

LITERATURVERZEICHNIS

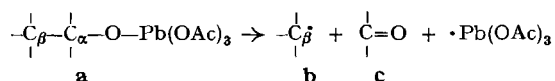
- [1] A. D. McLACHLAN, *Mol. Physics* 7, 233 (1958).
 [2] R. BERSOHN, *J. chem. Physics* 24, 1066 (1956).
 [3] D. B. CHESNUT, *J. chem. Physics* 29, 43 (1958).
 [4] T. R. TUTTLE & S. I. WEISSMAN, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 5342 (1958); J. R. BOLTON & A. CARRINGTON, *Mol. Physics* 4, 497 (1961).
 [5] J. A. BRIVATI, R. HULME & M. C. R. SYMONS, *Proc. chem. Soc.* 1967, 384; J. R. BOLTON, A. CARRINGTON & A. D. McLACHLAN, *Mol. Physics* 5, 31 (1962).
 [6] H. M. McCONNELL, *J. chem. Physics* 24, 764 (1956); 28, 1188 (1958); H. M. McCONNELL & D. B. CHESNUT, *ibid.* 28, 107 (1958); S. I. WEISSMAN, *ibid.* 25, 890 (1956); H. S. JARRETT, *ibid.* 25, 1289 (1956).
 [7] J. P. COLPA & E. DE BOER, *Physics Letters* 5, 225 (1963); *Mol. Physics* 7, 333 (1963).
 [8] A. STREITWIESER JR., *Molecular Orbital Theory for Organic Chemists*, New York 1961, Kapitel 5.
 [9] A. D. McLACHLAN, *Mol. Physics* 3, 233 (1960).
 [10] F. GERSON, unveröffentlichte Ergebnisse.
 [11] V. BOEKELHEIDE & M. GOLDMANN, *J. org. Chemistry* 19, 575 (1954).
 [12] G. GHILARDI & G. KALOPISSIS, *Bull. Soc. chim. France* 1952, 217; *Org. Synthesis* II, 320.
 [13] W. SIMON, *Helv.* 41, 1835 (1958).
 [14] C. DE WAARD & J. C. M. HENNING, *Physics Letters* 4, 31 (1963).

217. Fragmentierungen und intramolekulare Abstraktionen tertiärer Wasserstoffatome ausgehend von primären Oxyradikalen mit fixierten Reaktionszentren¹⁾

von D. Hauser [3], K. Heusler, J. Kalvoda, K. Schaffner und O. Jeger

(3. IX. 64)

Bei der Oxydation einwertiger Alkohole mit Blei(IV)-acetat findet man je nach dem verwendeten Ausgangsstoff als Reaktionsprodukte Tetrahydrofuranerivate [4]²⁾, durch Dehydrierung der Carbinolgruppe gebildete Carbonylverbindungen [5] [6] oder Fragmentierungsprodukte. Die letzteren entstehen aus den primär sich bildenden Bleitriacetoxylalkoholaten (vgl. **a**) durch Spaltung der α,β -Bindung und Ausbildung eines Kohlenstoffradikals (**b**) und einer Carbonylgruppe (**c**) [6–10].



Für die intramolekulare Ätherbildung müssen bestimmte sterische Voraussetzungen erfüllt sein, damit diese zur Hauptreaktion wird (vgl. die Übersicht in [11]). Andererseits lässt sich die Oxydation sekundärer Alkohole und primärer aromatischer Carbinole zu Ketonen bzw. Aldehyden durch Basen katalysieren [12]. Die Faktoren, welche die Geschwindigkeit der Fragmentierungsreaktion beeinflussen, sind kürzlich ebenfalls diskutiert worden [7, 8, 11]. Obwohl kinetische Messungen bei Blei(IV)-

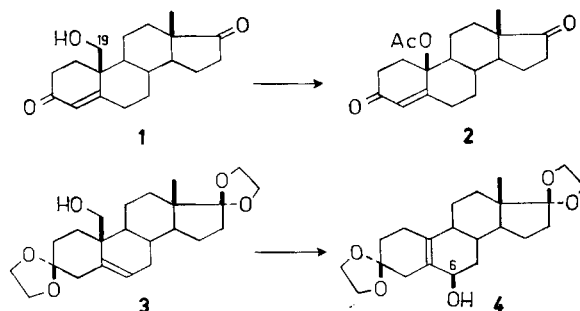
¹⁾ 205. Mitteilung der Reihe «Über Steroide» (204. Mitt.: [1]) sowie 230. Mitteilung der Reihe «Steroide und Sexualhormone» (229. Mitt.: [2]) und gleichzeitig 10. Mitteilung über «Oxydationen einwertiger Alkohole mit Blei(IV)-acetat» (9. Mitt.: [29]).

²⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 1978.

acetat-Fragmentierungen bisher fehlen, lässt sich auf Grund der Produktenzusammensetzung einer grossen Zahl derartiger Reaktionen aussagen, dass die Geschwindigkeit der Fragmentierung mit zunehmender Stabilität des bei der Spaltung gebildeten Kohlenstoffradikals **b** (primär < sekundär < tertiär < Allyl oder Benzyl) zunimmt. Die Reihenfolge dieser Geschwindigkeitszunahme entspricht genau derjenigen, die allgemein bei der carbonylbildenden Fragmentierung von Oxyradikalen gefunden wird (vgl. dazu auch [13, 14]) und stützt die Annahme, dass auch bei der durch Blei-(IV)-acetat-Einwirkung auf Alkohole eingeleiteten Fragmentierung Oxyradikale als Zwischenprodukte auftreten.

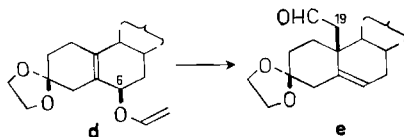
In bezug auf die Einheitlichkeit der Reaktionsprodukte und die Ausbeute an Fragmentierungsprodukt fielen besonders die 19-Hydroxy-Steroide **1** und **3** auf, welche die Produkte **2** und **4**³⁾ in Ausbeuten von ca. 72–75% lieferten [8] (vgl. auch [16]), obschon hier auch die Voraussetzungen für die Ätherbildung (sterisch leicht angreifbare Wasserstoffatome an δ -ständigen Kohlenstoffatomen) erfüllt sind.

Schema 1



Es schien uns deshalb interessant, die Reaktion der gesättigten 19-Hydroxy-Verbindungen **9** und **16** zu untersuchen. Die Herstellung dieser Substrate erfolgte auf den folgenden, im Schema 2 angegebenen Wegen aus dem bekannten 3,17-Dioxo-19-hydroxy- Δ^4 -androsten (**5**) [17, 18]: **5** \rightarrow **6** \rightarrow **7** \rightarrow **8** \rightarrow **9** bzw. **5** \rightarrow **10** \rightarrow **11** \rightarrow **12** \rightarrow **13** \rightarrow **15** \rightarrow **16**⁴⁾.

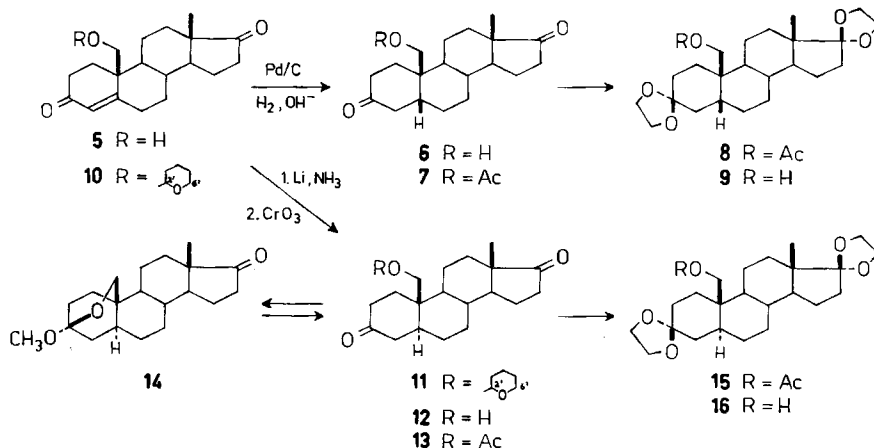
³⁾ Die bisher unbestimmte Konfiguration von C-6 in **4** [8] konnte unterdessen festgelegt werden. Die thermische Umsetzung des Vinyläther-Derivates von **4** (**d**) lieferte in guter Ausbeute 3,17-Diäthylendioxy-19-formyl- Δ^6 -androsten (**e**), das auch auf einem unabhängigen Weg hergestellt wurde. Für die Hydroxylgruppe von **4** ist somit die 6β -Lage bewiesen [15].



⁴⁾ Wir danken den Herren Drs. A. D. CROSS und J. EDWARDS, SYNTEX CORP., Palo Alto, Calif., für einen Informationsaustausch, der unsere Reaktionen (Schema 2) und ähnliche, von ihnen ausgearbeitete, noch unveröffentlichte Methoden zur Herstellung von gesättigten 5α - und 5β -19-substituierten Steroiden betraf.

⁵⁾ Die einzelnen Ausbeuten entsprechen nicht den isolierten Mengen der reinen Verbindungen; die angegebenen Zahlen wurden auf Grund der Gewichte von Chromatogramm-Fractionen und Dünnschichtanalysen geschätzt.

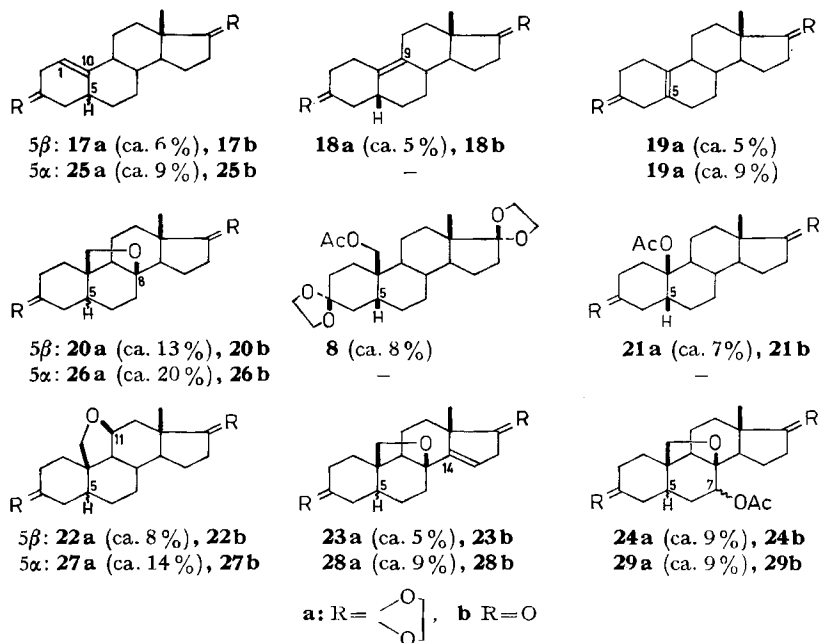
Schema 2



Bei der sauren Spaltung des Tetrahydropyranyläthers **11** in Methanol entstand neben **12** auch das Ketal **14**, das aber bei der sauren Hydrolyse in Dioxan ebenfalls in **12** überging.

Die Oxydation von **9** mit Blei(IV)-acetat in siedendem Benzol während 8 Stunden lieferte ein komplexes Gemisch, aus dem chromatographisch neun Verbindungen (**8**, **17a–24a**) isoliert werden konnten, die insgesamt 66%⁵⁾ des eingesetzten Ausgangsmaterials ausmachen. Die Produkte wurden auf Grund der Analysenresultate und insbesondere der IR-, UV- und NMR.-Spektren der Ketale (**8**, **17a–24a**) sowie der

Schema 3⁵⁾

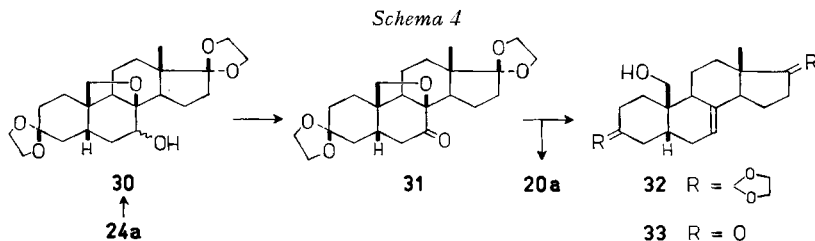


durch säurekatalysierte Hydrolyse erhaltenen Ketone (**7**, **17b**, **18b**, **20b–24b** und 3,17-Dioxo- Δ^4 -östren) identifiziert (vgl. auch den experimentellen Teil).

Das Produkt **17b** zeigte in neutraler Lösung keine UV.-Absorption, in alkalischer Lösung aber die Bande des zu erwartenden α,β -ungesättigten Δ^1 -3-Ketons bei 236 $m\mu$, während **18b** auch bei Alkalizusatz keine intensive Absorptionsbande aufwies. Bromierung und anschließende Dehydrobromierung von **18b** führte jedoch zu einem Gemisch von zwei ungesättigten Ketonen mit Absorptionsmaxima bei 227 und 292 $m\mu$. Die langwellige Bande dürfte einer linear konjugierten Dienon-Gruppierung in den Ringen A und B zuzuordnen sein.

