾, Hypohalogeniten³⁹⁾ und Nitriten³⁶⁾⁴⁰⁾ wahrnehmbar sind und durch das allgemeine Schema $f \rightarrow g$ dargestellt werden können.



Im Einklang mit einer solchen Vorstellung steht die in einer früheren^{6a)} sowie in der vorliegenden Arbeit beobachtete Tatsache, dass in solchen Fällen, in denen die Fragmentierung verschiedene Bindungen beanspruchen kann, stets diejenige Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung gelöst wird, die zum stabilsten, am meisten substituierten Radikal führt⁴¹⁾. So wird z. B. bei **1**, **3**, **6**, **9** und **16** selektiv die C(-13)-C(-17)-Bindung und nicht die C(-16)-C(-17)-Bindung geöffnet, und bei **23** und **34** lediglich die Bindung zwischen C-3 und C-4, nicht aber, oder nicht in nachweisbarem Masse, zwischen C-3 und C-2.

Besonders wichtig erscheint uns das Ergebnis der Behandlung der vier diastereomeren Alkohole **1**, **3**, **6** und **9** mit Blei(IV)-acetat, welche unbeachtet der ursprünglichen Stereochemie der Substrate immer wieder zu einem Produktgemisch von praktisch gleicher Zusammensetzung führt. Dieser Tatsache kann durch die Annahme einer nicht synchronen Reaktion Rechnung getragen werden. Die beobachtete Selektivität bei der Anlagerung des Acetoxyrestes dürfte in diesem Fall ausschliesslich durch die stereochemische Beschaffenheit der Umgebung von C-13 (selektiver, weniger gehinderter Angriff von der α -Seite der Molekel) kontrolliert sein⁴²⁾.

Besonders glatt dürfte eine Fragmentierung in solchen Fällen eintreten, bei welchen das intermediär auftretende C-Radikal durch die Möglichkeit der Resonanz zwischen verschiedenen Grenzformen stabilisiert werden kann. Bereits BRAUDE⁸⁾ hat vor Jahren die erstaunliche Leichtigkeit beobachtet, mit welcher 1-Allyl-cyclohexanol-(1) durch Blei(IV)-acetat in Benzollösung zu Cyclohexanon abgebaut wird und die zweifellos auf die Bildung des resonanzstabilisierten Allylradikals zurückzuführen ist. In der von uns untersuchten Fragmentierung der Verbindung **34** ist es jedoch fraglich, ob die Anwesenheit der Δ^5 -Doppelbindung den Spaltvorgang wesentlich fördern kann. Das abnormale UV.-Absorptionsspektrum des entstehenden Diens **35** zeigt nämlich auf eindruckliche Weise, dass eine Konjugation der beiden Doppelbindungen weitgehend unterbunden ist²⁵⁾. In dem Masse, in welchem ähn-

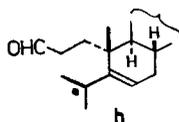
³⁹⁾ Hypochlorite: F. D. GREEN, M. L. SAVITZ, H. H. LAU, D. OSTERHOLTZ & W. N. SMITH, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 2196 (1961); C. WALLING & A. PADWA, *ibid.* **83**, 2207 (1961). – Hypojodite: CH. MEYSTRE, K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Experientia* **17**, 475 (1961), und *Helv.* **45**, 1317 (1962); K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTR, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **45**, 2161 (1962).

⁴⁰⁾ Vgl. A. L. NUSSBAUM & C. H. ROBINSON, *Tetrahedron* **17**, 35 (1962), und die dort zitierte Literatur.

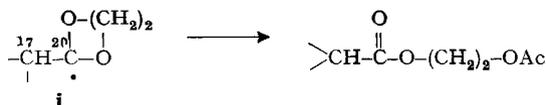
⁴¹⁾ Die von H. WEHRLI *et al.*, *loc. cit.* ^{6b)}, und M. S. HELLER *et al.*, *loc. cit.* ^{6c)}, beobachtete Fragmentierung von 11-Hydroxy-11 β ,19-cyclo-pregnan-Derivaten stellt in diesem Zusammenhang aus sterischen Gründen eine Ausnahme dar, indem hier jeweils eines der beiden möglichen primären Radikale, und nicht das sekundäre, gebildet wird.

⁴²⁾ Es ist allerdings nicht auszuschliessen, dass der Fragmentierung von drei der vier diastereomeren Alkohole **1**, **3**, **6** und **9** eine Epimerisierung an den Kohlenstoffatomen 13 und/oder 17 vorangeht [vgl. dazu J. KALVODA *et al.* ⁴⁶⁾].

liche sterische Verhältnisse auch für das während der Reaktion intermediär auftretende C-Radikal **h** gelten, dürfte dessen Stabilität nicht durch die Anwesenheit der allylständigen Δ^5 -Doppelbindung beeinflusst werden. Hingegen bildet eine solche Stabilisierung der intermediär auftretenden Radikale zweifellos die Ursache für den glatten Verlauf der Fragmentierungen **40** \rightarrow **41** und **49** \rightarrow **50**.



Auch bei der Spaltung der C(-20)-C(-21)-Bindung der Verbindung **55** kann, ähnlich wie bei der kürzlich beschriebenen lichtinduzierten Fragmentierung des O-Nitrosoderivates eines 20-Hydroxy-21-äthylendioxy-pregnans³⁶), das intermediäre Auftreten eines C(-20)-Radikals (vgl. **i**) formuliert werden, das durch die Sauerstoffatome der 20-Ketal-Gruppierung resonanzstabilisiert wird. Die Ausbildung des gemischten Esters **56** des Äthandiols ergibt sich durch Anlagerung eines Acetoxylradikals an ein Kohlenstoffatom der Äthylengruppe von **i** unter gleichzeitiger Spaltung der benachbarten C-O-Bindung (\rightarrow **j**).



Prinzipiell liessen sich die besprochenen Fragmentierungen auch durch die Annahme einer ursprünglichen heterolytischen Spaltung der Sauerstoff-Metall-Bindung erklären, welche zu einer Zwischenstufe mit kationischem Sauerstoff führen würde. Der Vorgang würde dann eine Analogie zu jenen Fragmentierungen darstellen, welche bei der Oxydation von sekundären Alkoholen mit Chrom(VI)-oxid beobachtet worden sind⁴³). Dabei konnte gezeigt werden, dass die Spaltung im Gegensatz zur Oxydation nicht über einen Ester des hexavalenten, sondern über einen Ester des penta- oder tetravalenten Chroms abläuft, der allerdings nach neueren Untersuchungen ebenso wie die Ester des hexavalenten Chroms heterolytisch zerfallen dürfte⁴⁴).

Gegen die Annahme der Beteiligung von ionischen Mechanismen bei den von uns untersuchten Fragmentierungen einwertiger Alkohole mit Blei(IV)-acetat lassen sich jedoch folgende Argumente anführen:

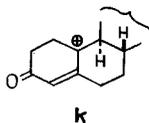
a) Die Fragmentierung erfolgt bevorzugt in Lösungsmitteln geringer Polarität (Cyclohexan, Benzol). Arbeitet man dagegen in Eisessiglösung, worin die Ausbildung ionischer Zwischenstufen begünstigt sein sollte, so unterbleibt die Fragmentierung (z. B. beim 3β -Alkohol **34**).

b) In einzelnen Beispielen fallen als Fragmentierungsprodukte gesättigte Verbindungen an^{6a}), deren Bildung lediglich durch Wasserstoffabstraktion aus dem Lösungsmittel nach einem Radikal-Mechanismus plausibel gedeutet werden kann.

⁴³) J. HAMPTON, A. LEO & F. H. WESTHEIMER, J. Amer. chem. Soc. 78, 306 (1956).

⁴⁴) P. T. LANSBURY, V. A. PATTISON & J. W. DIEHL, Chemistry & Ind. 1962, 653.

c) Der ionische Mechanismus würde für den glatten Übergang **40** → **41** eine energetisch recht ungünstige kationische Zwischenstufe **k** voraussetzen, worin die positive Ladung in vinyloger α -Stellung zu einer Carbonylgruppe liegt⁴⁵⁾.



d) Eine Bestätigung des radikalischen Zerfalls liefern schliesslich kürzlich beschriebene Versuche, bei denen unter Einwirkung von Blei(IV)-acetat auf sekundäre Alkohole Epimerisierung am Carbinol-Kohlenstoffatom eintritt⁴⁶⁾. Eine solche Epimerisierung setzt die Reversibilität des Spaltungsschrittes der in Betracht kommenden C–C-Bindung voraus und ist daher lediglich mit einem Radikal-Mechanismus kongruent.

Die Möglichkeit eines homolytischen Zerfalls bei der Oxydation einwertiger Alkohole mit Blei(IV)-acetat ist schon früher von MOSHER & Mitarbeitern^{7b)} diskutiert und hauptsächlich auf Grund der Beobachtung verworfen worden, dass die Zusammensetzung der anfallenden Reaktionsgemische (insbesondere das Fehlen von Dimerisierungsprodukten) nicht derjenigen entspricht, welche man unter Annahme der intermediären Bildung von C-Radikalen erwarten würde. Ein solches Argument braucht aber nicht unbedingt stichhaltig zu sein. Es ist nämlich nicht auszuschliessen, dass die beim Fragmentierungsprozess mit Blei(IV)-acetat gebildeten C-Radikale mindestens in einzelnen Fällen durch das überschüssige Oxydationsmittel zu Carboniumionen oxydiert werden⁴⁷⁾, die ihrerseits für die Entstehung der beobachteten Fragmentierungsprodukte verantwortlich gemacht werden können.

