

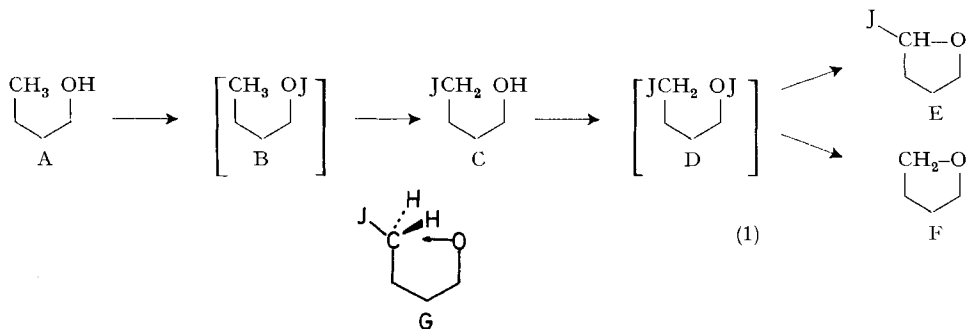
65. Reaktionen von Steroid-Hypoioditen V¹⁾ Einwirkung von Blei(IV)-acetat-Jod auf 11 β -Hydroxysteroide

Über Steroide, 195. Mitt.²⁾

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

(18. I. 63)

In den vorangehenden Mitteilungen dieser Reihe haben wir das Verhalten von Steroid-Hypoioditen beschrieben, die durch Einwirkung von Jod in Gegenwart oxydierend wirkender Schwermetallacylate, wie Silber-, Quecksilber- und Blei(IV)-acetat, oder von N-Jod-succinimid auf 20-Hydroxy-³⁾, 6 β -Hydroxy-⁴⁾, 4 β - und 2 β -Hydroxysteroiden¹⁾ entstehen. Als Endprodukt der genannten Reaktionen erhielten wir, gemäss der allgemeinen Gleichung (1), Verbindungen vom Typus E oder F. Es konnte gezeigt werden, dass der Reaktionsablauf im wesentlichen von der räumlichen Anordnung der CH₂J-Gruppe in bezug auf das Sauerstoffatom im Jodhydrin C bzw. im Zwischenprodukt D abhängt. Wenn die Reaktionszentren zueinander eine Lage einnehmen, wie sie durch die Raumformel G zum Ausdruck kommt, wird in einer Substitutionsreaktion vom Typus S₂⁵⁾ unter Ausstossung des Jodatoms der cyclische Äther F gebildet. Diese Bedingung wird von den Zwischenprodukten der Reaktion von 6 β -Hydroxysteroiden mit den obengenannten Reagentien erfüllt, wobei in hoher Ausbeute 6 β , 19-Oxidosteroiden entstehen⁴⁾. Ist aber die Einstellung der Konstellation



G, insbesondere aus sterischen Gründen, erschwert oder unmöglich, so bilden sich ausnahmslos Verbindungen vom Typus des Jodäthers E, die durch anschliessende milde Oxydation Fünfring-Lactone liefern.

Im folgenden berichten wir über unsere im Zusammenhang mit Versuchen zur Substitution der angulären Methylgruppen durchgeführten Reaktionen an 11 β -

¹⁾ Mitt. IV: K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **45**, 2575 (1962).

²⁾ 194. Mitt.: K. HEUSLER, J. KALVODA, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **46**, 352 (1963).

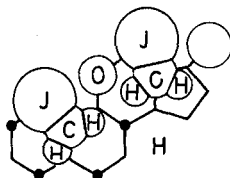
³⁾ CH. MEYSTRE, K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **45**, 1317 (1962).

⁴⁾ K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **45**, 2161 (1962).

⁵⁾ Vgl. dazu die Diskussion in ⁴⁾.

Hydroxysteroiden⁶⁾. Bisher hatten wir ausschliesslich Steroide mit axialer β -ständiger Hydroxylgruppe untersucht, bei denen der Angriff nur an *einer* Stelle der Molekel stattfinden konnte. Die 11β -Hydroxygruppe weist hingegen eine für die «Hypo-jodit-Reaktion» günstige 1,3-diaxiale Lage zu den *beiden* angulären Methylgruppen auf⁷⁾. Aus diesem Grunde musste mit einer Substitution an C-18 und C-19 gerechnet werden.

Da die 11β -Hydroxygruppe bekanntlich sterisch stark gehindert ist, waren im Vergleich zu den früher durchgeführten Umsetzungen zusätzliche Schwierigkeiten zu erwarten. Dies zeigte sich z. B. schon bei der Einwirkung von Blei(IV)-acetat (ohne Jod!) auf 11β -Hydroxysteroide. Während bei 6β -Hydroxyverbindungen sowohl Blei(IV)-acetat⁸⁾ als auch die «Hypo-jodit-Reaktion»⁴⁾⁶⁾ in hoher Ausbeute 6β , 19-Äther liefern, konnten mit Blei(IV)-acetat aus 11β -Hydroxysteroiden die entsprechenden 11β , 18- und 11β , 19-Oxide neben dem 11-Keton⁹⁾ nur in minimalen Ausbeuten isoliert werden²⁾.



In den aus *11 β -Hydroxy-5 α -steroiden* zu erwartenden 19-Jodhydrinen (Zwischenprodukte vom Typus C) nimmt die 19-CH₂J-Gruppe, wie in allen 5 α -Steroiden¹⁾⁴⁾, die in Formel H angegebene Lage ein. Die gegenseitige Anordnung von Sauerstoff und CH₂J entspricht somit weitgehend derjenigen bei 2β -Hydroxy-19-jod-Verbindungen¹⁾. Auf Grund dieser Analogie würde man die ausschliessliche Bildung von in Stellung 19 zusätzlich substituierten 11β , 19-Äthern (Typ E) erwarten.

Falls die Substitution am C-18 stattfindet, führt die Reaktion zu einem Jodhydrin (Typ C), in dem die CH₂J-Gruppe die ebenfalls in Formel H angegebene Konstellation aufweisen dürfte. Auch hier würde man somit hauptsächlich «doppelt» substituierte Produkte (Typ E) erwarten.

Die nachfolgend beschriebene, komplex verlaufende Umsetzung einer 11β -Hydroxy-5 α -pregnan-Verbindung gestattete leider keine *quantitative* Aussage über die Produkzenzusammensetzung. Die Reaktion des Hydroxyketals I (Formelschema 1) mit Blei(IV)-acetat und Jod lieferte ein amorphes Gemisch, das durch Chromatographie an Silicagel und Aluminiumoxid aufgetrennt werden konnte. Man erhielt auf diese Weise neben grösseren Mengen amorpher, teilweise jodhaltiger Produkte drei kristalline Verbindungen in Ausbeuten von je 5–10% und eine relativ einheitliche amorphe Fraktion.

⁶⁾ Vgl. auch CH. MEYSTRE, K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Experientia* 17, 475 (1961).

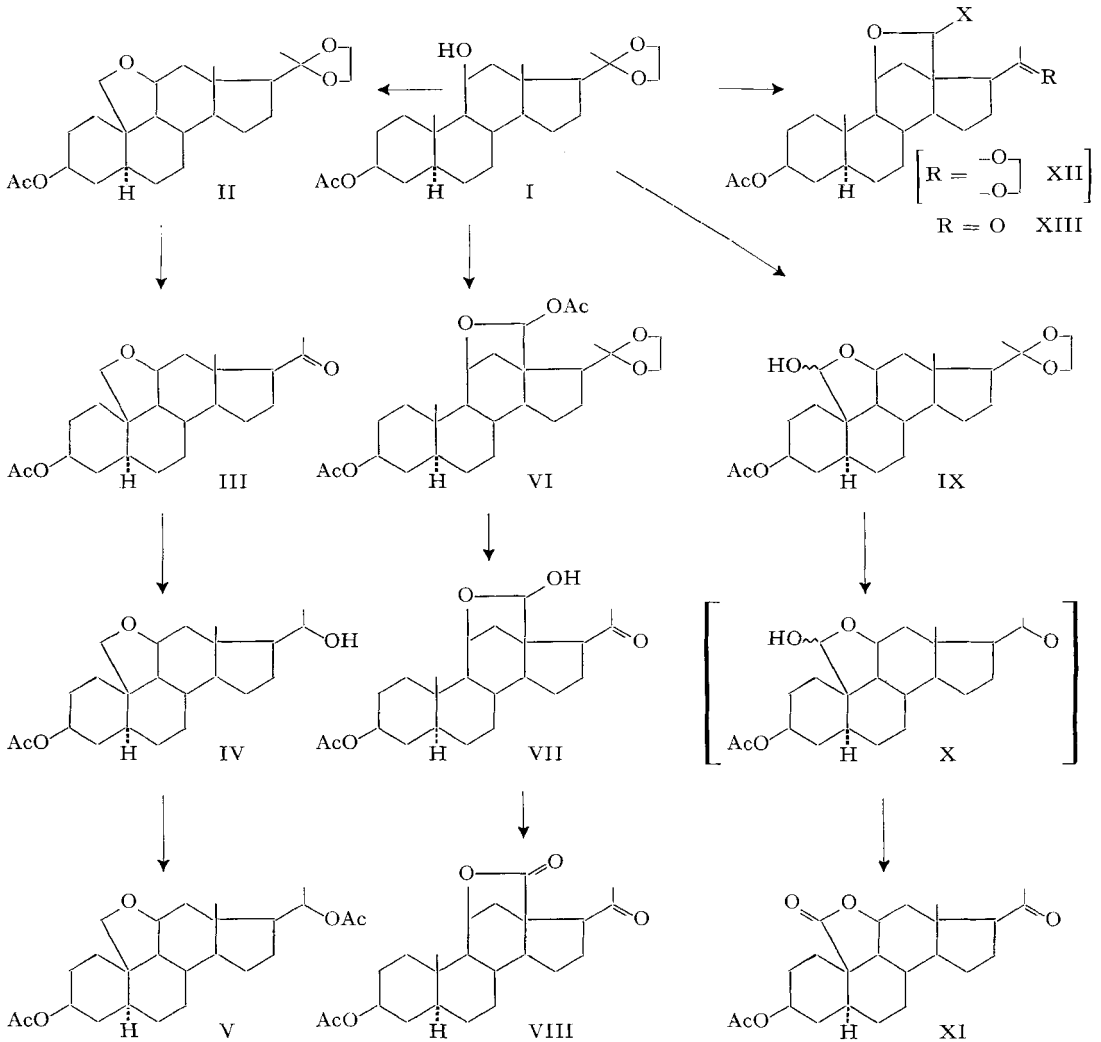
⁷⁾ D. H. R. BARTON & J. M. BEATON (*J. Amer. chem. Soc.* 83, 750, 4083 (1961)) gelang ausgehend von 11-Hydroxysteroiden mit Hilfe der Nitrit-Reaktion die Substitution an C-18 und C-19.

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

⁹⁾ A. BOWERS & E. DENOT (*J. Amer. chem. Soc.* 82, 4956 (1960)) konnten unter den von ihnen angewandten Reaktionsbedingungen nur das 11-Keton fassen, das wohl durch Heterolyse des primär gebildeten Bleialkohols entsteht²⁾.

Die erste isolierte Verbindung stellte einen Äther der Bruttoformel $C_{25}H_{38}O_5$ dar, dem auf Grund des IR.- und Kernresonanz-Spektrums die Struktur II zugeschrieben wurde. Diese Zuordnung konnten wir durch die nachfolgenden Umsetzungen bestätigen: Unter dem Einfluss verdünnter Essigsäure wurde II in das Oxidoketon III übergeführt, das bei der katalytischen Hydrierung mit Platin in Eisessig die entsprechende

Formelschema 1



20 β -Hydroxyverbindung IV lieferte. Die anschliessende Acetylierung führte zur Oxido-diacetylverbindung V²⁾, welche durch Vergleich mit einem authentischen, aus einer 19-Hydroxyverbindung hergestellten Präparat¹⁰⁾ identifiziert wurde.