Aus nicht in einheitlicher Form isoliertem **19a** entstand bei der sauren Hydrolyse das bekannte 3,17-Dioxo- Δ^4 -östren [19]. Die Verbindungen **20b** und **22b** sind auf Grund der Analysenwerte Diketo-äther. Aus den NMR.-Spektren geht hervor, dass die Sauerstoffbrücke in **20** von C-19 an eine tertiäre (C-8), in **22** aber an eine sekundäre Haftstelle führt. Die Lage des 18-Methylsignals [20] gestattete die Zuordnung der $11\beta,19$ -Oxido-Struktur **22**. Das Produkt **8** konnte nicht rein erhalten werden, doch lieferte die Hydrolyse von an **8** stark angereicherten Fraktionen das Acetoxy-diketon **7**. Die Struktur des Produktes **21** ergibt sich einerseits aus den analytischen und spektralen Daten, andererseits aus dem Ergebnis der Pyrolysen von **21b** sowie von **21a** (zur $\Delta^{8,10}$ -Verbindung) mit anschließender Säure- und Basenbehandlung, die beide das bekannte 3,17-Dioxo- Δ^4 -östren ergaben. Die Leichtigkeit der Essigsäureabspaltung aus **21a** und **21b** deutet auf die *cis*-Anordnung der 10-Acetoxygruppe und des 5β -Wasserstoffatoms hin. Auf Grund der Analysenresultate und der IR.- und NMR.-Spektren handelt es sich bei **23** ebenfalls (wie bei **20**) um einen primär-tertiären Äther, der aber ausserdem noch eine dreifach substituierte Doppelbindung enthält. Die basenkatalysierte Isomerisierung von **23b** führte zu einem α,β -ungesättigten Keton ($\log \epsilon_{224m\mu} = 4,09$), das auf Grund des IR.-Spektrums ($\nu_{max} = 1703, 1592 \text{ cm}^{-1}$) ein Cyclopentenon (3,17-Dioxo- $8\beta,19$ -oxido- $\Delta^{15-5\beta,14\beta}$ -androstren) darstellt. Daraus ergibt sich die Struktur **23**. Die Analysen, IR.- und NMR.-Spektren von **24** zeigen neben den beiden Sauerstofffunktionen in 3- und 17-Stellung die Anwesenheit eines primär-tertiären Äthers sowie einer sekundären Acetoxygruppe. Durch Hydrolyse der Acetoxygruppe wurde **24a** in den Alkohol **30** umgewandelt, dieser zum Keton **31** oxydiert und letzteres schliesslich nach HUANG-MINLON zu **20a** reduziert (vgl. Schema 4). Daneben entstand aus **31** ein öliger, ungesättigter Alkohol (**32**), der nach der sauren Hydrolyse das Hydroxy-diketon **33** lieferte.

Die Bildung von **33** unter Öffnung des Äthers zeigt, dass die Ketogruppe in **31** und damit die Acetoxygruppe in **24a** an C-7 neben der tertiären Verknüpfungsstelle des Äthers **20a** liegt.

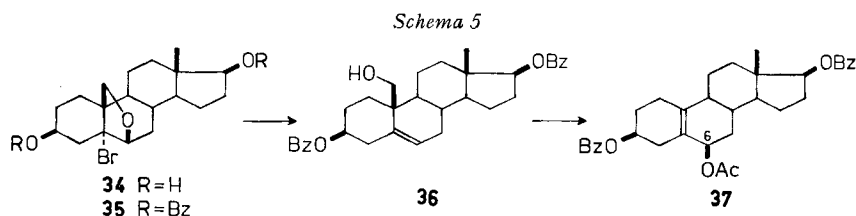


Die Oxydation der 19-Hydroxyverbindung **16** der 5α -Reihe mit Blei(IV)-acetat in siedendem Benzol lieferte ebenfalls ein Gemisch, aus dem sechs Verbindungen (**19a**, **25a–29a**) isoliert werden konnten, die total 70%⁵⁾ der eingesetzten Substanzmenge entsprechen. Die Strukturzuordnungen erfolgten wie oben für die entsprechenden Produkte der 5β -Reihe (vgl. den experimentellen Teil).

Während die im Schema 1 dargestellten Blei(IV)-acetat-Reaktionen mit über 70% Ausbeute einheitliche Fragmentierungsprodukte lieferten, überwiegen bei den gesättigten 19-Hydroxy-Verbindungen **9** und **16** deutlich die intramolekularen Äther; sie machen in der 5β -Reihe ca. 35%⁵⁾ und in der 5α -Reihe ca. 52%⁵⁾ des Reaktionsgemisches aus, während die entsprechenden Mengen der Fragmentierungsprodukte

nur ca. 23 bzw. 18%⁵⁾ betragen. Die Reaktionsbedingungen und die sterischen Voraussetzungen für die Ätherbildung sind bei den Versuchen mit gesättigten (**9**, **16**) und ungesättigten 19-Hydroxy-Verbindungen (**1**, **3**) weitgehend identisch. Dies bedeutet, dass die Anwesenheit einer homoallylischen Doppelbindung die Fragmentierungsreaktion stark beschleunigt, so dass andere Reaktionen wie z. B. Ätherbildung und Oxydation vollständig zurücktreten. Diese Beschleunigung ist bei der Blei(IV)-acetat-Oxydation von **1** so gross, dass bereits bei Raumtemperatur in 2¹/₂ Tagen ca. 40% Fragmentierungsprodukt **2** gebildet wird. Im Vergleich zur Fragmentierungsgeschwindigkeit der aus **34** [18a, 21] hergestellten Δ^5 -3-Benzoyloxy-Verbindung **36** verläuft die Reaktion **1** \rightarrow **2** allerdings noch langsam, ist doch die Spaltung von **36** zu **37**⁶⁾ bei Raumtemperatur schon in wenigen Minuten beendet. Ein Erwärmen der Reaktionslösung ist also bei Homoallylalkoholen dieses Typs nicht notwendig.

Bei der Titration des Blei(IV)-acetat-Verbrauchs zur Bestimmung von 1,2-Glykolen und analog reagierenden, vicinalen Gruppierungen können solche Reaktionen also Anlass zu einem beträchtlichen Mehrverbrauch an Oxydationsmittel geben.

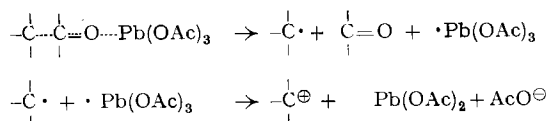


In früheren Arbeiten [7, 8, 11] sind wir bereits auf den Reaktionsablauf der Fragmentierungsreaktionen von Alkoholen mit Blei(IV)-acetat eingegangen und haben die Argumente zusammengestellt, die zur Annahme führten, dass diese Reaktionen über einen Übergangszustand mit Oxyradikal-Charakter [vgl. 11] primär Carbonylverbindungen und Kohlenstoffradikale liefern: Insbesondere war auf die Bildung gesättigter Fragmentierungsprodukte [6] und die Reversibilität der C–C-Spaltung [22, 23] hingewiesen worden. Die Zunahme der Fragmentierungsgeschwindigkeit beim Vergleich der gesättigten (**9** und **16**) mit den ungesättigten Verbindungen **1** und **36** entspricht nicht der zunehmenden Stabilisierung, der nach der Fragmentierung entstehenden 10-Carboniumionen. Sie spiegelt vielmehr beim Übergang von den gesättigten zu den ungesättigten Verbindungen die zunehmende Stabilisierung des bei der Fragmentierung zuerst gebildeten Kohlenstoffradikals wieder (vgl. [13, 14]) und bestätigt damit den homolytischen Charakter der C–C-Spaltung. Andererseits weist der Geschwindigkeitsunterschied der Fragmentierung bei den ungesättigten 19-Hydroxy-Verbindungen auf die Bedeutung polarer Effekte im ganzen Reaktionsablauf hin. Sie könnten durch Ladungsverschiebungs-Beiträge im Übergangszustand der C–C-Spaltung (positiviertes C-10) bedingt sein. Diese würden im Fall des Δ^4 -3-Ketons **1** infolge des induktiven Einflusses der Carbonylgruppe weniger begünstigt sein und die Fragmentierung daher im Vergleich zum Δ^5 -3 β -Benzoat **36** verlangsamen. Bereits WALLING [14] hat auf die Möglichkeit polarer Effekte bei homolytischen Fragmentierung hingewiesen.

⁶⁾ Die in der Formel **37** vorgenommene Zuordnung der experimentell nicht bewiesenen Struktur und insbesondere der Konfiguration von C-6 wurde in Analogie zur bekannten³⁾ 6 β -Lage des Sauerstoffs substituenten in **4** getroffen.

Der Ablauf der *Fragmentierung* wäre demnach wie folgt zu formulieren (vgl. dazu [8]):

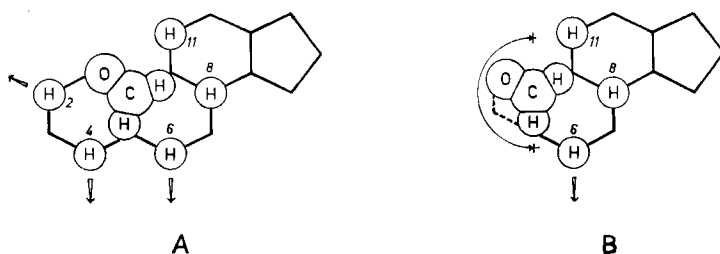
Schema 6



Für dieses Spaltschema spricht auch die Tatsache, dass aus **9** ein Gemisch aller möglichen Olefine gebildet wird, was darauf hinweist, dass die Eliminierung eines Protons aus dem intermediär gebildeten Carboniumion keiner stereoelektronischen Kontrolle unterliegt. Dieses Verhalten entspricht weitgehend demjenigen von Carboniumionen, die DE LA MARE, KOCHI & RUST [24] durch Oxydation von Radikalen mit Kupfersalzen hergestellt haben. Unsere Befunde stehen somit im Gegensatz zu dem von MOSHER [25] aufgestellten Spaltschema, in welchem sowohl die Bleialkoholatbildungs- als auch die Fragmentierungsschritte des Schemas 6 als heterolytische Prozesse formuliert wurden.

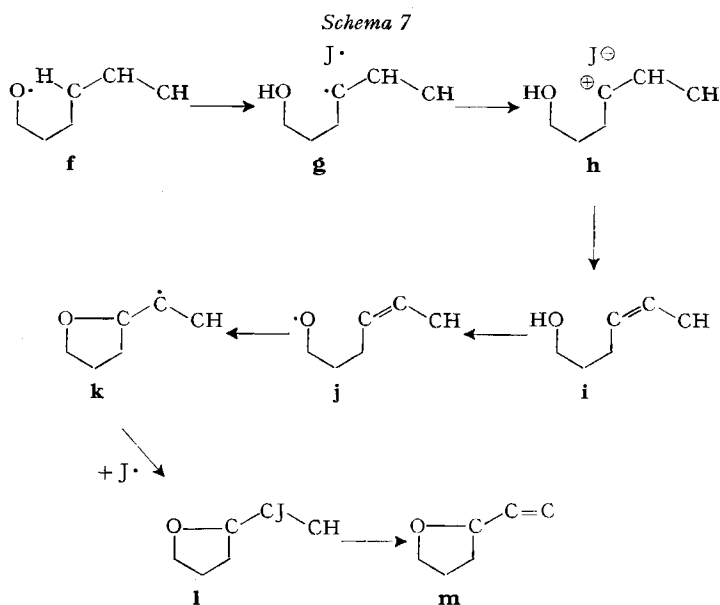
Aber nicht nur die Fragmentierungsreaktionen von 19-Hydroxy-Steroiden zeigen interessante Strukturabhängigkeiten, auch die Bildung intramolekularer Äther mit Blei(IV)-acetat nimmt bei den gesättigten 19-Hydroxy-Verbindungen **9** und **16** einen etwas ungewohnten Verlauf. Von den möglichen Angriffsstellen, an denen aus sterischen Gründen eine Wasserstoffsubstitution erfolgen könnte (2β , 4β , 6β , 8β und 11β in der 5α -Reihe und 6β , 8β und 11β in der 5β -Reihe), reagieren nur die beiden letzten (8β und 11β). Wie schon früher [11] eingehend diskutiert worden ist, liegt für intramolekulare Wasserstoffabstraktionen durch Oxyradikale in fixierten Systemen der optimale O-C-Abstand im Ausgangsstoff im Bereich von 2,5–2,7 Å. Für den Übergangszustand der Wasserstoffübertragung scheint dabei die Geometrie eines sesselförmigen Sechsrings besonders günstig zu sein. Dass nun in den vorliegenden Beispielen von den sekundären Wasserstoffatomen nur das 11β -H ersetzt wird, dürfte im Fall der 5α -Verbindung **16** (vgl. **A**) einerseits mit der Flexibilität der Ringe A und B zusammenhängen, durch welche die β -ständigen Wasserstoffatome an C-2, C-4 und C-6 aus dem Angriffsbereich des 19-Oxyradikals entfernt werden können (vgl. dazu die Pfeile in A und B). Überdies wäre bei einem Angriff des Oxyradikals an diesen Stellen, nicht aber beim Angriff am 11β -H, im Übergangszustand die Überbrückung des Ringsystems und damit die Überwindung stärkerer sterischer Wechselwirkungen notwendig. Andererseits begünstigt die bevorzugte Orientierung der Hydroxymethyl-

Schema 7



gruppe in **A** den ausschliesslichen Angriff am 11β -Wasserstoffatom. Die gleichen Argumente – allerdings unter Berücksichtigung der hier grösseren Zahl sterisch bevorzugter Orientierungsmöglichkeiten für die Hydroxymethylgruppe – lassen sich sinngemäss auch für die selektive Abstraktion des sekundären Wasserstoffs von der 11β -Stellung der 5β -Verbindung **9** (vgl. **B**) anführen. Diese Angriffe an den 11β -ständigen Wasserstoffatomen können dank der erwähnten Orientierung(en) der Hydroxymethylgruppen (vgl. **A** und **B**) selbst mit der energetisch begünstigten Abstraktion der tertiären 8β -Wasserstoffatome in Konkurrenz treten.