Der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. Für einen Teil der Untersuchungen standen uns ausserdem Mittel des SCHWEIZ. NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG (Projekt Nr. 2266) zur Verfügung. Ferner danken wir Herrn Prof. W. KLYNE, Westfield College, University of London, für die Überlassung einer grösseren Menge von 3-Oxo-17 α -hydroxy- Δ^4 -androsten.

Experimenteller Teil

Die NMR.-Spektren wurden, falls nicht anders erwähnt, in Deuteriochloroform-Lösung 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), *b* (breites, nicht strukturiertes

⁴⁵⁾ Man könnte argumentieren, dass sich der Übergang **40** → **41** aus einer leicht eintretenden Desaldolisierung zur Verbindung **43** und einer nachträglichen Oxydation der letzteren in Stellung 10 mittels Blei(IV)-acetat zusammensetzt. Dagegen spricht aber die Tatsache, dass sich das postulierte Zwischenprodukt **43** unter den angewandten Reaktionsbedingungen als völlig inert erweist.

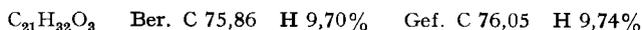
⁴⁶⁾ Privatmitteilung der pharmazeutischen Abteilung der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel. Vgl. auch den Vortrag von J. KALVODA, K. HEUSLER, G. ANNER & A. WETTSTEIN an der Sommerversammlung der Schweiz. Chemischen Gesellschaft, Schuls-Tarasp, 8. Sept. 1962, sowie *idem*, *Chimia* 16 (1962), im Druck, und *Helv.* 46 (1963), in Vorbereitung.

⁴⁷⁾ Vgl. R. CRIBGEE, P. DIMROTH & R. SCHEMPF, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 90, 1337 (1957), und die dort zitierte Literatur.

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 CHCl_3 - und die UV.-Spektren in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ -Lösung aufgenommen.

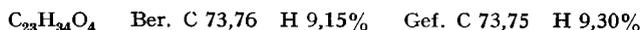
Die spezifischen Drehungen wurden in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen. Die Smp. sind nicht korrigiert und wurden in evakuierten Kapillaren im Ölbad bestimmt. – Übliche Aufarbeitung bedeutet: Aufnahme des Reaktionsgemisches in Äther, Waschen der organischen Phase mit Wasser bis zum Neutralpunkt und Eindampfen der über wasserfreiem Natriumsulfat getrockneten Ätherlösung im Rotationsverdampfer. – Bei der Dünnschichtchromatographie diente Kieselgel G MERCK als Träger; der Fleckennachweis erfolgte im Fluoreszenzlicht sowie durch Besprühen mit 50-proz. Schwefelsäure und Erhitzen bis auf ca. 100° .

A. Versuche mit 17-Hydroxy-androstan-Verbindungen. – 3-Äthylendioxy-17 α -hydroxy- Δ^5 -androsen (3). 1,48 g 3-Äthylendioxy-17 α -acetoxy- Δ^5 -androsen (2)¹¹ wurden in 30 ml 10-proz. methanolischer KOH-Lösung 1 Std. in der Siedehitze hydrolysiert. Man erhielt so ein kristallines Präparat (1,3 g), das nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Hexan konstant bei 154° schmolz und zur Analyse im Hochvakuum bei 130° sublimiert wurde. $[\alpha]_D = -52^\circ$ ($c = 1,18$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 3605 \text{ cm}^{-1}$.

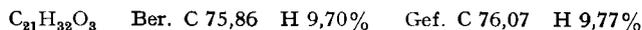


3-Äthylendioxy-17 β -hydroxy- Δ^5 -13 α -androsen (6). 180 mg 3-Oxo-17 β -acetoxy- Δ^4 -13 α -androsen (4)¹¹ wurden in 15 ml abs. Benzol gelöst und mit 20 mg *p*-Toluolsulfonsäure und 2 ml Äthylenglykol versetzt. Das Gemisch wurde 14 Std. in einem Wasserabscheider auf Siedetemperatur erhitzt, nach dem Erkalten auf Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Es resultierten 200 mg rohes 3-Äthylendioxy-17 β -acetoxy- Δ^5 -13 α -androsen [5; IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 1720, 1250 \text{ cm}^{-1}$], das direkt in 15 ml 5-proz. methanolischer KOH-Lösung 1 Std. auf dem Wasserbad verseift wurde. Das anfallende rohe Hydrolysat wurde an neutralem Al_2O_3 (Akt. II) chromatographiert, wobei mit Benzol 137 mg eines farblosen Öls eluiert wurden, das nach Dünnschichtchromatogramm [Fließmittel: Aceton-Hexan (1:1)] einheitlich war. $[\alpha]_D = -46^\circ$ ($c = 1,19$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 3620, 1662 \text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum (8%): $\delta = 0,87/s$ (3) CH_3 -18; $0,98/s$ (3) CH_3 -19; ca. $3,8/b$ (1) CH-17; $3,94/s$ (4) $3\text{-O}_2(\text{CH}_2)_2$; ca. $5,3/b$ (1) CH-6.

3-Äthylendioxy-17 α -acetoxy- Δ^5 -13 α -androsen (8). 2,066 g 3-Oxo-17 α -acetoxy- Δ^4 -13 α -androsen (7)¹¹ wurden in 500 ml abs. Benzol gelöst und zusammen mit 10 ml Äthylenglykol und 120 mg *p*-Toluolsulfonsäure über Nacht im Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Ätherextraktion des auf Wasser gegossenen Reaktionsgemisches ergab ein Rohprodukt, das in Petroläther-Benzol-(2:1)-Lösung durch neutrales Al_2O_3 (Akt. II) filtriert wurde. Das Filtrat (2,0 g) wurde dreimal aus Aceton-Petroläther kristallisiert: konstanter Smp. 123° . IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 1725, 1260 \text{ cm}^{-1}$.



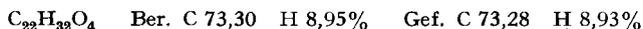
3-Äthylendioxy-17 α -hydroxy- Δ^5 -13 α -androsen (9). 1,5 g des O-Acetylderivats 8 wurden in 50 ml 5-proz. methanolischer KOH-Lösung 1 Std. gekocht. Das resultierende Rohprodukt wurde aus Aceton-Hexan kristallisiert: Smp. 137° (konstant). $[\alpha]_D = -101^\circ$ ($c = 0,67$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 3600, 1655 \text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum (13%): $\delta = 0,88/s$ (3) CH_3 -18; $0,97/s$ (3) CH_3 -19; $3,95/s$ (4) $3\text{-O}_2(\text{CH}_2)_2$; ca. $4,25/b$ (1) CH-17; ca. $5,35/b$ (1) CH-6.



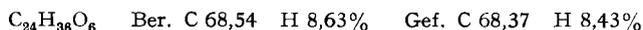
Behandlung von 3-Äthylendioxy-17 β -hydroxy- Δ^5 -androsen (1)¹⁰ mit Blei(IV)-acetat. 10 g $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ wurden 1 Std. im Hochvakuum getrocknet und dann mit 1 g CaCO_3 in 250 ml abs. Benzol kurz aufgeköcht. Dem erkalteten Gemisch wurden 5 g des Alkohols 1 (Smp. $187\text{--}188^\circ$) zugegeben und darauf 15 Std. unter Rühren zum Sieden erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch filtriert und der Rückstand mit viel Benzol nachgewaschen. Aus dem Filtrat erhielt man 5,6 g eines gelben Öls, das eine positive TOLLENS-Probe zeigte [IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 2680, 1710$ (breit), 1250 cm^{-1}].

Das rohe Gemisch wurde in 85 ml Äthanol aufgenommen, eine Lösung von 4,6 g AgNO_3 in 46 ml Wasser zugefügt und dann tropfenweise unter Rühren mit 4,6 g NaOH in 185 ml Wasser ver-

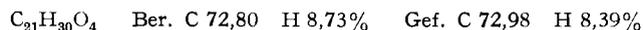
setzt. Das Reaktionsgemisch wurde noch weitere 12 Std. gerührt, dann über Celit filtriert und der Rückstand mit Äthanol nachgewaschen. Zur Entfernung des Äthanol wurde das Volumen des Filtrats im Rotationsverdampfer stark eingeengt und darauf mit Äther 500 mg öligler Neutralteil extrahiert. Die wässrigen Anteile wurden unter Eiskühlung sorgfältig mit 5-proz. H_2SO_4 angesäuert und wieder ausgeäthert. Man erhielt 4,7 g eines amorphen Gemisches, das in ätherischer Lösung mit CH_2N_2 behandelt und darauf an neutralem Al_2O_3 (Akt. II) chromatographiert wurde. Mit Petroläther-Benzol-(2:1)- und -(1:1)-Gemischen und Benzol wurden 2 g *3-Äthylendioxy- Δ^6 ,12-13,17-seco-androstadien-17-säure-methylester* (**15**) eluiert, der nach fünfmaliger Kristallisation aus Äther-Pentan konstant bei 122° schmolz. $[\alpha]_D = -105^\circ$ ($c = 1,11$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 1730\text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum²⁷): $\delta = 0,97/s$ (3) CH_3 -19; $1,63/d$ (undeutlich)/ $J < 2\text{ Hz}$ (3) CH_3 -18; $3,67/s$ (3) $17-OCH_3$; $3,95/s$ (4) $3-O_2(CH_2)_2$; ca. 5,4 + ca. 5,6/2b (1 + 1) CH-6 + CH-12 (Fig. 1).