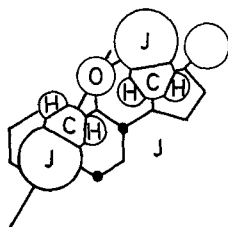
Als zweites kristallines Produkt isolierten wir die 18 \rightarrow 11 β -Hemiacetal-acetylverbindung VI. Diese lieferte nach saurer Hydrolyse mit verdünnter Essigsäure das freie

Hemiacetal VII, das seinerseits durch Dehydrierung mittels Chrom(VI)-oxid in Aceton-Schwefelsäure ins 18 \rightarrow 11 β -Lacton VIII übergeführt werden konnte.

Die dritte isolierte Verbindung stellt ein Hemiacetal dar, dem die Struktur IX zukommt. Es wurde durch Entketalisierung und anschliessende Dehydrierung in das mit VIII isomere 19 \rightarrow 11 β -Lacton XI übergeführt. Die Zuordnung der Konstitution an die beiden Lactone, wie auch an die entsprechenden Vorstufen, erfolgte auf Grund einer sorgfältigen Analyse ihrer Kernresonanzspektren¹¹⁾, die einen eindeutigen Entscheid ermöglichte.

Die bei der Chromatographie gewonnene amorphe Fraktion muss mindestens z. T. den 11 β , 18-Äther XII (X = H) bzw. den entsprechenden Jodäther XII (X = J) enthalten, da sie nach Erwärmen mit Zink in verdünnter Essigsäure und nach anschliessender Chromatographie an Silicagel in kleiner Ausbeute einen mit III isomeren Ketoäther¹²⁾ lieferte, dem man *per exclusionem* die Formel XIII (X = H) zuteilen kann. Das Kernresonanzspektrum der Verbindung steht mit der postulierten Struktur im Einklang.

Die auf Grund der eingangs angestellten Überlegungen nicht erwartete Bildung des «unsubstituierten» 11 β , 19-Äthers II kann aus sterischen Gründen *nicht* auf eine der Formel G entsprechende relative räumliche Anordnung des Sauerstoffatoms und der 19-CH₂J-Gruppe im Zwischenprodukt zurückgeführt werden. Eine plausible Erklärung würde hingegen durch die Annahme geliefert, dass in der 11 β -Hydroxy-19-jod-Verbindung eine nochmalige Ausbildung eines Hypojodits in Stellung 11 (Typ D)



¹⁰⁾ Über diese Reaktion werden wir in einer nächsten Mitteilung in anderem Zusammenhang berichten (J. KALVODA, K. HEUSLER, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* 46 (1963), in Vorbereitung).

¹¹⁾ Die Kernresonanzspektren erlaubten in den meisten hier beschriebenen Fällen eine eindeutige Konstitutionszuordnung an die erhaltenen Produkte. Besonders geeignet erwies sich in dieser Hinsicht das von Herrn Dr. R. F. ZÜRCHER in unseren Laboratorien verwendete Verfahren zur Berechnung der wahrscheinlichen Lage von Signalen der C-18- und C-19-Methylgruppe in unbekanntem Steroiden, das auf der Additivität der Beiträge einzelner Substituenten beruht (vgl. R. F. ZÜRCHER, *Helv.* 44, 1380 (1961)). Eine Zusammenfassung der gemessenen und berechneten chemischen Verschiebungen, die das Gebiet der von uns in letzter Zeit untersuchten Oxidosteroide, Steroidlactone und Steroidhemiacetale umfassen, folgt in einer späteren Mitteilung (R. F. ZÜRCHER, J. KALVODA & K. HEUSLER, *Helv.* 46 (1963), in Vorbereitung).

¹²⁾ In kleinen Mengen wurde auch eine amorphe Verbindung erhalten, der nach typischen Banden im IR.-Spektrum eine dem weiter unten beschriebenen Glykoläther XX analoge Struktur XII (X = -O-CH₂-CH₂OH) zugeschrieben werden könnte. Die Bildung des Äthers XIII kann z. T. auch auf die Reduktion des Jodäthers XII (X = J) unter dem Einfluss von Zink und Eisessig zurückgeführt werden.

aus sterischen Gründen erschwert ist. In diesem Falle könnte das primär gebildete Jodhydrin, bevor es weiterreagiert, mindestens teilweise in einer ionischen Reaktion in eine 11 β ,19-Oxidoverbindung vom Typus F übergehen.

Anders als bei dem oben beschriebenen 11 β -Hydroxy-5 α -steroid liegen die Verhältnisse bei entsprechenden 5 β -Pregnan-Verbindungen. In dem durch Angriff an C-19 gebildeten Jodhydrin (Typ C) ist die CH₂J-Gruppe nicht mehr konstellativ fixiert, da die in Formel H angegebene Hinderung durch die axialen Wasserstoffatome in 2- und 4-Stellung fehlt. Der anguläre Substituent kann somit auch die in Formel J angegebene räumliche Lage einnehmen. Diese deckt sich mit derjenigen der entsprechenden Reaktionszentren in der allgemeinen Formel G und müsste in einer Substitutionsreaktion vom Typus S2 zu einem cyclischen Äther (Typ F) führen. Auf Grund dieser Überlegungen würde man sowohl «einfache» (Typ F), als auch «doppelte» Substitution (Typ E) erwarten. Für den Angriff am C-18 gelten die gleichen Voraussetzungen wie bei den 5 α H-Verbindungen.

Als wir nun die 11 β -Hydroxyverbindung XIV (Formelschema 2) mit Jod und Blei(IV)-acetat in Cyclohexan umsetzten, das Reaktionsprodukt mit Silberchromat bzw. Silberacetat in Pyridin nachbehandelten und das anfallende rohe Gemisch durch Chromatographie an Silicagel auftrennten, erhielten wir neben amorphen Fraktionen drei einheitliche Verbindungen. Als erste wurde in kleiner Ausbeute das 18 \rightarrow 11 β -Lacton XV eluiert, dessen Konstitution durch direkten Vergleich mit einem authentischen Präparat¹³⁾ gesichert werden konnte. Dann folgte als Hauptprodukt, in einer Ausbeute¹⁴⁾ von ca. 20%, ein cyclischer Äther C₂₃H₃₄O₄. Diesem kommt die Konstitution XVII einer 11,19-Oxidoverbindung zu, da diese Substanz durch alkalische Hydrolyse und anschliessende Oxydation in den Diketoäther XVIIIb übergeführt werden konnte, dessen Struktur durch eine weiter unten beschriebene Verknüpfung gesichert ist. Das erwähnte Hydrolyseprodukt muss entsprechend als XVIIIa formuliert werden.

Aus den polareren Chromatogrammfraktionen wurde schliesslich eine hydroxylhaltige Verbindung C₂₅H₃₈O₆ (ca. 13%) gewonnen. Die für sie auf Grund der Kernresonanzspektrums¹¹⁾ abgeleitete Struktur XX konnte wie folgt bewiesen werden: Durch Hydrolyse mit verdünnter Essigsäure liess sich XX in ein Hemiacetal der Struktur XXI überführen, das seinerseits bei milder Dehydrierung mit Chrom(VI)-oxid in Aceton-Schwefelsäure das bekannte Lacton XV¹³⁾ lieferte.

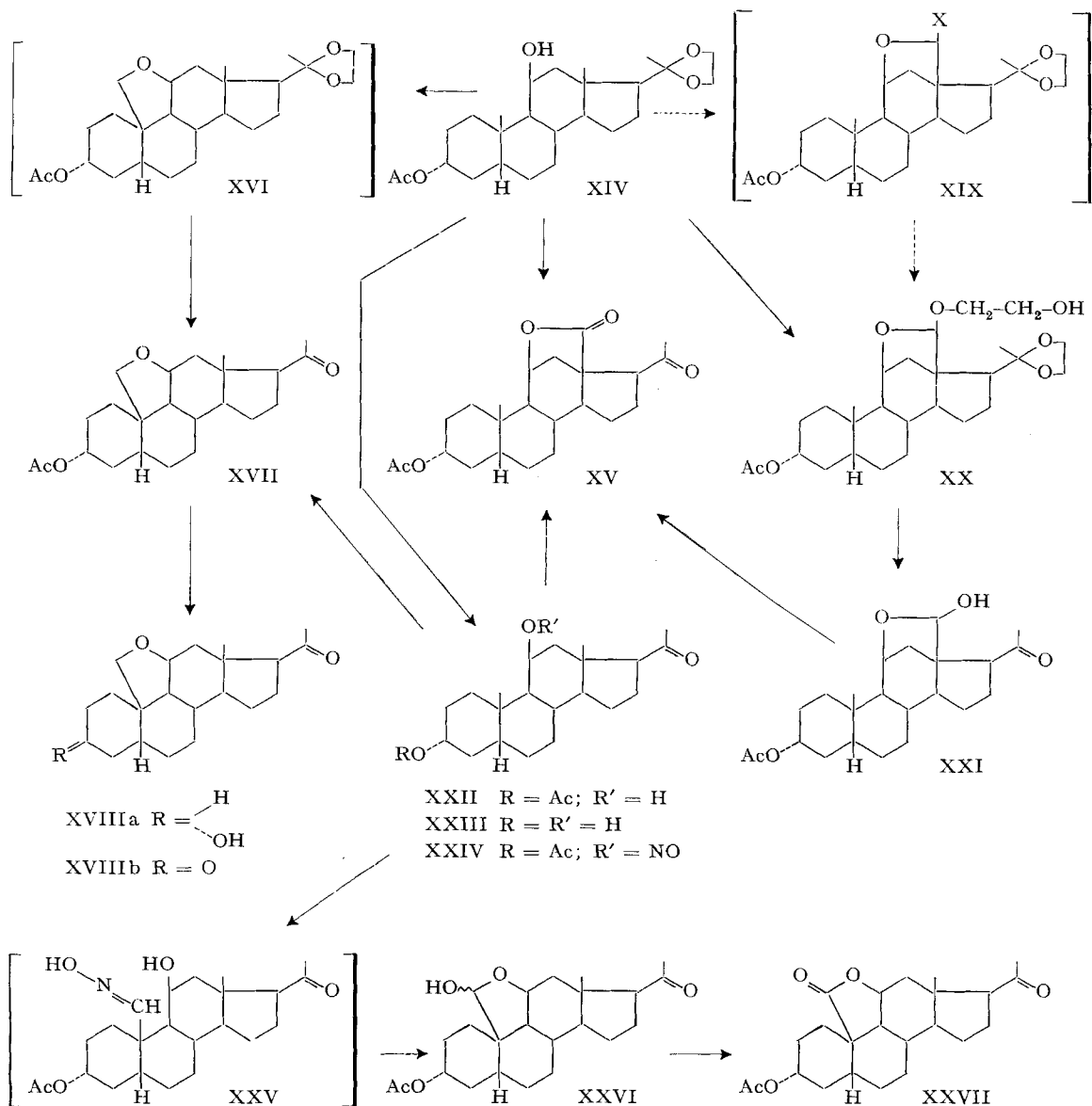
Zum Vergleich mit den oben beschriebenen Reaktionen wurde auch das durch saure Hydrolyse aus XIV oder durch Acetylierung von XXIII zugängliche Hydroxyketon XXII¹⁵⁾ mit Blei(IV)-acetat und Jod in Cyclohexan umgesetzt und das erhaltene Rohprodukt mit Chrom(VI)-oxid-Pyridin-Komplex nachoxydiert. Durch an-

¹³⁾ P. WIELAND, K. HEUSLER & A. WETTSTEIN, *Helv.* 44, 2121 (1961).

¹⁴⁾ Die hier und im weiteren angegebenen Ausbeuten stellen Werte dar, die durch Schätzung unter Berücksichtigung von IR.-Spektren und Dünnschichtchromatogrammen der Rohfraktionen ermittelt wurden. Die Ausbeuten an analytisch reinen Produkten liegen in allen Fällen beträchtlich tiefer, da die Abtrennung der amorphen Begleitstoffe bzw. der Nebenprodukte sehr verlustreich ist.

¹⁵⁾ E. P. OLIVETO, T. CLAYTON & E. B. HERSHBERG, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 486 (1953); J. VON EUW, A. LARDON & T. REICHSTEIN, *Helv.* 27, 821 (1944).