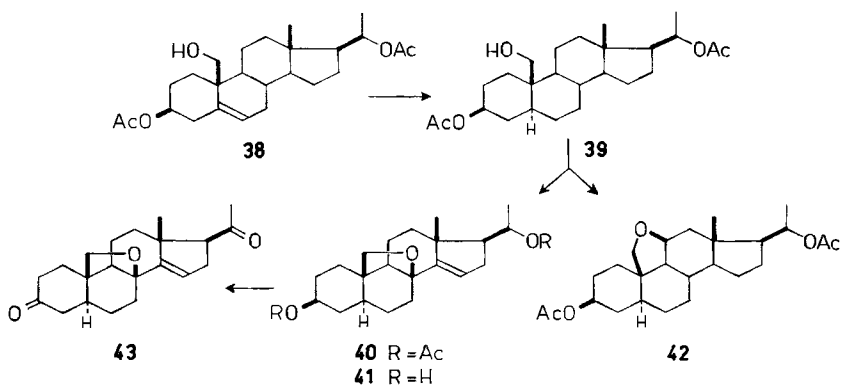
Die Produkte der Substitution des 8β -Wasserstoffatoms verdienen nun besonderes Interesse. Während man bisher in der Steroidreihe beim Angriff an nicht aktivierten Methyl- [4, 11], Methylen- [26, 27] oder Methingruppen [22, 28] ausschliesslich gesättigte Tetrahydrofuran-Derivate gefunden hatte, treten bei den 19-Hydroxy-Steroiden nun auch ungesättigte (**23** und **28**) sowie weiter substituierte Äther (**24** und **29**) auf. Hingegen haben wir schon früher bei der Blei(IV)-acetat-Reaktion von aliphatischen Alkoholen die Bildung von 3-Acetoxytetrahydropyranen [29] und bei der Hypojodit-Reaktion eines 4α -Hydroxy- 5β -androstans die Bildung einer jodierten bzw. weiter dehydrierten, allylischen Fünfring-Äthers beobachtet (**44** \rightarrow **45**, vgl. Schema 9) [30]. Diese Reaktionsweise scheint nur beim Angriff an einem tertiären Wasserstoffatom zu erfolgen. Die Bildung der weiter dehydrierten Produkte der Hypojodit-Reaktion wurde damals [30] durch folgende Reaktionsfolge erklärt:



In der Tat bilden sich auch aus 19-Hydroxy-Steroiden in der Hypojodit-Reaktion (Blei(IV)-acetat und Jod) ungesättigte Äther. Man erhielt z. B. ausgehend von dem durch Reduktion von **38** [22] hergestellten Pregnanderivat **39** ein Gemisch, aus dem die beiden Äther **40** und **42** in reiner Form isoliert werden konnten (die rohen Ätherfraktionen machten hier etwa 76% des eingesetzten Ausgangsmaterials aus). Dane-

ben fielen auch jodhaltige Nebenprodukte an, bei denen es sich um Fragmentierungsprodukte⁷⁾ handeln dürfte.

Schema 8



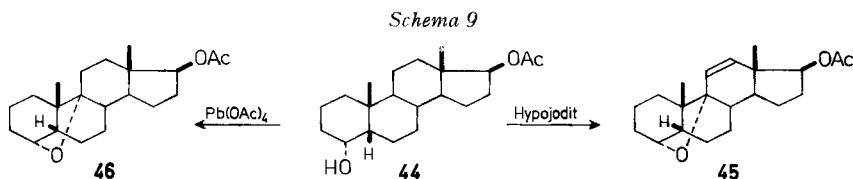
Der 11 β , 19-Äther **42** wurde durch Vergleich mit dem aus einer 11 β -Hydroxy-Verbindung hergestellten, authentischen Präparat [32] identifiziert. Die Struktur des ungesättigten Äthers **40** wurde aus den analytischen und NMR.-Daten abgeleitet. Nach der Hydrolyse von **40** zum Diol **41** und Oxydation desselben erhielt man das Diketon **43**.

Es scheint also, dass in den oben beschriebenen Fällen eine weitgehende Paralleliätät des Reaktionsablaufes bei der Hypojodit- und der Blei(IV)-acetat-Reaktion besteht. Dies gilt nicht nur für die primäre Stufe – der Bildung der Oxyradikale –, sondern auch für die nachfolgenden Stufen, die schliesslich zum Äther-Ringschluss führen. Legt man der Hypojodit-Reaktion das Schema 7 zu Grunde, so muss man in der Blei(IV)-acetat-Reaktion als Oxydationsmittel (**g** \rightarrow **h**) anstelle von Jod Blei(III)- oder Blei(IV)-acetat einsetzen. Im Anschluss an die Anlagerung des Oxyradikals an die zuerst entstandene Doppelbindung (**j** \rightarrow **k**) kann dann entweder Substitution durch eine Acetoxygruppe (\rightarrow **24**, **29**) (vgl. auch [29]) oder Oxydation und Elimination eines Protons zum ungesättigten Äther (z. B. **23** und **28**) erfolgen. Dieser Reaktionsverlauf der Blei(IV)-acetat-Oxydation zu ungesättigten bzw. Acetoxy-Fünfringäthern, in der Carboniumionen⁸⁾ als Zwischenprodukte auftreten, stellt allerdings nur *eine* der möglichen Reaktionsweisen dar.

Er könnte auch für die Bildung der gesättigten Äther verantwortlich sein in den Fällen, in denen in **h** die Protoneliminierung vom benachbarten Kohlenstoffatom weniger schnell ist als die Reaktion mit dem Sauerstoff der Hydroxylgruppe (vgl. dazu [29]). Das unterschiedliche Verhalten des oben erwähnten 4 α -Hydroxy-5 β -androstan-Derivates **44** mit Blei(IV)-acetat einerseits und mit Hypojodit andererseits [30]

⁷⁾ Das bei der Hypojodit-Oxydation eines 6 β -Hydroxy-11-oxo-Steroids als Nebenprodukt erhaltene ungesättigte 19-Nor-6 β -hydroxy-11-keton (vgl. [31], Fussnote 20) stellt ein durch Fragmentierung des zuerst gebildeten 6 β , 19-Hemiacetals entstandenes Reaktionsprodukt dar. Der anguläre Substituent geht dabei in eine Formiatgruppe (am 6 β -Sauerstoff) über, und das Produkt dürfte deshalb ein $\Delta^{9,10}$ -6 β -Formyloxy-11-oxo-19-nor-Steroid darstellen.

⁸⁾ Der Nachweis des Carboniumionen-Charakters des Zwischenproduktes der Blei(IV)-acetat-Oxydation aliphatischer Alkohole zu Tetrahydrofuranen ist nach einer Privatmitteilung auf unabhängigem Weg auch von Prof. M. L. J. MIHALOVIĆ, Belgrad, erbracht worden (vgl. dazu [11], Fussnote 53a).



weist darauf hin, dass die Parallelität nicht allgemein gilt. Es scheint, dass im Falle **44** → **46** kein Carboniumion-Zwischenprodukt auftritt. Es muss also für die Bildung gesättigter Tetrahydrofuran-Derivate aus Alkoholen mit Blei(IV)-acetat ein weiterer Reaktionsweg offenstehen. Vergleicht man die 19- und 4 α -Hydroxy-Steroide, bei denen die Ätherbildung in beiden Fällen durch Substitution eines tertiären Wasserstoffatoms zustande kommt, so liegt ein wesentlicher Unterschied darin, dass im ersteren Fall wegen der Drehbarkeit der C-10/C-19-Bindung der Abstand zwischen Sauerstoff und angegriffenem Wasserstoff nicht fixiert ist, während bei den 4 α -Hydroxy-Steroiden alle Reaktionszentren festgehalten sind. Im letzteren Fall kann daher der Ringschluss zum Äther zustande kommen, ohne dass es zur Bildung eines Zwischenproduktes mit Carboniumion-Charakter kommt. Es scheint wahrscheinlich, dass dieser alternative Reaktionsweg immer dann eingeschlagen wird, wenn die Oxydation des Radikals (vgl. **g**) zum Carboniumion langsam ist (Substitution primärer und sekundärer Wasserstoffatome⁹⁾), oder wenn die «direkte» Ätherbildung durch die starre Fixierung aller Reaktionszentren beschleunigt wird. Wir haben bereits in einem anderen Zusammenhang auf diese Verhältnisse hingewiesen [11] und werden in einer späteren Arbeit nochmals darauf zurückkommen.

Der ETH-Gruppe (D. H., K. S., O. J.) standen zur Ausführung dieser Arbeit Mittel des SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG (Projekt Nr. 2266) zur Verfügung.

Experimenteller Teil

Wenn nicht näher beschrieben, wurde wie folgt aufgearbeitet: Aufnahme des Reaktionsgemisches in Äther, Waschen der organischen Phase mit Wasser bis zum Neutralpunkt und Eindampfen der über wasserfreiem Na₂SO₄ getrockneten Ätherlösung im Rotationsverdampfer.

Zur Säulenchromatographie wurden im allgemeinen neutrales Al₂O₃ und Kieselgel «MERCK», Korngrösse < 0,08 mm, oder Kieselgel «DAWISON», mesh 200–320, verwendet. Die Dünnschichtchromatogramme wurden auf «Kieselgel G, MERCK» ausgeführt. Der Fleckennachweis erfolgte durch Besprühen der getrockneten Schicht mit 50-proz. H₂SO₄ und anschliessendes Erhitzen.

Die Smp. sind nicht korrigiert. Die Drehungen wurden in CHCl₃ bei den Hg-Linien bestimmt und der $[\alpha]_D$ -Wert durch Extrapolation ermittelt. Die UV.-Spektren wurden in C₂H₅OH und die IR.-Spektren, falls nicht näher erwähnt, in CHCl₃ gemessen. Die NMR.-Aufnahmen erfolgten in CDCl₃ bei 60 MHz. Die in δ -Werten angegebene Lage (ppm) der Signale bezieht sich auf internes Tetramethylsilan ($\delta = 0$). Die Signale werden durch die Abkürzungen *s* (Singlett), *d* (Dublett), *t* (Triplet), *m* (Multiplet) und *b* (breites, undeutlich strukturiertes Signal) charakterisiert. Die der jeweils anschliessenden Zuordnung entsprechende Protonenzahl stimmt mit dem gemessenen Integrationswert überein.

Herstellung von 3,17-Diäthylendioxy-19-hydroxy-5 β -androstan (9). – 3,17-Dioxo-19-hydroxy-5 β -androstan (6). 15 g 3,17-Dioxo-19-hydroxy-4⁴-androsten (5) [17, 18] in 500 ml

⁹⁾ Dies steht in direktem Zusammenhang mit der zunehmenden Leichtigkeit der Oxydation eines Radikals zum Carboniumion in der Reihe CH₃·, CH₃CH₂·, (CH₃)₂CH·, (CH₃)₃C· (vgl. die Abnahme der Ionisationsenergien: 9,95, 8,78, 7,9, 7,4 eV [33]). Eine indirekte Bestätigung dieser Verhältnisse dürfte bei der Oxydation aliphatischer Alkohole mit primären, sekundären und tertiären δ -Alkanstellen gefunden worden sein (vgl. [29]).