Mit Benzol-Äther-(8:1)- und -(6:1)-Gemischen wurden 340 mg *3-Äthylendioxy-13-acetoxy- Δ^5 -13,17-seco-13 ξ -androsen-17-säure-methylester* (**11**) isoliert, Smp. 145° nach viermaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan (konstant). $[\alpha]_D = -18^\circ$ ($c = 0,69$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 1735$ (Schulter), $1722, 1255\text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum [6% in $CDCl_3$ - CCl_4 -(1:1)]: $\delta = 0,96/s$ (3) CH_3 -19; $1,43/s$ (3) CH_3 -18; $1,94/s$ (3) $13-OCOCH_3$; $3,64/s$ (3) $17-OCH_3$; $3,87/s$ (4) $3-O_2(CH_2)_2$; ca. 5,25/b (1) CH-6 (Fig. 2).



Benzol-Äther-(5:1)-Gemisch eluierte schliesslich 65 mg *3-Äthylendioxy-17-oxo- Δ^5 -17a-oxa-D-homo-androsen* (**12**), das nach dreimaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Aceton konstant bei 251 – 252° schmolz. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 170° sublimiert. $[\alpha]_D = -106^\circ$ ($c = 0,74$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 1720\text{ cm}^{-1}$.



Behandlung von 3-Äthylendioxy-17 α -hydroxy- Δ^5 -androsen (**3**) mit Blei(IV)-acetat. 2 g des Alkohols **3** wurden nach der gleichen Vorschrift wie für **1** mit $Pb(OAc)_4$ umgesetzt (Rohprodukt: positive TOLLENS-Probe, IR.-Spektrum deckungsgleich mit dem entsprechenden aus **1**) und das anfallende Gemisch analog mit Ag_2O nachoxydiert und aufgearbeitet. Es resultierten 200 mg öligler Neutralteil und 1,52 g eines amorphen, alkalilöslichen Teils, der in ätherischer Lösung mit CH_2N_2 behandelt wurde. Die chromatographische Trennung an neutralem Al_2O_3 (Akt. II) ergab mit Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch und Benzol 680 mg kristallinen Δ^{12} -Methylester **15** [identifiziert mittels Smp. (122° nach zweimaliger Kristallisation aus Äther-Pentan), Mischprobe und IR.-Spektrum], mit Benzol-Äther-(6:1)-Gemisch 120 mg kristallinen *13-Acetoxy-methylester* **11** [identifiziert mittels Smp. (145° nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan), Mischprobe, spez. Drehung ($[\alpha]_D = -20^\circ$, $c = 0,81$) und IR.-Spektrum]. Im Dünnschichtchromatogramm [Fließmittel: Benzol-Methanol-(19:1)] des ursprünglichen Gemisches konnte ferner auch das Lacton **12** nachgewiesen werden.

Behandlung von 3-Äthylendioxy-17 β -hydroxy- Δ^6 -13 α -androsen (**6**) mit Blei(IV)-acetat. 780 mg des öligen Alkohols **6** wurden wie bei **1** mit $Pb(OAc)_4$ umgesetzt (Rohprodukt: positive TOLLENS-Probe, IR.-Spektrum deckungsgleich mit dem entsprechenden aus **1**) und das rohe Gemisch analog mit Ag_2O nachbehandelt und aufgearbeitet. Man erhielt 100 mg öligen Neutralteil und 600 mg alkalilösliches Material, das wiederum in Ätherlösung mit CH_2N_2 behandelt und darauf an neutralem Al_2O_3 (Akt. II) chromatographiert wurde. Elution mit Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch ergab 160 mg kristallinen Δ^{12} -Methylester **15** [identifiziert mittels Smp. (120° nach einmaliger Kristallisation aus Äther-Pentan), Mischprobe und IR.-Spektrum], mit Benzol 52 mg kristallinen *13-Acetoxy-methylester* **11** [identifiziert mittels Smp. (145° nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan), Mischprobe und IR.-Spektrum] und mit Benzol-Äther-(8:1)-Gemisch 45 mg kristallines Lacton **12** [identifiziert mittels Smp. (248 – 250° nach Kristallisation aus Methylenchlorid-Aceton), Mischprobe und IR.-Spektrum].

Behandlung von 3-Äthylendioxy-17 α -hydroxy- Δ^5 -13 α -androsen (**9**) mit Blei(IV)-acetat. 1 g des Alkohols **9** wurde wie bei **1** mit $Pb(OAc)_4$ behandelt (Rohprodukt: positive TOLLENS-Probe, IR.-Spektrum deckungsgleich mit dem entsprechenden aus **1**). Das erhaltene Rohprodukt wurde eben-

falls analog mit Ag_2O nachoxydiert und dabei 84 mg ölicher Neutralteil und 1,01 g alkalilösliche Substanz erhalten, welche in Äther gelöst und mit CH_2N_2 behandelt wurde. Chromatographie an Al_2O_3 lieferte mit Benzol 480 mg kristallinen Δ^{12} -Methylester **15** [identifiziert mittels Smp. 121° nach Kristallisation aus Äther-Pentan], Mischprobe und IR.-Spektrum], mit Benzol-Äther-(8:1)-Gemisch 59 mg kristallinen 13 -Acetoxy-methylester **11** [identifiziert mittels Smp. (144° nach Umlösen aus Aceton-Hexan), Mischprobe und IR.-Spektrum]. Im Dünnschichtchromatogramm [Fließmittel: Benzol-Methanol-(19:1)] des ursprünglichen Gemisches konnte zudem auch das Lacton **12** nachgewiesen werden.

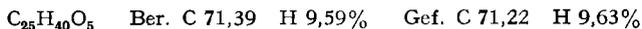
Alkalische Hydrolyse des 13-Acetoxy-methylesters 11. 90 mg Substanz wurden 2 Std. in 5 ml 10-proz. methanolischer KOH-Lösung in der Siedehitze gehalten. Unter Eiskühlung wurde die Lösung darauf unter Rühren tropfenweise mit verd. HCl angesäuert und sofort mit Äther geschüttelt. Man erhielt so ein kristallines Präparat, das nach Umlösen aus Methylenchlorid-Hexan bei 250 – 252° schmolz (60 mg) und mit dem aus **1** und **6** nach der $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ -Oxydation isolierten Lacton **12** nach Mischprobe und IR.-Spektrum identisch war.

Säurekatalysierte Hydrolyse von 3-Äthylendioxy-17-oxo- Δ^6 -17a-oxa-D-homo-androsten (12). 69 mg Substanz wurden in 10 ml Eisessig und 5 ml Wasser 1 Std. auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch in Benzol aufgenommen, mit NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen und der getrocknete Benzolauszug im Vakuum eingedampft. Das anfallende Rohprodukt wurde in Benzol-Äther-(1:1)-Lösung durch die 30fache Menge neutrales Al_2O_3 (Akt. II) filtriert. Man erhielt so Kristalle, die nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Hexan konstant bei 202 – 203° schmolzen (36 mg). Eine Probe wurde im Hochvakuum bei 180° sublimiert. $[\alpha]_D = +42^\circ$ ($c = 1,29$). NMR.-Spektrum (5%): $\delta = 1,18/s$ (3) CH_3 -19; $1,31/s$ (3) CH_3 -18; $5,74/s$ (1) CH-4. Mischprobe mit authentischem $3,17$ -Dioxa- Δ^4 -17a-oxa-D-homo-androsten (**13**, «Testololacton») ^{18) 19)} ohne Smp.-Depression; die IR.-Spektren beider Präparate waren deckungsgleich (Nujol; $\nu_{\text{max}} = 1720, 1670, 1620 \text{ cm}^{-1}$).

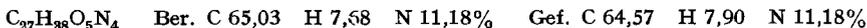
Behandlung von β -Acetoxy-17 β -hydroxy-5 α -pregnan (16) ²⁰⁾ mit Blei(IV)-acetat. Eine Mischung von 5 g $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ und 1 g CaCO_3 in 150 ml Cyclohexan wurde 20 Min. auf Siedetemperatur erhitzt und nach Zugabe von 1 g Substanz weitere 7 Std. gekocht. Darauf wurde durch eine Glasnutsche filtriert, der Rückstand mit Essigester nachgewaschen und die vereinigten Filtrate mit Äther verdünnt. Die organische Phase wurde mit Wasser, KI- und $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösungen gewaschen. Das resultierende Öl (1,15 g) wurde an neutralem Al_2O_3 (Akt. II) chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol-(9:1)-Gemisch eluierte man 445 mg eines öligen β -Acetoxy-17-oxo-13,17-seco-5 α -pregnens (vgl. **17**), das auch nach wiederholter chromatographischer Behandlung nicht kristallisiert werden konnte. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 150° destilliert. Tetranitromethan-Probe: tiefgelb. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{max}} = 1710$ – 1730 (breit), 1260 cm^{-1} .