Formelschema 2



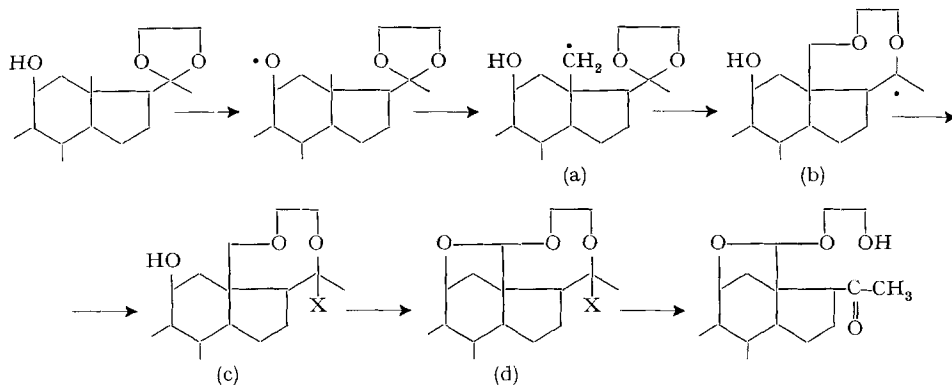
schliessende Chromatographie an Silicagel konnte dabei in ca. 10% Ausbeute das Lacton XV und der Äther XVII¹⁶⁾ (ca. 20%) isoliert werden.

Das Keton XX muss durch Wanderung des Glykolrestes von C-20 nach C-18 entstanden sein. Diese könnte, ebenso wie die Entketalisierung des als Vorläufer von

¹⁶⁾ Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass in den amorphen Anteilen der Chromatogramme oder in den nicht kristallisierenden Mutterlaugen mindestens kleine Mengen des mit XVII isomeren 11 β ,18-Äthers vorhanden sind.

XVII anzunehmenden Ketals XVI, bei der Chromatographie eines Zwischenproduktes vom Typ XIX ($X = J, OH$ oder OAc) an Silicagel stattfinden¹⁷). Bei der Bildung der Verbindung XX könnte es sich aber auch um eine intramolekulare Radikalreaktion im Sinne des Partialformelschemas 3 handeln¹⁸).

Formelschema 3



Eine Alternative bildet die Oxydation des C-Radikals in (a) zu einem Carbonium-Ion, das dann über ein dem Radikal (b) entsprechendes Kation die Verbindung (c) liefern würde. Der Übergang (c)→(d) stellt eine in Gegenwart von Blei(IV)-acetat und Jod zu erwartende Reaktion dar¹⁹).

Schwieriger lässt sich das Auftreten des Lactons XV deuten, da es auch dann erhalten wurde, wenn bei der Nachbehandlung des Reaktionsproduktes Silberchromat durch Silberacetat ersetzt wurde. Es muss sich demnach um eine direkte Oxydation unter dem Einfluss von Blei(IV)-acetat und Jod handeln²⁰).

Diese Ergebnisse zeigen, dass bei der «Hypoiodit-Reaktion» mit 11 β -Hydroxy-5 β -steroiden der Angriff am C-19 ausschliesslich zu 11 β , 19-Äthern (Typ F) führt. Jedenfalls konnte das mit Hilfe der «BARTON-Reaktion»²¹) aus XXII über XXIV, XXV und XXVI vergleichsweise hergestellte Lacton XXVII²²) aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert werden. Da die Ätherbildung im vorliegenden Falle nicht wie bei den 5 α H-Verbindungen auf eine sterische Hinderung der Hypoioditbildung zurückgeführt

¹⁷) Eine analoge, unter Entketalisierung in 20-Stellung verlaufende Verätherung wurde in unseren Laboratorien auch in einem anderen Zusammenhang beobachtet (J. SCHMIDLIN & A. WETTSTEIN, *Helv.* 46 (1963), in Vorbereitung).

¹⁸) Zur Wanderung benachbarter Gruppen vgl. auch die 20 → 18-Verschiebung eines Nitrilrestes in 6).

¹⁹) Vgl. dazu die von P. F. BEAL & J. E. PIKE (*Chemistry & Ind.* 1960, 1505) beschriebene Reaktion eines 11 β -Hydroxy-18, 20-oxido-steroids mit Blei(IV)-acetat.

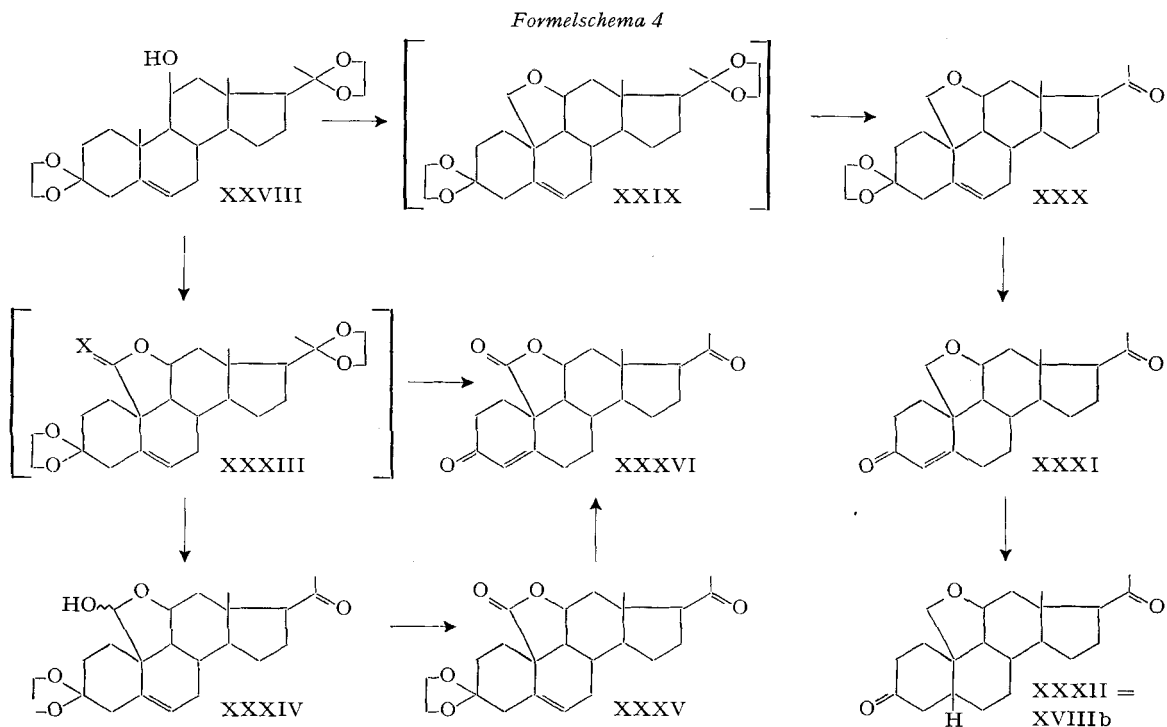
²⁰) Das Auftreten eines in Stellung 18 durch zwei Jodatome substituierten Zwischenproduktes, das in der Folge das Lacton XV liefern könnte, erscheint aus sterischen Gründen wenig wahrscheinlich. In diesem Zusammenhang ist es von Interesse, dass auch bei der Behandlung von 6 β -Hydroxysteroiden mit Blei(IV)-acetat und Jod⁴) gelegentlich in Spuren 19 → 6 β -Lactone nachgewiesen wurden.

²¹) A. L. NUSSBAUM & C. H. ROBINSON, *Tetrahedron* 17, 35 (1962).

²²) Da die beobachtete Lage des Kernresonanzsignals der C-18-Methylgruppe mit der berechneten¹¹) nicht ganz übereinstimmt, kann nicht ganz ausgeschlossen werden, dass die Verbindung in Stellung 17 die unnatürliche 17 β H-Konfiguration aufweist.

werden kann, nehmen wir an, dass die in Formel J angegebene Konstellation der 19-CH₂-Gruppe gegenüber einer solchen bevorzugt ist²³), die zu einer zweiten Wasserstoffabstraktion führen würde¹).

Für Umsetzungen vom besprochenen Typus stellen ungesättigte Verbindungen, wie 11 β -Hydroxyprogesteron, bzw. sein 3,20-Diketal, besonders interessante Ausgangsstoffe dar, da die Hypojodit-Reaktion in Analogie zur «BARTON-Reaktion» zu Deriva-



ten des 21-Desoxyaldosterons²⁴) führen könnte. In Analogie zum Verhalten der 5 α -Steroide sollte man auch hier, im Hinblick auf einen Angriff am C-18 und C-19, nebeneinander «einfache» und «doppelte» Substitution, d. h. Produkte vom Typus E und F erwarten.

Bei der Einwirkung von Blei(IV)-acetat und Jod auf das Diketal XXVIII (Formelschema 4) wurde ein Rohprodukt erhalten, das durch Chromatographie an Silicagel neben grösseren Mengen amorpher Fraktionen zwei kristalline Produkte lieferte. Die erste Verbindung stellt ein Oxidoketon dar, dem die Formel XXX zukommt. Es wies nämlich im IR.-Spektrum nur die Absorptionsbande eines gesättigten Ketons und im Kernresonanzspektrum die für diese Struktur erwarteten Signale auf und ging durch Entketalisierung in ein Oxido-diketon über, das sich mit einem authentischen Prä-

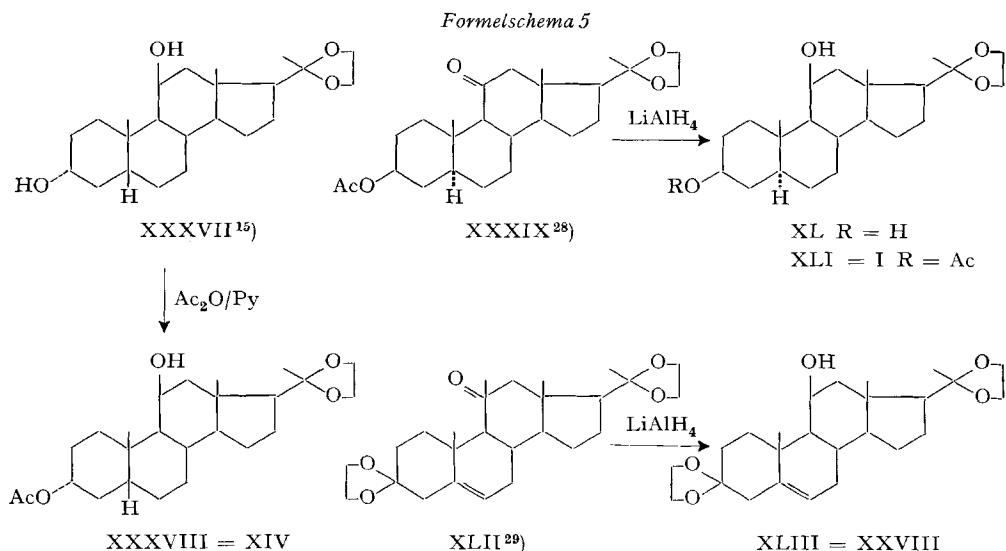
²³) Diese Konstellation wird wohl auch aus elektrostatischen und sterischen Gründen die stabilste sein.

²⁴) J. SCHMIDLIN & A. WETTSTEIN, *Helv. 45*, 331 (1962); K. HEUSLER & A. WETTSTEIN, *Helv. 45*, 347 (1962).

parat von $11\beta, 19$ -Oxidoprogesteron XXXI²⁵⁾ als identisch erwies. Es konnte durch katalytische Hydrierung mit dem entsprechenden gesättigten Oxido-diketon XVIIIb der 5β -Reihe verknüpft werden.