0,01 N methanolischer KOH-Lösung wurden in Gegenwart von 5 g 10-proz. Pd-Kohle hydriert. Nach Aufnahme von 1,5 l H₂ wurde vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen. Die organische Phase wurde mit Wasser neutral gewaschen und lieferte 14,2 g Rohprodukt, von dem eine Probe zur Analyse dreimal aus Methylenchlorid-Hexan umkristallisiert wurde; Smp. 198–199°. $[\alpha]_D = +106^\circ$ ($c = 0,98$). IR.: $\nu_{max} = 3640, 1732, 1705 \text{ cm}^{-1}$. NMR.: $\delta = 0,90/s \text{ CH}_3\text{-18}, 3,71 + 3,93/2d/J = 11 \text{ Hz CH}_2\text{-19}$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3$ Ber. C 74,96 H 9,27% Gef. C 74,98 H 9,30%

3,17-Dioxo-19-acetoxy-5 β -androstan (7). 14 g rohes Hydroxy-diketon **6** wurden in je 150 ml Pyridin und Acetanhydrid bei Zimmertemp. 12 Std. acetyliert. Nach dem Eindampfen im Vakuum und zweimaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Hexan resultierten 11,2 g Kristalle vom Smp. 158–159°. $[\alpha]_D = +91^\circ$ ($c = 0,83$). IR.: $\nu_{max} = 1732, 1713$ (Schulter), 1236 cm^{-1} . NMR.: $\delta = 0,89/s \text{ CH}_3\text{-18}, 2,07/s \text{ 19-OCOCH}_3, 4,14 + 4,41/2d/J = 11 \text{ Hz CH}_2\text{-19}$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4$ Ber. C 72,86 H 8,73% Gef. C 72,91 H 8,75%

3,17-Diäthylendioxy-19-hydroxy-5 β -androstan (9). 17,2 g **7** wurden in 350 ml Benzol und 30 ml Äthylenglykol und in Gegenwart von 1,6 g *p*-Toluolsulfonsäure im Wasserabscheider 24 Std. unter Rühren in der Siedehitze ketalisiert. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde auf 2N Na₂CO₃-Lösung gegossen und aufgearbeitet. Das resultierende ölige Acetoxy-diketal **8** wurde direkt 1 Std. in 350 ml siedender, 5-proz. methanolischer KOH-Lösung hydrolysiert. Die Lösung wurde darauf im Vakuum eingeeengt und aufgearbeitet. Das anfallende Rohprodukt chromatographierte man an Al₂O₃ (Akt. III).

Die mit Benzol und Äther eluierten Fraktionen (15,5 g) wurden nochmals chromatographiert, wobei 13,0 g eines dünn-schichtchromatographisch einheitlichen Produktes resultierten, das beim Bespritzen mit Methylenchlorid nur langsam kristallisierte. Smp. 116–117° nach zweimaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Hexan. $[\alpha]_D = +12^\circ$ ($c = 0,74$). IR.: $\nu_{max} = 3630 \text{ cm}^{-1}$. NMR.: $\delta = 0,84/s \text{ CH}_3\text{-18}, 3,58 + 3,84/2d/J = 11 \text{ Hz CH}_2\text{-19}, 3,88 + 3,94/2s \text{ 3- und 17-O}_2(\text{CH}_2)_2$.

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_5$ Ber. C 70,37 H 9,24% Gef. C 70,46 H 9,38%

Behandlung von 3,17-Diäthylendioxy-19-hydroxy-5 β -androstan (9) mit Pb(OAc)₄.– 34 g ($7,65 \cdot 10^{-2}$ Mol) Pb(OAc)₄ und 8,5 g CaCO₃ wurden je 1 Std. im Vakuum bei Zimmertemp. getrocknet und dann zusammen in 250 ml abs. Benzol kurz auf Siedetemp. erhitzt. Darauf wurden 6,9 g ($1,76 \cdot 10^{-2}$ Mol) **9** in 200 ml abs. Benzol zugefügt und das Gemisch 8 Std. unter Rühren und unter Wasserausschluss bei Siedetemp. gehalten. Das abgekühlte Reaktionsgemisch filtrierte man darauf durch Celit, goss das Filtrat auf eiskalte, ges. NaHCO₃-Lösung und erhielt nach der Aufarbeitung ein öliges Rohgemisch, das mit demjenigen eines zweiten, gleichen Ansatzes kombiniert wurde (total 14,3 g Rohgemisch).

Die Auftrennung des Gemisches in die nachfolgend aufgeführten Komponenten (**Produkte 8, 17a–24a**) erfolgte durch mehrfache aufeinanderfolgende Chromatographie an Säulen, die jeweils aus der 60fachen Menge Al₂O₃ (Akt. III, Elution mit diversen Gemischen aus Petroläther, Benzol und Äther) bzw. aus der 50- bis 150fachen Menge Kieselgel «MERCK» (Elution mit Benzol-Essigester- und Hexan-Aceton-Gemischen) bestanden, sowie durch fraktionierte Kristallisation einzelner Fraktionen.

1. **3,17-Diäthylendioxy- $\Delta^1,10$ -5 β -östren (17a):** Ausbeute ca. 6%⁵⁾. Das dünn-schichtchromatographisch einheitliche Öl konnte nicht kristallisiert werden. IR.: keine Banden im Hydroxyl- und Carbonyl-Absorptionsbereich. NMR.: $\delta = 0,81/s \text{ CH}_3\text{-18}, 3,87 + 3,96/2s \text{ 3- und 17-O}_2(\text{CH}_2)_2, 5,33/b \text{ CH-1}$.

3,17-Dioxo- $\Delta^1,10$ -5 β -östren (17b): 220 mg **17a** wurden in 20 ml 80-proz. Essigsäure 1 Std. bei 70° entketalisiert. Das Lösungsmittel wurde darauf im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aufgearbeitet. Chromatographie des Rückstandes (160 mg) an 12 g Kieselgel «MERCK» [Elution mit Benzol-Essigester-(4:1)] lieferte 69 mg Kristalle, die bei –20° aus Methylenchlorid-Hexan umgelöst wurden; Smp. 88–90°. IR.: $\nu_{max} = 1730, 1712 \text{ cm}^{-1}$. UV.: in C₂H₅OH keine charakteristische Absorption; in 1% KOH/C₂H₅OH $\lambda_{max} = 236 \mu\text{m}$ ($\log \epsilon = 3,85$). NMR.: $\delta = 0,86/s \text{ CH}_3\text{-18}, 5,50/b \text{ CH-1}$.

2. **3,17-Diäthylendioxy- Δ^9 -5 β -östren (18a):** Ausbeute ca. 5%⁵⁾. Das dünn-schichtchromatographisch einheitliche Öl konnte nicht kristallisiert werden. IR.: keine Banden im Hydroxyl- und Carbonyl-Absorptionsbereich. NMR.: $\delta = 0,96/s \text{ CH}_3\text{-18}, 3,88 + 3,96/2s \text{ 3- und 17-O}_2(\text{CH}_2)_2$.

3,17-Dioxo- Δ^9 -5 β -östren (18b): 200 mg **18a** wurden in 20 ml 80-proz. Essigsäure 1 Std. bei 70° entketalisiert. Es resultierten 155 mg Kristalle vom Smp. 100–101° nach zweimaligem Umlösen aus Methylchlorid-Petroläther. Gelbe Farbreaktion mit Tetranitromethan. $[\alpha]_D = +15^\circ$ ($c = 0,51$). UV.: keine intensive Absorption in 1% KOH/C₂H₅OH. IR.: $\nu_{max} = 1735, 1707 \text{ cm}^{-1}$. NMR.: $\delta = 1,00/s \text{ CH}_3\text{-18}$.

C₁₈H₂₄O₂ Ber. C 79,37 H 8,88% Gef. C 79,19 H 9,09%

3,17-Diäthylendioxy- $\Delta^{5,10}$ -östren (19a): Ausbeute ca. 5%⁵). Die Verbindung **19a** konnte nicht in reiner Form isoliert werden. Die 1stdg. Hydrolyse von Chromatogramm-Fractionen (1,1 g), die nach Dünnschichtanalyse **19a** in stark angereicherterem Mass enthielten, in 60 ml 80-proz. Essigsäure bei 90° lieferte 910 mg eines Gemisches, das an 54 g Al₂O₃ (Akt. III) chromatographiert wurde. Mit Petroläther-Benzol-(1:1) wurden Kristalle eluiert, die nach dreimaligem Umlösen aus Methylchlorid-Hexan bei 165–166° schmolzen. Das Präparat war nach IR.-Spektrum, Misch-Smp. und Dünnschichtchromatogramm mit *3,17-Dioxo- Δ^4 -östren* [19] identisch.

4. 3,17-Diäthylendioxy-8 β ,19-oxido-5 β -androstan (20a): Ausbeute ca. 13%⁵). Smp. 128–129° nach zweimaliger Kristallisation aus Methylchlorid-Hexan bei –20°. $[\alpha]_D = +10^\circ$ ($c = 0,43$). IR.: keine Banden im Hydroxyl- und Carbonyl-Absorptionsbereich. NMR.: $\delta = 1,01/s \text{ CH}_3\text{-18}$, 3,70/s CH₂-19, 3,88 + 3,93/2s 3- und 17-O₂(CH₂)₂.

C₂₃H₃₄O₅ Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,74 H 8,64%

3,17-Dioxo-8 β ,19-oxido-5 β -androstan (20b): 190 mg **20a** lieferten bei der 1stdg. Hydrolyse in 20 ml 80-proz. Essigsäure bei 90° 152 mg Kristalle vom Smp. 175–176° nach Umlösen aus Methylchlorid-Hexan. $[\alpha]_D = +83^\circ$ ($c = 0,28$). IR.: $\nu_{max} = 1732, 1710 \text{ cm}^{-1}$. NMR.: $\delta = 1,08/s \text{ CH}_3\text{-18}$, 3,82 + 3,84/2d/f = 8 Hz CH₂-19.

C₁₉H₂₆O₃ Ber. C 75,46 H 8,67% Gef. C 75,20 H 8,98%

5. 3,17-Diäthylendioxy-19-acetoxy-5 β -androstan (8): Ausbeute ca. 8%⁵). Die Verbindung **8** konnte nicht in reiner Form isoliert werden. Die Hydrolyse von Chromatogramm-Fractionen (274 mg), die nach Dünnschichtanalyse stark an **8** angereichert waren, in 20 ml 80-proz. Essigsäure bei 90° lieferte 329 mg Öl, das an 14 g Al₂O₃ (Akt. III) chromatographiert wurde. Mit Petroläther-Benzol-(1:4) und Benzol wurden 104 mg kristallines *3,17-Dioxo-19-acetoxy-5 β -androstan (7)* vom Smp. 160–161° nach dreimaligem Umlösen aus Methylchlorid-Hexan (Identifikation mittels Misch-Smp., IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm) erhalten.

6. 3,17-Diäthylendioxy-10 β -acetoxy-5 β -östran (21a): Ausbeute ca. 7%⁵). Smp. 198–199° (krist. aus Methylchlorid-Hexan). $[\alpha]_D = -15^\circ$ ($c = 0,43$). IR.: $\nu_{max} = 1720, 1248 \text{ cm}^{-1}$. NMR.: $\delta = 0,89/s \text{ CH}_3\text{-18}$, 2,04/s 10-OCOCH₃, 3,90 + 3,94/2s 3- und 17-O₂(CH₂)₂.

C₂₄H₃₆O₆ Ber. C 68,54 H 8,63% Gef. C 68,26 H 8,70%

3,17-Dioxo-10 β -acetoxy-5 β -östran (21b): 85 mg **21a** wurden in 8 ml 80-proz. Essigsäure 90 Min. bei 90° entketalisiert. Dreimalige Kristallisation des angefallenen Rohproduktes (78 mg) aus Methylchlorid-Hexan lieferte 45 mg Kristalle vom Smp. 202–203°. $[\alpha]_D = +62^\circ$ ($c = 0,56$). IR.: $\nu_{max} = 1724$ (breit), 1238 cm⁻¹. NMR.: $\delta = 0,95/s \text{ CH}_3\text{-18}$, 2,09/s 10-OCOCH₃.

7. 3,17-Diäthylendioxy-11 β ,19-oxido-5 β -androstan (22a): Ausbeute ca. 8%⁵). Smp. 185–189° (krist. aus Methylchlorid-Hexan). $[\alpha]_D = -24^\circ$ ($c = 0,60$). IR.: keine Banden im Hydroxyl- und Carbonyl-Absorptionsbereich. NMR.: $\delta = 1,03/s \text{ CH}_3\text{-18}$, 3,68 + 3,89/2d/f = 9 Hz CH₂-19, 3,92 + 3,96/2s 3- und 17-O₂(CH₂)₂, 4,20/b CH-11.

C₂₃H₃₄O₅ Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,54 H 8,70%

3,17-Dioxo-11 β ,19-oxido-5 β -androstan (22b): Die Hydrolyse von 159 mg **22a** in 15 ml 80-proz. Essigsäure bei 90° lieferte 122 mg Kristalle vom Smp. 209–210° nach dreimaligem Umlösen aus Methylchlorid-Hexan. $[\alpha]_D = +67^\circ$ ($c = 0,42$). IR.: $\nu_{max} = 1729, 1713 \text{ cm}^{-1}$. NMR.: $\delta = 1,08/s \text{ CH}_3\text{-18}$, 3,85 + 3,98/2d/f = 9 Hz CH₂-19, 4,17/b CH-11.

