

19-nor-Testosteron (XVIII): Man löste 1,7 g 3,3-Dimethoxy-17 β -hydroxy- $\Delta^{5(10)}$ -19-nor-androsten (XVI) in 50 ml Aceton, setzte 5 ml 2N Salzsäure hinzu, liess 15 Std. bei Raumtemperatur stehen und neutralisierte dann durch Zugabe von 10 g trockenem, feinkristallinem Natriumhydrogencarbonat. Nach kurzzeitigem Rühren des neutralisierten Reaktionsgemisches nutschte man ab, engte das Filtrat im Vakuum ein und nahm das Rohprodukt in Benzol auf. Nach Filtration der Benzollösung über eine Säule von Aluminiumoxid (Aktivität II) und Nachwaschen mit Benzol-Äther-Gemisch erhielt man durch Eindampfen im Vakuum 1,2 g kristallisiertes 19-nor-Testosteron (XVIII), welches nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther bei 111–112° schmolz. $[\alpha]_D^{25} = +55,5^\circ$ ($c = 0,994$).

$C_{18}H_{26}O_2$ (274,39) Ber. C 78,79 H 9,55% Gef. C 78,66 H 9,57%

Die Elementaranalysen, Spektralaufnahmen und Drehungen wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Dres. W. PADOWETZ, E. GANZ und H. HÜRZELER ausgeführt bzw. bestimmt.

SUMMARY

A simple and efficient method for the production of various 19-nor-androstenes from dehydroepiandrosterone is described.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

35. Über Reaktionen von Alkoxyradikalen. Epimerisierungen in der Steroidreihe¹⁾

Über Steroide, 194. Mitteilung²⁾

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

(7. XII. 62)

Die Reaktionen einfacher Alkoxyradikale, wie sie insbesondere bei der Zersetzung von Peroxiden entstehen, sind genau untersucht worden³⁾. Je nach Substrat und Art der zugesetzten Substanzen findet man als unmittelbare Folgereaktionen der Sauerstoffradikalbildung entweder Wasserstoffabstraktion, Anlagerung an eine CC-Doppelbindung, Umlagerung unter Bildung eines Kohlenstoffradikals, Kombination mit gleichzeitig gebildeten Kohlenstoffradikalen, Disproportionierung oder carbonylbildende Fragmentierung als Hauptreaktion.

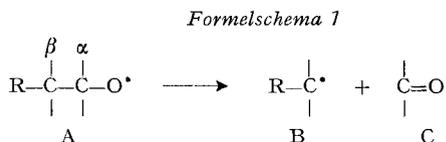
In letzter Zeit sind eine Reihe intramolekularer Reaktionen untersucht worden, an denen Oxyradikale beteiligt sind; das Ziel dieser Versuche war vor allem die selektive Wasserstoffabstraktion, die dann die Substitution an bestimmten, nicht

¹⁾ Ein Teil der hier beschriebenen Reaktionen wurde an der Sommerversammlung der Schweiz. Chem. Gesellschaft in Schuls, 8. 9. 1962 vorgetragen; vgl. J. KALVODA, K. HEUSLER, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Chimia* 17, 23 (1963).

²⁾ 193. Mitt. vgl. H. UEBERWASSER, K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* 46, 344 (1963).

³⁾ Vgl. die Übersicht von P. GRAY & A. WILLIAMS, *Chem. Reviews* 59, 239 (1959).

«aktivierten» Kohlenstoffatomen ermöglichte⁴⁾. Bei der Zersetzung von Steroidhypoioditen^{4c)} 5) und insbesondere bei der Spaltung der aus Alkoholen und Bleitetraacetat gebildeten Bleiester wurde verschiedentlich die Spaltung einer CC-Bindung⁶⁾ unter Ausbildung einer Carbonylgruppe beobachtet, nach dem bekannten Formelschema 1³⁾):



Diese Reaktion wurde als «Ausweichreaktion» gedeutet, für den Fall, dass die Wasserstoffabstraktion (bzw. die Bildung cyclischer Äther) sterisch gehemmt ist^{6a)}.

Die im folgenden beschriebenen Versuche zeigen, dass die in Formelschema 1 angegebene Reaktion auch dann auftritt, wenn eine Wasserstoffabstraktion möglich ist, und dass diese Reaktion, falls die Fragmente B und C durch eine Kohlenstoffkette (insbesondere durch 4 Kohlenstoffatome) verbunden sind, *reversibel* sein kann. Die zu besprechenden Fragmentierungen wurden bei einer sorgfältigen Analyse der Reaktionsprodukte von zwei Steroidalkoholen mit Bleitetraacetat beobachtet. Es handelte sich dabei um Alkohole, deren Hydroxylgruppen in γ -Stellung zur C-19-Methylgruppe und ebenso wie letztere axial angeordnet sind. Da in diesem Falle die Hydroxylgruppen für die Bildung eines 5gliedrigen Ätherringes mit der angulären Methylgruppe günstig liegen, scheinen dieser Ringschluss und die unten beschriebenen Fragmentierungen zwei Reaktionsweisen derselben Oxyradikale darzustellen, die mit vergleichbarer Geschwindigkeit ablaufen.

Schon BOWERS und Mitarbeiter haben bei der Behandlung von 11 β -Hydroxysteroiden mit Bleitetraacetat in Benzol festgestellt, dass als Hauptprodukt 11-Ketone⁷⁾ gebildet werden. Wir oxydierten das aus dem 11-Keton I⁸⁾ (Formelschema 2) durch Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion und Reacetylierung hergestellte 3 β ,20 β -Diacetoxy-11 β -hydroxy-5 α -pregnan (II) mit Bleitetraacetat in siedendem Cyclohexan. Als Hauptprodukt entstand auch hier in 54-proz. Ausbeute ein 11-Keton IIIb (das auch durch selektive Reduktion der 20-Oxogruppe in I und an-

4) Vgl. dazu z. B. die Arbeiten über a) die Oxydation von Alkoholen mit Bleitetraacetat von O. JEGER *et al.*, *Helv.* **42**, 1124 (1959), und spätere Arbeiten; b) die Photolyse von Nitritestern von D. H. R. BARTON *et al.*, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 2640 (1960), und spätere Arbeiten; insbesondere die Übersicht von A. L. NUSSBAUM & C. H. ROBINSON, *Tetrahedron* **17**, 35 (1962); c) die Zersetzung von Hypoioditen von CH. MEYSTRE, K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Exper.* **17**, 475 (1961), und spätere Arbeiten; d) die Zersetzung von Hypochloriten von M. AKTHAR & D. H. R. BARTON, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 2213 (1961), und J. S. MILLS & V. PETROW, *Chemistry & Ind.* **1961**, 946, und spätere Arbeiten verschiedener Autoren.

5) CH. MEYSTRE, K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **45**, 1317 (1962).

6) a) CAINELLI, B. KAMBER, J. KELLER, M. LJ. MIHAILOVIĆ, D. ARIGONI & O. JEGER, *Helv.* **44**, 518 (1961). – b) M. AMOROSA, L. CAGLIOTI, H. IMMER, J. KELLER, H. WEHRLI, M. LJ. MIHAILOVIĆ, K. SCHAFFNER, D. ARIGONI & O. JEGER, *Helv.* **45**, 2674 (1962).