Mit Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch konnte man 150 mg kristallines β ,13 ξ -Diacetoxy-17-oxo-13,17-seco-5 α -pregnan (**19**) isolieren. Smp. nach Umlösen aus wässrigem Methanol: 113 – 114° . $[\alpha]_D = +9^\circ$ ($c = 0,8$). IR.-Spektrum: $\nu_{\text{max}} = 1710$ – 1730 (breit), 1260 cm^{-1} . NMR.-Spektrum ²¹⁾: $\delta = 1,07/s$ CH_3 -19; $1,37/s$ CH_3 -18.



Alkalische Hydrolyse der Verbindung 17. 500 mg Substanz wurden 17 Std. bei Zimmertemperatur mit einer 5-proz. methanolischen KOH-Lösung behandelt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 470 mg eines amorphen β -Hydroxy-17-oxo-13,17-seco-5 α -pregnens (vgl. **18**), das auch durch Chromatographie an neutralem Al_2O_3 (Akt. III) nicht kristallisiert werden konnte. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{max}} = 3640, 1715 \text{ cm}^{-1}$. Die Verbindung lieferte ein kristallines 2,4-Dinitrophenylhydrazon, Smp. 193° nach Umlösen aus Methylenchlorid-Methanol.



Alkalische Hydrolyse der Verbindung 19. 47 mg Substanz wurden 20 Std. mit 15 ml 1-proz. methanolischer KOH-Lösung behandelt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 43 mg kri-

stallines *3β-Hydroxy-13ξ-acetoxy-17-oxo-13,17-seco-5α-pregnan* (**20**), das aus wässrigem Methanol und Methylchlorid-Heptan umgelöst wurde: Smp. 143°. $[\alpha]_D = +26^\circ$ ($c = 0,6$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 3500, 1725, 1710, 1265 \text{ cm}^{-1}$.

$C_{23}H_{38}O_4$ Ber. C 72,97 H 10,12% Gef. C 72,90 H 10,00%

3β-Acetoxy-17-oxo-Δ^{13,18}-13,17-seco-5α-pregnen (**21**). 415 mg der Verbindung **19** wurden unter N_2 30 Min. auf 250° erhitzt. Filtration des in Petroläther gelösten Pyrolysates durch neutrales Al_2O_3 (Akt. III) lieferte 85 mg eines Öls, das im Hochvakuum bei 160° destilliert wurde. Tetranitromethan-Probe: gelb. $[\alpha]_D = -70^\circ$ ($c = 1,0$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 1725, 1650, 1250, 890 \text{ cm}^{-1}$.

$C_{23}H_{36}O_3$ Ber. C 76,72 H 10,07% Gef. C 76,67 H 10,02%

3β-Acetoxy-17-oxo-13,17-seco-5α,13ξ-pregnan (**22**). – a) *Aus Verbindung 18*. 100 mg amorphe Substanz wurden in 15 ml Äthanol gelöst und in Gegenwart von 50 mg 10-proz. Palladiumkohle hydriert. H_2 -Aufnahme: 7,6 ml. Acetylierung des nicht kristallisierenden Hydrierungsproduktes mit Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch lieferte Kristalle, Smp. 90–92° nach dreimaligem Umlösen aus wässrigem Methanol. $[\alpha]_D = -48^\circ$ ($c = 0,6$). IR.-Spektrum (Nujol): $\nu_{max} = 1710\text{--}1720$ (breit), 1260 cm^{-1} .

$C_{23}H_{38}O_3$ Ber. C 76,19 H 10,57% Gef. C 76,19 H 10,56%

b) *Aus Verbindung 21*. 15 mg Substanz in Äthanollösung wurden in Gegenwart von 10 mg 10-proz. Palladiumkohle hydriert. Filtration des Reaktionsproduktes in Benzollösung durch neutrales Al_2O_3 (Akt. III) ergab Kristalle vom Smp. 90–91° nach Umlösen aus wässrigem Methanol. Das Präparat zeigte keine Smp.-Depression mit der unter a) erhaltenen Verbindung.

B. Versuche mit 18α-Oleanolsäure-lacton (23). – *Behandlung von 18α-Oleanolsäure-lacton (23) mit Blei(IV)-acetal*. 1,6 g $CaCO_3$ und 13 g im Hochvakuum getrocknetes $Pb(OAc)_4$ wurden mit einer Lösung von 4,1 g Substanz in 300 ml abs. Benzol versetzt und das Gemisch 16 Std. zum Sieden erhitzt. Darauf wurde durch Celit filtriert, mit Äther nachgewaschen und das gesamte Filtrat nacheinander mit 5-proz. KI-, 10-proz. $Na_2S_2O_3$ -Lösung und Wasser gewaschen. Das resultierende Rohprodukt wurde an der 30fachen Menge neutralem Al_2O_3 (Akt. II) chromatographiert. Mit Benzol-Petroläther-(1:1)-Gemisch wurden 89 mg kristallines O-Acetyl-18α-oleanolsäure-lacton (**24**)²² eluiert (Smp. 354–355°; identifiziert nach Mischprobe und IR.-Spektrum). Weitere Elution mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch ergab insgesamt 431 mg kristallinen Aldehyd **25**, Smp. 239–240° nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Petroläther. Tetranitromethan-Probe: gelb. TOLLENS-Probe: positiv. $[\alpha]_D = +51^\circ$ ($c = 0,82$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 2700, 1765, 1730, 1640, 900, 860 \text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum (11%): $\delta = 0,85, 0,90, 0,92, 1,17, 1,25/5s$ (je 3) CH_3 -23, -24, -26, -27 und -28; 1,73/s (3) CH_3 -30; ca. 4,63 + 4,85/2b (1 + 1) CH_2 -29; 9,75/t/J = 2,2 Hz (1) CH-3 (Fig. 3).

$C_{30}H_{46}O_3$ Ber. C 79,24 H 10,20% Gef. C 79,50 H 10,10%

2,4-Dinitrophenylhydrizon von 25. Smp. nach zweimaliger Kristallisation aus Methylchlorid-Methanol: 248–249°.

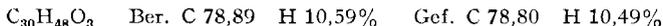
$C_{36}H_{50}O_6N_4$ Ber. C 68,11 H 7,94% Gef. C 67,62 H 7,92%

O-Acetyl-Verbindung 26. Eine Lösung von 54 mg Aldehyd **25** in 15 ml Dioxan wurde mit 200 mg $NaBH_4$ 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Es resultierten 50 mg eines Rohproduktes, das direkt in 5 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch 6 Std. auf 80° erwärmt wurde. Nach Eindampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man 57 mg Kristalle, die nach dreimaligem Umlösen aus wässrigem Methanol konstant bei 189–191° schmolzen. $[\alpha]_D = +41^\circ$ ($c = 0,6$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 1765, 1740, 1640, 1255, 900, 865 \text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum (11%): $\delta = 0,84, 0,87, 0,90, 1,19, 1,24/5s$ (je 3) CH_3 -23, -24, -26, -27 und -28; 1,74/s (3) CH_3 -30; 2,05/s (3) 3-OCOCH₃; ca. 4,02/b (2) CH_2 -3; ca. 4,66 + 4,86/2b (1 + 1) CH_2 -29.

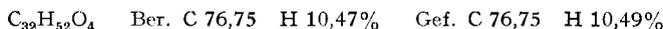
$C_{32}H_{50}O_4$ Ber. C 77,06 H 10,11% Gef. C 77,16 H 10,10%

Die Verbindung **26** konnte in besserer Totalausbeute gewonnen werden, wenn das Rohprodukt der Oxydation von **23** mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ direkt mit NaBH_4 reduziert und anschliessend acetyliert wurde: 2,19 g 18 α -Oleanolsäure-lacton (**23**) lieferten so 382 mg O-Acetylderivat **26**.

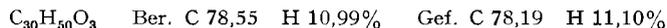
Alkohol 27. 71 mg O-Acetylderivat **26** wurden 17 Std. bei Zimmertemperatur in einer Lösung von 90 mg KOH in 6 ml Methanol stehengelassen. Mittels Ätherextraktion der Reaktionslösung liessen sich nach dreimaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Heptan praktisch quantitativ Kristalle vom konstanten Smp. 208–209° isolieren. $[\alpha]_D = +46^\circ$ ($c = 0,5$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 3520, 1760, 1640, 860 \text{ cm}^{-1}$.



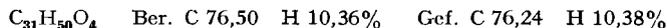
Dihydro-O-acetylderivat 28. Eine Lösung von 67 mg O-Acetylderivat **26** in 10 ml Eisessig wurde mit 50 mg vorhydriertem PtO_2 -Katalysator bei Zimmertemperatur und Normaldruck hydriert. Nach 2 Std. war die H_2 -Aufnahme (3,2 ml = 95% d. Th.) beendet. Die Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert und nach dem Eindampfen der anfallende Rückstand dreimal aus wässrigem Methanol umkristallisiert. Konstanter Smp. 150–152°. Tetranitromethan-Probe: farblos. $[\alpha]_D = +25^\circ$ ($c = 0,5$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 1760, 1730, 1250 \text{ cm}^{-1}$.