C₁₉H₂₆O₃ Ber. C 75,46 H 8,67% Gef. C 75,81 H 8,80%

8. 3,17-Diäthylendioxy-8 β ,19-oxido- Δ^{14} -5 β -androsten (23a): Ausbeute ca. 5%⁵). Das dünn-schichtchromatographisch einheitliche Öl konnte nicht kristallisiert werden. IR.: keine Banden im Hydroxyl- und Carbonyl-Absorptionsbereich. NMR.: $\delta = 1,20/s \text{ CH}_3\text{-18}$, 3,72 + 3,77/2d/f = 8,5 Hz CH₂-19, 3,92 + 3,95/2s 3- und 17-O₂(CH₂)₂, 5,74/b CH-15.

3,17-Dioxo-8 β ,19-oxido- Δ^{14} -5 β -androsten (23b): 200 mg **23a** wurden 1 Std. in 20 ml 80-proz. Essigsäure bei 90° entketalisiert. Man erhielt 185 mg eines Rohproduktes, das in Hexan-Aceton-(3:1) an 19 g Kieselgel «MERCK» chromatographiert wurde. Es wurden 150 mg Kristalle eluiert; Smp. 194–196° nach dreimaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Hexan. $[\alpha]_D = +109^\circ$ ($c = 0,37$). UV.: in C_2H_5OH Endabsorption bei 210 μ ; in 1% KOH/ C_2H_5OH $\lambda_{max} = 227 \mu$ ($\log \epsilon = 3,83$). IR.: $\nu_{max} = 1735, 1705 \text{ cm}^{-1}$. NMR.: $\delta = 1,28/s \text{ CH}_3-18, 3,82 + 3,94/2d/J = 8 \text{ Hz CH}_2-19, 5,98/b \text{ CH-15}$.

$C_{19}H_{24}O_3$ Ber. C 75,97 H 8,05% Gef. C 75,91 H 8,13%

9. 3,17-Diäthylendioxy-7 ξ -acetoxy-8 β ,19-oxido-5 β -androstan (24a): Ausbeute ca. 9%⁵). Smp. 212° (krist. aus Methylenchlorid-Hexan). $[\alpha]_D = -14^\circ$ ($c = 0,55$). IR.: $\nu_{max} = 1728, 1252 \text{ cm}^{-1}$. NMR.: $\delta = 1,02/s \text{ CH}_3-18, 2,11/s \text{ 7-OCOCH}_3, 3,69 + 3,78/2d/J = 8 \text{ Hz CH}_2-19, 3,92 + 3,99/2s \text{ 3- und 17-O}_2(\text{CH}_2)_2, 4,89/bd/J = 4 \text{ Hz CH-7}$.

$C_{25}H_{36}O_7$ Ber. C 66,94 H 8,09% Gef. C 66,73 H 7,82%

3,17-Dioxo-7 ξ -acetoxy-8 β ,19-oxido-5 β -androstan (24b): Die 1stdg. Hydrolyse von 205 mg **24a** in 20 ml 80-proz. Essigsäure bei 90° lieferte 171 mg Kristalle; Smp. 184–186° nach dreimaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Hexan. $[\alpha]_D = +44^\circ$ ($c = 0,42$). IR.: $\nu_{max} = 1733, 1712, 1240 \text{ cm}^{-1}$. NMR.: $\delta = 1,07/s \text{ CH}_3-18, 2,08/s \text{ 7-OCOCH}_3, 3,76 + 3,90/2d/J = 9 \text{ Hz CH}_2-19, 5,05/bd/J = 4 \text{ Hz CH-7}$.

$C_{21}H_{28}O_5$ Ber. C 69,97 H 7,83% Gef. C 70,05 H 7,83%

Bromierung und Dehydrobromierung von 3,17-Dioxo- $\Delta^9,10$ -5 β -östren (18b). 27 mg ($0,1 \cdot 10^{-3}$ Mol) **18b** wurden in 5 ml Äther gelöst und mit 0,225 ml einer 8-proz. Lösung von Br_2 in Eisessig ($0,12 \cdot 10^{-3}$ Mol) versetzt. Nach 15 Min. wurde die Reaktionslösung mit Äther verdünnt, mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung ausgeschüttelt und aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt wurde anschliessend 1 Std. mit 3 ml siedendem Collidin behandelt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgut auf eiskalte 2N HCl gegossen und aufgearbeitet. Nach Dünnschichtanalyse bestand das Rohgemisch (27 mg) hauptsächlich aus zwei Produkten. UV.: $\lambda_{max} = 227$ bzw. 292 μ ($\log \epsilon = 3,78$ bzw. 3,33).

Überführung von 3,17-Diäthylendioxy-10 β -acetoxy-5 β -östran (21a) in 3,17-Dioxo- Δ^4 -östren. 50 mg **21a** wurden im Vakuum in ein Glasrohr eingeschmolzen und 10 Min. bei 250° pyrolysiert. Das Rohgemisch (40 mg) wurde anschliessend an 3 g Kieselgel «MERCK» chromatographiert, wobei mit Benzol-Essigester-(7:1) 13 mg dünn-schichtchromatographisch einheitliches Öl eluiert wurden. Letzteres wurde 1 Std. in 7 ml 80-proz. Essigsäure bei 90° hydrolysiert. Man erhielt 10 mg Öl, das 15 Min. mit siedender 0,1N äthanolischer KOH-Lösung behandelt wurde. Das resultierende Rohgemisch wurde an 1,5 g Kieselgel «MERCK» chromatographiert. Mit Hexan-Aceton-(4:1) wurden 3 mg Kristalle eluiert, die aus Methylenchlorid-Hexan umgelöst bei 159–160° schmolzen und nach Misch-Smp. und Dünnschichtchromatogramm mit *3,17-Dioxo- Δ^4 -östren* [19] identisch waren.

Pyrolyse von 3,17-Dioxo-10 β -acetoxy-5 β -östran (21b). 45 mg **21b** wurden im Vakuum in ein Glasrohr eingeschmolzen und 15 Min. bei 250° pyrolysiert. Bei der Chromatographie des kristallinen Reaktionsgemisches (31 mg) an 5,5 g Kieselgel «MERCK» wurden mit Hexan-Aceton-(4:1) 14 mg *3,17-Dioxo- Δ^4 -östren* [19] eluiert; Smp. 165–166° nach Umlösen aus Methylenchlorid-Hexan (Identifikation mittels Misch-Smp., IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm).

Basenkatalysierte Isomerisierung von 3,17-Dioxo-8 β ,19-oxido- Δ^{14} -5 β -androsten (23b). 22 mg **23b** wurden in 22 ml 0,1N äthanolischer KOH-Lösung 15 Min. bei Zimmertemp. stehengelassen und dann aufgearbeitet. Chromatographie des Reaktionsproduktes (17 mg) an 3 g Kieselgel «MERCK» lieferte mit Hexan-Aceton-(4:1) Kristalle, die aus Methylenchlorid-Hexan umgelöst bei 205–206° schmolzen. UV.: $\lambda_{max} = 224 \mu$ ($\log \epsilon = 4,09$). IR.: $\nu_{max} = 1703, 1592 \text{ cm}^{-1}$. NMR.: $\delta = 1,22/s \text{ CH}_3-18, 2,88/t/J = 2,5 \text{ Hz CH-14, 3,76/s CH}_2-19, 6,25/2d/J_{14,16} = 2,5 \text{ Hz/J}_{15,16} = 6 \text{ Hz CH-16, 7,60/2d/J}_{14,16} = 2,5 \text{ Hz/J}_{15,16} = 6 \text{ Hz CH-15}$. Es dürfte *3,17-Dioxo-8 β ,19-oxido- Δ^{15} -5 β ,14 β -androsten* vorliegen.

Hydrierung von 3,17-Dioxo-8 β ,19-oxido- Δ^{14} -5 β -androsten (23b) und 3,17-Dioxo-8 β ,19-oxido- Δ^{15} -5 β ,14 β -androsten. 18 mg **23b** wurden in 5 ml Äthanol in Gegenwart von 55 mg 10-proz. Pd-Kohle hydriert. Nach Beendigung der H_2 -Aufnahme wurde vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand an 3 g Kieselgel «MERCK» chromatographiert. Mit Hexan-Aceton-(3:1) wurden 3 mg Kristalle eluiert, die nach Umlösen aus Methylenchlorid-Hexan bei 200–202° schmolzen. IR.: $\nu_{max} = 1730, 1707 \text{ cm}^{-1}$. Es dürfte sich um *3,17-Dioxo-8 β ,19-oxido-*

5 β , 14 β -androstan handeln, da es auf Grund der Dünnschichtanalyse nicht mit **20b** identisch ist.

Die Hydrierung von 2 mg 3,17-Dioxo-8 β ,19-oxido- Δ^{15} -5 β ,14 β -androsten (Smp. 205–206°) in 5 ml Methanol und in Gegenwart von 15 mg 10-proz. Pd-Kohle lieferte ein Rohprodukt, das nach Dünnschichtanalyse hauptsächlich 3,17-Dioxo-8 β ,19-oxido-5 β ,14 β -androstan enthielt.

3,17-Diäthylendioxy-7 ξ -hydroxy-8 β ,19-oxido-5 β -androstan (**30**). 350 mg **24a** wurden über Nacht bei Zimmertemp. in 30 ml 5-proz. methanolischer KOH-Lösung hydrolysiert. Man erhielt 320 mg eines kristallinen Reaktionsproduktes, das nach dreimaligem Umlösen aus Methylchlorid-Hexan bei 174–175° schmolz. $[\alpha]_D = +5^\circ$ ($c = 0,42$). IR.: $\nu_{max} = 3610$ cm $^{-1}$. NMR.: $\delta = 1,03/s$ CH $_3$ -18, 3,73/ m CH-7 und CH $_2$ -19, 3,90 + 3,95/2s 3- und 17-O $_2$ (CH $_2$) $_2$.

C $_{28}$ H $_{34}$ O $_6$ Ber. C 67,95 H 8,43% Gef. C 68,50 H 8,13%

3,17-Diäthylendioxy-7-oxo-8 β ,19-oxido-5 β -androstan (**31**). 285 mg **30** wurden in 4 ml Pyridin gelöst und zu einer Aufschlammung von 300 mg CrO $_3$ in 3 ml Pyridin gegeben. Nach 24 Std. filtrierte man durch Celit und dampfte das Filtrat im Vakuum ein. Filtration des Rückstandes in Benzollösung durch Al $_2$ O $_3$ (Akt. III) lieferte 230 mg Kristalle, die aus Methylchlorid-Hexan umgelöst und darauf im Vakuum bei ca. 130° sublimiert wurden; Smp. 153°. $[\alpha]_D = -98^\circ$ ($c = 0,42$). IR.: $\nu_{max} = 1718$ cm $^{-1}$. NMR.: $\delta = 1,01/s$ CH $_3$ -18, 3,90 + 3,95/2s CH $_2$ -19, 3- und 17-O $_2$ (CH $_2$) $_2$.

C $_{28}$ H $_{32}$ O $_6$ Ber. C 68,29 H 7,97% Gef. C 67,92 H 8,29%

Reduktion von 3,17-Diäthylendioxy-7-oxo-8 β ,19-oxido-androstan (**31**) nach HUANG-MINLON. Eine Lösung von 176 mg **31** in 2 ml Äthanol, 5 ml Diäthylenglykol und 2 ml NH $_3$ NH $_2$, H $_2$ O wurde 90 Min. zum Sieden erhitzt, darauf abgekühlt und mit 1 g zerriebenem KOH versetzt. Nach weiterem 1stdg. Kochen unter Rückfluss wurden weitere 5 ml Diäthylenglykol zugesetzt und anschliessend so lange Äthanol abdestilliert, bis die Temp. des Reaktionsgemisches 190° erreichte. Nach 2stdg. Kochen wurde abgekühlt und aufgearbeitet. Das Rohgemisch wurde an 12 g Al $_2$ O $_3$ (Akt. III) chromatographiert, wobei mit Petroläther-Benzol-(1:3) 26 mg 3,17-Diäthylendioxy-8 β ,19-oxido-5 β -androstan (**20a**) eluiert wurden, die nach Kristallisation aus Methylchlorid-Hexan bei 126° schmolzen (Identifikation mittels Misch-Smp., IR.-Spektrum und Dünnschichtanalyse).

Mit Benzol-Äther-(9:1) wurde eine Fraktion (74 mg) isoliert, die nach nochmaliger Chromatographie an 5 g Kieselgel «MERCK» mit Benzol-Essigester-(1:1) 52 mg eines nach Dünnschichtanalyse einheitlichen Öls [3,17-Diäthylendioxy-19-hydroxy- Δ^7 -5 β -androstens (**32**)] lieferte. IR.: $\nu_{max} = 3610$ cm $^{-1}$. NMR.: $\delta = 0,72/s$ CH $_3$ -18, 3,48 + 3,61/2d/J = 11 Hz CH $_2$ -11, 3,88 + 3,92/2s 3- und 17-O $_2$ (CH $_2$) $_2$, 5,20/b CH-7.