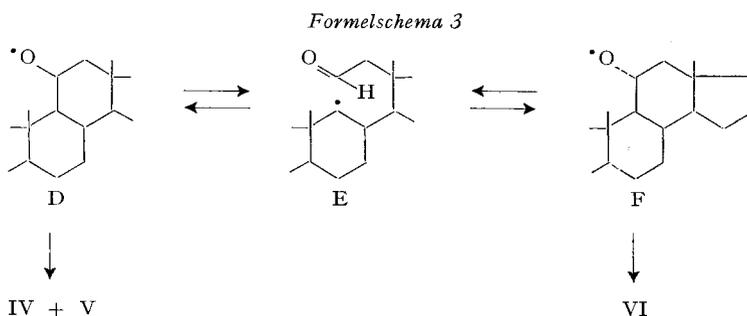
7) A. BOWERS & E. DENOT, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 4956 (1960); beim 3 α ,20 β -Diacetoxy-11 β -hydroxy-5 β -pregnan betrug die Ausbeute an 11-Keton 89,5%!

8) C. DJERASSI, E. BATRES, J. ROMO & G. ROSENKRANZ, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 3634 (1952).

Oxydationen sekundärer Alkohole keine Bildung von 1,2-Epoxiden beobachtet wurde, schien das Vorliegen eines 11 β , 12 β -Epoxids (die einzige Möglichkeit zur Formulierung eines disekundären Äthers aus einer 11 β -Hydroxyverbindung) wenig wahrscheinlich. Es musste also eine Änderung der Stereochemie z. B. in 11-Stellung in Betracht gezogen werden.

Ein durch Epimerisierung gebildetes 11 α -Sauerstoffradikal befindet sich aber in einer Lage, die den Angriff am 1 β -Wasserstoffatom ermöglicht¹¹). In der Tat konnte die Struktur der Oxido-Verbindung VI als 1 β , 11 α -Äther durch Synthese aus der 11 α -Hydroxyverbindung VIIa¹²) bewiesen werden: Über VIIb, VIIIa und VIIIb erhielt man das zu II isomere 11 α -Ol IX. Dieses ging bei der Behandlung mit Bleitetraacetat in guter Ausbeute in VI über.

Die Epimerisierung an C-11 lässt sich ohne weiteres erklären, wenn man annimmt¹³), dass unter der Einwirkung des Bleitetraacetats durch Homolyse eines Bleiesters das 11 β -Oxy-Radikal D [Formelschema 3] entsteht, das dann in Analogie zu Formelschema 1 in das Aldehyd-Kohlenstoff-Radikal E zerfällt, wobei die Asymmetrie an C-11 verloren geht; der Aldehyd E recycliert sich dann, wobei das Sauerstoffatom die thermodynamisch stabilere α -Lage einnimmt. Schliesslich führt das



11 α -Oxyradikal F zum 1 β , 11 α -Äther VI. Dass die Spaltung der 9,11-Kohlenstoffbindung nicht nur ausgehend vom thermodynamisch weniger stabilen 11 β -Sauerstoffradikal D erfolgt, sondern auch vom 11 α -Sauerstoffradikal F¹⁴), zeigte die Untersuchung der Bleitetraacetat-Reaktion mit dem 11 α -Ol X¹¹) (Formelschema 4).

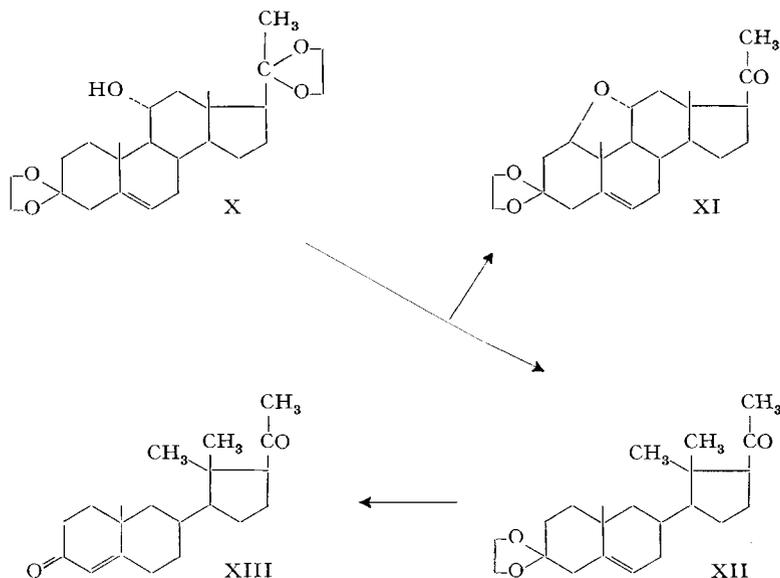
¹¹) J. KALVODA, G. ANNER, D. ARIGONI, K. HEUSLER, H. IMMER, O. JEGER, M. LJ. MIHAILOVIĆ, K. SCHAFFNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* 44, 186 (1961).

¹²) O. MANCERA, J. ROMO, F. SONDHEIMER, G. ROSENKRANZ & C. DJERASSI, *J. org. Chemistry* 17, 1066 (1952).

¹³) Es wäre allerdings auch denkbar, dass die Epimerisierung durch eine Redox-Reaktion über das 11-Keton III zustande kommt, obwohl dies unter den angewandten Reaktionsbedingungen wenig wahrscheinlich ist. So konnte bei der Behandlung des im weiteren beschriebenen 4-Ketons XVIII b mit Bleitetraacetat unter Zusatz von Isopropanol keine Spur des 4 β , 19-Äthers XX nachgewiesen werden; XVIII b blieb in diesem Versuch völlig unverändert. Die in anderem Zusammenhang beobachtete Epimerisierung eines tertiären Alkohols schliesst die Möglichkeit einer Redox-Reaktion aus (vgl. K. HEUSLER & J. KALVODA, *Helv.* 46 (1963), in Vorbereitung).

¹⁴) Die Wahrscheinlichkeit, in solchen Versuchen auch die 11 β , 18- bzw. 11 β , 19-Äther zu gewinnen, ist ausserordentlich klein, da die Recyclisierung von E aus energetischen Gründen wohl hauptsächlich zum Radikal F und nicht zu D führt.

Formelschema 4



Dabei wurde nämlich im Rohprodukt neben dem $1\beta, 11\alpha$ -Äther XI auch Verbindung XII aufgefunden¹⁶⁾. Deren Entstehung lässt sich dadurch erklären, dass F in das Kohlenstoffradikal E übergeht. Letzteres kann nun offenbar auch das relativ schwach gebundene Wasserstoffatom am Aldehydcarbonyl abstrahieren und so eine Decarboxylierung¹⁵⁾ von C-11 einleiten. Da der Übergang von D nach F ebenfalls über E verläuft, muss also die Reaktion $E \rightleftharpoons F$ reversibel sein.