Dem zweiten isolierten kristallinen Produkt muss die Struktur eines $19 \rightarrow 11\beta$ -Hemiacetals XXXIV zukommen, da es durch milde Dehydrierung in ein Ketolacton XXXV übergeführt wurde, das wiederum, allerdings in sehr schlechter Ausbeute²⁶⁾, durch Behandlung mit verdünnter Säure das Diketolacton XXXVI lieferte. Die gleiche Verbindung wurde auch direkt aus dem Rohprodukt XXXIII ($X = J, OH$ oder OAc) der Umsetzung von XXVIII mit Blei(IV)-acetat und Jod durch nachfolgende Oxydation, Entketalisierung und Chromatographie neben dem Oxido-diketon XXXI erhalten. Die Konstitution des Lactons wird durch sein IR-, UV- und Kernresonanz-Spektrum gestützt. Mit den zwei anderen möglichen isomeren Lactonen, nämlich dem $18 \rightarrow 11$ -Lacton der $3,20$ -Dioxo- 11β -hydroxy- Δ^4 -pregnen- und Δ^4 - 17β H-pregnen- 18 -säure²⁴⁾ erwies es sich als *nicht* identisch.

Trotzdem nicht auszuschliessen ist, dass die amorphen Mutterlaugen von XXXVI Spuren des isomeren $18 \rightarrow 11\beta$ -Lactons enthalten, kann angenommen werden, dass der Angriff im Falle eines 5-ungesättigten Steroids²⁷⁾ bevorzugt an der C-19-Methylgruppe erfolgt. Diese Selektivität könnte dadurch erklärt werden, dass in diesen Verbindungen, wie DREIDING-Modelle zeigen, das 11β -Sauerstoffatom sich näher am C-19 als am C-18 befindet.



²⁵⁾ Vgl. dazu J. KALVODA, K. HEUSLER, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* 46 (1963), im Druck.

²⁶⁾ Die Doppelbindung scheint auch nach der Entketalisierung in der 5,6-Stellung stabiler als in der 4,5-Stellung zu sein.

²⁷⁾ Vorversuche in der Δ^4 -3-Oxo-Reihe sprechen ebenfalls für eine bevorzugte Ausbildung der $11\beta, 19$ -Oxidobrücke. Dies gilt auch von der «BARTON-Reaktion», in der bekanntlich 19-substituierte Produkte überwiegen⁷⁾²¹⁾.

²⁸⁾ C. DJERASSI, E. BATRES, J. ROMO & G. ROSENKRANZ, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 3634 (1952); G. STORK, J. ROMO, G. ROSENKRANZ & C. DJERASSI, *ibid.* 73, 3546 (1951).

²⁹⁾ J. M. CONSTANTIN, A. C. HAVEN JR. & L. H. SARETT, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 1716 (1953).

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen I, XIV und XXVIII wurden wie im Schema 5 angegeben aus bekannten Produkten hergestellt.

Die obigen Versuche zeigen, dass die «Hypoiodit-Reaktion» mit 11 β -Hydroxysteroiden im Gegensatz zur Einwirkung von Blei(IV)-acetat nicht zu 11-Ketonen führt⁹⁾, sondern dass durch Homolyse des 11 β -Hypoiodits relativ leicht 11 β -Oxyradikale gebildet werden. Die weiteren Umwandlungen dieser Radikale verlaufen aber, im Gegensatz zu den Umwandlungen der 2 β -, 4 β -, 6 β - und 20-Oxyradikale, uneinheitlich. Nicht nur werden erwartungsgemäss die Methylgruppen C-18 und C-19 angegriffen, sondern die Reaktion führt in den meisten Fällen auch zu Gemischen «einfach» und «doppelt» substituierter Produkte (Typ E und F). Die Resultate der Versuche mit 11 β -Hydroxy-5 β -steroiden deuten darauf hin, dass dann, wenn die «lineare» Anordnung (G) der Atome O–C–J im Zwischenprodukt möglich ist, diese gegenüber anderen Anordnungen bevorzugt wird. Sie führt zur Bildung von Äthern vom Typ F.

Experimenteller Teil³⁰⁾

Oxydation von 3 β -Acetoxy-11 β -hydroxy-20,20-äthylendioxy-5 α -pregnan (I) mit Blei(IV)-acetat und Jod: Eine kurz auf 80° erwärmte Suspension von 48,0 g vorgetrocknetem Blei(IV)-acetat und 16,0 g Calciumcarbonat in 1,6 l Cyclohexan wurde mit 12,8 g Jod und 8,0 g Hydroxyketal I versetzt und unter Rühren und Belichten mittels einer 500-Watt-Lampe bis zur Entfärbung unter Rückfluss gekocht (ca. 1 Std.). Das abgekühlte, leicht rosarot gefärbte Reaktionsgemisch filtrierte man über Celit, wusch mit ca. 1 l Äther nach, schüttelte das Filtrat mit 200 ml einer 25-proz. Natriumthiosulfat-Lösung und dreimal mit je 200 ml Wasser aus, trocknete und dampfte es im Wasserstrahlvakuum bei 35–40° ein. Das erhaltene ölige Rohprodukt (13,7 g) wurde darauf in 80 ml Pyridin gelöst, mit 8,0 g Silberacetat versetzt und 16 Std. bei 40° gerührt. Dann verdünnte man die Lösung mit Wasser und Äther, nutschte von anorganischen Anteilen ab, extrahierte die abgetrennte wässrige Phase mit Chloroform nach, wusch die organischen Schichten erschöpfend mit Wasser, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum und anschliessend im Hochvakuum bei 30–40° ein. Der Rückstand – 9,2 g eines leicht gelb gefärbten Öls – wurde zwecks Auftrennung in Benzol gelöst und an 500 g Silicagel (+ 15% Wasser) chromatographiert. Die erste, mit Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch eluierte, jodhaltige Fraktion (930 mg Öl) wurde verworfen. Die folgenden Fraktionen, die nach Dünnschicht-Chromatogramm (System: Benzol-Essigester-(8:2)- oder -(1:1)-Gemisch) 3–4 Substanzen enthielten, wurden in vier Gruppen zusammengefasst, die getrennt weiter gereinigt wurden. Die ersten gelblich gefärbten amorphen Fraktionen (1,9 g), die eine relativ einheitliche Zusammensetzung aufwiesen [sie enthielten, wie sich später zeigte, wahrscheinlich das in reiner Form nicht isolierte 3 β -Acetoxy-11 β ,18-oxido-20,20-äthylendioxy-5 α -pregnan (XII)], wurden in 20 ml Eisessig und 1 ml Wasser gelöst und nach Zugabe von 6,0 g Zinkpulver 1/2 Std. bei 35–40° gerührt. Das Reaktionsgemisch verdünnte man nachfolgend mit Methylenchlorid, filtrierte von anorganischen Anteilen ab, engte das Filtrat im Wasserstrahlvakuum weitgehend ein, versetzte das Konzentrat mit Äther-Methylenchlorid-(5:1)-Gemisch, wusch die Lösung mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser neutral, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Der Rückstand (1,65 g) wurde in 20 ml Benzol gelöst und an

³⁰⁾ Die Smp. wurden in einem offenen Smp.-Röhrchen im Flüssigkeitsbad bestimmt und sind korrigiert. Die mit * bezeichneten IR.-Spektren wurden mit einem INFRACORD-, alle anderen mit einem PERKIN-ELMER-double-beam-Instrument, Mod. 221, in Methylenchlorid aufgenommen. Die Drehungen wurden in einem 1-dm-Rohr in Chloroform bei den Hg-Linien bestimmt und der $[\alpha]$ -Wert durch Interpolation ermittelt. Die Kernresonanzspektren wurden mit einem modifizierten VARIAN-Spektrographen V-4302 bei 60 Megahertz aufgenommen. Die Frequenzen wurden nach der Seitenbandmethode gemessen und durch lineare Interpolation bestimmt. Alle Spektren wurden an 0,1M Lösungen in deuteriertem Chloroform aufgenommen. Als Nullpunkt der Hz-Skala diente das Signal des internen Tetramethylsilans. Die Buchstaben s, d, q und m stehen für Singlett, Dublett, Quartett und Multiplett; in Klammern ist die wahrscheinlichste Zuordnung angegeben.

Silicagel (+ 15% Wasser) chromatographiert. Mit Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch eluierte man neben amorphen Fraktionen, die nach Dünnschichtchromatogramm ein Gemisch mehrerer Verbindungen darstellen, 207 mg des rohen kristallinen *Äthers XIII*, der nach viermaligem Umlösen aus Äther konstant bei 146–147° schmolz. IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 5,79, 5,88, 8,08, 9,68, 9,83, 10,45, 11,24 und 11,38 μ . *Kernresonanzspektrum*: ca. 277 Hz/m (3α -H); 266,1 + 260,5 Hz/d (11α -H); 220,4 + 212,4 + 200,1 + 192,0 Hz/q (18 - CH_2); 128,2 Hz/s (21 - CH_3); 120,5 Hz/s ($-O-CO-CH_3$) und 54,7 Hz/s (19 - CH_3). $[\alpha]_D^{25} = +82^\circ$ ($c = 0,740$).

$C_{23}H_{34}O_4$ (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,61 H 9,01%

Die Konstitutionszuteilung beruht, abgesehen von der Analyse und vom IR.-Spektrum, auf dem Kernresonanzspektrum und insbesondere auf der charakteristischen Verschiebung des Signals der 19 - CH_3 -Gruppe¹¹).

Mit Benzol-Essigester-(4:1)- und -(1:1)-Gemisch konnten nur noch amorphe, nicht kristallisierbare Gemische eluiert werden, deren IR.-Spektra auf das Vorhandensein freier und H-gebundener Hydroxylgruppen deuteten.

Die zweite Gruppe von Fraktionen des ursprünglichen Chromatogrammes (1,4 g) stellte ein komplexes Gemisch dar, das nicht näher untersucht wurde.

Die dritte Gruppe (2,9 g) hingegen wurde in 20 ml Petroläther-Benzol-(9:1)-Gemisch gelöst und an 150 g neutralem Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert.

Mit Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch eluierte man 450 mg eines Rohkristallisates, 809 mg einer Mischfraktion und 474 mg eines zweiten Rohkristallisates. Durch Rechromatographie der genannten drei Fraktionen an 75 g neutralem Aluminiumoxid und anschliessender Kristallisation der erhaltenen Rohprodukte aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther wurden folgende zwei Verbindungen in reiner Form gewonnen:

1. 375 mg β -Acetoxy-11 β ,19-oxido-20,20-äthylendioxy-5 α -pregnan (II) vom Smp. 165–167° IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 5,78; 8,12; 9,52; 9,65; 9,76; 9,90; 10,05; 10,87 und 12,30 μ . *Kernresonanzspektrum*: ca. 288 Hz/m (3α -H); ca. 258 Hz/m (11α -H); ca. 235 und 225 Hz/m ($(-O-CH_2)_3x$); 120,7 Hz/s ($-O-CO-CH_3$); 77,1 Hz/s (21 - CH_3); 55,9 Hz/s (18 - CH_3). $[\alpha]_D^{25} = +44^\circ$ ($c = 1,155$).

$C_{25}H_{38}O_5$ (418,55) Ber. C 71,74 H 9,15% Gef. C 71,84 H 9,06%

2. 115 mg β ,18-Diacetoxy-11 β ,18-oxido-20,20-äthylendioxy-5 α -pregnan (VI) vom Smp. 184,5–186°. IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 5,74; 5,76; 8,12; 9,27; 9,75; 10,10 und 11,30 μ . *Kernresonanzspektrum*: 371,0 Hz/s (18 -H); ca. 278 Hz/m (3α -H); 265,3 + 259,2 Hz/d (11α -H); 237,8 Hz/m ($-O-CH_2-CH_2-O$); 125,1 Hz/s ($-O-CO-CH_3$); 120,4 Hz/s ($-O-CO-CH_3$); 74,6 Hz/s (21 - CH_3); 53,9 Hz/s (18 - CH_3). $[\alpha]_D^{25} = +9^\circ$ ($c = 0,604$).