Die 1stdg. Hydrolyse dieses Öls (**32**) in 6 ml 80-proz. Essigsäure bei 90° lieferte nach Aufarbeitung und zweimaliger Kristallisation aus Methylchlorid-Hexan 30 mg 3,17-Dioxo-19-hydroxy- Δ^7 -5 β -androstens (**33**) vom Smp. 198–199°. $[\alpha]_D = +141^\circ$ ($c = 0,29$). IR.: $\nu_{max} = 3640, 1729, 1705$ cm $^{-1}$. NMR.: $\delta = 0,76/s$ CH $_3$ -18, 3,58 + 3,71/2d/J = 11 Hz CH $_2$ -19, 5,24/b CH-7.

C $_{19}$ H $_{26}$ O $_3$ Ber. C 75,46 H 8,67% Gef. C 75,08 H 8,66%

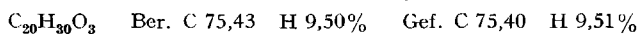
Herstellung von 3,17-Diäthylendioxy-19-hydroxy-5 α -androstan (**16**). – 3,17-Dioxo-19-tetrahydropyranoxy- Δ^4 -androstens (**10**). Eine Mischung von 200 ml Benzol, 8 ml Acetylchlorid, 10 ml Pyridin und 8 ml Methanol wurde 30 Min. stehengelassen und darauf mit einer Lösung von 20 g **5** [17, 18] in 480 ml Acetonitril und 600 ml 2,3-Dihydropyran versetzt. Nach 6stdg. Rühren bei Zimmertemp. engte man das Reaktionsgemisch im Vakuum ein, extrahierte mit Äther und schüttelte die organische Phase mit ges. NaHCO $_3$ -Lösung aus. Das bei der anschliessenden Aufarbeitung resultierende Rohgemisch wurde an 875 g Al $_2$ O $_3$ (Akt. II) chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol-(1:1) und Benzol-Äther-(4:1) erhielt man 21,7 g Kristalle, die nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Hexan bei 125° schmolzen (14,4 g). $[\alpha]_D = +176^\circ$ ($c = 0,78$). IR.: $\nu_{max} = 1740, 1669, 1628$ cm $^{-1}$. UV.: $\lambda_{max} = 242$ m μ ($\log \epsilon = 4,21$). NMR.: $\delta = 0,93/s$ CH $_3$ -18, 3,47–4,23/ m CH $_2$ -19 und CH $_2$ -6', 4,58/ m CH-2', 5,89/ d /J = 1 Hz CH-4.

C $_{24}$ H $_{34}$ O $_4$ Ber. C 74,57 H 8,87% Gef. C 74,62 H 8,93%

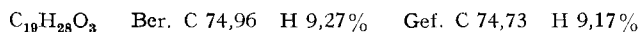
Herstellung und säurekatalysierte Hydrolyse von 3,17-Dioxo-19-tetrahydropyranoxy-5 α -androstan (**11**). Zu einer Lösung von ca. 3 g Li in 1,6 l flüssigem NH $_3$ wurde unter Rühren die Lösung von 14,3 g **10** in 300 ml abs. Tetrahydrofuran im Verlauf von 1 Std. getropft. Nachdem noch 1 Std. weitergerührt worden war, gab man einige Kristalle NH $_4$ Cl sowie so lange H $_2$ O zu, bis keine NH $_3$ -Entwicklung mehr stattfand. Das Reaktionsgemisch wurde darauf im Vakuum auf $1/2$ Vol. ein-

geengt und aufgearbeitet. Das angefallene Rohprodukt wurde in 120 ml Pyridin gelöst und unter Kühlung zu einer Aufschlammung von 18 g CrO_3 in 180 ml Pyridin gegeben. Nach 24 Std. wurde durch Celit filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther gelöst und das bei der Aufarbeitung resultierende Rohgemisch an 900 g Al_2O_3 (Akt. II) chromatographiert. Mit Benzol und Benzol-Äther-(9:1) wurden 8 g **3,17-Dioxo-19-tetrahydropyranoxy-5 α -androstan (II)** ($\nu_{\text{max}} = 1725, 1705 \text{ cm}^{-1}$) und mit Äther 6 g *Ausgangsmaterial (10)* isoliert.

Die in roher Form vorliegende Verbindung **11** (8 g) wurde in 300 ml Methanol gelöst und darauf bei Zimmertemp. mit 50 ml 2N HCl versetzt. Nach 20 Min. wurde das Reaktionsgut auf überschüssige eiskalte 3N Na_2CO_3 -Lösung gegossen und das alkalische Gemisch im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Äther gelöst und aufgearbeitet. Das resultierende Rohprodukt wurde an 250 g Al_2O_3 (Akt. II) chromatographiert, wobei mit Benzol vorerst 2,2 g *3 α -Methoxy-3 β ,19-oxido-17-oxo-5 β -androstan (14)* eluiert wurden. Smp. 180–181° nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan. $[\alpha]_{\text{D}} = +123^\circ$ ($c = 0,80$). IR.: $\nu_{\text{max}} = 1731 \text{ cm}^{-1}$. NMR.: $\delta = 0,83/s \text{ CH}_3$ -18, 3,30/s 3-OCH₃, 3,89/d/J = 9 Hz + 4,17/2d/J = 9 Hz CH₂-19.

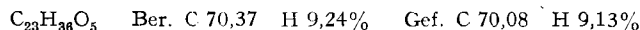


Weitere Elution mit Essigester lieferte 5,5 g *3,17-Dioxo-19-hydroxy-5 α -androstan (12)*; Doppel-Smp. nach dreimaliger Kristallisation aus Methylenechlorid-Petroläther: 139–140° und 171–172°. $[\alpha]_{\text{D}} = +116^\circ$ ($c = 0,89$). IR.: $\nu_{\text{max}} = 3590, 1730, 1710$ (Schulter) cm^{-1} . NMR.: $\delta = 0,85/s \text{ CH}_3$ -18, ca. 4,0/b CH₂-19. Auf Grund ihres IR.-Spektrums könnte die 19-Hydroxy-Verbindung **12** in Lösung im Gleichgewicht mit ihrer entsprechenden Halbacetat-Form stehen.



Behandlung von 2 g **14** mit 20 ml HCl-haltigem Dioxan bei 70° lieferte nach 2 Std. nahezu quantitativ das *Hydroxydiketon 12*.

3,17-Diäthylendioxy-19-hydroxy-5 α -androstan (16). 5,5 g **12** wurden in je 60 ml Acetanhydrid und Pyridin 30 Min. auf 90° erhitzt und die Lösung darauf im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand (**13**) wurde anschliessend im Wasserabscheider 16 Std. mit 11 ml Äthylenglykol und 750 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 350 ml Benzol unter Rühren in der Siedehitze behandelt. Die abgekühlte Lösung wurde auf ges. NaHCO_3 -Lösung gegossen und aufgearbeitet. Man erhielt 7,7 g eines Öls (**15**), das 12 Std. in 100 ml 5-proz. methanolischer KOH-Lösung bei Zimmertemp. hydrolysiert wurde. Es resultierten 6,3 g eines Rohproduktes, das nach Kristallisation aus Methylenechlorid-Petroläther 3,6 g **16** vom Smp. 180–182° ergab. $[\alpha]_{\text{D}} = -4^\circ$ ($c = 0,85$). IR.: $\nu_{\text{max}} = 3640 \text{ cm}^{-1}$. NMR.: $\delta = 0,88/s \text{ CH}_3$ -18, 3,86 + 3,92/2s CH₂-19, 3- und 17-O₂(CH₂)₂.



Behandlung von 3,17-Diäthylendioxy-19-hydroxy-5 α -androstan (16) mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$. 16,0 g ($3,62 \cdot 10^{-2}$ Mol) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ und 4,5 g CaCO_3 wurden je 1 Std. im Vakuum bei Zimmertemp. getrocknet und dann in 360 ml abs. Benzol kurz auf Siedetemp. erhitzt. Darauf wurden $3,52 \text{ g}$ ($0,9 \cdot 10^{-2}$ Mol) **16** in 360 ml abs. Benzol zugegeben und das Gemisch 8 Std. unter Rühren und unter Wasserausschluss bei Siedetemp. gehalten. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde durch Celit filtriert, das Filtrat auf eiskalte ges. NaHCO_3 -Lösung gegossen und aufgearbeitet. Die Auftrennung des Rohgemisches (3,75 g) in die nachfolgend aufgeführten *Komponenten (19a, 25a–29a)* erfolgte in der schon für die Produkte der 5 β -Reihe beschriebenen Weise.

1. *3,17-Diäthylendioxy- $\Delta^5,10$ -östren (19a)*: Ausbeute ca. 9%⁵). Das dünnschichtchromatographisch einheitliche Öl konnte nicht kristallisiert werden. $\text{C}(\text{NO}_2)_4$ -Probe: gelbe Farbreaktion. IR.: keine Banden im Hydroxyl- und Carbonyl-Absorptionsbereich. NMR.: $\delta = 0,86/s \text{ CH}_3$ -18, 3,88 + 3,97/2s 3- und 17-O₂(CH₂)₂.

Hydrolyse von 240 mg **19a** in 20 ml 80-proz. Essigsäure bei 90° und Chromatographie des Rohproduktes an 8 g Al_2O_3 (Akt. III) [Elution mit Petroläther-Benzol-(1:4)] ergab 70 mg *3,17-Dioxo- Δ^4 -östren* [19] vom Smp. 165–166° nach zweimaligem Umlösen aus Methylenechlorid-Hexan. UV.: $\lambda_{\text{max}} = 240 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,25$) [Identifikation mittels Misch-Smp., IR.-Spektrum und Dünnschichtanalyse].

2. *3,17-Diäthylendioxy- $\Delta^1,10$ -5 α -östren (25a)*: Ausbeute ca. 9%⁵). Das dünnschichtchromatographisch einheitliche Öl konnte nicht kristallisiert werden. IR.: keine Banden im Hydroxyl- und Carbonyl-Absorptionsbereich. NMR.: $\delta = 0,85/s \text{ CH}_3$ -18, 3,89 + 3,97/2s 3- und 17-O₂(CH₂)₂, 5,29/b CH-1. MS.: $\text{M}^+ = 360$.

3,17-Dioxo- $\Delta^{14,10}$ -5 α -östren (25b): 91 mg **25a** wurden 40 Min. in 12 ml 80-proz. Essigsäure bei 80° entketalisiert. Man erhielt 70 mg Kristalle vom Smp. 95–96° nach zweimaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Hexan bei –20°. $[\alpha]_D = +16^\circ$ ($c = 0,19$). IR.: $\nu_{max} = 1718\text{--}1731\text{ cm}^{-1}$ (breit). UV.: in C_2H_5OH keine intensive Absorption; in 1% KOH/ C_2H_5OH $\lambda_{max} = 231\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,8$). NMR.: $\delta = 0,89/s$ CH_3 -18, ca. $2,85/m$ CH_2 -2, $5,34/t|J = 3,5\text{ Hz}$ CH-1.

$C_{18}H_{24}O_2$ Ber. C 79,37 H 8,88% Gef. C 78,69 H 8,60%

3,17-Diäthylendioxy-8 β ,19-oxido-5 α -androstan (26a): Ausbeute ca. 20%⁵⁾. Smp. 188–189° (krist. aus Methylenchlorid-Hexan). $[\alpha]_D = -35^\circ$ ($c = 0,60$). IR.: keine Banden im Hydroxyl- und Carbonyl-Absorptionsbereich. NMR.: $\delta = 0,96/s$ CH_3 -18, $3,55+3,97/2d|J = 8\text{ Hz}$ CH_2 -19, $3,84+3,88/2s$ 3- und 17- $O_2(CH_2)_2$.

$C_{23}H_{34}O_5$ Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,59 H 8,87%

3,17-Dioxo-8 β ,19-oxido-5 α -androstan (26b): Die 1stdg. Hydrolyse von 245 mg **26a** in 15 ml 80-proz. Essigsäure bei 90° lieferte Kristalle vom Smp. 145–146° nach dreimaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Hexan. $[\alpha]_D = +47^\circ$ ($c = 0,40$). IR.: $\nu_{max} = 1724, 1709\text{ cm}^{-1}$. NMR.: $\delta = 1,07/s$ CH_3 -18, $3,84+4,27/2d|J = 9\text{ Hz}$ CH_2 -19.

$C_{19}H_{26}O_3$ Ber. C 75,46 H 8,67% Gef. C 75,44 H 8,76%

4,3,17-Diäthylendioxy-11 β ,19-oxido-5 α -androstan (27a): Ausbeute ca. 14%⁵⁾. Smp. 197° (krist. aus Methylenchlorid-Hexan). $[\alpha]_D = +26^\circ$ ($c = 0,66$). IR.: keine Banden im Hydroxyl- und Carbonyl-Absorptionsbereich. NMR.: $\delta = 1,04/s$ CH_3 -18, $3,79/s$ CH_2 -19, $3,87+3,94/2s$ 3- und 17- $O_2(CH_2)_2$, $4,33/b$ CH-11.