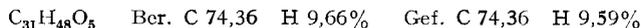
Dihydro-alkohol 29. 250 mg Alkohol **27** in 20 ml Eisessig wurden mit 50 mg vorhydriertem PtO_2 -Katalysator hydriert. H_2 -Aufnahme: 1 Mol. Die Lösung wurde darauf durch Celit vom Katalysator abfiltriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Tetranitromethan-Probe: farblos. Konstanter Smp. nach viermaliger Kristallisation aus wässrigem Methanol: 208–210°. $[\alpha]_D = +19^\circ$ ($c = 0,6$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 3620, 1763 \text{ cm}^{-1}$.



Dihydro-methylester 30. 200 mg Dihydro-alkohol **29** wurden in 10 ml Aceton gelöst und mit 3 ml KILIANI-Lösung oxydiert. Nach 15 Min. Reaktionsdauer bei Zimmertemperatur wurden der Lösung 10 ml Methanol zugesetzt, alles auf Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Die übliche Trennung in saure und neutrale Teile lieferte 23 mg einer Säure, die in Ätherlösung mit CH_2N_2 verestert wurde und 26 mg Kristalle ergab, die nach dreimaligem Umlösen aus wässrigem Methanol konstant bei 207–208° schmolzen. $[\alpha]_D = +13^\circ$ ($c = 0,5$). IR.-Spektrum (Nujol): $\nu_{max} = 1765, 1733 \text{ cm}^{-1}$.



Acetoxy-nor-keton 31. 158 mg des O-Acetylderivats **26** wurden in 5 ml abs. Äther und 5 ml abs. Pyridin mit 175 mg OsO_4 versetzt und 6 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Zersetzung des gebildeten Osmiumsäureesters durch Einleiten von H_2S wurde das Gemisch in Äther aufgenommen und die organische Phase mit verd. HCl und Wasser gewaschen. Das resultierende Rohprodukt (206 mg) wurde in 30 ml Methanol und 8 ml Pyridin gelöst und zusammen mit 1,3 g HJO_4 in 6 ml Wasser 30 Min. stehengelassen. Man konnte so 120 mg eines Rohproduktes erhalten, das bei der Chromatographie an neutralem Al_2O_3 (Akt. II) durch Elution mit Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch 54 mg Kristalle lieferte. Konstanter Smp. nach dreimaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Heptan: 184–186°. Tetranitromethan-Probe: farblos. $[\alpha]_D = +6^\circ$ ($c = 0,5$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 1765, 1740, 1706 \text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum (11%): $\delta = 0,85, 0,91, 0,98, 1,18, 1,27/5s$ (je 3) CH_3 -23, -24, -26, -27 und -28; 2,06/s (3) 3-OCOCH_3 ; 2,14/s (3) CH_3 -30; 4,03/b (2) CH_2 -3.



C. Versuche mit 3 β -Hydroxy-17 β -acetoxy- Δ^5 -4,4-dimethyl-androsten (34). – 3 β -Hydroxy-17 β -acetoxy- Δ^5 -4,4-dimethyl-androsten (**34**). 2 g 3-Oxo-17 β -acetoxy- Δ^5 -4,4-dimethyl-androsten (**32**)²³ wurden in 500 ml 90-proz. Methanol gelöst und die Lösung nach Zugabe von 2 g NaBH_4 45 Min. bei Zimmertemperatur gerührt. Durch Ätherextraktion erhielt man 1,903 g Kristalle, die nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Hexan bei 198–199° konstant schmolzen. $[\alpha]_D = -91^\circ$ ($c = 0,9$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 3630, 1721, 1260 \text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum (13%):

$\delta = 0,80/s$ (3) CH_3 -18; $1,09 + 1,15/2s$ (6 + 3) CH_3 -19, -4' und -4"; $2,05/s$ (3) 17-OCOCH₃; $3,27/t/J = 7,5$ Hz (1) CH-3; $4,60/b$ (1) CH-17; ca. $5,55/b$ (1) CH-6.

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_3$ Ber. C 76,62 H 10,07% Gef. C 76,69 H 10,09%

Behandlung von 3 β -Hydroxy-17 β -acetoxy- Δ^5 -4,4-dimethyl-androsten (34) mit Blei(IV)-acetat. 6 g $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ wurden 40 Min. im Hochvakuum getrocknet und anschliessend zusammen mit 800 mg CaCO_3 in 180 ml abs. Benzol kurz aufgekocht. In dieses Gemisch wurden 2,017 g Substanz **34** gegeben und über Nacht unter Rühren gekocht. Nach dem Erkalten wurde der Niederschlag abfiltriert, das Filtrat auf Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Man erhielt so 2,359 g eines leicht gelblichen Öls [IR.-Spektrum: $\nu_{\text{max}} = 2700, 1720$ (breit), 1250 cm^{-1}], das in 36 ml Äthanol gelöst und mit 1,95 g AgNO_3 in 20 ml Wasser versetzt wurde. Darauf wurde unter Rühren langsam eine Lösung von 1,95 g NaOH in 79 ml Wasser zugetropft, dann das Reaktionsgemisch über Nacht weitergerührt und schliesslich durch Celit filtriert. Das Filtrat wurde in verd. NaOH-Lösung gegossen und durch Ausschütteln mit Äther 232 mg öligler Neutralteil abgetrennt. Die angesäuerte wässrige Phase lieferte bei der Ätherextraktion 528 mg der kristallinen 17 β -Hydroxy- $\Delta^4,4'$;5-3,4-seco-4,4-dimethyl-androstadien-3-säure (**35**), welche nach dreimaligem Umlösen aus Methanol-Wasser und anschliessendem viermaligem Umlösen aus Aceton-Hexan konstant bei 204–205° schmolz. $[\alpha]_{\text{D}} = -18^\circ$ ($c = 1,1$). IR.-Spektrum: $\nu_{\text{max}} = 3575, 1705, 1615 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$ Ber. C 75,86 H 9,70% Gef. C 75,77 H 9,68%

Der Neutralteil (232 mg) wurde in 7,5 ml Pyridin mit einer Suspension von 500 mg CrO_3 in 5 ml Pyridin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde $2\frac{1}{2}$ Std. bei Zimmertemperatur gerührt, dann das überschüssige Oxydationsmittel mit 10 ml Methanol zerstört und wie üblich aufgearbeitet. Chromatographie des Rohproduktes an neutralem Al_2O_3 (Akt. II) lieferte mit Petroläther-Benzol-(4:1)-Gemisch 10 mg Kristalle vom Smp. 161–163° (nach einmaligem Umlösen aus Aceton-Methanol), die nach Mischprobe und IR.-Spektrum mit dem *Diketon 37* identisch waren.

Ein Ansatz von 1 g Acetoxy-alkohol **34** wurde über Nacht in 80 ml siedendem Eisessig mit 4 g $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ behandelt. Im resultierenden Rohprodukt konnte weder mittels IR.-Spektrum noch durch Chromatographie an neutralem Al_2O_3 (Akt. II) die Anwesenheit eines Aldehyds nachgewiesen werden.

3,17-Dioxo- Δ^6 -4,4-dimethyl-androsten (37). 400 mg CrO_3 wurden in 4 ml Pyridin suspendiert und nach 10 Min. zu einer Lösung von 242 mg 3-Oxo-17 β -hydroxy- Δ^5 -4,4-dimethyl-androsten (**33**)²³ in 6 ml Pyridin gegeben. Nach $2\frac{1}{2}$ Std. bei Zimmertemperatur wurde wie üblich aufgearbeitet. Filtration des Rohproduktes (213 mg) durch neutrales Al_2O_3 (Akt. II) und Kristallisation des Filtrates aus Aceton-Methanol lieferte Kristalle vom Smp. 162,5–163,5°. $[\alpha]_{\text{D}} = +55^\circ$ ($c = 0,7$). IR.-Spektrum: $\nu_{\text{max}} = 1735, 1698, 1654 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$ Ber. C 80,21 H 9,62% Gef. C 80,20 H 9,53%

17-Oxo- $\Delta^4,4'$;5-3,4-seco-4,4-dimethyl-androstadien-3-säure-methylester (38). 257 mg Hydroxysäure **35** wurden in wenig Äther gelöst und mit CH_2N_2 versetzt. Nach $\frac{1}{2}$ Std. wurde die Lösung im Vakuum eingedampft und der ölige *Hydroxysäure-methylester 36* [IR.-Spektrum: $\nu_{\text{max}} = 3572, 1718, 1612 \text{ cm}^{-1}$] in 6 ml Pyridin zu einem Gemisch von 400 mg CrO_3 in 4 ml Pyridin gegeben. Nach $2\frac{1}{2}$ Std. Rühren wurde das Reaktionsgemisch mit 10 ml Methanol versetzt, durch eine Glasnutsche filtriert und das Filtrat aufgearbeitet. Chromatographie des kristallinen Rohproduktes (251 mg) an der 50fachen Menge neutralem Al_2O_3 (Akt. II) ergab in den Petroläther-Benzol-Fractionen 152 mg Kristalle, die nach dreimaligem Umlösen aus Petroläther konstant bei 100–101° schmolzen. $[\alpha]_{\text{D}} = +66^\circ$ ($c = 1,1$). IR.-Spektrum (CS_2): $\nu_{\text{max}} = 1740, 1620 \text{ cm}^{-1}$. UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}} = \text{ca. } 210 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 4410$). NMR.-Spektrum (13%/CCl₄): $\delta = 0,85/s$ (3) CH_3 -18; $1,14/s$ (3) CH_3 -19; $1,92/\text{leicht aufgespaltenes s}$ (3) CH_3 -4"; $3,59/s$ (3) 3-OCH₃; ca. $4,69 + \text{ca. } 4,85/2b$ (1 + 1) CH_2 -4'; ca. $5,55/b$ (1) CH-6.

