

150. 19-Norsteroiden IV¹⁾. Über die reduktive Ätherspaltung bei 5 α -Halogen-6 β , 19-oxido-steroiden²⁾

Über Steroide, 198. Mitteilung³⁾

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

(22. IV. 63)

6 β -Hydroxysteroiden liefern bei der Behandlung mit Bleitetraacetat⁴⁾ oder unter den Bedingungen der «Hypoiodit-Reaktion»⁵⁾ in guter Ausbeute 6 β , 19-Oxide. Bereits früher wurde gezeigt²⁾⁶⁾, dass diese Reaktionen auch mit den aus Δ^5 -Steroiden leicht zugänglichen 5 α -Halogen-6 β -hydroxy-Verbindungen durchgeführt werden können. Die weitere Umwandlung der 6 β , 19-Oxide in 19-Norsteroiden verlangt die Spaltung der Ätherbrücke und die Eliminierung des Sauerstoff-tragenden angulären Substituenten. Äther können im Prinzip durch Hydrolyse, Acylolyse oder Reduktion gespalten werden. Da 5 α -Halogen-6 β , 19-oxido-steroiden aber gegen hydrolytische und acylolytische Mittel beständig sind¹⁾²⁾⁷⁾, kann der Ätherring in diesen Verbindungen nur auf reduktive Weise geöffnet werden.

In vorausgehenden Mitteilungen dieser Reihe¹⁾²⁾⁷⁾ haben wir über ein Verfahren berichtet, in dem die reduktive Öffnung des 6 β , 19-Äthers nach Einführung der Δ^4 -3-Keto-Gruppierung durchgeführt wird⁸⁾. Im folgenden werden nun die Versuche beschrieben, in denen die reduktive Ätherspaltung bereits auf der Stufe der 3 β -Acetoxy-5 α -halogen-, insbesondere bei 3 β -Acetoxy-5 α -brom- und -5 α -chlor-6 β , 19-oxido-steroiden erfolgt.

Im allgemeinen lassen sich Derivate von 1,2-Halogenhydrinen, d. h. ihre Ester oder Äther, ähnlich wie die freien Verbindungen leicht mit Zink zum Olefin reduzieren. Obschon 5 α -Chlor-6 β -hydroxy-steroiden mit Zink und Essigsäure¹⁰⁾ glatt Δ^5 -Steroiden

¹⁾ III. siehe J. KALVODA, K. HEUSLER, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **46**, 1017 (1963).

²⁾ Ein Teil der hier beschriebenen Resultate wurde in einer vorläufigen Mitteilung veröffentlicht (K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, H. UEBERWASSER, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Experientia* **18**, 464 (1962)).

³⁾ 197. Mitt.: K. HEUSLER & J. KALVODA, *Tetrahedron Letters* **1963**, im Druck.

⁴⁾ 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).

⁵⁾ K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **45**, 2161 (1962).

⁶⁾ A. BOWERS, R. VILOTTI, J. A. EDWARDS, E. DENOT & O. HALPERN, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 3204 (1962).

⁷⁾ H. UEBERWASSER, K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **46**, 344 (1963).

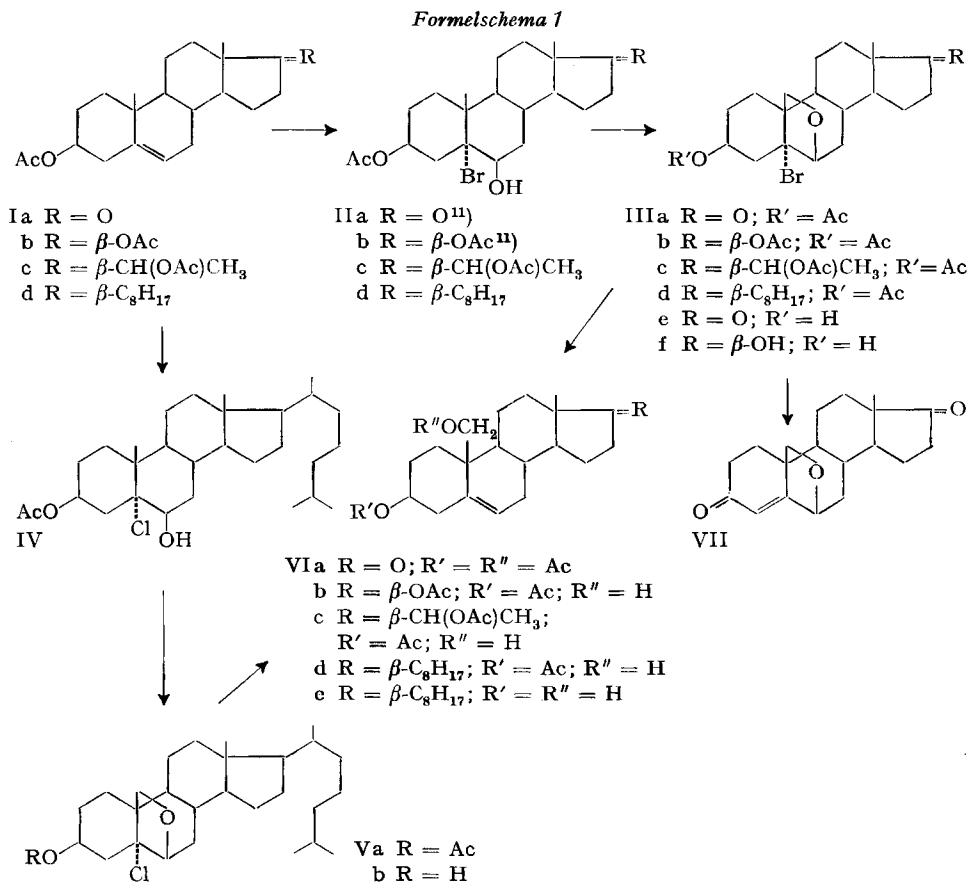
⁸⁾ Kürzlich berichteten auch BERKOZ, DENOT & BOWERS⁹⁾ über dieselbe Reaktionsfolge, erhielten jedoch bei der Zinkreduktion des Oxidoketons VII das 3,17-Dioxo-19-hydroxy- Δ^4 -androsten nur in mässiger Ausbeute. Bei Einhaltung der von uns angegebenen Bedingungen¹⁾⁷⁾ können die 3-Oxo-19-hydroxy- Δ^4 -steroiden reproduzierbar in hoher Ausbeute hergestellt werden.