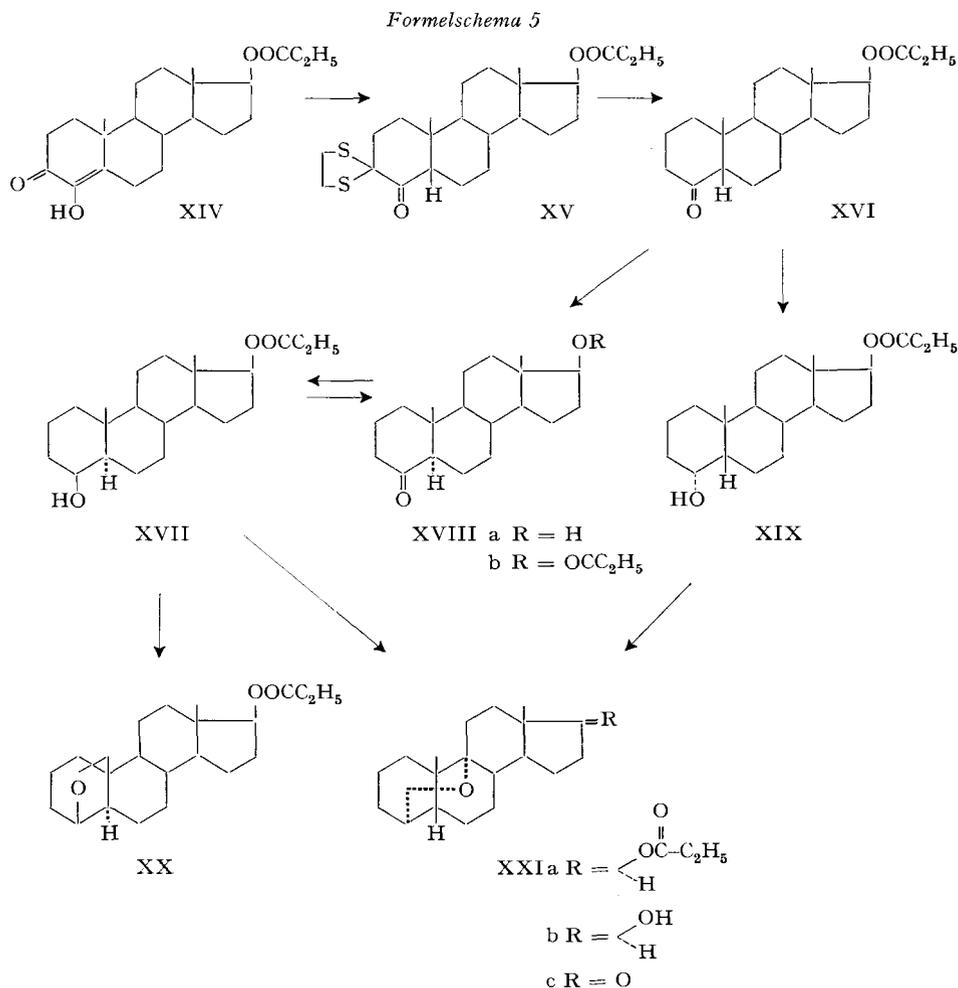
Da unter den Versuchsbedingungen der Bleitetraacetat-Reaktion ständig aus Alkoholen Oxyradikale gebildet werden, kann der Übergang $D \rightarrow F$ nur dann erkannt werden, wenn sowohl D als auch F zu hydroxylfreien Endprodukten, d. h. zu Äthern führen¹⁷⁾. Ausser dem beschriebenen 11β -Hydroxysteroid erfüllen in weiteren Versuchen noch andere Ausgangsstoffe diese Vorbedingung. Behandelte man nämlich ein 4β -Hydroxysteroid, das 4β -Hydroxy- 5α -androstan XVII¹⁸⁾

¹⁵⁾ S. WINSTEIN & F. H. SEUBOLD, *J. Amer. chem. Soc.* **69**, 2916 (1947); F. F. RUST, F. H. SEUBOLD & W. E. VAUGHAN, *ibid.* **70**, 3258 (1948); W. H. URRY & N. NICOLAIDES, *ibid.* **74**, 5163 (1952); D. Y. CURTIN & M. J. HURWITZ, *ibid.* **74**, 5381 (1952); W. VON E. DOERING, M. FARBER, M. SPRECHER & K. B. WIBERG, *ibid.* **74**, 3000 (1952); D. Y. CURTIN & J. C. KAUER, *J. org. Chemistry* **25**, 880 (1960).

¹⁶⁾ Nach privater Mitteilung von Dr. K. SCHAFFNER wurde im Laboratorium von Prof. O. JEGER an der Eidg. Techn. Hochschule in Zürich bei der Behandlung des 5,6-Dihydroderivats von X mit Bleitetraacetat in kleiner Menge eine Verbindung isoliert, bei der es sich um ein gesättigtes Analogon von XII handeln könnte.

¹⁷⁾ Bei einem epimeren Alkoholpaar, bei dem nur eine Form eine intramolekulare Reaktion eingehen kann, ist es wegen der hier beschriebenen reversiblen Spaltreaktion möglich, aus beiden Epimeren dasselbe Produkt zu erhalten. Ein Beispiel dieser Art ist bei der Photolyse epimerer Nitritester von A. NICKON, J. R. MAHAJAN & F. J. MCGUIRE (*J. org. Chemistry* **26**, 3617 (1961)) beschrieben worden.

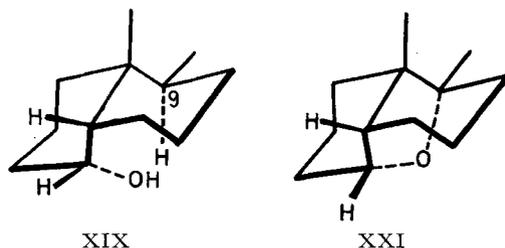
¹⁸⁾ K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **45**, 2575 (1962).



(Formelschema 5), mit Bleitetraacetat in siedendem Cyclohexan, so bildete sich wiederum ein Gemisch von zwei isomeren Äthern. Der eine, in etwa 65-proz. Ausbeute entstehende erwies sich mit dem bereits beschriebenen 4β , 19 -Äther XX¹⁸⁾ identisch. Der zweite, nicht kristallisierende Äther zeigte im Kernresonanz-Spektrum nur *ein* H-Atom neben dem Äthersauerstoff, so dass hier der Ringschluss an einem tertiären Kohlenstoffatom erfolgt sein musste. Lässt man die Bildung eines 4β , 5β -Epoxids ausser Betracht, so muss man wiederum eine Epimerisierung, ähnlich wie bei der 11β -Hydroxyverbindung II, annehmen. Da im Reaktionsprodukt C von Formelschema 1 das α -Kohlenstoffatom trigonal ist, in B das β -Kohlenstoffatom zum Radikal wird und sich also leicht racemisiert¹⁹⁾, kann die Recyclisierung des aus XVII gebildeten Spaltprodukts auch zu einem 4α -Oxyradikal eines 5β -Androstans

¹⁸⁾ Vgl. G. H. WILLIAMS in W. KLYNE & P. B. D. DE LA MARE, Progress in Stereochemistry, Vol. 2, Butterworths Scientific Publications, London 1958, p. 39.

führen²⁰⁾. In diesem liegt nun, wie die Fig. zeigt, das Oxyradikal äusserst günstig für den Angriff am 9α -Wasserstoffatom, der zur Bildung des Äthers XXIa führt²¹⁾. Es konnte auch leicht gezeigt werden, dass das zu XVII epimere 4α -Hydroxy- 5β -androstano XIX in hoher Ausbeute²¹⁾ den gleichen Äther XXIa ergibt, der durch Verseifung und Oxydation in XXIb und XXIc überging. Verbindung XIX wurde aus dem 4-Hydroxy-O-propionyl-testosteron XIV¹⁸⁾ durch Thioketalisierung²³⁾ zu XV, wobei eine stereospezifische Ketonisierung zum 4-Oxo- 5β -androstano-Derivat erfolgt, Reduktion zu XVI²⁴⁾ und katalytische Hydrierung hergestellt. Während beim 4β -Ol XVII die Ringschlussreaktion zum $4\beta,19$ -Äther XX nur wenig schneller verläuft



als die Fragmentierung, tritt beim 4α -Ol XIX die $4\alpha,9\alpha$ -Ätherbildung so rasch ein, dass keine Epimerisierung nachgewiesen werden konnte.