$C_{27}H_{40}O_7$ (476,59) Ber. C 68,04 H 8,46% Gef. C 68,30 H 8,43%

Mit Benzol-Essigester-(1:1)-Gemisch folgten schliesslich 270 mg einer kristallinen Fraktion, die nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 111 mg des bei 169–170,5° schmelzenden β -Acetoxy-11 β ,19-oxido-19-hydroxy-20,20-äthylendioxy-5 α -pregnans (IX) lieferte. IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 2,76; 5,78; 8,08; 9,31; 9,46 und 9,71 μ . $[\alpha]_D^{25} = +58^\circ$ ($c = 0,861$).

$C_{25}H_{38}O_6$ (434,55) Ber. C 69,09 H 8,81% Gef. C 69,34 H 8,68%

Die letzte Gruppe von Fraktionen (1,6 g) des ursprünglichen Chromatogrammes wurde in Benzol gelöst und ebenfalls an fünfzigfacher Gewichtsmenge neutralen Aluminiumoxids (Akt. II) chromatographiert. Mit Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch wurden 77 mg einer teilweise kristallinen Fraktion eluiert, die nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 34 mg einer kristallinen Verbindung unbekannter Konstitution lieferte, die nach weiterem Umlösen aus Methanol (8,5 mg) bei 177,5–180° schmolz und im IR.-Spektrum u. a. Absorptionsbanden bei 5,80; 8,07; 9,55; 9,67 und 9,98 μ aufwies. Nach dem Kernresonanzspektrum enthält die Verbindung die Ketalgruppe in Stellung 20 (Signale bei 238 Hz und 77,6 Hz/s (21 - CH_3)); eine Acetatgruppe (122,6 Hz/s) und die beiden angulären Methylgruppen C-19 (?) (49,8 Hz/s) und C-18 (?) (47,4 Hz/s); da sie nach IR.-Spektrum keine freie Hydroxylgruppe oder Oxogruppe aufweist, muss es sich um einen Äther handeln ($11\alpha \rightarrow 1 \dots ?$). Das beschriebene Produkt wurde nicht weiter untersucht. Aus den restlichen amorphen Fraktionen (eluiert mit Benzol-Essigester-Gemischen und mit Essigester) wurden lediglich 165 mg eines teilweise kristallinen Produktes erhalten, aus dem nach mehrmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther 24 mg unreines I gewonnen wurden.

3 β -Acetoxy-11 β ,19-oxido-20-oxo-5 α -pregnan (III): 143 mg Ketal II wurden in 2,5 ml 66-proz. Essigsäure gelöst und 15 Min. auf 90–95° erwärmt. Die abgekühlte Lösung verdünnte man mit Wasser und extrahierte sie mit Äther-Methylenchlorid-(5:1)-Gemisch, wusch die organische Phase mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser neutral, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Es wurden 126 mg eines kristallinen Rohproduktes gewonnen, das nach zweimaligem Umlösen aus Äther-Petroläther 100 mg des Ketons III vom Smp. 142,5–144° (Depression des Misch-Smp. mit XIII von ca. 15°!) lieferte. IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 5,80; 5,89; 8,08; 9,70; 9,94; 10,27; 10,77 und 12,15 μ . *Kernresonanzspektrum*: ca. 284 Hz/m (3 α -H); ca. 255 Hz/m (11 α -H); 266,8 Hz/s (19-CH₂); 126,9 Hz/s (21-CH₃); 121,1 Hz/s (-O-CO-CH₃); 46,9 Hz/s (18-CH₃). $[\alpha]_D^{25} = +115^\circ$ ($c = 0,740$).

C₂₃H₃₄O₄ (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,77 H 8,95%

3 β -Acetoxy-11 β ,19-oxido,20 β -hydroxy-5 α -pregnan (IV): 51 mg Acetoxyketon III wurden in 10 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 100 mg Platinoxid bis zur Aufnahme von 1,1 Äquivalent Wasserstoff bei 30° hydriert. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung dampfte man im Wasserstrahlvakuum zweimal mit Benzol ein, nahm den erhaltenen Rückstand in Äther-Methylenchlorid-(5:1)-Gemisch auf, filtrierte die Lösung erneut und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Das erhaltene Kristallisat (52,5 mg) vom Smp. 170–174° stellt das rohe 3 β -Acetoxy-11 β ,19-oxido-20 β -hydroxy-5 α -pregnan (IV) dar. Es wurde ohne weitere Reinigung acetyliert.

3 β ,20 β -Diacetoxy-11 β ,19-oxido-5 α -pregnan (V): 50 mg Hydroxy-acetoxy-Verbindung IV wurden in 0,3 ml Pyridin gelöst, mit 0,3 ml Acetanhydrid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Reaktionsgemisch goss man auf Eis-Wasser, rührte 30 Min., extrahierte die wässrige Suspension mit Äther, wusch die ätherische Lösung nacheinander mit 2N Schwefelsäure, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt (54 mg) lieferte nach dreimaligem Umlösen aus Methanol die bei 132–134° schmelzende Oxido-diacetylverbindung V, die nach Smp., Misch-Smp., IR.- und NMR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm mit einem authentischen Präparat¹⁰) identisch war. IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 5,77; 8,09; 9,74; 10,04; 10,63 und 10,79 μ . *Kernresonanzspektrum*: ca. 286 Hz/m (3 α -H und 20 α -H); ca. 253 Hz/m (11 α -H); 226 Hz/s (19-CH₂); 120 Hz/s (2 \times O-CO-CH₃); 48,3 Hz/s (18-CH₃). $[\alpha]_D^{25} = +42^\circ$ ($c = 0,513$).

C₂₅H₃₈O₅ (418,55) Ber. C 71,74 H 9,15% Gef. C 71,96 H 9,30%

3 β -Acetoxy-11 β ,18-oxido-18-hydroxy-20-oxo-5 α -pregnan (VII): 160 mg Ketal-diacetylverbindung VI wurden in 2,4 ml 66-proz. Essigsäure 15 Min. auf 90–95° erwärmt. Dann goss man die abgekühlte Lösung auf Eis-Wasser, extrahierte mit Äther-Methylenchlorid-(5:1)-Gemisch, wusch die organische Schicht mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser neutral, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Das Rohprodukt (130 mg) lieferte nach einmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 98 mg des Hemicetals VII vom Smp. 187–189°. Zur Analyse gelangte ein dreimal umkristallisiertes Präparat vom Smp. 189–190°. IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 5,80; 5,89; 8,08; 9,62; 10,42 und 11,20 μ . $[\alpha]_D^{25} = +68^\circ$ ($c = 0,620$).

C₂₃H₃₄O₅ (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,78 H 8,57%

18 \rightarrow 11-Lacton der 3 β -Acetoxy-11 β -hydroxy-20-oxo-5 α -pregnan-18-säure (VIII): Eine Lösung von 72 mg des Hemicetals VII in 7 ml Aceton wurde bei 0° mit 0,72 ml einer 8N schwefelsauren Lösung von Chrom(VI)-oxid versetzt und 30 Min. bei gleichbleibender Temperatur gerührt. Nach Zugabe von 1,5 g Natriumacetat und Verdünnen mit Wasser extrahierte man das Reaktionsgemisch mit Benzol, wusch die organische Phase mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit halbges. Natriumchlorid-Lösung, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt (61 mg) lieferte nach dreimaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther 41 mg des bei 189–190,5° schmelzenden Lactons VIII. IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 5,63; 5,77; 5,82; 8,09; 8,51; 8,70; 9,30; 9,71 und 10,13 μ . *Kernresonanzspektrum*: 291,9+285,6 Hz/d (11 α -H); ca. 280 Hz/m (3 α -H); 130,0 Hz/s (21-CH₃); 120,8 Hz/s (-O-CO-CH₃); 55,9 Hz/s (19-CH₃). $[\alpha]_D^{25} = +39^\circ$ ($c = 0,775$).

C₂₃H₃₂O₅ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 70,94 H 8,30%

19 \rightarrow 11-Lacton der 3 β -Acetoxy-11 β -hydroxy-20-oxo-5 α -pregnan-19-säure (IX): Eine Lösung von 64 mg 3 β -Acetoxy-11 β ,19-oxido-19-hydroxy-20-oxo-pregnan (IX) in 1 ml 66-proz. Essigsäure

wurde 15 Min. auf 90–95° erwärmt, dann abgekühlt und auf Eis-Wasser gegossen. Die wässrige Suspension extrahierte man mit Äther-Methylenchlorid-(5:1)-Gemisch, wusch die organische Phase mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser neutral, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Man erhielt 60 mg des rohen kristallinen Hemiacetals X, das im IR.-Spektrum*³⁰) u. a. Banden bei 2,75; 2,92; 5,81; 5,89; 8,08; 9,20; 9,27 und 9,70 μ aufwies. Ohne Reinigung wurde die Verbindung in 6 ml Aceton gelöst, bei 0° mit 0,6 ml 8N schwefelsaurer Chrom(VI)-oxid-Lösung versetzt und weitere 30 Min. bei gleicher Temperatur gerührt. Nach Zugabe von 1,25 g Natriumacetat und Verdünnen mit Wasser extrahierte man mit Benzol, wusch die organische Schicht mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und halbges. Natriumchlorid-Lösung, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Das halbkristalline Rohprodukt (57 mg) lieferte nach zweimaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther 13 mg des Lactons XI vom Smp. 206–208,5°. [Die Mutterlaugen stellen ein Gemisch des Lactons XI mit einer anderen nicht identifizierten Verbindung – (3β -Acetoxy-11,19,20-trioxo-5 α -pregnan ?) – dar.] IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 5,69; 5,82; 5,89; 8,07; 8,64; 8,90; 9,35 und 9,67 μ . Kernresonanzspektrum: ca. 285 Hz/m ($3\alpha + 11\alpha$ -H); 128,0 Hz/s (21- CH_3); 122,1 Hz/s (–O–CO– CH_3); 46,2 Hz/s (18- CH_3).

Oxydation des Hydroxyketals XIV mit Blei(IV)-acetat und Jod: 12,0 g im Vakuum vorgetrocknetes Blei(IV)-acetat und 4,0 g feinpulverisiertes, ebenfalls vorgetrocknetes Calciumcarbonat wurden in 400 ml Cyclohexan suspendiert. Die Suspension wurde kurz auf 80° erwärmt, mit 3,2 g Jod versetzt und im Dunkeln 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Anschliessend fügte man 2,00 g 3α -Acetoxy-11 β -hydroxy-20,20-äthylendioxy-5 α -pregnan (XIV) zu und liess die violett gefärbte Mischung unter Rühren bis zur vollständigen Entfärbung bei Tageslicht kochen. (In einigen Ansätzen verzichtete man auf das Vorkochen der Reagentien im Dunkeln und erwärmte Blei(IV)-acetat, Calciumcarbonat und Jod zusammen mit dem Ausgangsprodukt in Cyclohexan unter Bestrahlung mit einer 500-Watt-Lampe bis zur Entfärbung, wobei die Reaktionszeit stark verkürzt, die Isolierung der Produkte jedoch durch Auftreten grösserer Mengen amorpher Substanzen erheblich erschwert wurde.) Das abgekühlte Reaktionsgemisch filtrierte man über Celit, wusch den Rückstand erschöpfend mit Äther und schüttelte die vereinigten Filtrate nacheinander mit 100 ml einer 10-proz. Natriumthiosulfat-Lösung und dreimal mit je 100 ml Wasser, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur ein. Der erhaltene ölige Rückstand wurde in 20 ml Pyridin gelöst, mit einer unter Kühlung hergestellten Mischung von 2,0 g Chrom(VI)-oxid, 4,0 g Silberchromat, 20 ml Wasser und 20 ml Pyridin versetzt und 16 Std. unter Rühren auf 60° erwärmt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch verdünnte man anschliessend mit 300 ml Äther und 200 ml Wasser, filtrierte von ungelösten anorganischen Anteilen ab, trennte die wässrige Schicht ab, schüttelte die organische Lösung nach erneutem Verdünnen mit Äther fünfmal mit je 150 ml Wasser, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Das angefallene ölige Rohprodukt (2,03 g) wurde in 15 ml Benzol gelöst und an 90 g Silicagel (ohne Zusatz von Wasser) chromatographiert. Durch Benzol (500 ml) und Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch (750 ml) wurden lediglich 98 mg eines Öls (Umsetzungsprodukte des Lösungsmittels) eluiert. Durch Elution mit Benzol-Essigester-(4:1)-Gemisch konnten hingegen nacheinander folgende Verbindungen erhalten werden:

Aus den ersten amorphen Fraktionen (644 mg) wurden durch Bespritzen mit Äther und nachfolgendes Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 108 mg des rohen Lactons XV vom Smp. 170–175° erhalten, das nach mehrmaligem Umkristallisieren aus gleichem Lösungsmittelgemisch bei 184–188° schmolz und nach IR.-Spektrum, Misch-Smp. und Dünnschichtchromatogramm mit einem authentischen und mit dem weiter unten beschriebenen Präparat identisch war.