$C_{23}H_{34}O_5$ Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,23 H 8,93%

3,17-Dioxo-11 β ,19-oxido-5 α -androstan (27b): Die 1stdg. Hydrolyse von **27a** in 80-proz. Essigsäure bei 90° ergab Kristalle vom Smp. 170–171° nach Umlösen aus Methylenchlorid-Hexan. $[\alpha]_D = +178^\circ$ ($c = 0,25$). IR.: $\nu_{max} = 1729, 1706\text{ cm}^{-1}$. NMR.: $\delta = 1,10/s$ CH_3 -18, $3,95+3,99/2d|J = 8\text{ Hz}$ CH_2 -19, $4,39/b$ CH-11.

$C_{19}H_{26}O_3$ Ber. C 75,46 H 8,67% Gef. C 75,03 H 8,43%

Auf Grund des Misch-Smp. (Depression!), der Dünnschichtanalyse und der IR.- und NMR.-Spektren ist **27b** nicht mit 3,17-Dioxo-6 β ,19-oxido-5 α -androstan [34]¹⁰⁾ identisch. Die 2 β ,19-Oxido-Struktur wurde für **27b** durch den folgenden Versuch ausgeschlossen: 1 g Zn-Staub wurde nacheinander mit 2N Essigsäure und Eisessig gewaschen und anschliessend zu einer Lösung von 32 mg **27b** in 2 ml Eisessig gegeben. Das Gemisch wurde 15 Min. bei Siedetem. gerührt, dann abgekühlt und filtriert. Das Filtrat lieferte nach dem Eindampfen im Vakuum wieder quantitativ Ausgangsmaterial (**27b**). Die Ausbildung von Spuren von **12** konnte mittels Dünnschichtanalyse ausgeschlossen werden.

5,3,17-Diäthylendioxy-8 β ,19-oxido- Δ^{14} -5 α -androsten (28a): Ausbeute ca. 9%⁵⁾. Smp. 189–190° (krist. aus Methylenchlorid-Hexan). $[\alpha]_D = -40^\circ$ ($c = 0,26$). IR.: keine Banden im Hydroxyl- und Carbonyl-Absorptionsbereich. NMR.: $\delta = 1,17/s$ CH_3 -18, ca. $2,45/m$ CH_2 -16, $3,57+3,92/2d|J = 9\text{ Hz}$ CH_2 -19, $3,85/s$ 3- und 17- $O_2(CH_2)_2$, $5,60/b$ CH-15.

$C_{23}H_{32}O_5$ Ber. C 70,18 H 8,57% Gef. C 70,54 H 8,09%

3,17-Dioxo-8 β ,19-oxido- Δ^{14} -5 α -androsten (28b): 56 mg **28a** wurden 1 Std. in 7 ml 80-proz. Essigsäure bei 90° entketalisiert. Man erhielt 45 mg Kristalle, die nach zweimaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Hexan bei 198–199° schmolzen. $[\alpha]_D = +18^\circ$ ($c = 0,32$). IR.: $\nu_{max} = 1737, 1710\text{ cm}^{-1}$. UV.: in C_2H_5OH keine intensive Absorption; in 1% KOH/ C_2H_5OH $\lambda_{max} = 227\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,44$). NMR.: $\delta = 1,27/s$ CH_3 -18, $2,98/m$ CH_2 -16, $3,92+4,29/2d|J = 9\text{ Hz}$ CH_2 -19, $5,99/t|J = 2,3\text{ Hz}$ CH-15.

$C_{19}H_{24}O_3$ Ber. C 75,97 H 8,05% Gef. C 75,72 H 7,95%

6,3,17-Diäthylendioxy-7 ξ -acetoxy-8 β ,19-oxido-5 α -androstan (29a): Ausbeute ca. 9%⁵⁾. Smp. 203–204°. $[\alpha]_D = -58^\circ$ ($c = 0,36$). IR.: $\nu_{max} = 1725, 1250\text{ cm}^{-1}$. NMR.: $\delta = 0,98/s$ CH_3 -18, $2,07/s$ 7- $OCOCH_3$, $3,63+3,94/2d|J = 9\text{ Hz}$ CH_2 -19, $3,87+3,94/2s$ 3- und 17- $O_2(CH_2)_2$, $4,82/b$ CH-7.

$C_{25}H_{36}O_7$ Ber. C 66,94 H 8,09% Gef. C 66,74 H 7,97%

¹⁰⁾ Herrn Dr. A. BOWERS, SYNTAX CORP., Palo Alto, Calif., sei für die Überlassung einer Vergleichsprobe von 3,17-Dioxo-6 β ,19-oxido-5 α -androstan bestens gedankt.

3,17-Dioxo-7ξ-acetoxy-8β,19-oxido-5α-androstan (29b): 80 mg **29a** wurden 1 Std. in 10 ml 80-proz. Essigsäure bei 90° entketalisiert. Bei der Kristallisation des resultierenden Produktes (60 mg) aus Methylchlorid-Hexan fiel **29b** in dimorphen Formen (Smp. 133° und 150°) an. $[\alpha]_D = +2^\circ$ ($c = 0,53$). IR.: $\nu_{max} = 1725, 1715$ (Schulter), 1255 cm^{-1} . NMR.: $\delta = 1,04/s \text{ CH}_3-18, 2,05/s \text{ 7-OCOCH}_3, 3,85 + 4,20/2d/J = 9 \text{ Hz CH}_2-19, 5,00/b \text{ CH-7}$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5$ Ber. C 69,97 H 7,83% Gef. C 70,47 H 7,65%

3,17-Diäthylendioxy-6β,19-oxido-5α-androstan [34] wurden im Wasserabscheider 12 Std. in 200 ml Benzol und 5 ml Äthylenglykol in Gegenwart von 20 mg *p*-Toluolsulfonsäure bei Siedehitze und unter Rühren ketalisiert. Das Reaktionsgut wurde darauf auf ges. NaHCO_3 -Lösung gegossen und aufgearbeitet. Das resultierende Rohprodukt wurde an 6 g Al_2O_3 (Akt. III) chromatographiert, wobei 208 mg eines dünnenschichtchromatographisch einheitlichen Öls (IR.: keine Banden im Hydroxyl- und Carbonyl-Absorptionsbereich) erhalten wurde. Mittels Dünnschichtanalyse konnte die Anwesenheit dieses Produktes im Rohgemisch der $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ -Behandlung von **19a** ausgeschlossen werden.

Oxydation von 3,17-Dioxo-19-hydroxy- Δ^4 -androsten (1) mit Blei(IV)-acetat bei Raumtemperatur. – Eine Lösung von 500 mg **1** in 50 ml abs. Benzol wurde nach Zugabe von 0,5 ml Pyridin¹¹⁾ und 1,0 g im Vakuum getrockneten $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 58 Std. bei Raumtemp. gerührt. Das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt (572 mg) wurde an 17 g Al_2O_3 (Akt. II) chromatographiert. Aus den mit Benzol und Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch eluierten Fraktionen (291 mg) erhielt man durch Kristallisation aus Methylchlorid-Äther 195 mg reines *3,17-Dioxo-10β-acetoxy- Δ^4 -östren (2)* [8]; Smp. 195–196° (Identifikation mittels Misch-Smp. und IR.). Mit Benzol-Essigester-(9:1)- und -(4:1)-Gemisch wurden anschliessend ca. 20 mg einer unreinen *Hydroxyl-haltigen*, aus Äther kristallisierten *Verbindung* (Smp. ca. 185–192°, $\lambda_{max} = 232 \text{ m}\mu$) isoliert, die noch nicht weiter untersucht wurde. Aus den mit Benzol-Essigester-(1:1)-Gemisch und mit Essigester eluierten Fraktionen (103 mg) konnten schliesslich noch 72 mg reines *Ausgangsmaterial (1)* zurückgewonnen werden.

Die analoge Oxydation in siedendem Benzol (vgl. [8]) ist bereits nach weniger als 15 Min. beendet.

Herstellung und Oxydation von 3β,17β-Dibenzoyloxy-19-hydroxy- Δ^5 -androsten (36) mit Blei(IV)-acetat. – *3β,17β-Dibenzoyloxy-5α-brom-6β,19-oxido-androstan (35)*. 500 mg rohes *3β,17β-Dihydroxy-5α-brom-6β,19-oxido-androstan* [21] wurden über Nacht bei Raumtemp. in 4 ml Pyridin mit 0,2 ml Benzoylchlorid benzoiliert. Die übliche Aufarbeitung lieferte 897 mg rohes, kristallines *Dibenzoat 35*. Nach zweimaligem Umlösen aus Äther erhielt man 407 mg reines **35** vom Smp. 209–211°. $[\alpha]_D^{20} = +39^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,872$). IR.: $\nu_{max} = 1715, 1605, 1588, 1496, 1117, 1025 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{Br}, \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ Ber. C 65,75 H 6,39 Br 13,25% Gef. C 65,40 H 6,27 Br 13,01%

3β,17β-Dibenzoyloxy-19-hydroxy- Δ^5 -androsten (36). Eine warme Lösung von 7,98 g **35** in 320 ml Eisessig wurde mit 16 ml H_2O und anschliessend unter Rühren bei 40° mit 48 g Zn-Staub in Portionen innert ca. 15 Min. versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde noch 1 Std. bei 40° gerührt. Dann wurde in 3,2 l H_2O abgesaugt, mit ca. 100 ml Tetrahydrofuran nachgewaschen und das Filtrat mit Methylchlorid extrahiert. Aus den mit H_2O gewaschenen, getrockneten und mit Norit entfärbten Extrakten erhielt man ca. 7 g Rohprodukt. Durch Kristallisation aus Äther liessen sich 4,34 g reines **36** vom Smp. 214–216° isolieren. $[\alpha]_D = +25^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,00$). IR.: $\nu_{max} = 1710, 1600, 1590, 1110 \text{ cm}^{-1}$. UV.: $\lambda_{max} = 230 \text{ m}\mu, 273 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,45, 3,34$). NMR.: $\delta = 1,01/s \text{ CH}_3-18, 3,68 + 3,97/2d/J = 12 \text{ Hz CH}_2-19, 4,88/b \text{ CH-3 und -17, 5,80/b CH-6, 7,46 + 8,00/m 3- und 17-OCOC}_6\text{H}_5$.

$\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{O}_5$ Ber. C 77,01 H 7,44% Gef. C 76,95 H 7,50%

Oxydation von 3β,17β-Dibenzoyloxy-19-hydroxy- Δ^5 -androsten (36) mit Blei(IV)-acetat bei Raumtemperatur. Eine Lösung von 500 mg **36** in 50 ml abs. Benzol wurde mit 1,0 g $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ und 0,25 ml

¹¹⁾ Die Zugabe von Pyridin dient ausschliesslich zur Verschiebung des Gleichgewichtes $\text{ROH} + \text{Pb}(\text{OAc})_4 \rightleftharpoons \text{ROPb}(\text{OAc})_3 + \text{AcOH}$ auf die rechte Seite. Nach unveröffentlichten Versuchen [12] wird die Geschwindigkeit der Fragmentierung bei gesättigten Steroidalkoholen durch die Pyridinzugabe nicht beeinflusst.

Pyridin¹¹⁾ versetzt und 30 Min.¹²⁾ bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde mit H₂O versetzt, das aus-
geschiedene Pb(OAc)₂ abgesaugt, wie üblich aufgearbeitet und das Rohprodukt (554 mg) an 15 g
Al₂O₃ (Akt. II) chromatographiert. Mit Benzol-Hexan-(1:1), reinem Benzol und Benzol-Essig-
ester-(9:1)-Gemisch wurden 519 mg rohes 3β,17β-Dibenzoyloxy-6β-acetoxy-Δ⁸-androgen (37) elu-
iert, von dem nach Kristallisation aus Äther-Pentan 440 mg in reiner Form isoliert wurden. Eine
nochmals umkristallisierte Probe schmolz bei 157–158°. [α]_D²⁰ = +36 ± 1° (c = 1,02). IR.:
ν_{max} = 1705, 1712 (Schulter), 1595, 1585, 1110 cm⁻¹. NMR.: δ = 1,03/s CH₃-18, 2,05/s 6-OCOCH₃,
4,7–5,45/m CH-3, -6 und -17, 7,5 + 8,0/m 3- und 17-OCOC₃H₇.

C₃₄H₃₈O₆ Ber. C 75,25 H 7,06% Gef. C 75,29 H 7,13%

Herstellung und Hypojoditreaktion von 3β,20β-Diacetoxy-19-hydroxy-5α-pregnan (39). – 3β,20β-Diacetoxy-19-hydroxy-5α-pregnan (39). 3,98 g 3β,20β-Diacetoxy-19-hydroxy-Δ⁵-
pregnen (38) [21] wurden in 150 ml 96-proz. Essigsäure gelöst und in Gegenwart von 1,1 g PtO₂-
Katalysator hydriert. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung dampfte man im Vakuum zur
Trockne ein, nahm den Rückstand in Äther-Methylenchlorid-(5:1)-Gemisch auf und wusch die
Lösung nacheinander mit H₂O, eiskalter NaOH-Lösung und H₂O. Das anfallende Rohprodukt
wurde in Benzol auf eine Säule aus der 50fachen Menge Kieselgel «DAWISON» (+ 15% H₂O) auf-
getragen. Mit Benzol-Essigester-(99:1)-Gemisch wurden 1,70 g 39 eluiert. Kristallisation aus
Methylenchlorid-Äther-Petroläther lieferte 1,320 g der reinen Verbindung vom Smp. 163–164°.
Aus der Mutterlauge konnten noch weitere 213 mg 39 vom Smp. 160–161° gewonnen werden.
[α]_D²⁰ = +22° (c = 1,09). IR.: ν_{max} = 3620, 1725, 1232, 1070, 1022 cm⁻¹. NMR.: δ = 0,66/s
CH₃-18, 1,13/d/j = 7 Hz CH₃-21, 1,98 + 2,00/2s 3- und 20-OCOCH₃, 3,85/b CH₂-19, ca. 4,8/b
CH-3 und -20.

C₂₅H₄₀O₅ Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,50 H 9,69%

Mit Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch folgten noch 1,51 g des 5β-Isomeren von 39, die noch
immer kleine Mengen von 39 enthielten [Dünnschichtanalyse, Fließmittel: Benzol-Essigester-
(4:1)] und nicht weiter untersucht wurden.

Hypoiodit-Reaktion mit 3β,20β-Diacetoxy-19-hydroxy-5α-pregnan (39). Eine kurz aufgekochte
Suspension von 1,50 g Pb(OAc)₄ und 500 mg wasserfreiem CaCO₃ in 50 ml Cyclohexan wurde mit
400 mg J₂ und 254 mg 39 versetzt und 100 Min. bei gleichzeitiger Bestrahlung mit einer 500-Watt-
Lampe bei Siedetemp. gehalten. Die noch leicht rosarote Lösung wurde dann abgekühlt, filtriert
und das Filtrat nacheinander mit 5-proz. Na₂S₂O₃-Lösung und H₂O gewaschen. Die Aufarbeitung
lieferte ein Rohprodukt, das an der 50fachen Menge Kieselgel «DAWISON» chromatographiert
wurde. Mit Petroläther-Benzol-Gemischen und Benzol wurden 100 mg jodhaltiger Verbindungen¹³⁾
abgetrennt. Mit Benzol-Essigester-(99:1/4:1)-Gemischen eluierte man 193 mg eines Gemisches,
das nach Dünnschichtanalyse aus 40 und 40 bestand [Fließmittel: Benzol-Essigester-(4:1)].

1,34 g dieses Gemisches, erhalten aus mehreren analogen Ansätzen, lieferten bei der Kristal-
lisation aus Äther-Petroläther 380 mg 3β,20β-Diacetoxy-8β,19-oxido-Δ¹⁴-5α-pregnen (40), die nach
Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther bei 185–187° schmolzen (280 mg). Zur Analyse
gelangte ein noch dreimal umkristallisiertes Präparat vom Smp. 189–190°. [α]_D²⁰ = –7° (c = 1,03).
IR.: ν_{max} = 1737, 1234, 1207, 1029, 1000, 817 cm⁻¹. NMR.: δ = 1,00/s CH₃-18, 1,19/d/j = 5 Hz
CH₃-21, 2,08 + 2,12/2s 3- und 20-OCOCH₃, 3,64 + 4,03/2d/j = 8 Hz CH₂-19, ca. 4,67/b CH-3 und
-20, 5,71/b CH-15.

C₂₅H₃₆O₅ Ber. C 72,08 H 8,71% Gef. C 71,84 H 8,76%

Die Mutterlauge von 40 (1,0 g) wurden erneut an Kieselgel «DAWISON» chromatographiert.
Mit insgesamt 2,5 l Benzol wurden 605 mg eines an 40 angereicherten Gemisches eluiert, mit 500 ml
Benzol-Essigester-(9:1) ein solches, das überwiegend 42 enthielt. Durch fraktionierte Kristallisa-
tion konnten daraus 128 mg 3β,20β-Diacetoxy-11β,19-oxido-5α-pregnan (42) [31] gewonnen

¹²⁾ Die Reaktion des 36 entsprechenden Diacetats wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt.
Bereits unmittelbar nach Zugabe des Blei(IV)-acetats war das Fragmentierungsprodukt deut-
lich sichtbar, und nach 15 Min. war kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar.

¹³⁾ Bei späteren Ansätzen wurde das Rohgemisch in Eisessig gelöst und unter Zugabe von Zink-
pulver zwecks Reduktion der jodhaltigen Komponenten erwärmt. Die Ausbeute an 40 sank
jedoch bei diesem Vorgehen, und es entstanden weiter noch nicht untersuchte Produkte
(14,15-Dihydro-19-acetoxy-Δ⁸,14-Verbindungen?).

werden; nach dreimaligem Umlösen aus Methanol und einmaligem Umlösen aus Methylchlorid-Äther-Petroläther Smp. 134–135° (Identifikation mittels Misch-Smp., $[\alpha]_D$, NMR- und IR-Spektren und Dünnschichtanalyse).

3, 20-Dioxo-8 β , 19-oxido- Δ^{14} -5 α -pregnen (**43**). Eine Lösung von 207 mg **40** in 40 ml abs. Tetrahydrofuran wurde unter Rühren zu einer Suspension von 100 mg LiAlH₄ in 20 ml abs. Tetrahydrofuran gegossen und das Gemisch 1 Std. zum Sieden erhitzt. Das auf 0° abgekühlte Reaktionsgemisch wurde dann unter Rühren und äusserer Kühlung nacheinander mit Lösungen von 0,4 ml Essigester und 0,5 ml H₂O in je 1 ml Tetrahydrofuran versetzt. Nach Zugabe von 15 g wasserfreiem Na₂SO₄ wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Zweimaliges Kristallisieren aus Methylchlorid-Äther ergab 101 mg 3 β , 20 β -Dihydroxy-8 β , 19-oxido- Δ^{14} -5 α -pregnen (**41**) vom Smp. 192–193°, das in 7 ml Aceton gelöst und bei 0° mit 0,4 ml einer 8N CrO₃-Lösung in verd. H₂SO₄ versetzt wurde. Nach 30min. Rühren bei 0° goss man das Gemisch auf 50 ml Eiswasser und erhielt bei der Aufarbeitung 87 mg Rohprodukt. Kristallisation aus Methylchlorid-Äther-Petroläther lieferte 74 mg **43** vom Smp. 207–208°. $[\alpha]_D^{20} = +6^\circ$ ($c = 0,81$). IR.: $\nu_{max} = 1722, 1716, 1490, 1190, 1005, 815 \text{ cm}^{-1}$.

C₂₁H₂₈O₃ Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,67 H 8,69%

Die Elementaranalysen und Spektralaufnahmen wurden in den Speziallaboratorien der ETH (mikroanalytisches Laboratorium: Leitung W. MANSER; IR- und NMR-Spektren: PD Dr. W. SIMON) und der CIBA (Leitung Dres. W. PADOWETZ, R. F. ZÜRCHER und H. HÜRZELER) ausgeführt.

SUMMARY

Treated with lead tetraacetate in boiling benzene the saturated 19-hydroxy steroids **9** and **16** gave complex mixtures containing products of fragmentation and of hydrogen abstraction from δ -carbon atoms. This behaviour differs significantly from the preponderantly uniform fragmentation of the unsaturated alcohols **1** and **36**, which takes place already at room temperature and is ascribed to anchimeric acceleration by the homoallylic double bond.

Hydrogen abstraction in **9** and **16** occurs selectively at C-8 and to a lesser extent at C-11, giving rise to saturated tetrahydrofurane derivatives (**20**, **22**, **26**, **27**), their Δ^{14} -unsaturated analogs (**23**, **28**), and their saturated 7-acetoxy analogs (**24**, **29**). Similarly, the 19-hydroxy steroid **39** yielded the Δ^{14} -unsaturated 8 β , 19-ether **40** and the saturated 11 β , 19-ether **42** when subjected to the hypiodite reaction conditions.

The fragmentations and the formation of unsaturated ethers and saturated acetoxy ethers are both considered to proceed *via* alkyl radicals which in a subsequent step are oxidized to carbonium ion intermediates. Furthermore, various factors are discussed which influence direction and mechanism of the intramolecular hydrogen abstraction by oxy radicals. These factors include conformational effects, the degree of steric fixation of the reaction centres and of substitution on the δ -carbon atom.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich, und
Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT
Basel, Pharmazeutische Abteilung

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] CH. MEYSTRE, J. KALVODA, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **46**, 2844 (1963).
- [2] J. J. BONET, H. WEHRLI & K. SCHAFFNER, *Helv.* **46**, 1776 (1963).
- [3] Diss. ETH, Zürich 1963.
- [4] G. CAINELLI, M. LJ. MIHAILOVIĆ, D. ARIGONI & O. JEGER, *Helv.* **42**, 1124 (1959), und spätere Arbeiten [11]).

- [5] U. a. V. MIĆOVIĆ & M. LJ. MIHAILOVIĆ, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **71**, 970 (1952); A. BOWERS & E. DENOT, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 4956 (1960).
- [6] G. CAINELLI, B. KAMBER, J. KELLER, M. LJ. MIHAILOVIĆ, D. ARIGONI & O. JEGER, *Helv.* **44**, 518 (1961).
- [7] H. WEHRLI, M. S. HELLER, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv.* **44**, 2162 (1961); M. S. HELLER, H. WEHRLI, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv.* **45**, 1261 (1962).
- [8] M. AMOROSA, L. CAGLIOTI, G. CAINELLI, H. IMMER, J. KELLER, H. WEHRLI, M. LJ. MIHAILOVIĆ, K. SCHAFFNER, D. ARIGONI & O. JEGER, *Helv.* **45**, 2674 (1962).
- [9] J. IRIARTE, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv.* **46**, 1599 (1963).
- [10] M. LJ. MIHAILOVIĆ, M. STEFANOVIĆ, LJ. LORENC & M. GAŠIĆ, *Tetrahedron Letters* **1964**, 1867.
- [11] K. HEUSLER & J. KALVODA, *Angew. Chem.* **76**, 518 (1964), *Angew. Chem. (Int. Ed.)* **3**, 525 (1964).
- [12] K. HEUSLER: unveröffentlicht; ferner M. LJ. MIHAILOVIĆ (Privatmitteilung).
- [13] J. K. KOCHI, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 1193 (1962).
- [14] CH. WALLING & A. PADWA, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 1593 (1963).
- [15] M. KOCÓR, A. NAWOJSKI, K. SCHAFFNER & O. JEGER: unveröffentlicht.
- [16] F. ALVAREZ, *Steroids* **3**, 13 (1964); R. M. MORIARTY & K. KAPADIA, *Tetrahedron Letters* **1964**, 1165.
- [17] A. S. MEYER, *Experientia* **11**, 99 (1955).
- [18] a) K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, H. UEBERWASSER, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Experientia* **18**, 464 (1962). – b) H. UEBERWASSER, K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **46**, 344 (1963).
- [19] A. L. WILDS & N. A. NELSON, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 5366 (1953).
- [20] R. F. ZÜRCHER, K. HEUSLER & J. KALVODA, *Helv.* **47**, in Vorbereitung (1964).
- [21] J. KALVODA, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **46**, 1361 (1963).
- [22] K. HEUSLER, J. KALVODA, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **46**, 352 (1963).
- [23] K. HEUSLER & J. KALVODA, *Tetrahedron Letters* **1963**, 1001; *Helv.* **46**, 2732 (1963).
- [24] H. E. DE LA MARE, J. K. KOCHI & F. F. RUST, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 1437 (1963).
- [25] W. A. MOSHER, C. L. KEHR & L. W. WRIGHT, *J. org. Chemistry* **26**, 1044 (1961).
- [26] J. KALVODA, G. ANNER, D. ARIGONI, K. HEUSLER, H. IMMER, O. JEGER, M. LJ. MIHAILOVIĆ, K. SCHAFFNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **44**, 186 (1961).
- [27] V. M. MIĆOVIĆ, R. I. MAMUZIĆ, D. JEREMIĆ & M. LJ. MIHAILOVIĆ, *Tetrahedron Letters* **1963**, 2091.
- [28] H. IMMER, H. LJ. MIHAILOVIĆ, K. SCHAFFNER, D. ARIGONI & O. JEGER, *Experientia* **16**, 530 (1960); *Helv.* **45**, 753 (1962).
- [29] D. HAUSER, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv.* **47**, 1883 (1964).
- [30] K. HEUSLER & J. KALVODA, *Helv.* **46**, 2020 (1963).
- [31] K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **45**, 2161 (1962).
- [32] J. KALVODA, K. HEUSLER, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **46**, 618 (1963).
- [33] R. W. KISER, «Table of Ionization Potentials», U.S. Atom Energy Commission, TID-6142 (1960).
- [34] A. BOWERS, L. C. IBÁÑEZ, M. E. CABEZAS & H. J. RINGOLD, *Chemistry & Ind.* **1960**, 1299; A. BOWERS, E. DENOT, C. IBÁÑEZ, M. E. CABEZAS & H. J. RINGOLD, *J. org. Chemistry* **27**, 1862 (1962).