Die beschriebenen Versuche zeigen auf eindeutige Weise, dass bei der Behandlung von Alkoholen mit Bleitetraacetat in apolaren Lösungsmitteln Oxyradikale entstehen. Obwohl nämlich die Fragmentierung in vielen Fällen auch über polare Strukturen (K, L, M von Formelschema 6), die durch eine Heterolyse des Bleiesters J gebildet würden²⁵⁾, erklärt werden könnte, ist eine Recyclisierung von L und M zu K nicht denkbar. (Die Heterolyse von J dürfte dagegen für die beobachtete Ketonbildung verantwortlich sein.)

Die Recyclisierung unter Konfigurationsänderung am α - (und β -) Kohlenstoffatom erscheint aber über Radikal-Zwischenprodukte als leicht verständlich. Die

²⁰⁾ Selbstverständlich ist auch die Recyclisierung zum 4α -Oxy- 5α -androstano- und zum 4β -Oxy- 5β -androstano-Radikal denkbar; da aber diese Produkte nicht zu Äthern führen, werden diese Oxyradikale erneut fragmentiert und schliesslich in die beiden hydroxylfreien Verbindungen XX und XXI übergeführt.

²¹⁾ Obschon der Abstand zum 7α -Wasserstoff praktisch identisch mit dem zum 9α -Wasserstoffatom ist, wird aus energetischen Gründen bevorzugt das tertiäre 9α -Wasserstoffatom angegriffen.

²²⁾ Dieser Ringschluss verläuft viel besser als derjenige von 3α -Hydroxy- 5β -steroiden zu $3\alpha,9\alpha$ -Äthern (H. IMMER, M. L. J. MIHAILOVIĆ, K. SCHAFFNER, D. ARIGONI & O. JEGER, *Experientia* 16, 530 (1960); *Helv.* 45, 753 (1962). Vgl. auch die Stabilität von $9\alpha,4\alpha$ -Hemiketalen bei Cevin-Derivaten (D.H.R. BARTON, O. JEGER, V. PRELOG & R. B. WOODWARD, *Experientia* 10, 81 (1954)).

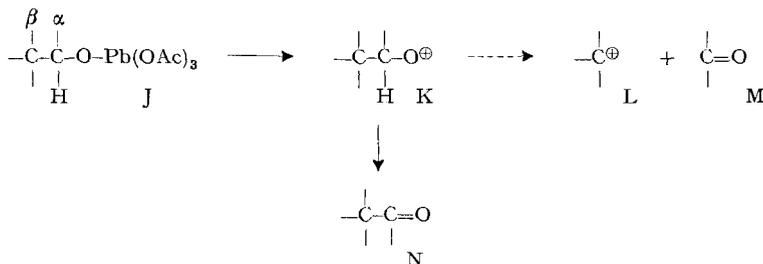
²³⁾ Vgl. analoge Versuche in der Cholestan-Reihe von R. STEVENSON & L. F. FIESER, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 1409 (1956).

²⁴⁾ Dieses Keton ist thermodynamisch instabil und lässt sich mit Alkali in das 5α -Epimere XVIIIa¹⁸⁾ überführen.

²⁵⁾ Zwischenprodukte vom Typ K wurden auch im Zusammenhang mit der intramolekularen Ätherbildung aus Alkoholen mit Bleitetraacetat diskutiert. Vgl. G. CAINELLI, M. L. J. MIHAILOVIĆ, D. ARIGONI & O. JEGER^{4a)} und D. H. R. BARTON & L. R. MORGAN, *J. Chem. Soc.* 1962, 622.

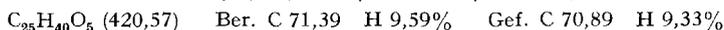
Tatsache, dass die durch Recyclisierung gebildeten Oxyradikale wiederum in der Lage sind, Wasserstoffatome an «nicht aktivierten» Kohlenstoffatomen unter Bildung von Tetrahydrofuranderivaten zu substituieren, zeigt ausserdem, dass auch die Fünfring-ätherbildung aus Alkoholen mit Bleitetraacetat durch Homolyse der O-Pb-Bindung in J zu einem Oxyradikal eingeleitet wird. Wir werden auf die Frage, wie die Ätherbildung zustande kommt, in einer folgenden Mitteilung eingehen.

Formelschema 6



Experimenteller Teil²⁶⁾

3β, 20β-Diacetoxy-11β-hydroxy-5α-pregnan (II): Zu 5,0 g Lithiumaluminiumhydrid in 500 ml abs. Tetrahydrofuran tropfte man unter Rühren und in einer Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 15,0 g *3β-Acetoxy-11, 20-dioxo-5α-pregnan (I⁸)* in 150 ml abs. Tetrahydrofuran. Nach beendeter Zugabe wurde 30 Min. bei Raumtemperatur, dann 30 Min. unter Rückfluss weiter gerührt. Schliesslich wurde mit Eis gekühlt und das überschüssige Reduktionsmittel durch Zugabe einer Mischung von 20 ml Essigester und 40 ml Tetrahydrofuran zerstört. Dann tropfte man noch ca. 50 ml gesättigte Natriumsulfatlösung zu, filtrierte das Gemisch nach Zugabe von festem, wasserfreiem Natriumsulfat und dampfte das Filtrat im Wasserstrahlvakuum ein. Das erhaltene rohe kristallisierte Triol wurde mit einem Gemisch von 70 ml Pyridin und 70 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Dann dampfte man die Lösung im Wasserstrahlvakuum ein, nahm den Rückstand in Methylenchlorid auf und wusch mit verd. Salzsäure und mit Wasser. Aus der getrockneten Methylenchloridlösung erhielt man 17,7 g Rohprodukt. Durch Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther-Hexan gewann man eine erste Fraktion von 10,0 g *3β, 20β-Diacetoxy-11β-hydroxy-5α-pregnan (II)* vom Smp. 172–174°; $[\alpha]_D^{25} = +33^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,127$); IR.-Banden u. a. bei 2,77 μ (OH); 5,78 μ und 8,10 μ (Acetat).



Die Verbindung enthält nach Dünnschicht-Chromatogramm (System Benzol-Essigester 8:2) sehr wenig einer etwas schwächer polaren Verbindung, vermutlich das 20 α -Epimere; jedoch keine Spur der polareren 11 α -Hydroxyverbindung IX.

3β-Acetoxy-11-oxo-20β-hydroxy-5α-pregnan (III a): 1,50 g des 11, 20-Diketons I⁸ wurden in 100 ml Eisessig in Gegenwart von aus 300 mg Platinoxid hergestelltem Platinkatalysator bis zur Aufnahme von 1,1 Moläquivalenten Wasserstoff bei Raumtemperatur hydriert. Dann filtrierte man die Lösung und dampfte das Filtrat im Wasserstrahlvakuum ein. Aus dem Rückstand erhielt man durch Kristallisation aus Methylenchlorid-Hexan ein erstes Kristallisat der 20 β -Hydroxyverbin-

²⁶⁾ Die Smp. sind unter dem Mikroskop oder im Flüssigkeitsbad bestimmt. Alle IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-double-beam-Instrument, Mod. 221, aufgenommen; wenn nichts anderes angegeben, diente Methylenchlorid als Lösungsmittel. Die UV.-Spektren wurden in Feinsprit aufgenommen. Die Drehungen wurden in einem 1-dm-Rohr in Chloroform bestimmt (Fehlergrenze $\pm 1^\circ$). Die Kernresonanzspektren wurden mit einem modifizierten VARIAN-Spektrographen, Modell V-4302, bei 60 Megahertz aufgenommen. Die Frequenzen wurden nach der Seitenbandmethode gemessen und durch lineare Interpolation bestimmt. Als interne Bezugssubstanz diente Tetramethylsilan, das zugleich Nullpunkt der Hertz-Skala ist.

dung III a, welche nach nochmaligem Umlösen bei 185–187° schmolz. $[\alpha]_D^{25} = +18,5^\circ$ ($c = 1,055$); IR.-Banden u. a. bei 2,76, 5,77, 5,84 und 8,08 μ .