Aus den weiteren, teilweise kristallinen Fraktionen (695 mg) wurden durch Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 235 mg 3α -Acetoxy-11 β ,19-oxido-20-oxo-5 β -pregnan (XVII) erhalten, das nach zweimaligem Umlösen aus dem genannten Lösungsmittelgemisch bei 169–173° schmolz. IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 5,77; 5,86; 8,07; 9,58; 9,78 und 9,83 μ . Kernresonanzspektrum: 294 Hz/m (3β -H); 253 Hz/m (11 α -H); 239,0 + 230,6 + 218,5 + 210,2 Hz/q (19- CH_2); 126,8 Hz/s (21- CH_3); 121,5 Hz/s (–O–CO– CH_3); 46,0 Hz/s (18- CH_3). $[\alpha]_D^{25} = +72^\circ$ ($c = 0,763$).

$C_{23}H_{34}O_4$ (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,64 H 9,07%

Die nachfolgenden kristallinen Fraktionen (350 mg) lieferten nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Petroläther 140 mg des reinen, bei 202–204° schmelzenden Glykoläthers XX. IR.-Spektrum: u. a. typische Banden bei 2,85; 5,78; 5,88; 8,10; 8,96; 9,47; 9,70; 9,97 und 10,15 μ . Kernresonanzspektrum: ca. 285–290 Hz/m (3β -H); 272,7 Hz/s (18-H); 272,8 + 265,9 Hz/d (11 α -H); (237) + 217 +

214 + (205) Hz/d (q) (O-CH₂-CH₂-O-); 131,7 Hz/s (21-CH₃); 121,2 Hz/s (-O-CO-CH₃); 58,8 Hz/s (19-CH₃). $[\alpha]_D^{25} = +148^\circ$ ($c = 0,998$).

C₂₅H₃₈O₆ (434,55) Ber. C 69,09 H 8,81% Gef. C 69,30 H 8,80%

In einigen Ansätzen wurde in Ausbeuten von 2–5% zuletzt das wahrscheinlich durch Hydrolyse aus XX gebildete 3 α -Acetoxy-11 β ,18-oxido-18-hydroxy-20-oxo-5 β -pregnan (XXI) erhalten. Ein viermal aus Aceton-Petroläther umkristallisiertes Präparat schmolz bei 206–209°. IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 2,78; 2,93; 5,77; 5,85; 8,09; 9,56; 9,72; 11,00 und 12,35 μ . Kernresonanzspektrum: 298,0 Hz/s (18-H); ca. 285 Hz/m (3 β -H); 273,3 + 267,2 Hz/d (11 α -H); 132,5 Hz/s (21-CH₃); 121,6 Hz/s (-O-CO-CH₃); 59,3 Hz/s (19-CH₃). $[\alpha]_D^{25} = +99^\circ$ ($c = 0,987$).

C₂₃H₃₄O₅ (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,71 H 8,75%

3 α -Acetoxy-11 β ,18-oxido-18-hydroxy-20-oxo-5 β -pregnan (XXI): 60 mg Glykoläther XX wurden in 3 ml 66-proz. Essigsäure gelöst und 2 Min. auf 100° erwärmt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch versetzte man anschließend mit ca. 30 g Eis, neutralisierte die Essigsäure mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, extrahierte die wässrige Suspension mit Äther-Methylenchlorid-(5:1)-Gemisch, wusch die organische Phase mit Wasser, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt wurde dreimal aus Aceton-Petroläther umgelöst und lieferte 16 mg des Hemiacetals XXI vom Smp. 201–204°, das nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit dem oben beschriebenen Präparat identisch war. (Die schlechte Ausbeute ist wohl auf teilweise Isomerisierung in Stellung 17 zurückzuführen; vgl. dazu ²⁴).

18 \rightarrow 11-Lacton der 3 α -Acetoxy-11 β -hydroxy-20-oxo-5 β -pregnan-18-säure (XV): Eine Lösung von 100 mg Hemiacetal XXI in 10 ml Aceton wurde auf 0° abgekühlt, mit 1 ml einer 8N Chrom(VI)-oxid-Lösung in Schwefelsäure versetzt und 30 Min. bei 0–3° gerührt. Das Reaktionsgemisch versetzte man mit 2 g krist. Natriumacetat, verdünnte mit 60 ml Benzol und 10 ml Wasser, trennte die wässrige Schicht ab, wusch die organische Phase nacheinander mit 50 ml ges. Natriumhydrogencarbonat- und zweimal mit je 30 ml halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt lieferte nach einmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 77 mg des Lactons XV vom Smp. 194–196°, das nach dreimaligem Umkristallisieren aus gleichem Lösungsmittelgemisch konstant bei 197–199° schmolz und nach Smp., Misch-Smp., IR.-Spektrum und $[\alpha]_D$ mit einem authentischen Präparat¹³) identisch war. IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 5,63; 5,76; 5,83; 8,07; 8,55; 9,05; 9,71 und 10,73 μ . Kernresonanzspektrum: ca. 285 Hz/m (3 β -H); 289,4 + 283,2 Hz/d (11 α -H); 130,9 Hz/s (21-CH₃); 121,8 Hz/s (-O-CO-CH₃); 61,6 Hz/s (19-CH₃). $[\alpha]_D^{25} = +70^\circ$ ($c = 0,859$).

C₂₃H₃₂O₅ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 70,83 H 8,51%

3 α -Hydroxy-11 β ,19-oxido-20-oxo-5 β -pregnan (XVIIIa): 250 mg Acetoxyketon XVII wurden in 10 ml Methanol gelöst, mit einer Lösung von 100 mg Kaliumcarbonat in 2 ml Wasser versetzt, kurz auf 40° erwärmt und 15 Std. bei 20° stehengelassen. Das Reaktionsgemisch engte man unter Zugabe von Wasser im Vakuum ein, extrahierte es mit Äther-Methylenchlorid-(5:1)-Gemisch, wusch die organische Phase mit Wasser neutral, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Dabei fielen 221 mg eines kristallinen Rohproduktes an, das nach einmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 191 mg der Hydroxyverbindung XVIIIa vom Smp. 169–171° lieferte. Zur Analyse gelangte ein dreimal aus gleichem Lösungsmittelgemisch umkristallisiertes Präparat vom Smp. 172–173°. IR.-Spektrum*³⁰): u. a. Banden bei 2,80; 5,86; 9,30; 9,45; 9,66 und 10,39 μ .

C₂₁H₃₂O₃ (332,47) Ber. C 75,86 H 9,70% Gef. C 75,80 H 9,65%

3,20-Dioxo-11 β ,19-oxido-5 β -pregnan (XVIIIb): Zu einer Lösung von 160 mg Hydroxyketon XVIIIa in 15 ml Aceton tropfte man bei 0° 0,25 ml einer 8N schwefelsauren Chrom(VI)-oxid-Lösung zu, rührte das Gemisch weitere 50 Min. bei gleicher Temperatur, versetzte es anschließend mit ca. 5 ml Methanol und 3 g krist. Natriumacetat und engte es nach Zugabe von Methylenchlorid im Wasserstrahlvakuum weitgehend ein. Das Konzentrat wurde mit Äther und Wasser verdünnt, die wässrige Schicht abgetrennt, die Ätherlösung mit ges. Natriumhydrogencarbonat und Wasser neutral gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Man erhielt 157 mg eines rohen kristallinen Produktes, das nach dreimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Petroläther 87 mg Diketon XVIIIb vom Smp. 178–180° lieferte. IR.-Spektrum: u. a. Banden bei

5,85; 8,33; 8,55; 9,57 und 9,93 μ . *Kernresonanzspektrum*: ca. 250 Hz/m (11 α -H); (243,2) + 234,7 + 231,2 + (222,5) Hz/q (19-CH₂); 127,4 Hz/s (21-CH₃); 46,2 Hz/s (18-CH₃). $[\alpha]_D^{25} = +92^\circ$ ($c = 0,620$).

C₂₁H₃₀O₃ (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,23 H 9,17%

3 α -Acetoxy-11 β -hydroxy-20-oxo-5 β -pregnan (XXII): 115 mg Ketal XIV wurden mit 2 ml Eisessig und 1 ml Wasser 20 Min. auf 100° erwärmt. Die abgekühlte saure Lösung verdünnte man mit Wasser, extrahierte sie mit Äther, wusch die ätherische Schicht mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser neutral, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Der Rückstand (102 mg) wurde aus Äther-Petroläther umkristallisiert und lieferte 82 mg des reinen Ketons XXII vom Smp. 176–177° (Lit.¹⁵) 178,8–179,6°, das durch Smp., Misch-Smp., IR.-Spektrum und optische Drehung mit einem authentischen Präparat identifiziert wurde. IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 2,75; 5,78; 5,86; 8,07; 9,74; 10,19 und 11,60 μ . $[\alpha]_D = +126^\circ$ ($c = 0,720$).

C₂₃H₃₆O₄ (376,52) Ber. C 73,36 H 9,64% Gef. C 73,39 H 9,67%

Die gleiche Verbindung wurde auch durch Acetylierung von XXIII erhalten¹⁵).

Oxydation des Hydroxyketons XXII mit Blei(IV)-acetat und Jod: Eine kurz aufgekochte Suspension von 12,0 g vorgetrocknetem Blei(IV)-acetat und 4,0 g Calciumcarbonat in 400 ml Cyclohexan wurde mit 3,2 g Jod versetzt und unter Rühren im Dunkeln 1 Std. auf 80° erwärmt. Dann gab man 2,0 g 3 α -Acetoxy-11 β -hydroxy-20-oxo-5 β -pregnan (XXII) zu und kochte das Gemisch bei Tageslicht bis die violette Färbung praktisch verschwunden war (bis zu 4 Std.!). Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde über Celit filtriert, der Filtrückstand mit Äther nachgewaschen, das Filtrat nacheinander mit 50 ml einer 10-proz. Natriumthiosulfat-Lösung und dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur eingedampft. Den erhaltenen Rückstand löste man in 20 ml Pyridin und setzte die Lösung unter Kühlung einer Oxydationsmischung bestehend aus 2,0 g Chrom(VI)-oxid, 4,0 g Silberchromat, 20 ml Wasser und 20 ml Pyridin zu. Nach 16 Std. Rühren bei 60° wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt, mit Wasser und Äther verdünnt, von unlöslichen Anteilen abfiltriert, die wässrige Schicht abgetrennt und mit Äther nachextrahiert, die organische Phase mit Wasser erschöpfend gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Man erhielt 1,9 g amorphen Rückstand, den man in 15 ml Benzol löste und an 90 g Silicagel (wasserfrei) chromatographierte.

Mit Benzol-Essigester-(4:1)-Gemisch wurden 412 mg einer teilweise kristallinen Fraktion eluiert, die nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 123 mg nicht ganz reines *Lacton XV* vom Smp. 175–179° lieferte. Die Verbindung konnte nach erneutem Umkristallisieren aus gleichem Lösungsmittelgemisch durch Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit einem authentischen Präparat identifiziert werden.

Dann folgten im Chromatogramm 200 mg einer Mischfraktion und anschliessend 637 mg eines Rohkristallisates, aus dem nach Umlösen aus Methylenchlorid-Methanol und Methylenchlorid-Äther-Petroläther 196 mg des oben beschriebenen *Acetoxyketons XVII* vom Smp. 163–168° gewonnen werden konnten, das wiederum durch Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit einem authentischen Präparat identifiziert wurde.

Die nachfolgenden amorphen Fraktionen, wie auch die Mutterlaugenrückstände des Acetoxyketons XVII konnten nicht kristallisiert werden, sie enthalten jedoch nach IR.-Spektrum eine hydroxylfreie Verbindung, bei der es sich um den mit XVII isomeren 11 β ,18-Äther handeln könnte.

3 α -Acetoxy-11 β ,19-oxido-19-hydroxy-20-oxo-5 β -pregnan (XXVI): 4,8 g Hydroxyketon XXII wurden in 5 ml Pyridin gelöst, mit 3 ml Nitrosylchlorid versetzt und 16 Std. bei ca. 4° stehengelassen. Dann dampfte man das überschüssige Nitrosylchlorid im Wasserstrahlvakuum ab, versetzte den Rückstand mit Wasser und Äther, wusch die ätherische Schicht nach Zugabe von wenig Methylenchlorid mit eiskalter 1*N* Salzsäure, Wasser, eiskalter halbges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und erneut mit Wasser, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur ein. Der kristalline Rückstand (5,2 g) lieferte nach zweimaligem Umlösen aus Äther Methanol 3,8 g *Nitrit XXIV* vom Smp. 120–121°. IR.-Spektrum^{*30}): u. a. Banden bei 5,79; 5,87; 6,11; 8,10; 9,73; 11,30; 12,20 und 12,60 μ . Die Verbindung wurde ohne weitere Reinigung der Bestrahlung unterworfen. Zu diesem Zweck löste man 500 mg Nitrit XXIV in 25 ml Toluol und bestrahlte die Lösung bei 22° unter Rühren und Durchleiten von Stickstoff (Pyrex-Kolben) während 1 Std. extern mit einer 70-Watt-Quecksilber-Hochdrucklampe (Hanau). (Zwischen Lichtquelle und Reaktionskolben wurde eine 1,5 mm dicke Platte aus Fensterglas geschaltet.) Das

Reaktionsgemisch wurde im Wasserstrahlvakuum eingedampft und lieferte 480 mg amorphen, farblosen Schaum, der im IR.-Spektrum keine der Nitritgruppe entsprechende Absorptionsbande mehr aufwies. Das Rohprodukt wurde in 5 ml Benzol gelöst und an 20 g Silicagel (+ 15% Wasser) chromatographiert. Mit Benzol-Essigester-(9:1)- und -(4:1)-Gemisch eluierte man insgesamt 155 mg amorpher Anteile, die keine, oder nur sehr schwache Hydroxyl-Bande im IR.-Spektrum aufwiesen und nicht näher untersucht wurden. Mit Benzol-Essigester-(1:1)-Gemisch folgten 254 mg einer ebenfalls amorphen Fraktion, die nach IR.-Spektrum zum grössten Teil aus dem *Oxim XXV* bestand und ohne Reinigung für die nachfolgende Umsetzung verwendet wurde. Mit Essigester-Methanol-(9:1)-Gemisch wurden schliesslich 29 mg einer rohen kristallinen Verbindung eluiert, die im IR.-Spektrum*)³⁰⁾ u. a. Absorptionsbanden bei 5,78; 6,32; 8,10; 9,10; 9,31; 9,74 und 11,45 μ aufwies und dem *Nitron*³¹⁾ aus *3 α -Acetoxy-11 β -hydroxy-18-oximino-20-oxo-5 β -pregnan* entsprechen dürfte.

193 mg rohes Oxim XXV wurden mit 6 ml einer Lösung von Natriumnitrit in Essigsäure (hergestellt durch Vermischen von 10 ml einer 5-proz. wässrigen Natriumnitritlösung mit 20 ml Eisessig) übergossen und 10 Min. bei ca. 12° gerührt. Dann verdünnte man das Reaktionsgemisch mit Wasser, extrahierte es mit Äther, wusch die organische Schicht nacheinander mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Der kristalline Rückstand (172 mg) lieferte nach Umlösen aus Äther (+ Spuren Essigester) 100 mg *Hemiacetal XXVI* vom Smp. 176–180°. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther schmolz die Verbindung bei 183–185°, kristallisierte wieder und schmolz erneut bei 191–192°. IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 2,78; 2,92; 5,78; 5,87; 8,08 und 9,75 μ . $[\alpha]_D^{25} = +57^\circ$ ($c = 0,723$).

$C_{23}H_{34}O_5$ (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,58 H 8,04%

19 β \rightarrow 11-Lacton der *3 α -Acetoxy-11 β -hydroxy-20-oxo-5 β -pregnan-19-säure (XXVII)*: Eine Lösung von 900 mg Hemiacetal XXVI in 90 ml Aceton wurde bei 0° mit 8 ml einer 8*N* schwefelsauren Chrom(VI)-oxid-Lösung versetzt und 30 Min. bei gleicher Temperatur gerührt. Dann zerstörte man durch vorsichtiges Zutropfen von Methanol den Überschuss an Oxydationsmittel, gab 20 g krist. Natriumacetat zu, verdünnte das Reaktionsgemisch mit Wasser, extrahierte es mit Äther, wusch die ätherische Schicht mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser neutral, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Der kristalline Rückstand (900 mg) lieferte nach Umlösen aus Methylenchlorid-Petroläther 645 mg Lacton XXVII vom Smp. 146–149°. Zur Analyse gelangte ein dreimal aus Methylenchlorid-Äther umkristallisiertes Präparat vom Smp. 151–153°. IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 5,65; 5,76; 5,85; 8,08; 8,60; 9,35; 9,70 und 10,85 μ . $[\alpha]_D^{25} = +93^\circ$ ($c = 0,905$).

$C_{23}H_{32}O_6$ (388,49) Ber. C 71,40 H 8,30% Gef. C 71,22 H 8,33%

Oxydation von 3,3,20,20-Bis-äthylendioxy-11 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen (XXVIII) mit Blei(IV)-acetat und Jod: Zu einer kurz aufgekochten Suspension von 24,0 g Blei(IV)-acetat und 6,0 g Calciumcarbonat in 600 ml Cyclohexan gab man 4,8 g Jod und 6,0 g Hydroxy-diketal XXVIII und kochte sie 1 Std. unter Rühren und Bestrahlen mit einer 500-Watt-Lampe. Die praktisch farblose Reaktionsmischung wurde abgekühlt, über Celit filtriert und nach Zugabe von 1,6 ml Pyridin im Wasserstrahlvakuum bei ca. 30° eingedampft. Den Rückstand nahm man in Äther auf, filtrierte abermals von unlöslichen Anteilen ab, trocknete die Lösung mit Natriumsulfat und dampfte sie vorsichtig im Wasserstrahlvakuum ein. Der leicht gelb gefärbte, amorphe Rückstand wurde in 54 ml Pyridin gelöst und nach Zugabe von 6,0 g Silberacetat 3 Std. auf 50° erwärmt. Die abgekühlte Lösung verdünnte man mit Wasser und Äther, filtrierte sie von unlöslichen Anteilen ab und dampfte sie im Wasserstrahl- und anschliessend im Hochvakuum ein. Das erhaltene amorphe Gemisch (6,1 g) wurde in 15 ml Benzol gelöst und an 300 g Silicagel (+ 15% Wasser) chromatographiert. Mit Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch eluierte man nach 1,40 g öligem Gemische wechselnder Zusammensetzung (einige Fraktionen noch jodhaltig!) 1,166 g eines kristallinen Rohproduktes, das nach dreimaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Methanol 345 mg *3,3-Äthylendioxy-11 β ,19-oxido-20-oxo- Δ^5 -pregnen (XXX)* vom Smp. 180–183° lieferte. IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 5,86; 8,51; 9,15; 10,13; 10,54; 11,82 und 12,37 μ . *Kernresonanzspektrum*: ca. 335 Hz/m (6-H); ca. 262 Hz/m

³¹⁾ Wir danken Herrn Prof. Dr. O. JEGER und Dr. K. SCHAFFNER für die Überlassung einer Vergleichsprobe.

(11 α -H); 244,1 + (236) + 227,5 + 219 Hz/q (19-CH₂); 238,2 Hz/s (-O-CH₂-CH₂-O-); 128,4 Hz/s (21-CH₃); 46,8 Hz/s (18-CH₃). $[\alpha]_D^{25} = +109^\circ$ ($c = 0,912$).

C₂₃H₃₂O₄ (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 73,72 H 8,57%

Dann folgten weitere 1,1 g amorpher Produkte und mit Benzol-Essigester-(1:1)-Gemisch schliesslich 443 mg einer rohen kristallinen Verbindung, die nach dreimaligem Umlösen aus Methylchlorid-Äther-Petroläther (83 mg) bei 223–225° schmolz und im IR.-Spektrum*)³⁰) u. a. Banden bei 2,81; 2,96; 5,86; 8,86; 9,07; 9,14; 9,37; 9,75; 10,15; 10,55 und 11,75 μ aufwies. Kernresonanzspektrum: ca. 347 Hz/m (6-H); 320 Hz/s (19-H); ca. 261 Hz/m (11 α -H); 239,5 Hz/s (-O-CH₂-CH₂-O-); 127,9 Hz/s (21-CH₃); 52,3 Hz/s (18-CH₃). Die Analyse der Verbindung stimmte annähernd auf die Formel C₂₃H₃₂O₅. Gestützt auf das IR.- und Kernresonanzspektrum wird der Verbindung die Konstitution XXXIV zugeschrieben.

In einem Ansatz wurde das nach der Reaktion von XXVIII (1,0 g) mit Blei(IV)-acetat und Jod erhaltene Rohprodukt (1,15 g) in 30 ml Aceton gelöst, die Lösung mit 1,5 g Silberchromat versetzt, 1 Std. bei 20° gerührt, auf 0° abgekühlt und nach Zugabe von 1,5 ml einer 8*N* schwefelsauren Chrom(VI)-oxid-Lösung während 35 Min. bei gleicher Temperatur weitergeführt. Dann gab man 15 g Natriumacetat zu, verdünnte das Reaktionsgemisch mit Benzol und Wasser, trennte die wässrige Schicht ab, extrahierte sie mit Benzol nach, wusch die Benzolauzüge mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Der Rückstand 1,12 g) wurde in 25 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 150 mg *p*-Toluolsulfonsäure bei Raumtemperatur über Nacht stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 780 mg eines Rohproduktes, das im IR.-Spektrum nur eine relativ schwache Bande bei 6,0 μ , hingegen eine sehr starke bei 5,87 μ aufwies. Deshalb wurde es in 9 ml 66-proz. Essigsäure gelöst und 20 Min. auf 90° erwärmt. Nach Verdünnen mit Wasser, Extraktion mit Äther, Neutralwaschen der ätherischen Lösung, Trocknen und Eindampfen erhielt man 650 mg eines Produktes, das im IR.-Spektrum eine immer noch schwache, allerdings etwas stärkere, der α,β -ungesättigten Ketongruppierung entsprechende Bande aufwies. Es wurde in 25 ml Benzol gelöst und an 650 g Silicagel (+ 15% Wasser) chromatographiert. Mit Benzol und Benzol-Essigester-(95:5)-Gemisch wurden insgesamt 55 mg amorpher Produkte eluiert. Mit Benzol-Essigester-(9:1) folgten 60 mg eines Gemisches und 78 mg des rohen 11 β ,19-Oxido-progesterons (XXXI), das mit dem unten beschriebenen, durch Hydrolyse von XXX erhaltenen Präparat identisch war. Mit Benzol-Essigester-(4:1)-Gemisch konnten schliesslich über 123 mg eines amorphen Gemisches 63 mg eines rohen kristallinen Produktes eluiert werden, das nach fünfmaligem Umlösen aus Methylchlorid-Äther 5 mg des reinen, bei 226° unter teilweiser Zersetzung schmelzenden 19 β \rightarrow 11-Lactons der 3,20-Dioxo-11 β -hydroxy- Δ^4 -pregnen-19-säure (XXXVI) lieferte. Die Verbindung ist von den zwei bekannten isomeren Lactonen, dem 18 \rightarrow 11-Lacton der 3,20-Dioxo-11 β -hydroxy- Δ^4 -pregnen-18-säure und dem der 3,20-Dioxo-11 β -hydroxy-17 β H- Δ^4 -pregnen-18-säure verschieden und weist im IR.-Spektrum*)³⁰) u. a. Banden bei 5,66; 5,08; 5,97; 6,19; 8,26; 8,56; 8,63; 8,85; 8,93; 9,05; 9,69 und 11,40 μ auf.

C₂₁H₂₈O₄ (342,42) Ber. C 73,66 H 7,66% Gef. C 73,62 H 7,63%

3,20-Dioxo-11 β ,19-oxido- Δ^4 -pregnen (XXXI): 100 mg Ketal XXX wurden in 3,0 ml 66-proz. Essigsäure gelöst und 15 Min. auf 100° erwärmt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch verdünnte man mit Wasser, extrahierte es mit Äther, wusch die organische Schicht nacheinander mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt (89 mg) wurde in Benzol gelöst und an der 50fachen Gewichtsmenge neutralen Aluminiumoxids (Akt. II) chromatographiert. Neben 16 mg eines nicht kristallisierenden Öls eluierte man mit Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch 58 mg des Oxido-diketons XXXI, das nach Umkristallisieren aus Methylchlorid-Äther (49 mg) bei 172–174° schmolz und mit einem authentischen Präparat²⁵) nach Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum identisch war. IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 5,87; 6,00; 6,20; 8,26; 9,68; 9,77; 10,04 und 11,55 μ . $[\alpha]_D^{25} = +203^\circ$ ($c = 0,520$).

C₂₁H₂₈O₃ (328,44) Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,94 H 8,73%

3,20-Dioxo-11 β ,19-oxido-5 β -pregnan (XXXII): 100 mg 11 β ,19-Oxido-progesteron (XXXI) wurden in 20 ml Essigester in Gegenwart von 30 mg eines 10-proz. Palladiumkohle-Katalysators bei 30° hydriert, wobei die Wasserstoffaufnahme 6,76 ml betrug. Das nach dem Abfiltrieren des Katalysators durch Eindampfen der Lösung im Wasserstrahlvakuum gewonnene Rohprodukt lieferte nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Petroläther 26 mg des bei 177–179° schmelzenden

gesättigten Diketons XXXII. $[\alpha]_D^{25} = +90^\circ$ ($c = 0,650$). Die Verbindung ist nach Smp., Misch-Smp., $[\alpha]_D$ und IR.-Spektrum mit dem weiter oben beschriebenen Präparat XVIIIb identisch (sie zeigt eine Misch-Smp.-Depression mit einem authentischen Präparat des in Stellung 5 epimeren 3,20-Dioxo-11 β ,19-oxido-5 α -pregnans³¹).

19 \rightarrow 11-Lacton der 3,3-Äthylendioxy-11 β -hydroxy-20-oxo- Δ^5 -pregnen-19-säure (XXXV): Eine auf 0° abgekühlte Lösung von 25 mg des Hemiacetals XXXIV wurde mit 0,05 ml einer 8*N* schwefelsauren Chrom(VI)-oxid-Lösung versetzt und 35 Min. bei gleichbleibender Temperatur gerührt. Nach Zugabe von 5,0 g Natriumacetat verdünnte man das Reaktionsgemisch mit Benzol und Wasser, trennte die wässrige Schicht ab, extrahierte sie mit Benzol nach, wusch die Benzol-extrakte mit ges. Natriumhydrogencarbonat- und halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Nach einmaligem Umlösen des Eindampfrückstandes aus Äther-Petroläther wurden 18 mg des rohen *Lactons* XXXV vom Smp. 167–170° (sint. bei ca. 160°) erhalten. Das durch dreimaliges Umlösen aus Methylenechlorid-Äther gewonnene reine Präparat (9,0 mg) schmolz bei 174–175°. IR.-Spektrum*)³⁰: u. a. Banden bei 5,68; 5,87; 8,88; 9,06; 9,20; 9,30; 10,21; 10,52 und 11,45 μ . Kernresonanzspektrum: ca. 342 Hz/m (6-H); ca. 287 Hz/m (11 α -H); 238,7 Hz/s (–O–CH₂–CH₂–O–); 128 Hz/s (21-CH₃); 45,4 Hz/s (18-CH₃). Durch Auflösen der Verbindung (9,0 mg – s. oben) in 0,5 ml Aceton, Stehenlassen der Lösung, unter Zugabe von 14 mg *p*-Toluolsulfonsäure, während 20 Std. bei Raumtemperatur und anschließende Aufarbeitung wurden 5,0 mg eines kristallinen Gemisches erhalten, das nach IR.-Spektrum ca. 20% des Diketolactons XXXVI enthielt, zur Hauptsache jedoch aus einer weiter nicht untersuchten Verbindung bestand, die keine Δ^4 -3-Oxo-Gruppierung enthielt und im IR.-Spektrum neben einer starken Bande bei 5,87 μ eine solche bei ca. 6,25 μ aufwies.

3 α -Acetoxy-11 β -hydroxy-20,20-äthylendioxy-5 β -pregnan (XXXVIII): 21,5 g rohes 3 α ,11 β -Dihydroxy-20,20-äthylendioxy-5 β -pregnan (XXXVII)¹⁵ wurden in 80 ml Pyridin und 80 ml Acetanhydrid gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Den Überschuss an Acetanhydrid zersetzte man unter Kühlung durch vorsichtige Zugabe von Methanol, dampfte dann die Reaktionslösung im Wasserstrahlvakuum ein, nahm den Rückstand in Äther auf, wusch die Lösung mit Wasser, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Der Rückstand (22,85 g) wurde aus Methylenechlorid-Methanol umkristallisiert und lieferte 15,00 g der bei 170–171° schmelzenden Acetylverbindung XXXVIII (= XIV). Aus der Mutterlauge wurden weitere 4,2 g eines weniger reinen Präparates gewonnen. IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 2,76; 5,79; 8,09; 9,50; 9,73 und 10,54 μ . $[\alpha]_D^{25} = +60^\circ$ ($c = 0,892$).

C₂₅H₄₀O₅ (420,57) Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,15 H 9,59%

3 β -Acetoxy-11 β -hydroxy-20,20-äthylendioxy-5 α -pregnan (XLI): Zu einer auf 0° abgekühlten Suspension von 10,2 g Lithiumaluminiumhydrid in 730 ml abs. Tetrahydrofuran wurde unter Rühren eine Lösung von 20,0 g 3 β -Acetoxy-11-oxo-20,20-äthylendioxy-5 α -pregnan (XXXIX)²⁸ in 220 ml abs. Tetrahydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch kochte man anschliessend 2 Std. unter Rückfluss, kühlte es dann auf 0° ab, tropfte vorsichtig unter Rühren und Kühlen nacheinander 57 ml Essigester und 36 ml gesättigte Natriumsulfat-Lösung zu und filtrierte es unter Zugabe von 85 g wasserfreiem Natriumsulfat von anorganischen Anteilen ab. Den Filterrückstand wusch man erschöpfend mit Tetrahydrofuran, Benzol und Methanol, vereinigte die Filtrate, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Das anfallende rohe *Diol* XL (20 g) wurde ohne Reinigung mit 100 ml Pyridin und 100 ml Acetanhydrid über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 20,4 g eines kristallinen Rohproduktes, aus dem durch einmaliges Umlösen aus Methylenechlorid-Äther-Petroläther 16,65 g der Hydroxyacetoxy-Verbindung XLI (= I) vom Smp. 143–145° gewonnen wurden. IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 2,76; 5,79; 8,09; 9,37; 9,54; 9,72 und 10,53 μ . $[\alpha]_D^{25} = +31^\circ$ ($c = 0,687$).

C₂₅H₄₀O₅ (420,57) Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,47 H 9,49%

3,3,20-Bis-äthylendioxy-11 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen (XLIII): Zu einer auf 0° abgekühlten Suspension von 1,8 g Lithiumaluminiumhydrid in 180 ml abs. Tetrahydrofuran wurde unter Rühren eine Lösung von 2,95 g des durch Ketalisierung von 11-Oxoprogesteron erhaltenen rohen Diketals XLII²⁹) vom Smp. 170–172° in 50 ml abs. Tetrahydrofuran getropft. Anschliessend kochte man das Gemisch 2 Std. unter Rückfluss. Dann wurde die Reaktionsmischung auf ca. 0° abgekühlt, tropfenweise mit 10 ml Essigester versetzt und nach Zugabe von 10 ml ges. Natriumsulfat-Lösung und 15 g wasserfreiem Natriumsulfat von anorganischen Anteilen abfiltriert. Den Filter-

rückstand wusch man erschöpfend mit Tetrahydrofuran, Benzol und Methylenchlorid, vereinigte die Filtrate und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Der erhaltene ölige Rückstand kristallisiert nach Bespritzen mit Äther und lieferte nach zweimaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 2,432 g Hydroxydiketal XLIII (= XXVIII) vom Smp. 149–150°. Durch Einengen der Mutterlaugen konnten weitere 182 mg der gleichen Verbindung vom Smp. 142–145° gewonnen werden. Zur Analyse gelangte ein zusätzlich dreimal aus gleichem Lösungsmittelgemisch umkristallisiertes Präparat vom Smp. 140° (II. Modif.!). $[\alpha]_D^{26} = -22^\circ$ ($c = 1,224$).

$C_{25}H_{38}O_5$ (418,53) Ber. C 71,74 H 9,15% Gef. C 71,74 H 9,24%

Die Elementaranalysen, Spekttralaufnahmen und Drehungsbestimmungen wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Drs. W. PADOWETZ, E. GANZ, R. F. ZÜRCHER und H. HÜRZELER ausgeführt.

SUMMARY

The "hypoiodite reaction" with 11 β -hydroxysteroids of the 5 α H, 5 β H und Δ^5 series is described. Both methyl groups C-18 and C-19 are substituted, and products of single and double radical attack are found. In the case of 5 β H steroids the reaction at C-19 gives 11 β , 19-ethers exclusively. The results are explained on the basis of the differences in the steric arrangement of the reactive centres in the intermediates of type C.

Forschungslaboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung

66. Über die Chemie des Vitamins E

2. Mitteilung¹⁾²⁾

Die Struktur des Kaliumferricyanid-Oxydationsproduktes von α -Tocopherol

von P. Schudel, H. Mayer, J. Metzger, R. Rüegg und O. Isler

(18. I. 63)

Das von MARTIUS & EILINGSFELD³⁾ beschriebene Produkt der Kaliumferricyanid-Oxydation von α -Tocopherol wurde kürzlich von DRAPER *et al.*⁴⁾ mit einem α -Tocopherol-Metaboliten, welcher wahrscheinlich das von ALAUPOVIC *et al.*⁵⁾ beschriebene "compound 0" darstellt, identifiziert. Im Hinblick auf ein tieferes Verständnis der biologischen Funktion von α -Tocopherol ist die Kenntnis der Struktur dieses Metaboliten von Bedeutung. Von analytischem Interesse ist zudem die von NELAN & ROBESON⁶⁾ gemachte Beobachtung, dass das $K_3Fe(CN)_6$ -Oxydationsprodukt von

1) 1. Mitteilung: P. SCHUDEL, H. MAYER, J. METZGER, R. RÜEGG & O. ISLER, *Helv.* **46**, 333 (1963).

2) Vgl. die vorläufige Mitteilung dieser Arbeit: P. SCHUDEL, H. MAYER, R. RÜEGG & O. ISLER, *Chimia* **16**, 368 (1962).

3) C. MARTIUS & H. EILINGSFELD, *Liebigs Ann. Chem.* **607**, 159 (1957).

4) H. H. DRAPER, A. S. CSALLANY & S. N. SHAH, *Biochim. biophysica Acta* **59**, 527 (1962).

5) P. ALAUPOVIC, B. C. JOHNSON, Q. CRIDER, H. N. BHAGAVAN & B. C. JOHNSON, *Amer. J. clin. Nutrition* **9**, 76 (1961).

6) D. R. NELAN & C. D. ROBESON, *Nature* **193**, 477 (1962).