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3$ Ber. C 76,70 H 9,36% Gef. C 76,43 H 9,38%

Maleinsäureanhydrid-Addukt 39. 100 mg Ketosäure-methylester **38** und 200 mg frisch sublimiertes Maleinsäureanhydrid wurden in 10 ml Xylol 36 Std. bei Siedetemperatur gehalten. Die

Lösung wurde darauf eingedampft und das überschüssige Maleinsäureanhydrid im Hochvakuum bei 70–80° entfernt. Nach einmaliger Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid-Petroläther betrug der Smp. 211–212°. $[\alpha]_D = +59^\circ$ ($c = 0,95$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 1850, 1776, 1730 \text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum (12%): $\delta = 0,90/s$ (3) CH_3 -18; 1,09/s (3) CH_3 -19; 2,00/s (3) CH_3 -4"; 3,65/s (3) 3-OCH_3 .

$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_6$ Ber. C 70,56 H 7,74 OCH_3 7,01% Gef. C 70,52 H 7,80 OCH_3 6,99%

D. Versuche mit 3,17-Dioxo-19-hydroxy- Δ^4 -androsten (40). – *Behandlung von 3,17-Dioxo-19-hydroxy- Δ^4 -androsten (40)*²⁶ mit Blei(IV)-acetat. 2 g $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ wurden $\frac{3}{4}$ Std. im Hochvakuum getrocknet und dann zusammen mit 2 g CaCO_3 in 200 ml abs. Benzol kurz aufgekocht. Zum erkalteten Gemisch fügte man darauf 2 g Substanz **40** und erhitze 14 Std. zum Sieden. Nach der üblichen Aufarbeitung resultierten 2,03 g öliges Rohprodukt, das an neutralem Al_2O_3 (Akt. III) chromatographiert wurde. Mit Benzol und Benzol-Äther-(9:1)-Gemisch erhielt man 1,210 g kristallines 3,17-Dioxo-10 β -acetoxy- Δ^4 -östren (**41**), das nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Petroläther konstant bei 195–196° schmolz. $[\alpha]_D = +102^\circ$ ($c = 0,87$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 1732, 1668, 1628, 1245 \text{ cm}^{-1}$. UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 243 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 12800$). NMR.-Spektrum (11%): $\delta = 0,96/s$ (3) CH_3 -18; 2,10/s (3) 10-OCOCH_3 ; 5,86/s (1) CH_4 .

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_4$ Ber. C 72,70 H 7,93% Gef. C 72,75 H 7,85%

Mit Äther-Essigester-Gemisch wurden 572 mg Kristalle vom Smp. 164° nach einmaliger Kristallisation aus Aceton-Petroläther eluiert. Das Präparat stimmte nach Misch-Smp., IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm [Fließmittel: Benzol-Methanol-(9:1)] mit unverändertem Ausgangsmaterial (**40**) überein.

Thermische Behandlung von 3,17-Dioxo-10 β -acetoxy- Δ^4 -östren (41). 120 mg Substanz wurden in 9 ml Tetralin 1 Std. auf Rückflusstemperatur gehalten. Darauf engte man die Lösung im Vakuum weitgehend ein und chromatographierte den Rückstand an neutralem Al_2O_3 (Akt. III). Elution mit Methylenchlorid ergab 85 mg kristallines Östron (**42**) vom Smp. 250–252° nach einmaliger Umkristallisation aus Aceton-Petroläther. Die Identifizierung erfolgte durch Mischprobe, IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm [Fließmittel: Benzol-Methanol-(9:1)].

Wenn für die Behandlung rohes, nicht durch Kristallisation gereinigtes 10-O-Acetylderivat **41** aus der Oxydation von **40** mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ verwendet wurde, konnte die Ausbeute an Östron (**42**), bezogen auf das umgesetzte Hydroxy-diketon **40**, auf 71% gesteigert werden.

Behandlung von 3,17-Dioxo-10 β -acetoxy- Δ^4 -östren (41) mit Zink in Eisessig. 100 mg Substanz, gelöst in 7 ml Eisessig, wurden 30 Min. unter Rühren mit 200 mg Zn-Staub in der Siedehitze behandelt. Die abgekühlte Lösung wurde filtriert und eingedampft. Den Rückstand filtrierte man in Methylenchlorid-Lösung durch neutrales Al_2O_3 (Akt. III) und erhielt 85 mg Kristalle, die nach einmaligem Umlösen aus Aceton-Petroläther bei 164° schmolzen (75 mg). Das Präparat war nach Mischprobe, IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm [Fließmittel: Benzol-Methanol-(9:1)] identisch mit 3,17-Dioxo- Δ^4 -östren (**43**, Smp. 164°), das aus 19-Nor-testosteron durch Oxydation mit CrO_3 bereitet worden war [Lit.²⁷]; Smp. 171–173°].

Behandlung von 3,17-Dioxo- Δ^4 -östren (43) mit Blei(IV)-acetat. 100 mg $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ wurden 15 Min. im Hochvakuum getrocknet und darauf zusammen mit 100 mg CaCO_3 in 40 ml abs. Benzol gegeben. Nach kurzem Erhitzen des Gemisches auf Siedetemperatur wurden 100 mg Substanz **43** zugegeben und weitere 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung resultierten 90 mg Kristalle, die in Benzollösung durch neutrales Al_2O_3 (Akt. III) filtriert wurden und nach Umlösen aus Aceton-Petroläther bei 165–166° schmolzen. Nach Mischprobe, IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm [Fließmittel: Benzol-Methanol-(9:1)] lag unverändertes Ausgangsmaterial (**43**) vor.

3-Oxo-10 β -acetoxy-17 β -hydroxy- Δ^4 -östren (44). Eine Lösung von 98 mg der Verbindung **41** in 10 ml Tetrahydrofuran wurde bei 0° zu einer Aufschlammung von 200 mg $\text{LiAlH}(\text{t-BuO})_3$ in 5 ml Tetrahydrofuran getropft und das Reaktionsgemisch 20 Min. bei dieser Temperatur gerührt. Nach der Zersetzung des überschüssigen Reduktionsmittels mit 10 ml 5-proz. wässriger Essigsäure wurde mit Äther extrahiert und die organische Phase mit NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen.

Nach einmaliger Kristallisation des anfallenden Rohproduktes aus Aceton-Petroläther betrug der Smp. 153–156° (70 mg). $[\alpha]_D = +49^\circ$ ($c = 1,10$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 3620, 1733, 1666, 1626, 1250 \text{ cm}^{-1}$. UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 244 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 15150$).

$C_{20}H_{28}O_4$ Ber. C 72,26 H 8,49% Gef. C 72,44 H 8,43%

3-Oxo-10 β ,17 β -diacetoxy- Δ^4 -östren (45). 260 mg der Verbindung **44** wurden in 10 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch 12 Std. bei Zimmertemperatur acetyliert. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches lieferte 250 mg Kristalle vom Smp. 124–126° nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Petroläther. $[\alpha]_D = +29^\circ$ ($c = 0,97$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 1735\text{--}1725$ (breit), 1669, 1627, 1250 cm^{-1} .

$C_{22}H_{30}O_5$ Ber. C 70,56 H 8,08% Gef. C 70,63 H 8,16%

3,17-Dioxo-10 β -acetoxy- Δ^4 -östren (41) und 2,5 g Dichlor-dicyan-*p*-benzochinon wurden in 100 ml Dioxan gelöst und 15 Std. unter Rühren auf Siedetemperatur erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde filtriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde darauf in Chloroformlösung durch neutrales Al_2O_3 (Akt. III) filtriert. Die dabei anfallenden Kristalle wurden in Methanol gelöst und zur weiteren Reinigung in der Siedehitze mit Tierkohle behandelt. Das dabei nach Filtration und Eindampfen erhaltene Kristallisat wurde einmal aus Aceton-Petroläther umkristallisiert (615 mg). Zersetzung bei ca. 250°. $[\alpha]_D = +38^\circ$ ($c = 1,37$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 1740\text{--}1730$ (breit), 1665, 1628, 1611, 1249 cm^{-1} . UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 250 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 14480$). NMR.-Spektrum (7%): $\delta = 0,99/s$ (3) CH_3 -18; 2,14/s (3) 10-OCOCH₃; 6,11/b (1) CH-4; 6,27/2d/J = 2 und 10,5 Hz (1) CH-2; 6,92/d/J = 10,5 Hz (1) CH-1. Lit.-Angaben²⁸⁾: Zersetzung bei 257–259°, $[\alpha]_D = +33^\circ$.