$C_{23}H_{36}O_4$ (376,52) Ber. C 73,36 H 9,64% Gef. C 73,07 H 9,67%

3\beta, 20\beta-Diacetoxy-11-oxo-5\alpha-pregnan (III b): 772 mg der obigen 20\beta-Hydroxyverbindung III a wurden 2 Tage bei Raumtemperatur mit 4 ml Pyridin und 4 ml Essigsäureanhydrid acetyliert. Man erhielt 903 mg kristallisiertes Rohprodukt; aus Äther-Pentan kristallisiert: Smp. 154–156°. $[\alpha]_D^{25} = +34^\circ$ ($c = 1,062$). IR.-Banden u. a. bei 5,77, 5,84 und 8,10 μ .

$C_{25}H_{38}O_5$ (418,55) Ber. C 71,74 H 9,15% Gef. C 71,76 H 9,10%

Oxydation von *3\beta, 20\beta*-Diacetoxy-11\beta-hydroxy-5\alpha-pregnan (II) mit Blei(IV)-acetat: 5,0 g *3\beta, 20\beta*-Diacetoxy-11\beta-hydroxy-5\alpha-pregnan (II) wurden in 1000 ml Cyclohexan suspendiert und die Mischung wurde nach Zugabe von 15,0 g Calciumcarbonat und 30 g Bleitetraacetat 18 Std. unter Rückfluss gekocht und gerührt. Nach dem Abkühlen wurden die ungelösten Anteile abgesaugt, der Niederschlag wurde mit Äther gewaschen, das Filtrat mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (6,91 g) enthielt nach Dünnschichtchromatogramm (in den Systemen Chloroform-Aceton 95:5 und Benzol-Essigester 8:2) mindestens 4 Verbindungen. Das Gemisch wurde an 200 g Silicagel (enthaltend 15% Wasser) aufgetrennt. Mit 1000 ml Benzol-Hexan-1:2-Gemisch und mit 1000 ml Benzol wurden nur hochsiedende Öle und Spuren von Nebenprodukten eluiert. Mit 600 ml Benzol-Essigester-19:1-Gemisch wurden das *3\beta, 20\beta*-Diacetoxy-11-oxo-5\alpha-pregnan (III b) eluiert, von dem nach Kristallisation aus Äther-Pentan 2,63 g (53%) isoliert wurden. Aus der folgenden, mit 200 ml Benzol-Essigester-19:1 eluierten Fraktion konnten nach Kristallisation des Eindampfrückstandes aus Äther-Pentan 185 mg (3,7%) des *3\beta, 20\beta*-Diacetoxy-11\beta, 18-oxido-5\alpha-pregnans (V) gewonnen werden, welches nach nochmaliger Kristallisation bei 166–168° schmolz. $[\alpha]_D = +47^\circ$ ($c = 1,010$); IR.-Banden u. a. bei 5,77, 7,28, 8,10, 9,31, 9,75, 10,25, 10,50 und 11,40 μ . Kernresonanzspektrum: Signale u. a. bei: 54,7 Hz (19-CH₃); Dublett bei 67,5 und 73,5 Hz (21-CH₃); 120,8 Hz (Acetat-CH₃); Quartett um 207,5 Hz (18-CH₂); Dublett bei 256 und 262 Hz (11\alpha-H), Multiplett bei 279 Hz (3\alpha- und 20-H).

$C_{25}H_{38}O_5$ (418,55) Ber. C 71,74 H 9,15% Gef. C 71,50 H 9,07%

Mit weiteren 200 ml desselben Lösungsmittelgemisches wie oben erhielt man 157 mg eines Gemisches, dann mit den folgenden 400 ml des gleichen Lösungsmittelgemisches und mit 200 ml Benzol-Essigester-9:1-Gemisch insgesamt 380 mg (7,6%) des *3\beta, 20\beta*-Diacetoxy-11\beta, 19-oxido-5\alpha-pregnans (IV). Smp. nach Umlösen aus Äther-Pentan: 122–126°. Es enthielt nach dünnschichtchromatographischer Analyse und auf Grund des NMR.-Spektrums zu schliessen ca. 20% des isomeren 11\beta, 18-Äthers V. IR.-Banden u. a. bei 5,77, 8,09, 9,74, 10,30, 10,41, 10,64 und 10,79 μ . Im Kernresonanzspektrum u. a. Signale bei 48 Hz (18-CH₃); Dublett bei 65 und 72 Hz (21-CH₃); 119,7 Hz (Acetat-CH₃); 229 Hz (19-CH₂), 258 Hz (11\alpha-H); Multiplett um 276 Hz (3\alpha- und 20-H); daneben schwache Signale von V bei 55 Hz (19-CH₃) und bei 214 Hz (18-CH₃).

$C_{25}H_{38}O_5$ (418,55) Ber. C 71,74 H 9,15% Gef. C 71,32 H 9,11%

Nach einer Fraktion, welche ein Gemisch enthält (ca. 200 mg), wurden mit 1000 ml Benzol-Essigester-9:1- und 400 ml -4:1-Gemisch 1,15 g Substanz eluiert. Durch Kristallisation aus Methanol und Äther-Pentan konnten daraus 726 mg (15%) des *3\beta, 20\beta*-Diacetoxy-1\beta, 11\alpha-oxido-5\alpha-pregnans (VI) gewonnen werden. Smp. nach nochmaliger Kristallisation 157–159°; $[\alpha]_D = +17^\circ$ ($c = 1,012$); IR.-Banden u. a. bei 5,77, 7,24, 8,09, 9,31, 9,50, 9,73, 10,02, 10,34, 10,49, 10,74, 11,00, 11,42 und 11,74 μ . Im Kernresonanzspektrum u. a. Signale bei 42,1 Hz (18-CH₃); 47,4 Hz (19-CH₃); Dublett bei 65,7 und 71,6 Hz (21-CH₃); Multiplett um 197 und 244 Hz (1\alpha- und 11\alpha-H); Multiplett um 290 Hz (3\alpha- und 20-H).

$C_{25}H_{38}O_5$ (418,55) Ber. C 71,74 H 9,15% Gef. C 71,51 H 9,06%

3\beta, 20\beta-Diacetoxy-11\alpha-hydroxy-5\alpha-pregnan (IX): 1,68 g 3,20-Dioxo-11\alpha-hydroxy-5\alpha-pregnan (VII a)¹² (Smp. 195–197°) wurden in 6,0 ml Tetrahydrofuran suspendiert, mit 6,0 ml Dihydropyran und 0,02 ml Phosphorochlorid versetzt und 5 Min. unter Feuchtigkeitsausschluss geschüttelt. Dann gab man weitere 0,05 ml Phosphorochlorid zu und liess die nun klare Lösung 15 Min. bei Raumtemperatur stehen. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend auf 80 ml Wasser und 20 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen, mit Äther extrahiert, die organische Lösung mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft.