⁹⁾ B. BERKOZ, E. DENOT & A. BOWERS, *Steroids* **7**, 251 (1963).

¹⁰⁾ S. MORI, *J. chem. Soc. Japan* **64**, 981 (1943); **70**, 303 (1949); **71**, 600 (1950).

liefern, gelang die analoge Reduktion bei 5α -Chlor- 6β ,19-oxido-steroiden nicht. Nur die aus den Mono-enen Ia–d durch Anlagerung von unterbromiger Säure¹¹⁾ (zu IIIa–d) und Behandlung mit Bleitetraacetat und Jod hergestellten 5α -Bromäther IIIa–d¹²⁾, deren Struktur durch die Überführung von IIIa und b in das bekannte⁷⁾ Diketon VII sichergestellt wurde, liessen sich mit Zink und Essigsäure reduzieren, wobei unter energischen Bedingungen die 19-Acetate, z.B. VIa, unter milden Bedingungen aber die freien 19-Hydroxyverbindungen VIb–d entstanden. Die reduktive Spaltung kann aber auch bei den 5α -Chloräthern, z.B. bei dem über IV¹⁰⁾ hergestellten 5α -Chlor- 6β ,19-oxido-cholestan-Derivat V durch Einwirkung von Lithium in flüssigem Ammoniak erzwungen werden. Man erhält so das 19-Hydroxycholesterin VIe, das auch durch Hydrolyse aus VI d gewonnen werden kann.

Wesentlich leichter als bei den 5α -Chlor- 6β ,19-oxiden gelingt erwartungsgemäss die reduktive Öffnung dann, wenn das 19-C-Atom zusätzlich einen elektronegativen

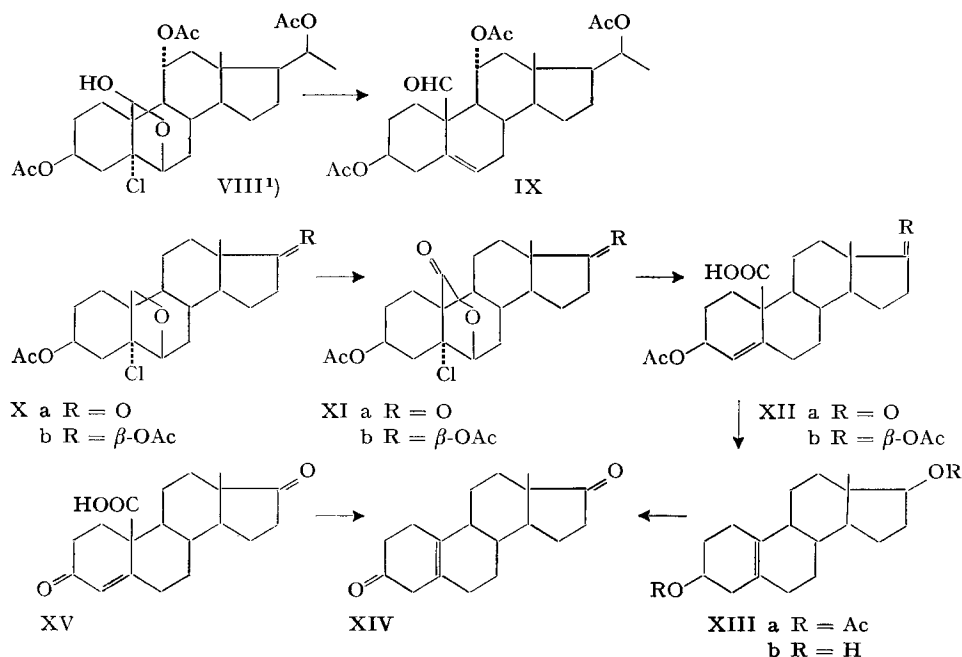


¹¹⁾ V. GRENVILLE, D. K. PATEL, V. PETROW, I. A. STUART-WEBB & D. M. WILLIAMSON, J. chem. Soc. 1957, 4105.

¹²⁾ Diese Verbindungen wurden teilweise auch von A. BOWERS *et al.*⁸⁾ hergestellt und nach Umwandlung in die entsprechenden 5α -Brom-3-ketone reduziert.

Substituenten trägt: Beim Hemiacetal VIII¹⁾ führt die Behandlung mit Zink und Essigsäure glatt zum ungesättigten Aldehyd IX. Die durch energische Oxydation mit Chrom(VI)-oxid⁴⁾¹³⁾ aus den Chloräthern Xa und b gewonnenen Lactone XIa¹⁴⁾ und b gehen bei der Zinkreduktion leicht in die ungesättigten Säuren XIIa und b über²⁾⁹⁾. Durch thermische Decarboxylierung entsteht aus der β,γ -ungesättigten Säure XIIb das $\Delta^{5(10)}$ -19-Nor-Diacetat XIIIa. Dieses liefert nach Verseifung (zu XIIIb¹⁵⁾) und Oxydation das bekannte $\Delta^{5(10)}$ -19-Norandrost-3, 17-dion⁷⁾¹⁶⁾ (XIV), welches früher aus der Säure XV hergestellt worden war.

Formelschema 2



Die beschriebenen Versuche zeigen also, dass die reduktive Öffnung der $6\beta, 19$ -Ätherbrücke je nach der Substitution in 5- oder 19-Stellung verschieden leicht erfolgt. Während die Öffnung von 5α -Brom- $6\beta, 19$ -oxiden mit Zink und Essigsäure (oder Alkohol⁶⁾) zu freien oder acetylierten Δ^5 -19-Alkoholen ebenso leicht gelingt wie die Reduktion von Δ^4 -3-Oxo- $6\beta, 19$ -oxiden, werden 5α -Chlor- $6\beta, 19$ -oxide nur mit Lithium-Ammoniak gespalten. Im Gegensatz zum Verhalten der letzteren Verbindungen lassen

¹³⁾ Zur Methode vgl. auch G. CAINELLI, M. LJ. MIHAILOVIĆ, D. ARIGONI & O. JEGER, *Helv.* 42, 1124 (1959).

¹⁴⁾ Das entsprechende 5α -Brom-lacton ist inzwischen von M. AKTAR & D. H. R. BARTON, *J. Amer. chem. Soc.* 84, 1496 (1962), beschrieben worden.

¹⁵⁾ Das Diol XIIIb war in seinen physikalischen Eigenschaften verschieden von einem durch Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion von XIV bereiteten Diol (J. A. HARTMANN, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 5151 (1955)). Da unserm Produkt auf Grund seiner Entstehung die 3β -Konfiguration zukommt, scheint es sich bei der früher beschriebenen Verbindung um das 3α -Epimere zu handeln.

¹⁶⁾ H. HAGIWARA, S. NOGUCHI & M. NISHIKAWA, *Chem. pharmaceut. Bull. Japan* 8, 84 (1960).

sich die einen zusätzlichen elektronegativen Substituenten tragenden 5 α -Chlor-6 β , 19-oxide, nämlich die 5 α -Chlor-6 β , 19-hemiacetale und die 5 α -Chlor-6 β , 19-lactone bereits mit Zink und Essigsäure zu Δ^5 -19-Aldehyden bzw. -Säuren reduzieren.

Experimenteller Teil¹⁷⁾

3 β , 20 β -Diacetoxy-5 α -brom-6 β -hydroxy-pregnan (IIc): 18,8 g 3 β , 20-Diacetoxy- Δ^5 -pregnen (Ic)¹⁸⁾ wurden in 190 ml Äther, 10 ml Wasser und 13,7 ml verdünnter Perchlorsäure (11,2 ml Wasser und 2,55 ml 70-proz. Perchlorsäure) gelöst, und die Lösung wurde innert 15 Min. unter Rühren bei 20° mit 9,4 g N-Bromacetamid versetzt. Man rührte das Reaktionsgemisch weitere 30 Min. bei Raumtemperatur, kühlte es dann auf 5° ab, tropfte 150 ml einer 1-proz. Natriumthiosulfat-Lösung zu, verdünnte die gebildete farblose Emulsion stark mit Äther und Wasser, trennte die wässrige Phase ab, schüttelte sie erneut mit Äther aus, wusch die Ätherextrakte mit eiskalter, halbgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser neutral, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Das so erhaltene Rohprodukt lieferte nach Umlösen aus Äther 16,68 g Bromhydrin IIc vom Smp. 160–161°. Das reine, dreimal aus Aceton-Petroläther umkristallisierte Produkt schmolz bei 163–164° (Zers.). IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 2,77, 5,78, 8,10, 9,33, 9,75 und 10,40 μ . $[\alpha]_D^{25} = -23^\circ$ ($c = 0,558$).

C₂₅H₃₉O₅Br (499,49) Ber. C 60,12 H 7,87 Br 16,00% Gef. C 60,26 H 7,92 Br 16,14%

3 β -Acetoxy-5 α -brom-6 β -hydroxy-cholestan (II d): Eine Lösung von 20,0 g O-Acetylcholesterin in 200 ml Dioxan wurde mit 14,7 ml verdünnter Perchlorsäure (20 ml Wasser und 4,66 ml 70-proz. Perchlorsäure), 10 ml Wasser und innert 15 Min. unter Kühlung (Temp. unter 20°) mit 10,0 g N-Bromacetamid versetzt und anschliessend 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Dann kühlte man die Reaktionslösung auf ca. 5° ab, tropfte langsam unter Rühren 120 ml einer 1-proz. Natriumthiosulfat-Lösung zu, verdünnte mit Wasser und extrahierte die gebildete Emulsion mit Äther. Die übliche Aufarbeitung lieferte 24,9 g eines nicht ganz trockenen Rohprodukts, aus dem durch Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 14,4 g reines Bromhydrin II d vom Smp. 168–169° gewonnen wurden. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,75, 2,90, 5,77, 8,10, 9,72 und 10,42 μ . $[\alpha]_D^{25} = -40^\circ$ ($c = 0,793$).

C₂₉H₄₉O₃Br (525,62) Ber. C 66,27 H 9,40 Br 15,20% Gef. C 66,26 H 9,39 Br 15,32%

3 β -Acetoxy-5 α -brom-6 β , 19-oxido-17-oxo-androstan (III a): Eine Suspension von 33 g Eisessigfeuchtem Blei(IV)-acetat und 15 g trockenem Calciumcarbonat in 1350 ml Cyclohexan wurde während 30 Min. unter Rühren gekocht. Dann gab man 7,63 g 3 β -Acetoxy-5 α -brom-6 β -hydroxy-17-oxo-androstan (II a)¹¹⁾ und 9,7 g Jod zu und kochte unter Belichten mit einer 500-Watt-Lampe bis zur Entfärbung weiter (ca. 1 Std.). Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt, das Filtrat mit verd. Natriumthiosulfat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstands aus Äther erhielt man 3,06 g des reinen 6 β , 19-Äthers III a vom Smp. 174–178°/184–187°. $[\alpha]_D^{25} = +45^\circ$ ($c = 0,979$). IR.-Banden u. a. bei 5,76, 6,68, 7,30, 8,09, 9,14, 9,38, 9,65, 10,92 und 11,71 μ .

C₂₁H₂₉O₄Br (425,36) Ber. C 59,30 H 6,87 Br 18,79% Gef. C 59,14 H 6,71 Br 18,79%

3 β , 17 β -Diacetoxy-5 α -brom-6 β , 19-oxido-androstan (III b): Eine Suspension von 66 g Eisessigfeuchtem Blei(IV)-acetat und 30 g Calciumcarbonat in 2700 ml Cyclohexan wurde zuerst 20 Min. unter Rückfluss erhitzt, dann gab man 14,8 g 3 β , 17 β -Diacetoxy-5 α -brom-6 β -hydroxy-androstan (II b)¹¹⁾ und 19,2 g Jod zu und hielt die Mischung unter Belichten mit einer 500-Watt-Lampe und Rühren so lange im Sieden, bis die Jodfarbe verschwunden war (ca. 75 Min.). Dann wurde abgekühlt, filtriert, das Filtrat mit verd. Natriumthiosulfat-Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand lieferte durch Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther 9,48 g reinen Bromäthers III b. Die Mutterlauge wurde eingedampft, der Rückstand in Benzol-Hexan-(1:4)-Gemisch gelöst und die Lösung durch 60 g Aluminiumoxid (Akt. II) filtriert. Mit 300 ml dieses Lösungsmittelgemischs wurden 2,4 g hochsiedendes Öl abgetrennt. Der Brom-

¹⁷⁾ Die Smp. sind im Flüssigkeitsbad oder unter dem Mikroskop bestimmt und korrigiert. Alle IR.-Spektren sind (wenn nicht anders angegeben) in Methylenchlorid aufgenommen. Die Drehungen wurden in einem 1-dm-Rohr in Chloroform bestimmt.

¹⁸⁾ P. WIELAND & K. MIESCHER, Helv. 32, 1922 (1945).

äther IIIb liess sich anschliessend mit Benzol eluieren. Durch Kristallisation konnten weitere 2,27 g reines IIIb gewonnen werden. Smp. nach nochmaliger Kristallisation: 178–180°; $[\alpha]_D^{27} = -5,4^\circ$ ($c = 1,039$). IR.-Banden u. a. bei 5,78, 6,69, 7,30, 8,10, 9,12, 9,62, 9,74, 10,93 und 11,72 μ .
 $C_{23}H_{33}O_5Br$ (469,41) Ber. C 58,85 H 7,09 Br 17,02% Gef. C 58,64 H 6,90 Br 17,30%

3 β ,20 β -Diacetoxy-5 α -brom-6 β ,19-oxido-pregnan (IIIc): Eine kurz aufgekochte Suspension von 98,0 g Blei(IV)-acetat und 45 g Calciumcarbonat in 2 l Cyclohexan wurde mit 21,0 g Jod und 19,0 g Bromhydrin IIc versetzt und unter Rühren und Bestrahlen mit einer 500-Watt-Lampe bis zur Entfärbung (ca. 40 Min.) gekocht. Das auf ca. 30° abgekühlte Gemisch filtrierte man durch Celit, wusch den Rückstand erschöpfend mit Cyclohexan, verdünnte die vereinigten Filtrate mit 500 ml Äther, schüttelte sie nacheinander mit 250 ml einer 10-proz. Natriumthiosulfat-Lösung und dreimal mit je 500 ml Wasser aus, extrahierte die Waschwasser mit Äther nach, trocknete die organischen Phasen mit Natriumsulfat und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Der kristalline Rückstand (21,2 g) wurde aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther umgelöst und lieferte 13,0 g reine Oxidoverbindung IIIc vom Smp. 164–165°. Zur Analyse gelangte eine dreimal aus dem genannten Lösungsmittelgemisch umgelöste Probe vom gleichen Smp.; IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 5,78, 6,69, 8,10, 8,39, 8,62, 9,10, 9,33, 9,64, 10,35, 10,60, 10,91 und 11,73 μ . $[\alpha]_D = +21^\circ$ ($c = 0,663$).

$C_{26}H_{37}O_5Br$ (497,48) Ber. C 60,36 H 7,50 Br 16,06% Gef. C 60,38 H 7,53 Br 15,90%

3 β -Acetoxy-5 α -brom-6 β ,19-oxido-cholestan (III d): 55,0 g Blei(IV)-acetat und 25,0 g Calciumcarbonat wurden in 1100 ml Cyclohexan kurz auf 80° erwärmt. Dann gab man 12,0 g Jod und 10,9 g Bromhydrin II d zu, spülte mit 190 ml Cyclohexan nach und kochte das Reaktionsgemisch unter Bestrahlung mit einer 500-Watt-Lampe und Rühren bis zur Entfärbung (ca. 40 Minuten) unter Rückfluss. Die abgekühlte Lösung wurde durch Celit filtriert, der Filtrückstand mit Cyclohexan nachgewaschen, das Filtrat mit Äther verdünnt, mit 150 ml einer 10-proz. Natriumthiosulfat-Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt (11,8 g) lieferte nach Umlösen aus Äther-Methanol 7,2 g Oxidoverbindung III d vom Smp. 146–147°. Aus der Mutterlauge wurden noch weitere 1,8 g der gleichen Verbindung vom Smp. 142–143° gewonnen. Die reine Verbindung schmilzt bei 149°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,76, 6,68, 8,09, 8,40, 9,10, 9,65, 10,60, 10,91 und 11,74 μ . $[\alpha]_D^{25} = \pm 0^\circ$ ($c = 0,234$).

$C_{26}H_{47}O_3Br$ (523,60) Ber. C 66,52 H 9,05 Br 15,26% Gef. C 66,32 H 8,97 Br 15,50%

3 β -Hydroxy-5 α -brom-6 β ,19-oxido-17-oxo-androstan (III e): 1,26 g Bromäther IIIa wurden in einer Mischung von 120 ml Methanol und 12 ml Wasser nach Zugabe von 1,2 g Kaliumcarbonat 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Wasserstrahlvakuum eingeeengt und das Produkt durch Extraktion mit Methylenchlorid isoliert. Nach Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther erhielt man 843 mg reines Hydroxyketon III e vom Smp. 214–215° (Umwandlung ab 208°). $[\alpha]_D^{27} = +47^\circ$ ($c = 0,966$). IR.-Banden u. a. bei 2,75, 5,75, 6,69, 7,26, 9,52, 9,79, 10,06, 11,05 und 11,73 μ .

$C_{19}H_{27}O_3Br$ (383,33) Ber. C 59,53 H 7,10 Br 20,85% Gef. C 59,80 H 7,05 Br 20,86%

3 β ,17 β -Dihydroxy-5 α -brom-6 β ,19-oxido-androstan (III f): Eine Lösung von 2,236 g Bromäther III b und 2,25 g Kaliumcarbonat in einer Mischung von 225 ml Methanol und 22,5 ml Wasser wurde 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann dampfte man im Wasserstrahlvakuum bis zur Kristallisation ein und isolierte das Produkt durch Extraktion mit Methylenchlorid-Methanol-(4:1)-Gemisch; die Extrakte wurden vor dem Trocknen und Eindampfen zweimal mit Wasser gewaschen. Man erhielt 1,836 g reines Diol III f, vom Smp. 233–234°. Eine noch zweimal aus Methanol kristallisierte Probe schmolz bei 236–237°; $[\alpha]_D^{27} = -9^\circ$ ($c = 1,028$). IR.-Banden (in Nujol) u. a. bei 2,93, 6,70, 7,72, 8,11, 9,03, 9,38, 9,90, 10,40, 11,08, 11,77 und 12,69 μ .

$C_{19}H_{29}O_3Br$ (385,36) Ber. C 59,22 H 7,59 Br 20,74% Gef. C 59,35 H 7,56 Br 20,71%

3 β -Acetoxy-5 α -chlor-6 β ,19-oxido-cholestan (Va): Eine kurz aufgekochte Suspension von 60 g vorgetrocknetem Blei(IV)-acetat und 20,0 g Calciumcarbonat in 2000 ml Cyclohexan wurde mit 16,0 g Jod und 10,0 g Chlorhydrin IV¹⁰) versetzt und unter Rühren und Bestrahlen mit einer 500-Watt-Lampe bis zur Entfärbung unter Rückfluss gekocht. Das abgekühlte Reaktionsgemisch filtrierte man von ungelösten Anteilen ab, wusch das Filtrat nach Verdünnen mit Äther mit 10-proz. Natriumthiosulfat-Lösung und mit Wasser, trocknete und dampfte es im Wasserstrahlvakuum ein. Das erhaltene kristalline Rohprodukt (11,20 g) lieferte nach einmaligem Umlösen aus

Äther-Methanol 8,95 g der Oxidverbindung Va vom Smp. 139–141°. Nach dreimaligem Umkristallisieren schmolz die Verbindung bei 142,5–143,5°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: 5,78, 6,69, 8,09, 9,10, 9,64, 10,58, 10,84 und 11,70 μ . $[\alpha]_D^{25} = +8^\circ$ ($c = 1,156$).

$C_{29}H_{47}O_3Cl$ (479,15) Ber. C 73,69 H 9,88 Cl 7,42% Gef. C 73,68 H 9,83 Cl 7,38%

3 β -Hydroxy-5 α -chlor-6 β ,19-oxido-cholestan (Vb): 140 mg O-Acetyl-äther Va wurden in 20 ml warmem Methanol gelöst, mit einer warmen Lösung von 140 mg Kaliumcarbonat in 1 ml Wasser versetzt und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann dampfte man das Reaktionsgemisch im Wasserstrahlvakuum weitgehend ein, versetzte den Rückstand mit Wasser und Äther und arbeitete wie üblich auf. Es wurden 116 mg *3 β -Hydroxy-5 α -chlor-6 β ,19-oxido-cholestan (Vb)* erhalten, das nach zweimaligem Umlösen aus Methanol konstant bei 139–140° schmolz. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,77, 6,69, 9,51, 9,73, 10,02, 10,60, 10,88 und 11,72 μ . $[\alpha]_D^{25} = +8^\circ$ ($c = 0,553$).

$C_{27}H_{45}O_2Cl$ (437,11) Ber. C 74,19 H 10,38% Gef. C 73,88 H 10,42%

3 β ,19-Diacetoxy-17-oxo- Δ^5 -androsten (VIa): 2,05 g *3 β -Acetoxy-5 α -brom-6 β ,19-oxido-17-oxo-androstan (IIIa)* wurden in 60 ml Eisessig nach Zugabe von 6,0 g Zinkstaub 12 Std. bei 100° gerührt. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt, mit Methylenechlorid nachgespült, das Filtrat mit Methylenechlorid verdünnt und mit Wasser, verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (1,86 g) lieferte durch Kristallisation aus wässrigem Methanol 1,16 g des *3,19-Diacetats VIa* vom Smp. 103–105°; $[\alpha]_D^{25} = -40^\circ$ ($c = 0,979$). IR.-Banden u. a. bei 5,74, 5,76, 7,31, 8,16 und 9,73 μ .

$C_{23}H_{32}O_5$ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 71,24 H 8,30%

3 β ,17 β -Diacetoxy-19-hydroxy- Δ^5 -androsten (VIb): 500 mg Bromäther IIb wurden in 10 ml Eisessig und 0,5 ml Wasser gelöst, unter Rühren innert 15 Min. mit 3,0 g Zinkstaub versetzt und anschliessend weitere 30 Min. bei 40° gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde filtriert, der Rückstand mit Methanol nachgewaschen, das Filtrat mit Wasser versetzt, das ausgefallene Produkt abgenutscht, mit Wasser gewaschen, in Äther aufgenommen, die Lösung neutral gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Nach Umlösen des Rohprodukts aus Methylenechlorid-Petroläther erhielt man 350 mg VIb vom Smp. 148–150°. Zur Analyse gelangte ein viermal umkristallisiertes Präparat vom Smp. 150–151°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,75, 5,76, 8,07 und 9,70 μ . $[\alpha]_D^{25} = -59^\circ$ ($c = 0,954$).

$C_{23}H_{34}O_5$ (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,65 H 8,72%

3 β ,20 β -Diacetoxy-19-hydroxy- Δ^5 -pregnen (VIc): Eine Lösung von 11,57 g Bromäther IIc in 300 ml 96-proz. Essigsäure und 20 ml Wasser wurde bei 45° unter Rühren innert 15 Min. portionenweise mit 75 g Zinkstaub versetzt und anschliessend weitere 40 Min. bei gleichbleibender Temperatur gerührt. Dann kühlte man das Gemisch auf 20° ab, filtrierte vom überschüssigen Zink ab, dampfte das Filtrat im Wasserstrahlvakuum (Badtemperatur ca. 50°) ein, versetzte den Rückstand mit Wasser und Methylenechlorid-Äther-(1:5)-Gemisch, trennte nach Ausschütteln die wässrige Phase ab, extrahierte sie zweimal mit Äther nach, wusch die organischen Phasen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser neutral, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Beim Bespritzen mit Äther kristallisierte der Rückstand und lieferte nach Absaugen der Mutterlauge und Trocknen 7,25 g der Hydroxyverbindung VIc, die nach einmaligem Umlösen aus Methylenechlorid-Äther-Petroläther (6,5 g) bei 129–130° schmolz. Aus den Mutterlauge wurden durch Kristallisation weitere 1,42 g VIc vom gleichen Smp. gewonnen. Eine dreimal umkristallisierte Probe des Präparates schmolz konstant bei 132–133°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,77, 5,78, 8,09, 9,32, 9,57, 9,70 und 10,37 μ . $[\alpha]_D^{25} = -27^\circ$ ($c = 0,693$).

$C_{25}H_{36}O_5$ (418,55) Ber. C 71,74 H 9,15% Gef. C 71,24 H 9,16%

3 β -Acetoxy-19-hydroxy- Δ^5 -cholesten (VI d): 8,9 g Bromäther IIId wurden in 295 ml Eisessig und 13 ml Wasser suspendiert und die Suspension bei 45° unter Rühren portionenweise innert 15 Min. mit 59,0 g Zinkstaub versetzt. Nach weiteren 40 Min. bei 45–50° kühlte man die Reaktionslösung auf Raumtemperatur ab, filtrierte vom überschüssigen Zink ab, dampfte das Filtrat im Wasserstrahlvakuum ein, nahm den erhaltenen Rückstand in Wasser und Äther-Methylenechlorid-(5:1)-Gemisch auf, wusch die organische Phase mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser neutral, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Der kristalline Eindampfrückstand (7,45 g) lieferte nach Umlösen aus Methylenechlorid-Äther-Petroläther 6,6 g der

19-Hydroxyverbindung VI d vom Smp. 115–116°. Diese schmolz nach viermaligem Umlösen aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch bei 119–120°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,78, 5,78, 8,09 und 9,70 μ . $[\alpha]_D^{25} = -32^\circ$ ($c = 1,045$).

$C_{29}H_{48}O_3$ (444,67) Ber. C 78,32 H 10,88% Gef. C 78,04 H 10,76%

19-Hydroxycholesterin (VI e). – a) Durch Verseifung von VI d: 6,45 g O-Acetylverbindung VI d löste man in 100 ml Methanol, setzte der Lösung 1,5 g Kaliumhydroxid in 10 ml Wasser zu und kochte 1 Std. unter Rückfluss. Das Reaktionsgemisch wurde dann bis zur Hälfte des Volumens im Wasserstrahlvakuum eingengt, mit 400 ml Eiswasser versetzt und das ausgefallene Produkt abfiltriert. Den Filtrerrückstand nahm man in Äther auf, wusch die Lösung mit Wasser neutral, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt lieferte nach Umlösen aus Methylenchlorid-Methanol 5,35 g reines 19-Hydroxycholesterin vom Smp. 162–164°, das nach Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit dem unter b) beschriebenen Produkt identisch war.

b) Durch Reduktion von β -Acetoxy-5 α -chlor-6 β ,19-oxido-cholestan (Va) mit Lithium in flüssigem Ammoniak: In einem trockenen Vierhalskolben wurden bei -60° 100 ml Ammoniak kondensiert. Dann gab man portionsweise 1,0 g Lithium-Metall zu und versetzte anschließend die blaue Lösung mit 3,00 g Va, gelöst in 50 ml abs. Äther. Unter Rühren wurde nun, ohne externe Kühlung, innert 2 Std. (durch Überleiten von trockenem Stickstoff) das Ammoniak weitgehend abgedampft, das überschüssige Lithium durch vorsichtige Zugabe einer Mischung von Methanol und Äther zersetzt und nach Neutralisation der Reaktionslösung mit verd. Schwefelsäure wie üblich aufgearbeitet. Man erhielt 2,50 g eines amorphen Produktes, das nach Bespritzen mit Methanol kristallisierte und nach Umlösen aus Äther-Methanol 1,15 g 19-Hydroxycholesterin (VI e) vom Smp. 155–157° lieferte. Aus der Mutterlauge wurden noch weitere 220 mg eines unreineren Produktes gewonnen. Die reine, dreimal umkristallisierte Verbindung schmolz bei 162–164°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,77, 9,20, 9,63, 10,27, 10,80 und 11,90 μ . $[\alpha]_D^{25} = -27^\circ$ ($c = 0,960$).

$C_{27}H_{46}O_2$ (402,64) Ber. C 80,54 H 11,52% Gef. C 80,36 H 11,63%

3,17-Dioxo-6 β ,19-oxido- Δ^4 -androsten (VII). – a) Aus dem Diol III f: 500 mg Diol III f wurden in 50 ml Aceton gelöst, und die auf 0° abgekühlte Lösung wurde nach Zugabe von 1,0 ml einer 8 N Chrom(VI)-oxid-Lösung in Schwefelsäure 25 Min. bei 0° gerührt. Dann versetzte man mit Natriumacetat-Lösung und extrahierte mit Benzol. Aus den mit Wasser gewaschenen, getrockneten Extrakten erhielt man 409 mg reines Diketon VII. Smp. nach Kristallisation aus Äther: 179–182°.

b) Aus dem Hydroxyketon III e: 700 mg III e wurden wie unter a) angegeben in 35 ml Aceton mit 1,0 ml 8 N Chrom(VI)-oxid-Lösung oxydiert. Man erhielt 550 mg reines Diketon vom Smp. 184–186°, das nach IR.-Spektrum und Misch-Smp. mit dem unter a) und dem früher ⁷⁾ beschriebenen Keton VII identisch war.

β ,11 α ,20 β -Triacetoxy-19-oxo- Δ^5 -pregnen (IX): Eine Lösung von 2,304 g β ,11 α ,20 β -Triacetoxy-5 α -chlor-6 β ,19-oxido-19-hydroxy-pregnan (VIII)⁸⁾ in 50 ml Eisessig wurde nach Zugabe von 10 g Zinkstaub 30 Min. bei 80° gerührt. Dann filtrierte man vom unverbrauchten Zink ab, dampfte das Filtrat im Wasserstrahlvakuum ein und nahm den Rückstand in Methylenchlorid auf. Die Lösung wurde mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt 2,173 g eines kristallinen Rückstands, aus dem nach Umlösen aus Äther-Pentan 1,94 g reiner Aldehyd IX gewonnen wurden. Smp. nach nochmaliger Kristallisation aus Äther: 176–178° (Zers.); $[\alpha]_D^{25} = -185^\circ$ ($c = 0,989$). IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 3,67, 5,77, 7,28, 8,10, 9,24, 9,36, 9,75, 10,48, 10,83, 11,76 und 12,51 μ .

$C_{27}H_{38}O_7$ (474,57) Ber. C 68,33 H 8,07% Gef. C 68,26 H 8,22%

(19 \rightarrow 6)-Lacton der β -Acetoxy-5 α -chlor-6 β -hydroxy-17-oxo-androstan-19-säure (XI a): 5,0 g β -Acetoxy-5 α -chlor-6 β ,19-oxido-17-oxo-androstan (Xa)⁷⁾, gelöst in 100 ml Eisessig, wurden bei 85–90° im Verlauf von 30 Min. mit einer Lösung von 7,5 g Chrom(VI)-oxid in 7,5 ml Wasser und 60 ml Eisessig versetzt. Nach weiteren 15 Min. Reaktionszeit verdünnte man mit Wasser und extrahierte mit Methylenchlorid. Die Methylenchlorid-Lösung wurde mit Wasser, dann mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhielt 2,2 g rohes (19 \rightarrow 6)-Lacton der β -Acetoxy-5 α -chlor-6 β -hydroxy-17-oxo-androstan-19-säure, welches durch Zugabe von Äther kristallisiert und durch Umlösen aus Alkohol von noch

anhaftender Oxidverbindung Xa befreit wurde. Das reine Lacton XIa schmilzt bei 198–199°. $[\alpha]_D^{25} = -62^\circ$ ($c = 0,980$).

$C_{21}H_{27}O_5Cl$ (396,92) Ber. C 63,87 H 6,89% Gef. C 64,1 H 7,1

(19→6)-Lacton der 3 β ,17 β -Diacetoxy-5 α -chlor-6 β -hydroxy-androstan-19-säure (XIb): 1,0 g Oxido-diacetat Xb²) wurde in 25 ml Eisessig gelöst und bei 85–90° in der oben angegebenen Weise mit 1,5 g Chrom(VI)-oxid oxydiert. Nach einmaligem Umlösen des Rohproduktes aus Äther-Methanol erhielt man 800 mg Lacton XIb vom Smp. 185–186°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,62, 5,77, 8,10, 9,06, 9,23, 9,60, 9,81, 10,05, 10,74 und 12,10 μ . $[\alpha]_D^{25} = -30^\circ$ ($c = 1,0$).

$C_{23}H_{31}O_6Cl$ (440,97) Ber. C 62,94 H 7,12% Gef. C 62,70 H 7,18%

3 β -Acetoxy-17-oxo- Δ^5 -androgen-19-säure (XIIa): 2,0 g Lacton XIa wurden mit einem aus 100 g Zinkstaub durch Waschen mit 1N Essigsäure, dann mit Eisessig bereiteten Brei von aktivem Zink, welchem zur Verbesserung der Rührbarkeit weitere 40 ml Eisessig zugesetzt wurden, während 2 Std. unter Rühren und Rückfluss gekocht. Nach Absaugen vom überschüssigen Zink, Einengen des Filtrates im Wasserstrahlvakuum, Aufnehmen des Rückstandes in Chloroform, Waschen der Chloroformlösung mit verd. Schwefelsäure und Wasser, Trocknen und Einengen erhielt man die rohe Säure XIIa in Form farbloser Kristalle, die aus Methanol-Äther ungelöst bei 252–253° schmolzen. $[\alpha]_D^{25} = -71^\circ$ ($c = 0,934$).

$C_{21}H_{28}O_5$ (360,44) Ber. C 69,97 H 7,83% Gef. C 69,63 H 7,77%

3 β ,17 β -Diacetoxy- Δ^5 -androgen-19-säure (XIIb): 1,00 g Lacton XIb wurde in 150 ml Eisessig gelöst und unter Rühren bei 100° portionsweise mit 37,0 g Zinkstaub versetzt. Die Reaktionsmischung rührte man anschliessend eine weitere Stunde bei 100°, kühlte dann ab, filtrierte vom Zink ab, wusch mit Methylenchlorid nach und dampfte das Filtrat im Wasserstrahlvakuum ein. Der Eindampfrückstand wurde dann, nach Zugabe von 10 ml 2N Schwefelsäure, in Wasser und Methylenchlorid aufgenommen, die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das erhaltene kristalline Rohprodukt lieferte nach einmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 666 mg reine Säure XIIb (Smp. 198–200°), die nach dreimaligem Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittelgemisch bei 201–202° schmolz. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,90, 5,78, 8,10 und 9,70 μ . $[\alpha]_D^{25} = -114^\circ$ ($c = 0,925$).

$C_{23}H_{32}O_6$ (404,49) Ber. C 68,29 H 7,97% Gef. C 68,22 H 7,97%

3 β ,17 β -Diacetoxy- Δ^5 (10)-19-norandrogen (XIIIa): 600 mg Säure XIIb wurden 30 Min. im reduzierten Wasserstrahlvakuum (ca. 50 Torr) auf 240–250° erwärmt und anschliessend im Hochvakuum destilliert. Das erhaltene farblose Destillat nahm man in Äther auf, wusch den Auszug mit eiskalter 2N Natriumhydroxid-Lösung und Wasser neutral, trocknete und dampfte ihn im Wasserstrahlvakuum ein. Der ölige Rückstand (459 mg) wurde in Petroläther gelöst und an 30-facher Menge neutralem Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert. Das mit Petroläther-Benzol-Gemischen und mit Benzol eluierte amorphe Decarboxylierungsprodukt XIIIa (420 mg) wurde ohne weitere Reinigung der Verseifung unterworfen. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,78, 8,09 und 9,59 μ .

3 β ,17 β -Dihydroxy- Δ^5 (10)-19-norandrogen (XIIIb): 330 mg amorphe Di-O-acetyl-Verbindung XIIIa wurden in 20 ml Methanol gelöst, mit einer Lösung von 1,2 g Kaliumhydroxid in 6,0 ml Wasser versetzt und 35 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von ca. 5 ml Wasser dampfte man dann das Methanol im Wasserstrahlvakuum ab, extrahierte das Konzentrat mit Äther-Methylenchlorid-(4:1)-Gemisch, wusch die organische Phase mit Wasser neutral, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Der rohe kristalline Rückstand (260 mg) lieferte nach zweimaligem Umlösen aus Aceton 175 mg 3 β ,17 β -Dihydroxy- Δ^5 (10)-19-norandrogen (XIIIb) vom Smp. 142–144°. IR.-Spektrum: 2,78, 9,50 und 10,40 μ . $[\alpha]_D^{25} = +108^\circ$ ($c = 0,491$). Zur Analyse gelangte ein dreimal aus Essigester umkristallisiertes Präparat vom Smp. 143–144°.

$C_{18}H_{28}O_2$ (276,40) Ber. C 78,21 H 10,21% Gef. C 77,40 H 10,18%

3,17-Dioxo- Δ^5 (10)-19-norandrogen (XIV): 90 mg Diol XIIIb wurden in 2 ml Aceton gelöst und bei 0° unter Rühren mit 0,25 ml einer 8N Chrom(VI)-oxid-Lösung in Schwefelsäure versetzt. Nach 15 Min. bei 0° setzte man dem Reaktionsgemisch 500 mg krist. Natriumacetat zu, verdünnte es mit Wasser und extrahierte mit Äther-Methylenchlorid-(5:1)-Gemisch. Die organische Schicht wurde mit eiskalter ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser neutral gewaschen,

getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt lieferte nach zweimaligem Umlösen aus Äther-Petroläther 42 mg Dion XIV vom Smp. 128–134°, das nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit einem authentischen Präparat identisch war. (Die Verbindung enthielt jedoch ca. 5% des entsprechenden α, β -ungesättigten Ketons.) Bei der Chromatographie des Produktes an neutralem Aluminiumoxid (Akt. II) erfolgte grösstenteils eine Isomerisierung der Doppelbindung. So konnten nach Umkristallisieren der rohen Chromatogrammfraktionen 10 mg reines 3,17-Dioxo- Δ^4 -19-norandrost-19-en vom Smp. 164–166° gewonnen werden. Die Verbindung wurde durch Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit einem authentischen Präparat identifiziert.

Die Mikroanalysen, optische Drehungen und IR.-Spektren wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Dres. W. PADOWETZ, H. HÜRZELER und R. F. ZÜRCHER durchgeführt bzw. bestimmt.

SUMMARY

The reductive cleavage of the ether bridge of 5 α -chloro- and 5 α -bromo-6 β , 19-oxido-steroids to 19-hydroxy- Δ^5 -steroids has been studied: Whereas 5 α -bromo-6 β , 19-ethers could be reduced under mild conditions, *i. e.* with zinc and acetic acid, 5 α -chloro-6 β , 19-ethers could only be cleaved with lithium and liquid ammonia. However, the latter steroids with an additional electronegative substituent in 19-position, namely 5 α -chloro-6 β , 19-hemiacetals and -lactones, were smoothly converted into Δ^5 -19-aldehydes and Δ^5 -19-acids, respectively, by the action of zinc and acetic acid. The Δ^5 -steroid-19-oic acids obtained could be decarboxylated thermally to Δ^5 ⁽¹⁰⁾-19-norsteroids.

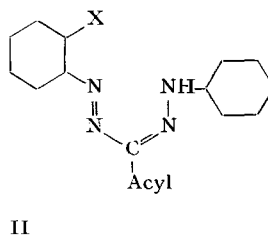
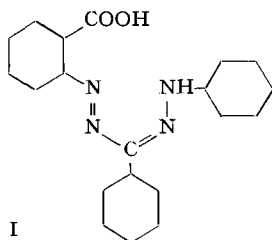
Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

151. Über isomere 1:2-Kobaltkomplexe der Formazan-Reihe

von F. Beffa, P. Lienhard, E. Steiner und G. Schetty

(22. IV. 63)

Formazane, die in *o*-Stellung zu einer Azo- oder Hydrazon-Gruppe die Hydroxy- oder Carboxy-Gruppe besitzen und stabile Metallkomplexe ergeben, sind u. a. Gegenstand einer für die Formazan-Komplexchemie grundlegenden Untersuchung von WIZINGER & BIRO¹⁾. In dieser wie auch in späteren Veröffentlichungen^{2) 3)} finden sich



¹⁾ R. WIZINGER & V. BIRO, *Helv.* 32, 901 (1949).

²⁾ H. R. VON TOBEL, Dissertation, Basel 1953.

³⁾ P. STAHEL, Dissertation, Basel 1951; A. BRULARD, Dissertation, Basel 1951; H. ZIEGLER, Dissertation, Basel 1950; M. ZIEGLER, Dissertation, Basel 1954.