3-Oxo-10 β ,17 β -diacetoxy- Δ^4 -östren (48). – a) Aus 3-Oxo-10 β ,17 β -diacetoxy- Δ^4 -östren (**45**). Eine Lösung von 150 mg Substanz in 6 ml *tert.*-Butanol und 0,8 ml Eisessig wurde mit 100 mg SeO_2 6 Std. unter Rühren gekocht, dann gab man weitere 100 mg SeO_2 zu und erhitzte noch 30 Min. Die abgekühlte Lösung wurde abdekantiert, der Rückstand mit Essigester gewaschen und die Lösungsmittel im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Essigester aufgenommen und die Lösung nacheinander mit $NaHCO_3$ -, $(NH_4)HS$ -, NH_3 -, verd. H_2SO_4 -Lösung und Wasser gewaschen. Es resultierten 165 mg Öl, das an neutralem Al_2O_3 (Akt. III) chromatographiert wurde. Benzol-Chloroform-(9:1)-Gemisch eluierte 46 mg Kristalle, Smp. 213–215° nach einmaligem Umlösen aus Methanol-Wasser. $[\alpha]_D = -32^\circ$ ($c = 0,87$ in $CHCl_3$), -30° ($c = 0,80$ in Dioxan). Das IR.-Spektrum ($\nu_{max} = 1725$ (breit), 1660, 1621, 1600, 1240 cm^{-1}) war deckungsgleich mit authentischem Material **48**. Lit.-Angaben²⁸⁾: Smp. 218–221°, $[\alpha]_D = -34^\circ$ (in Dioxan).

b) Aus 3,17-Dioxo-10 β -acetoxy- Δ^4 -östren (**46**). 225 mg Ausgangsmaterial, gelöst in 15 ml Tetrahydrofuran, wurden bei 0° zu einer Aufschlammung von 500 mg $LiAlH(t-BuO)_3$ in 15 ml Tetrahydrofuran gegeben und die Reaktionsmischung 45 Min. bei dieser Temperatur gerührt. Nach der Zersetzung des überschüssigen Reduktionsmittels mit 10 ml 5-proz. wässriger Essigsäure wurde mit Äther extrahiert und die organische Phase mit $NaHCO_3$ -Lösung und mit Wasser gewaschen. Dabei fielen 220 mg rohes 3-Oxo-10 β -acetoxy-17 β -hydroxy- Δ^4 -östren [**47**; $\nu_{max} = 3600, 1740, 1668, 1629, 1613, 1240 \text{ cm}^{-1}$]³¹⁾ an. Das rohe Kristallisat wurde während 48 Std. bei Zimmertemperatur in 10 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch acetyliert. Nach der üblichen Aufarbeitung und Filtration des Rohproduktes durch neutrales Al_2O_3 in Ätherlösung wurden 240 mg Kristalle erhalten, welche einmal aus Aceton-Petroläther umgefällt (195 mg) einen Smp. von 215° zeigten. Mischprobe mit dem nach a) erhaltenen Präparat **48** ohne Smp.-Erniedrigung; die IR.-Spektren der beiden Proben waren deckungsgleich. Ebenso zeigten beide Präparate das gleiche Verhalten im Dünnschichtchromatogramm [Fließmittel: Benzol-Methanol-(9:1)].

E. Versuche mit 3,17-Diäthylendioxy-19-hydroxy- Δ^5 -androgen (49). – 3,17-Diäthylendioxy-19-hydroxy- Δ^5 -androgen (**49**). 8,6 g 3,17-Dioxo-19-hydroxy- Δ^4 -androgen **40** wurden in 100 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch über Nacht bei Zimmertemperatur acetyliert. Die Reaktionslösung wurde darauf im Vakuum eingedampft und in Benzollösung durch neutrales Al_2O_3 (Akt. II) filtriert.

Das resultierende ölige *O*-Acetylderivat von **40**²⁸⁾ wurde in 500 ml Benzol und 50 ml Äthylenglykol in Gegenwart von 500 mg *p*-Toluolsulfonsäure im Wasserabscheider unter Rühren in der

Siedehitze katalysiert. Nach 22stdg. Reaktionsdauer wurde das abgekühlte Gemisch auf Eis gegossen, mit Äther extrahiert und die organische Phase mit NaHCO_3 -Lösung und viel Wasser gewaschen. Man erhielt ein öliges Rohprodukt (*O-Acetyl*derivat von **49**), das direkt in 400 ml 5-proz. methanolischer KOH-Lösung bei Siedetemperatur hydrolysiert wurde. Nach 1 Std. wurde der heissen Lösung bis zum Kristallisationsbeginn Wasser zutropft. Die anfallenden Kristalle wurden in Essigsterlösung durch basisches Al_2O_3 (Akt. III) filtriert. Nach einmaliger Kristallisation des Filtratrückstandes aus Aceton-Petroläther erhielt man 6,8 g Kristalle vom Smp. 199–200°. $[\alpha]_{\text{D}} = -59^\circ$ ($c = 1,20$). IR.-Spektrum: $\nu_{\text{max}} = \text{ca. } 3600 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5$ Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,64 H 8,92%

Behandlung von 3,17-Diäthylendioxy-19-hydroxy- Δ^5 -androsten (49) mit Blei(IV)-acetat. 3,25 g $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ wurden $2\frac{1}{2}$ Std. im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet und dann mit 3,25 g CaCO_3 in 175 ml abs. Benzol kurz auf Siedetemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen gab man 3,25 g Substanz **49** in festem Zustand zu und kochte das Gemisch 6 Std. unter Rühren. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen und dann wie üblich aufgearbeitet. Das resultierende Öl (3,5 g; *O-Acetyl*derivat von **50**) war nach Dünnschichtchromatogramm [Fließmittel: Benzol-Methanol-(19:1)] einheitlich. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{max}} = 1725$ und 1245 cm^{-1} .

Hydrolyse des obigen Rohproduktes in 250 ml 5-proz. methanolischer KOH-Lösung bei Siedetemperatur während 1 Std. gab 3,35 g Kristalle, die in Ätherlösung durch basisches Al_2O_3 (Akt. III) filtriert wurden. Man erhielt so nach einmaliger Kristallisation aus Aceton-Petroläther 2,71 g *3,17-Diäthylendioxy-6 ξ -hydroxy- $\Delta^{5,10}$ -östren (50)* vom Smp. 150–152°. Ein dreimal umkristallisiertes Analysenpräparat schmolz konstant bei 157–158°. $[\alpha]_{\text{D}} = +73^\circ$ ($c = 0,92$). IR.-Spektrum: $\nu_{\text{max}} = 3610 \text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum (10%): $\delta = 0,88/s$ (3) CH_3 -18; 3,87 + 3,97/2s + b (9) 3- und 17- $\text{O}_2(\text{CH}_2)_2$ und CH-6.

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_5$ Ber. C 70,18 H 8,57% Gef. C 70,06 H 8,55%

3,17-Diäthylendioxy-6-oxo- $\Delta^{5,10}$ -östren (51). 200 mg der Verbindung **50** wurden in 40 ml abs. Benzol und 4 ml abs. Aceton gelöst und mit 500 mg Al-Isopropylat 16 Std. unter Rühren gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 197 mg kristallines Rohprodukt, das in Benzol-Äther-(9:1)-Lösung durch basisches Al_2O_3 (Akt. II) filtriert wurde. Man isolierte so 160 mg Kristalle, die nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Petroläther konstant bei 178–180° schmolzen. $[\alpha]_{\text{D}} = +43^\circ$ ($c = 0,94$). IR.-Spektrum: $\nu_{\text{max}} = 1658$ und 1619 cm^{-1} . UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}} = 249 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 11900$). NMR.-Spektrum (9%): $\delta = 0,88/s$ (3) CH_2 -18; 3,88 + 3,97/2s (8) 3- und 17- $\text{O}_2(\text{CH}_2)_2$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_5$ Ber. C 70,56 H 8,08% Gef. C 70,61 H 8,07%

HUANG-MINLON-Reduktion von 3,17-Diäthylendioxy-6-oxo- $\Delta^{5,10}$ -östren (51). Eine Lösung von 1 g Substanz in 10 ml Äthanol, 31 ml Diäthylenglykol und 10 ml NH_3NH_2 -Hydrat wurde $1\frac{1}{2}$ Std. zum Sieden erhitzt, dann abgekühlt und 5 g zerriebenes KOH zugefügt. Nach weiterem Erhitzen während 30 Min. auf Rückflusstemperatur (100°) wurden nochmals 60 ml Diäthylenglykol zugesetzt und so lange Äthanol wegdestilliert, bis die Siedetemperatur der Reaktionslösung 190° erreichte. Nach $3\frac{1}{4}$ stdg. Kochen wurde abgekühlt und wie üblich aufgearbeitet. Das resultierende Rohprodukt wurde an basischem Al_2O_3 (Akt. II) chromatographiert. Man isolierte mit Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch und Benzol 483 mg *3,17-Diäthylendioxy- Δ^5 -östren (52)* vom Smp. 135–137° nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Petroläther. $[\alpha]_{\text{D}} = -196^\circ$ ($c = 1,49$). IR.-Spektrum: keine Banden oberhalb von 3100 cm^{-1} und zwischen 2800 und 1500 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (8%): $\delta = 0,85/s$ (3) CH_3 -18; 3,89 + 3,95/2s (4+4) 3- und 17- $\text{O}_2(\text{CH}_2)_2$; ca. 5,4/b (1) CH-6.