Der so erhaltene rohe, amorphe Tetrahydropyranyläther VIIb (2,20 g), in dessen IR.-Spektrum u. a. charakteristische Absorptionsbanden bei 5,87, 8,90, 9,31 und 9,67 auftraten, wurde in 70 ml Tetrahydrofuran gelöst und zu einer gerührten Suspension von 1,0 g Lithiumaluminiumhydrid in 70 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt, anschliessend unter starker Kühlung nacheinander tropfenweise mit einer Lösung von 4 ml Essigester in 10 ml Tetrahydrofuran und von 2 ml Wasser in 5 ml Tetrahydrofuran versetzt und nach Zugabe von 10 g wasserfreiem Natriumsulfat durch Celit filtriert. Den Filtrerrückstand wusch man gründlich mit Tetrahydrofuran und Methylenechlorid nach und dampfte die vereinigten Filtrate im Wasserstrahlvakuum ein. Das anfallende rohe Diol VIIIa (2,15 g) wurde in 10 ml Pyridin gelöst und unter Zugabe von 10 ml Acetanhydrid 16 Std. bei Raumtemperatur acetyliert. Zwecks Zerstörung des überschüssigen Anhydrids wurde das Reaktionsgemisch unter Kühlung mit 10 ml Methanol versetzt, mit Benzol verdünnt und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das rohe amorphe Diacetat VIIIb (2,52 g) löste man in 50 ml 66-proz. Essigsäure und erwärmte die Lösung 20 Min. auf 100°. Das durch Zugabe von Wasser ausgefällte Reaktionsprodukt wurde anschliessend abfiltriert, in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung nacheinander mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Es resultierten 1,85 g eines kristallinen Rohproduktes, aus dem durch Umlösen aus Methylenechlorid-Äther-Petroläther 1,37 g 3 β ,20 β -Diacetoxy-11 α -hydroxy-5 α -pregnan (IX) vom Smp. 178–181° erhalten wurden. Die Verbindung weist im IR.-Spektrum u. a. Banden bei 5,76, 5,79, 8,03, 9,30 und 9,76 μ auf. $[\alpha]_D^{25} = +5^\circ$ ($c = 0,774$). Zur Analyse gelangte eine dreimal aus Methylenechlorid-Methanol umgelöste Probe vom Smp. 181–183°.

$C_{25}H_{40}O_5$ (420,57) Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,62 H 9,51%

Oxydation von 3 β ,20 β -Diacetoxy-11 α -hydroxy-5 α -pregnan (IX) mit Blei(IV)-acetat: 200 mg IX wurden zusammen mit 2,0 g Blei(IV)-acetat und 400 mg Calciumcarbonat in 50 ml Cyclohexan unter Rühren 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Das abgekühlte Reaktionsgemisch filtrierte man über Celit, wusch den Filtrerrückstand mit ca. 150 ml Cyclohexan nach und schüttelte die vereinigten mit Äther verdünnten Filtrate mit je 50 ml einer 5-proz. Kaliumjodid- und Natriumthiosulfatlösung und mit Wasser aus. Die mit Natriumsulfat getrocknete Lösung lieferte nach Eindampfen im Wasserstrahlvakuum 255 mg eines farblosen Öls, aus dem durch Bespritzen mit Petroläther 105 mg rohes 3 β ,20 β -Diacetoxy-1 β ,11 α -oxido-5 α -pregnan (VI), vom Smp. 145–150° gewonnen wurde. Nach dreimaligem Umlösen aus Äther-Petroläther wurde eine bei 157–157,5° schmelzende Probe erhalten, die mit dem aus II hergestellten bei 154–156° schmelzenden Präparat nach Misch-Smp. (155–156°), $[\alpha]_D$, IR.- und Kernresonanz-Spektrum identisch war.

$C_{25}H_{38}O_5$ (418,55) Ber. C 71,74 H 9,15% Gef. C 72,13 H 9,18%

3,3-Äthylendioxy-20-oxo-9,11-seco-11-nor- Δ^5 -pregnen (XII): 25,5 g Mutterlaugen aus drei vereinigten Ansätzen der Reaktion von total 42,7 g 3,3,20,20-Bis-äthylendioxy-11 α -hydroxy- Δ^5 -pregnen (X) mit Blei(IV)-acetat in Cyclohexan¹¹⁾ wurden in Petroläther-Benzol-1:1-Gemisch gelöst und an 40facher Gewichtsmenge neutralem Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert. Mit 3,5 l des gleichen Gemisches wurden 1,73 g eines öligen Gemisches eluiert, das aus den Umsetzungsprodukten des Lösungsmittels (Dicyclohexyl, Acetoxycyclohexan usw.) bestand. Mit 1,5 l Benzol folgten 493 mg der rohen kristallinen Seco-Verbindung XII, die nach dreimaligem Umlösen aus Methylenechlorid-Äther-Petroläther einen Smp. von 149–150° aufwies. In ihrem IR.-Spektrum traten u. a. Absorptionsbanden bei 5,85, 8,26, 8,57, 8,75, 9,12, 9,75, 10,74, 11,74 und 12,37 μ auf. Das Kernresonanzspektrum weist u. a. folgende Signale auf: bei 321 Hz (6-C-H), 238 Hz (Ketal-CH₂), 128 Hz (–CO–CH₃), 78,67 und 47 Hz (drei tert. CH₃); $[\alpha]_D^{25} = +11^\circ$ ($c = 1,251$).

$C_{22}H_{34}O_3$ (346,49) Ber. C 76,26 H 9,89 O 13,85% Gef. C 76,19 H 9,57 O 13,66%

Aus den weiteren Chromatogrammfraktionen wurden ferner das 3,3,20,20-Bis-äthylendioxy-1 α ,11 α -oxido- Δ^5 -pregnen, das 3,3,20,20-Bis-äthylendioxy-1 β ,11 α -oxido- Δ^5 -pregnen (XI) und das 3,3,20,20-Bis-äthylendioxy-11 α -hydroxy- Δ^5 -pregnen (X) isoliert, die durch Smp. und Misch-Smp., wie auch IR.-Spektrum und ihr dünn-schichtchromatographisches Verhalten mit authentischen Präparaten identifiziert wurden.

3,20-Dioxo-9,11-seco-11-nor- Δ^4 -pregnen (XIII): 68 mg Ketal XII (Smp. 143–145°) wurden in 1,5 ml Aceton gelöst und nach Zusatz von 20 mg *p*-Toluolsulfonsäure über Nacht bei 20° stehen-

gelassen. Darauf wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt, vom ausgefallenen Produkt abfiltriert, dieses in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser neutralgewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Man erhielt 55 mg kristallines Keton XIII, das nach dreimaligem Umlösen aus Äther-Petroläther bei 90–91° schmolz. Im IR.-Spektrum der Verbindung treten u. a. Banden bei 5,87, 6,00, 7,52, 8,16, 8,58 und 11,55 μ . Das Kernresonanzspektrum weist u. a. folgende Signale auf: bei 342,5 Hz (4-H), 129 Hz ($-\text{CO}-\text{CH}_3$), 72,5 Hz (2 tert. CH_3), 48,9 Hz (tert. $-\text{CH}_3$).

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2$ (302,44) Ber. C 79,42 H 10,00% Gef. C 79,16 H 9,75%

3,3-Äthylendithio-4-oxo-17 β -propionyloxy-5 β -androstan (XV): 5,23 g 4-Hydroxy-17-O-propionyl-testosteron (XIV)¹⁸ wurden in 523 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 15,7 ml Äthandithiol und 15,7 ml Bortrifluorid-ätherat 2 $\frac{1}{4}$ Std. bei 55° gerührt. Dann goss man das Reaktionsgemisch in 3,6 l Wasser und extrahierte mehrmals mit Methylenchlorid. Die Extrakte wurden neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rohprodukts (8,10 g) aus Methylenchlorid-Methanol erhielt man 4,93 g reines Thioketal XV. Smp. nach nochmaliger Kristallisation 162–164°. $[\alpha]_D^{25} = +94^\circ$ ($c = 0,925$). IR.-Banden u. a. bei 5,79, 5,83, 7,24, 7,41, 7,55, 8,39, 9,12, 9,25, 9,36, 9,58, 9,79 und 11,57 μ . Im Kernresonanzspektrum u. a. Signale bei 5 Hz (?), 41,6 Hz (18- CH_3), 66,8 Hz (19- CH_3 und Hauptsignal des Propionat- CH_3); Multiplett um 133 Hz (Propionat- CH_2 -), Multiplett um 167 Hz (5 β -H?), Triplett bei 197,2 Hz (Thioketal- CH_3); Multiplett um 269 Hz (17 α -H).

$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{S}_2$ (436,68) Ber. C 66,01 H 8,31 S 14,69% Gef. C 65,95 H 8,49 S 14,75%

4-Oxo-17 β -propionyloxy-5 β -androstan (XVI): Eine Lösung von 4,92 g Thioketal XV in 515 ml Alkohol wurde nach Zugabe von ca. 50 ml alkoholfuchtem RANEY-Nickel 2,5 Std. bei 60° gerührt. Dann filtrierte man vom Nickel ab, verdünnte das Filtrat mit Methylenchlorid, wusch mit Kochsalzlösung, trocknete die Extrakte und dampfte im Wasserstrahlvakuum ein. Das Rohprodukt wurde in Äther gelöst, mit Kohle entfärbt und nach Einengen mit Pentan kristallisiert. Man erhielt 3,66 g Keton XVI. Smp. nach nochmaliger Kristallisation 118–119°. $[\alpha]_D^{25} = +21^\circ$ ($c = 0,997$). IR.-Banden u. a. bei 5,77, 5,85, 7,24, 7,40, 7,52, 8,36, 9,25, 9,57, 9,79, 10,18, 11,53 und 12,03 μ . Rotationsdispersion: $[\alpha]_{300\text{ m}\mu}^{\text{max}} = 270$; $[\alpha]_{275\text{ m}\mu}^{\text{min}} = 180$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$ (346,49) Ber. C 76,26 H 9,89% Gef. C 76,49 H 9,99%

Oxydation von 4 β -Hydroxy-17 β -propionyloxy-5 α -androstan (XVII) mit Blei(IV)-acetat: Eine kurz auf 80° erwärmte Suspension von 5,00 g Blei(IV)-acetat und 1,50 g Calciumcarbonat in 150 ml Cyclohexan wurde mit 500 mg 4 β -Hydroxy-17 β -propionyloxy-5 α -androstan (XVII)¹⁸ versetzt und anschliessend unter Rühren 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Das abgekühlte Reaktionsgemisch filtrierte man durch Celit und wusch den Rückstand mit ca. 100 ml Cyclohexan nach. Die vereinigten Filtrate wurden mit Äther verdünnt, nacheinander mit 50 ml 10-proz. Kaliumjodid- und 50 ml 10-proz. Natriumthiosulfat-Lösung und 50 ml Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 490 mg eines teilweise kristallinen Rohproduktes, das nach Dünnschichtchromatogramm (Systeme Benzol-Essigester-8:2; Chloroform-Äther-95:5 und Benzol-Methanol-95:5) im wesentlichen aus 3 Stoffen bestand. Das Rohprodukt wurde in Chloroform-Äther-(95:5)-Gemisch gelöst und durch die 50fache Menge Silicagel (15% Wasser) filtriert, wobei 424 mg eines farblosen kristallinen Gemisches anfielen. Durch fraktionierte Kristallisation aus Äther-Methanol konnten daraus 148 mg der reinen 4 β ,19-Oxido-Verbindung XX vom Smp. 110–112° erhalten werden. Im IR.-Spektrum der Verbindung finden sich u. a. Banden bei 5,77, 8,37, 9,83, 10,02 und 11,90 μ . $[\alpha]_D^{25} = +21^\circ$ ($c = 0,740$). Im Kernresonanzspektrum der Verbindung treten u. a. folgende Signale auf: Multiplett bei ca. 274 Hz (17 α -H); Multiplett mit Zentrum bei ca. 230 Hz (4 α -H und 19- CH_2); Quartett bei 149,6, 142,4, 134,1 und 127,3 Hz (Propionat- CH_2); Triplett bei 71,4, 66,9 und 55,6 Hz (Propionat- CH_3) und Singlet bei 46,1 Hz (18- CH_3).

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$ (346,49) Ber. C 76,26 H 9,89% Gef. 75,97 H 9,83%

Durch Kristallisation wurden aus den Mutterlaugen weitere 153 mg eines weniger reinen, durch Spuren von XXI und XVIII b verunreinigten Präparates XX gewonnen. 70 mg der letztlich anfällenden, nicht mehr kristallisierenden im Vakuum eingedampften Mutterlauge (123 mg) wurden zwecks Auftrennung in Petroläther gelöst und an 30facher Menge neutralem Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol-(9:1) wurden neben Mischfraktionen 13,8 mg

eines Kristallisats eluiert, das nach Dünnschichtchromatogramm (System: Chloroform-Äther (95:5)) zu ca. 80% aus XX und ca. 15% XXIa bestand.

Mit Petroläther-Benzol-(4:1)- und -(1:1)-Gemisch konnten 23 mg eines dünn-schichtchromatographisch reinen nichtkristallisierenden farblosen Öles eluiert werden, dem die Konstitution des 4 α , 9 α -Äthers XXIa zukommt. Im IR.-Spektrum der Verbindung treten u. a. charakteristische Banden bei 5,80, 7,25, 7,45, 8,35, 8,97, 9,22, 9,40, 10,52 und 10,65 μ auf. Das Kernresonanzspektrum der Verbindung ist mit der Konstitution XXIa im Einklang und weist u. a. folgende Signale auf: Multiplett bei ca. 279 Hz (17 α -H), unscharfes Dublett bei 250 und 245 Hz (4 β -H), Quartett bei 151, 143, 135 und 127 Hz (O-CO-CH₂-CH₃), Triplett bei 75,3, 67,4 und 59,5 Hz (-O-CO-CH₂-CH₃), Singlett bei 57,6 Hz (19-CH₃) und 45,5 Hz (18-CH₃). Das Präparat ist spektroskopisch und dünn-schichtchromatographisch mit der aus dem Alkohol XIX durch Einwirkung von Blei(IV)-acetat erhaltenen Verbindung identisch, die ihrerseits durch Überführung in die kristallinen Derivate XXIb und XXIc näher charakterisiert wurde (s. dort).

Mit Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch und mit reinem Benzol wurden zusätzlich 16 mg eines teilweise kristallinen Gemisches eluiert das aus XXIa (ca. 60%) und dem Keton XVIIIb bestand. Letzteres konnte durch Kristallisation aus Äther-Petroläther in einer Ausbeute von 4,6 mg in nicht ganz reiner Form (Smp. 115–117°) gewonnen werden und war nach IR.-Spektrum, Dünnschichtchromatogramm und Misch-Smp. mit einem authentischen Präparat identisch.