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4$ Ber. C 73,21 H 8,89% Gef. C 73,30 H 8,95%

Mit Äther erhielt man 278 mg eines noch nicht näher untersuchten Produktes vom Smp. 196–197° nach dreimaliger Kristallisation aus Aceton-Petroläther. $[\alpha]_{\text{D}} = -59^\circ$ ($c = 0,66$). IR.-Spektrum: $\nu_{\text{max}} = \text{ca. } 3600 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_5$ Ber. C 70,18 H 8,57% Gef. C 70,39 H 8,65%

Säurekatalysierte Hydrolyse von 3,17-Diäthylendioxy- Δ^5 -östren (52). 40 mg Substanz wurden in 6 ml Eisessig und 10 Tropfen Wasser 1 Std. auf Siedetemperatur erhitzt und darauf die Lösung im Vakuum eingedampft. Filtration des Rückstandes in Ätherlösung durch neutrales Al_2O_3 (Akt. II) lieferte 20 mg Kristalle, die nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Petroläther bei 163–164° schmolzen. Das Präparat war nach Mischprobe, IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm [Fließmittel: Benzol-Methanol-(19:1)] mit 3,17-Dioxo- Δ^4 -östren (43)²⁷ identisch.

3-Äthylendioxy-6,17-dioxo- $\Delta^{5,10}$ -östren (53). Eine Lösung von 470 mg der Verbindung 51 in 15 ml Essigsäure, 15 ml Methanol und 7 Tropfen Wasser wurde 1 Std. auf 60° erwärmt. Es resultierten 490 mg eines amorphen Rohproduktes, das durch Filtration an neutralem Al_2O_3 (Akt. III) in Benzol-Äther-(1:1)-Lösung gereinigt wurde (403 mg Kristalle). Konstanter Smp. nach dreimaliger Kristallisation aus Aceton-Petroläther: 189–190°. $[\alpha]_D = +167^\circ$ ($c = 0,63$). IR.-Spektrum: $\nu_{\max} = 1736$ (breit), 1660 und 1620 cm^{-1} . UV.-Spektrum: $\lambda_{\max} = 249 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 11\,300$). NMR.-Spektrum (7%): $\delta = 0,93/s$ (3) CH_3 -18; 3,98/s (4) $3\text{-O}_2(\text{CH}_2)_2$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_4$ Ber. C 72,70 H 7,93% Gef. C 72,58 H 7,91%

3,6,17-Trioxo- $\Delta^{5,10}$ -östren (54). – a) *Aus 3-Äthylendioxy-6,17-dioxo- $\Delta^{5,10}$ -östren (53).* 250 mg Substanz wurden in 10 ml Eisessig 1 Std. auf Siedetemperatur erhitzt und darauf im Vakuum eingedampft. Chromatographie an neutralem Al_2O_3 (Akt. III) ergab mit Benzol und Benzol-Äther-(9:1)-Gemisch 136 mg Kristalle, die nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Petroläther konstant bei 163° schmolzen. $[\alpha]_D = +219^\circ$ ($c = 0,79$). IR.-Spektrum: $\nu_{\max} = 1735$ (breit), 1673 und 1628 cm^{-1} . UV.-Spektrum: $\lambda_{\max} = 249 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 9650$). NMR.-Spektrum (7%): $\delta = 0,93/s$ (3) CH_3 -18.

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3$ Ber. C 75,49 H 7,74% Gef. C 75,30 H 7,93%

b) *Aus 3,17-Diäthylendioxy-6-oxo- $\Delta^{5,10}$ -östren (51).* 500 mg Substanz wurden in 10 ml Eisessig und 10 Tropfen Wasser 1 Std. unter Rückfluss gekocht und dann im Vakuum zur Trockne eingedampft. Filtration des Rückstandes an neutralem Al_2O_3 (Akt. III) in Methylenchlorid ergab 409 mg Kristalle, Smp. 163° nach einmaligem Umlösen aus Aceton-Petroläther. Nach Mischprobe und IR.-Spektrum liegt das *Triketon 54* vor.

F. Versuche mit 3,20-Diäthylendioxy-21-hydroxy- Δ^5 -pregnen (55). – *Behandlung von 3,20-Diäthylendioxy-21-hydroxy- Δ^5 -pregnen (55)³⁴ mit Blei(IV)-acetat.* 17 g $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ wurden 3 Std. im Hochvakuum getrocknet und darauf mit 2 g CaCO_3 in 375 ml abs. Benzol 10 Min. auf Siedetemperatur erhitzt. Nach der Zugabe von 5,163 g Substanz 55 wurde das Gemisch 14 Std. unter Rühren gekocht und darauf durch Celit filtriert. Das Filtrat wurde in Äther aufgenommen und mit 5-proz. KI- und 10-proz. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösungen gewaschen. Das resultierende ölige Gemisch (5,97 g) wurde an 180 g neutralem Al_2O_3 (Akt. II) chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch konnten dabei 878 mg kristalliner 3-Äthylendioxy- Δ^5 -androgen-17 β -carbonsäure-(2'-acetoxyäthyl)-ester (56) isoliert werden, der nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Petroläther bei 107–108° schmolz. $[\alpha]_D = -6^\circ$ ($c = 0,92$). IR.-Spektrum: $\nu_{\max} = 1732$ (breit), 1240 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (15%): $\delta = 0,70/s$ (3) CH_3 -18; 1,04/s (3) CH_3 -19; 2,08/s (3) 2'-OCOCH₃; 3,96/s (4) $3\text{-O}_2(\text{CH}_2)_2$; 4,29/s (4) 17-COO(CH₂)₂OAc; ca. 5,3/b (1) CH-6.

$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_6$ Ber. C 69,93 H 8,58% Gef. C 69,85 H 8,51%

3-Äthylendioxy- Δ^5 -androgen-17 β -carbonsäure (58). Zu einer auf 16–18° gehaltenen Lösung von 2,0 g 3-Äthylendioxy-17 β -formyl- Δ^5 -androgen (57; Smp. 192–193°)³⁶ und 1,0 g KMnO_4 in 150 ml Aceton tropfte man innert 5 Min. unter Rühren 10 ml Wasser. Nach $\frac{1}{2}$ Std. wurde die Reaktionslösung in verd. NaOH-Lösung gegossen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 1,303 g kristalline Säure 58 vom Smp. 255–256° nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Hexan. $[\alpha]_D = -10^\circ$ ($c = 1,12$). IR.-Spektrum: $\nu_{\max} = 3530, 1700 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4$ Ber. C 73,30 H 8,95% Gef. C 72,96 H 8,63%

Veresterung von 3-Äthylendioxy- Δ^5 -androgen-17 β -carbonsäure (58) mit 2-Acetoxy-äthanol. Eine Lösung von 300 mg Säure 58 in 10 ml Methanol wurde nach Zugabe von 5,54 ml einer 0,155M methanolischen Na-Methylat-Lösung im Vakuum eingedampft. Das so erhaltene Na-Salz von 58

wurde in einem Gemisch von 10 ml abs. Benzol, 2 ml Oxalychlorid und 4 Tropfen Pyridin suspendiert. Nach 30-min. Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde das ausgeschiedene NaCl abgenußt und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde in 5 ml Pyridin und 5 ml Benzol gelöst, 2 ml 2-Acetoxy-äthanol zugegeben und die Lösung über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Das bei der üblichen Aufarbeitung resultierende neutrale Rohprodukt wurde an neutralem Al_2O_3 (Akt. II) chromatographiert. Mit Benzol-Petroläther-(1:1)-Gemisch erhielt man 49 mg kristallinen *3-Äthylendioxy- Δ^6 -androsen-17 β -carbonsäure-(2'-acetoxyäthyl)-ester* (**56**), der nach Umlösen aus Aceton-Petroläther bei 108–109° schmolz. $[\alpha]_D = -6^\circ$ ($c = 0,87$). Die Verbindung war nach Mischprobe und IR.-Spektrum identisch mit dem Präparat, das bei der Oxydation von **55** mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ anfiel.

Mit Methanol wurden weitere 108 mg Kristalle eluiert (*2'-Desacetylderivat von 56*), die durch Acetylierung in Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch während 1 Std. bei 80° in die Verbindung **56** übergeführt werden konnten.

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung W. MANSER) ausgeführt. Frl. Dr. D. MEUCHE und den Herren A. WALSER und CHR. CHYLEWSKI verdanken wir die Aufnahme der NMR.-Spektren, Herrn R. DOHNER die Aufnahme von IR.-Spektren. Herr Dr. L. MOLDOVANYI führte die Messungen der Oxydationsgeschwindigkeiten mit CrO_3 aus. Frl. J. GASCHE und die Herren W. GRAF und H. MARKWALDER sorgten für die Wiederholung zahlreicher Versuche.

SUMMARY

Results previously reported on the fragmentation of monohydric alcohols with lead tetraacetate are extended and correlated on the basis of new experimental evidence.

The fragmentation process is shown to be critically influenced by the choice of the solvent and to be independent from sterical factors. The available evidence is interpreted on the basis of a general scheme involving the participation of oxygen and carbon radicals.

The practical value of the reaction is illustrated by the straightforward partial synthesis of several steroid and triterpene derivatives (*e.g.* **26**, **35**, **41**, **50**) otherwise available only by more elaborated multi-step procedures.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

Erratum

Helv. 45, 1848 (1962), Abhandlung Nr. 216 von K. NOACK; in Tabelle 1 muss es bei Nr. II in der 5. Spalte ($\Delta_{1/2}$) heissen: 9,0 anstatt 6,5.