4-Oxo-17 β -hydroxy-5 α -androstan (XVIIIa): Eine Lösung von 8,15 g des 4-Ketons XVI in 370 ml Methanol wurde nach Zugabe von 3,7 g Natriumhydroxid in 37 ml Wasser 4 Std. auf 60° erwärmt, dann 10 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschliessend gab man 7,4 ml Eisessig zu und engte das Gemisch im Wasserstrahlvakuum auf ca. 30 ml ein, verdünnte mit Wasser und extrahierte mit Methylenchlorid. Aus den mit Wasser gewaschenen und getrockneten Extrakten erhielt man 7,58 g Rohprodukt, aus dem durch Kristallisation aus Äther und Äther-Pentan 6,01 g Hydroxyketon XVIIIa gewonnen wurde. Smp. nach nochmaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther: 125–126°. $[\alpha]_D^{25} = +16^\circ$ ($c = 0,844$). IR.-Banden u. a. bei 2,78, 5,84, 7,62, 9,50, 9,75 und 10,41 μ .

$C_{19}H_{30}O_2$ (290,45) Ber. C 78,57 H 10,41% Gef. C 78,52 H 10,44%

Propionylierung mit Propionsäureanhydrid und Pyridin lieferte das bekannte 17-Propionat XVIIIb vom Smp. 122–124°¹⁸).

4 α -Hydroxy-17 β -propionyloxy-5 β -androstan (XIX): Eine Lösung von 1,81 g 4-Keton XVI und 100 ml Eisessig wurde nach Zugabe von 1,0 g Platinoxid unter Wasserstoff geschüttelt bis die Gasaufnahme zum Stillstand kam. Dann wurde die Lösung filtriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand aus Äther-Pentan umkristallisiert. Man erhielt 1,72 g der 4 α -Hydroxyverbindung XIX, welche nach nochmaliger Kristallisation bei 142–144° schmolz. $[\alpha]_D^{25} = -5^\circ$ ($c = 1,104$). IR.-Banden u. a. bei 2,74, 5,78, 7,25, 7,41, 8,37, 9,25, 9,32, 9,72 und 9,96 μ .

$C_{22}H_{36}O_3$ (348,51) Ber. C 75,81 H 10,41% Gef. C 75,89 H 10,47%

Oxydation von 4 α -Hydroxy-17 β -propionyloxy-5 β -androstan (XIX) mit Blei(IV)-acetat: 8,00 g vorgetrocknetes Blei(IV)-acetat, 3,00 g Calciumcarbonat und 1,00 g 4 α -Hydroxy-17 β -propionyloxy-5 β -androstan (XIX) wurden in 250 ml Cyclohexan suspendiert und 18 Std. unter Rühren und Rückfluss gekocht. Das abgekühlte Reaktionsgemisch filtrierte man anschliessend durch Celit, wusch den Filterrückstand mit 100 ml Cyclohexan, schüttelte die vereinigten Filtrate nacheinander mit je 50 ml einer 10-proz. Kaliumjodid- und einer 5-proz. Natriumthiosulfat-Lösung und anschliessend dreimal mit je 50 ml Wasser aus und dampfte die mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknete Lösung im Vakuum ein. Das so erhaltene Produkt (1,10 g) wurde im Hochvakuum von flüchtigen Anteilen (Umsetzungsprodukte des Lösungsmittels wie z. B. Dicyclohexyl und Acetoxycyclohexan) befreit, wobei 980 mg des rohen amorphen Äthers XXI anfielen, der bis auf kleine Verunreinigungen mit dem aus der 4 β -Hydroxyverbindung XVII gewonnenen Präparat dünn-schichtchromatographisch identisch war und das gleiche, für XXIa sehr charakteristische IR.-Spektrum aufwies.

4 α , 9 α -Oxido-17 β -hydroxy-5 β -androstan (XXIb): 976 mg des aus XIX gewonnenen amorphen Propionats XXIa wurden in 60 ml Methanol gelöst und nach Zugabe einer Lösung von 1,20 g Kaliumhydroxid in 12 ml Wasser, 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch verdünnte man mit 100 ml Wasser, dampfte anschliessend im Wasserstrahlvakuum den Methylalkohol ab und extrahierte die wässrige Suspension mit Äther. Die mit Wasser neutralgewaschene

und getrocknete ätherische Lösung lieferte nach Eindampfen im Wasserstrahl-Vakuum 870 mg eines kristallinen Rohproduktes, aus dem durch zweimaliges Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 399 mg reines 4 α ,9 α -Oxido-17 β -hydroxy-5 β -androstan (XXIb) vom Smp. 163–165° gewonnen wurden. Im IR.-Spektrum der Verbindung treten u. a. Banden bei 2,73, 9,00, 9,40, 10,55 und 10,65 μ auf. $[\alpha]_D^{25} = +44^\circ$ ($c = 0,969$). Zur Analyse gelangte ein zusätzlich zweimal aus Aceton-Hexan umkristallisiertes Präparat vom Smp. 165–166°.

C₁₉H₃₀O₂ (290,43) Ber. C 78,57 H 10,41% Gef. C 78,39 H 10,37%

4 α ,9 α -Oxido-17-oxo-5 β -androstan (XXIc): 362 mg des Hydroxyäthers XXb wurden in 8 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 0,5 ml einer 8N Chrom(VI)-oxid-Lösung in Schwefelsäure 45 Min. bei 0° gerührt. Das Reaktionsgemisch goss man auf ca. 100 ml Eis-Wasser und extrahierte es mit Äther. Die ätherische Schicht wurde mit Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und erneut mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Man erhielt 356 mg eines Rohproduktes, aus dem durch Umkristallisieren aus Äther-Petroläther das bei 125–127° schmelzende Keton XXIc (296 mg) gewonnen werden konnte. Die Verbindung weist im IR.-Spektrum u. a. Absorptionsbanden bei ca. 5,77, 9,60, 9,72, 10,55 und 10,66 μ auf. Im Kernresonanzspektrum treten u. a. die folgenden Signale auf: Unscharfes Dublett bei 249,0 und 244,9 Hz (4 β -H), Singlette bei 57,9 Hz (19-CH₃) und 49,2 Hz (18-CH₃), deren integrierte Flächen dem erwarteten Verhältnis entsprechen. Zur Analyse gelangte ein viermal aus Äther-Petroläther umkristallisiertes Präparat vom Smp. 128–129°.

C₁₉H₂₈O₂ (288,41) Ber. C 79,12 H 9,79% Gef. C 79,31 H 9,74%

Die Elementaranalysen, Spektralaufnahmen, Drehungen und Dünnschichtchromatogramme wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Dres. W. PADOWETZ, H. HÜRZELER, R. F. ZÜRCHER und R. NEHER ausgeführt.

SUMMARY

The lead ester formed from steroidal alcohols with lead tetraacetate are thermally decomposed to oxy radicals which can either form tetrahydrofurane derivatives by direct attack on a hydrogen atom at a δ -carbon atom or, by cleavage of the α , β -carbon bond, give rise to a carbonyl group and a carbon radical. The latter reaction is shown to be *reversible* in certain cases and the recyclisation can yield oxy radicals epimeric at one or both of the α and β carbon atoms.

These reactions are illustrated using an 11 β - and a 4 β -hydroxy 5 α -H-steroid as starting material. In each case the primary oxy radicals as well as their epimers (formed by fragmentation and recyclisation), namely the 11 α -oxy-(5 α -H)- and 4 α -oxy-(5 β -H)- radicals are capable of forming fivemembered intramolecular ether rings.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung