

47. Reaktionen von Steroid-Hypoioditen VIII¹⁾ 1,4-Verschiebung der Nitrilgruppe²⁾ (18-Cyano-pregnane)

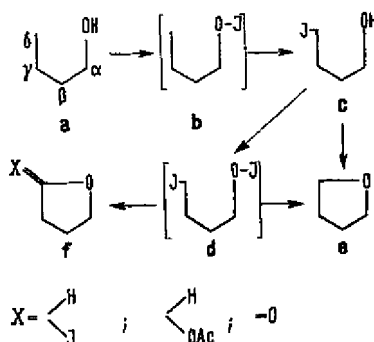
Über Steroide, 206. Mitteilung³⁾

von J. Kalvoda, Ch. Meystre und G. Anner

(8. X. 65)

Unter den Radikalreaktionen⁴⁾, die in den letzten Jahren vermehrt zur Substitution nichtaktivierter Zentren verwendet wurden, nimmt die Hypoiodit-Reaktion [2] [3] eine Sonderstellung ein. Die formell nach dem Schema 1 verlaufende Umsetzung gestattet nämlich, unter Ausnützung jeweiliger sterischer Verhältnisse in der Molekel, eine «einfache» (vgl. c und e) oder «doppelte» (vgl. f) Substitution des zur Hydroxygruppe δ -ständigen C-Atoms, und beim Angriff an einem tertiären Zentrum auch die Einführung einer zusätzlichen Doppelbindung [7] [4]⁵⁾.

Schema 1



In unseren bisherigen Beiträgen⁶⁾ zum Problem der Hypoiodit-Reaktion haben wir uns auf die Beschreibung von Reaktionen beschränkt, die dem oberen Schema folgen und zur Ausbildung von Tetrahydrofuran-Derivaten oder γ -Lactonen führen. Wir möchten in der vorliegenden Arbeit auf einen weiteren, besonders attraktiven Aspekt der Hypoiodit-Reaktion eingehen, der in der Beteiligung von Nachbargruppen besteht.

¹⁾ VII. Arbeit dieser Reihe siehe [1].

²⁾ Vgl. Vortrag von J. KALVODA, K. HEUSLER, CH. MEYSTRE, G. ANNER & A. WETTSTEIN, IUPAC-Kongress, London, Juli 1963, wie auch [2] und [3].

³⁾ 205. Mitteilung: [4].

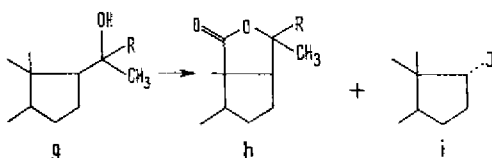
⁴⁾ Vgl. die Übersichtsartikel [3], [5] und [6].

⁵⁾ Einen besonderen Vorteil bildet die einfache experimentelle Durchführung der Reaktion, deren Geschwindigkeit von der sterischen Hinderung der Hydroxygruppe praktisch unabhängig ist.

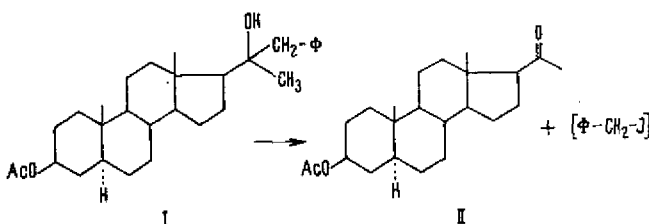
⁶⁾ Vgl. [1] und die vorangehenden Arbeiten dieser Reihe, wie auch [3].

Werden *tertiäre* Alkohole vom Typus **g** ($R = CH_3$) unter den üblichen Bedingungen⁷⁾ der Hypojodit-Reaktion unterworfen, so können nach anschließender Oxydation des Rohproduktes mit Chrom(VI)-oxid nur bescheidene Mengen des erwarteten Lactons **h** isoliert werden⁸⁾. Als Hauptprodukt fällt ein 17-Jodandrostan-Derivat der Partialformel **i** an, das im Falle sekundärer Alkohole [8] nur in kleinen Mengen als Nebenprodukt gefasst wird.

Schema 2



Im Gegensatz zur oberen Hydroxy-Verbindung **g** ($R = CH_3$) liefert der analog gebaute Homobenzylalkohol **g** ($R = CH_2-C_6H_5$) = **I** bei der Behandlung mit Jod und Blei(IV)-acetat in ca. 95-proz. Ausbeute, unter Abspaltung von Benzyljodid⁹⁾ das 20-Keton **II**. Diese quantitativ verlaufende Fragmentierung kann allerdings zwanglos durch die relativ hohe Stabilität des intermediär auftretenden Benzylradikals [9] erklärt werden.



Wir stellten uns die Frage nach dem Verhalten eines tertiären Alkohols **g** ($R = CN$), bei dem eine der beiden Methylgruppen am C-20, bzw. der Benzylrest (vgl. **I**) durch eine Nitrilgruppe ersetzt ist. Da im Unterschied zu **I** bei einem 20-Cyanhydrin eine bevorzugte *homolytische* Spaltung¹⁰⁾ der C-R-, d. h. der (C-20)-CN-Bindung als weniger wahrscheinlich erschien¹¹⁾, hätte man eher mit einem «normalen», d. h. dem erstgenannten Fall des Dimethylcarbinols entsprechenden Verlauf der Hypojodit-Reaktion rechnen können.

7) Diese bestehen im Erwärmen des Substrats unter Bestrahlung in einem Kohlenwasserstoff bzw. halogenierten Kohlenwasserstoff in Gegenwart von Jod und Blei(IV)-acetat, Silberacetat, Quecksilber(II)-acetat oder N-Jodsuccinimid.

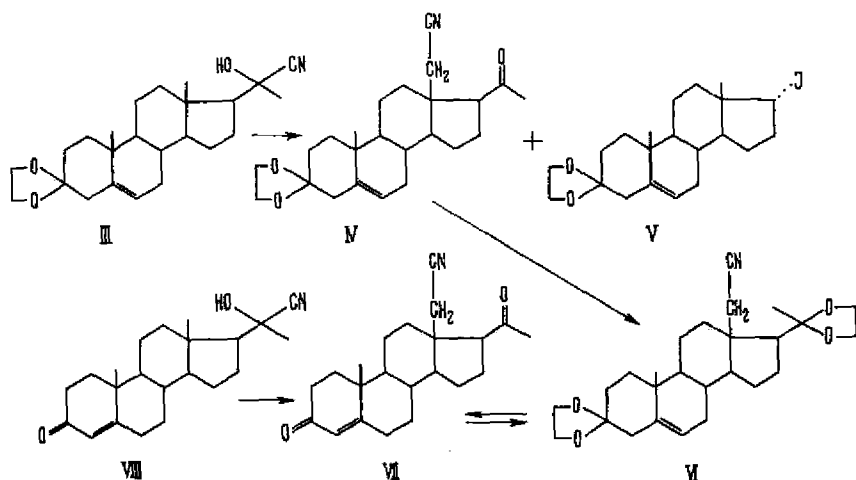
8) Unveröffentlichte Versuche von Herrn Dr. K. HEUSLER, Woodward Inst., Basel.

9) Es wurde nicht versucht, das Benzylhalogenid quantitativ zu fassen.

10) Die *heterolytische* Fragmentierung der C-CN-Bindung entspricht hingegen der bekannten reversiblen Spaltung von Cyanhydrinen, die, wie wir zeigen konnten, auch bei der Einwirkung von Blei(IV)-acetat auf Cyanhydrine stattfindet. Der in dieser Reaktion primär gebildete «Bleiester», der sicher mindestens teilweise Alkoholat-Charakter besitzt, mag für diesen Vorgang verantwortlich sein.

11) Die relative Stabilität eines CN-Radikals könnte nur anhand der bekannten Dissoziationsenergien einiger CN-Derivate geschätzt werden (vgl. [9]). Die Entstehung von CN-Radikalen wurde in letzter Zeit von E. MÜLLER & H. HUBER [10] bei der Bestrahlung von Chlorcyan und von K. YOSHIDA & S. TSUTSUMI [11] bei der Bestrahlung von Quecksilber(II)-cyanid beobachtet.

Die Spaltung des aus dem Cyanhydrin III [12] mit Jod und Blei(IV)-acetat¹²⁾ in Cyclohexan gebildeten Hypojodits und Nachoxydation des erhaltenen Reaktionsproduktes mit Chrom(VI)-oxid lieferte nun ein Gemisch, dessen IR.-Spektrum entgegen der Erwartung keine γ -Lacton-Bande aufwies. Nach Dünnschichtchromatogramm bestand die Probe aus zwei Hauptprodukten und einem lediglich in kleinen Mengen vorhandenen Nebenprodukt, das sich mit Progesteron-3-monoketal als identisch erwies.



Durch Chromatographie des Rohproduktes an Silicagel oder Aluminiumoxid konnte das Gemisch in seine Komponenten aufgetrennt und charakterisiert werden.

Das erste, weniger polare Hauptprodukt, das in ca. 15% Ausbeute anfiel, wurde durch Analyse und durch direkten Vergleich als die 17-Jod-Verbindung V identifiziert¹³⁾ 14).

Das polarere Hauptprodukt (30–35%) stellt hingegen ein Keton der Bruttoformel $C_{24}H_{38}O_8N$ dar, dessen IR.-Spektrum bis auf eine schwache Bande bei $4,40 \mu$ ($= \nu_{CN}$) mit dem des Progesteron-3-monoketals übereinstimmt. Die Analyse wie auch das IR.-Spektrum liessen somit auf das Vorhandensein einer *Nitrilgruppe* schliessen, deren Lage vorerst offen blieb. Aus Analogiegründen¹⁶⁾ erschien die Methylgruppe C-18 als die wahrscheinlichste Haftstelle für den neuen Substituenten. Einen ersten Hinweis für die Richtigkeit dieser Annahme ergab das Massenspektrum der analogen im Ring B gesättigten 3β -Acetoxy-Verbindung XXI, in dem u. a. ein Fragment bei

¹²⁾ vergleichbare Resultate wurden auch bei Verwendung von Silberacetat erhalten.

¹³⁾ Das Jodid (vgl. auch [2] und [8]), wie auch die weiter unten erwähnten analogen Halogenderivate, absorbierte im UV.-Spektrum bei ca. 254 nm. Es handelt sich um eine Absorptionsbande, die optisch aktiv ist, da die RD.-Kurve der Verbindung einen klaren Cotton-Effekt aufwies (vgl. Exp. Teil).

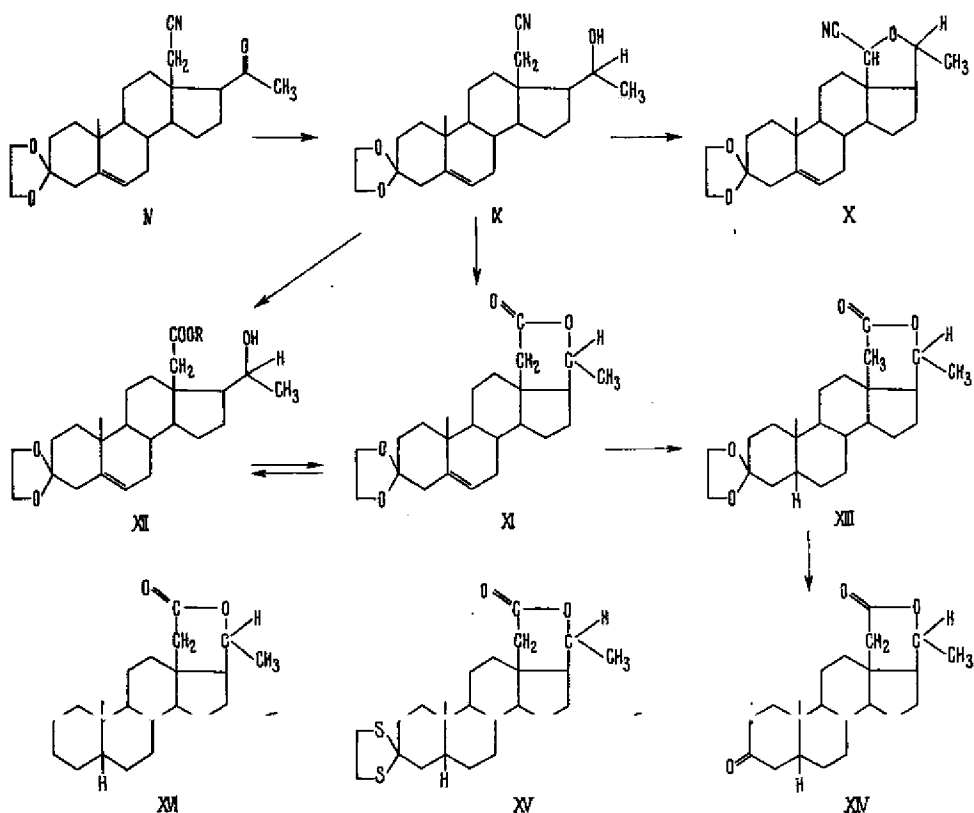
¹⁴⁾ Bei späteren Ansätzen wurde auf die Nachoxydation des Rohproduktes mit Chrom(VI)-oxid verzichtet. Das anfallende Gemisch kann auch direkt kristallisiert werden, wobei das zweite Hauptprodukt in reinem Zustand anfällt.

¹⁵⁾ Wie die Blei(IV)-acetat-Reaktion [14] [3], so greifen auch die BARTON- [5] und die Hypojodit-Reaktion am C-Atom an, das sich in δ -Stellung zur Hydroxygruppe befindet.

$m/e = M - \text{CH}_3\text{CN}$ auftrat¹⁶⁾. Die stärkste Stütze für unsere Hypothese und somit für die Formel IV für das zweite Hauptprodukt lieferte das NMR.-Spektrum der Verbindung, in dem das scharfe Signal der tertiären Methylgruppe C-18 fehlte. Da hingegen die erwarteten Signale (vom *A-B*-Typus) der Methylengruppe C-18 verdeckt waren, handelte es sich auch hier nur um einen negativen Strukturbeweis.

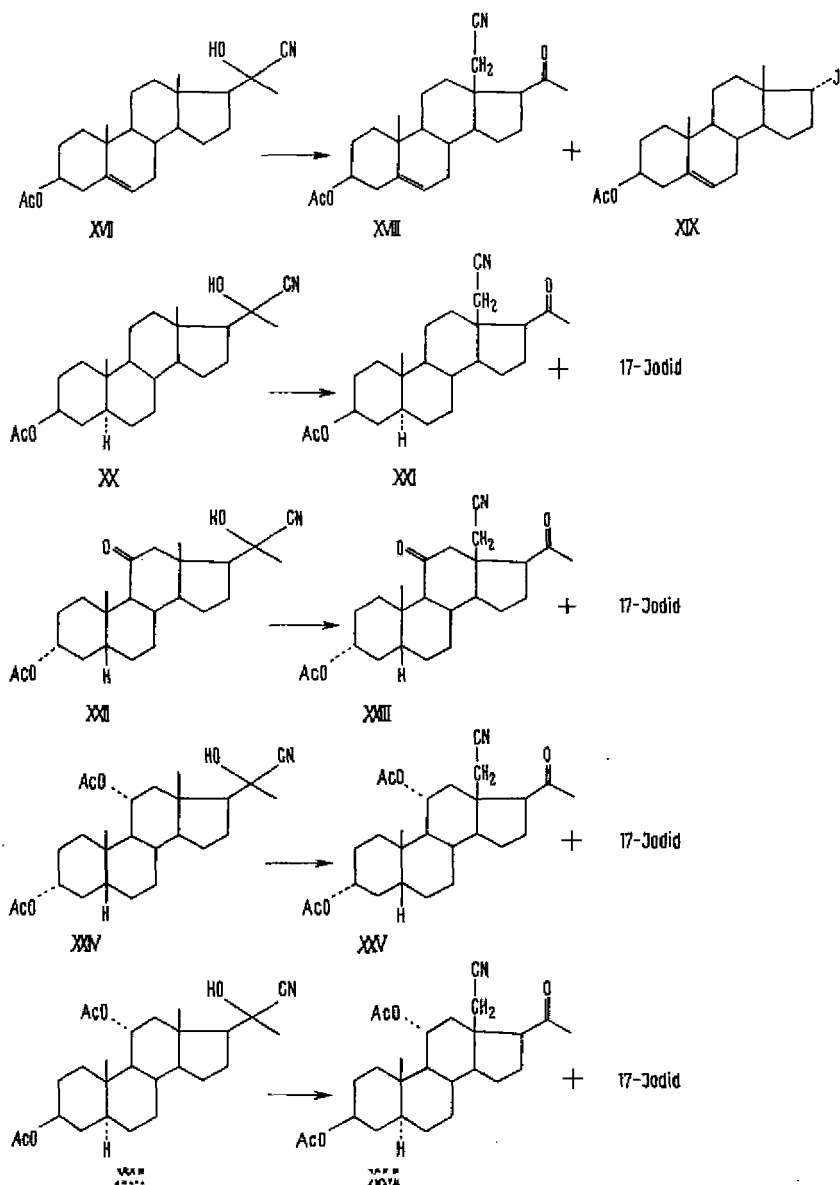
Im Einklang mit der postulierten Struktur führte die Ketalisierung von IV in guter Ausbeute zum Diketal VI, in dem die Cyangruppe auch unter drastischsten *basischen* Bedingungen¹⁷⁾ nicht hydrolysiert werden konnte. Die *saure* Hydrolyse von IV wie auch von VI lieferte andererseits das 18-Cyanoprogesteron (VII), das auch direkt unter den Bedingungen der Hypojodit-Reaktion aus Progesteron-20-cyanhydrin (VIII) [12] erhalten wurde.

Die 20-Oxogruppe von IV konnte aber auch mittels Tri-*t*-butoxy-aluminiumhydrid selektiv reduziert werden. Der so erhaltene Alkohol IX lieferte seinerseits bei



¹⁶⁾ Das Massenspektrum von IV lieferte in dieser Hinsicht kein schlüssiges Resultat, da die typische Spaltung der 3-Ketalgruppe [14] praktisch das einzige markante Ion (bei $m/e = 99$) ausser dem Molekül-Ion (bei 383) lieferte.

¹⁷⁾ Z. B. durch 24stdg. Einwirkung von 20-proz. NaOH bei 180°, auch bei Zugabe von Wasserstoff-peroxid, konnte keine Reaktion erzwungen werden. In allen Fällen kristallisierte nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches reines Ausgangsmaterial aus.



der Umsetzung mit Jod/Blei(IV)-acetat in guter Ausbeute den Cyano-äther X¹⁸⁾, dessen NMR.-Spektrum u. a. ein Signal bei $\delta = 4,49$ aufweist, das dem einzigen Proton am C-18 zugeschrieben werden kann.

In der Verbindung IX nehmen die Substituenten am C-18 und C-20 eine für intramolekulare Reaktionen ideale Lage ein. Entspricht die Konstitution des Reduk-

¹⁸⁾ Es ist interessant, dass in diesem Falle nur eine «einfache» Substitution der (C-18)-CH₂-Gruppe erfolgt.

tionsproduktes tatsächlich der Formel IX, so ist mit einer leichten Verseifbarkeit der Nitrilgruppe unter Beteiligung des Hydroxyls in Stellung 20 zu rechnen.

In Bestätigung dieser Annahme lieferte die basische Hydrolyse von IX (über die Stufe des entsprechenden Iminolactons) die Hydroxysäure XII ($R = H$), die bei der sauren Aufarbeitung ins δ -Lacton XI überging. Dieses konnte wiederum unter basischen Bedingungen hydrolysiert und durch vorsichtiges Neutralisieren des Reaktionsgemisches in die Hydroxysäure XII ($R = H$) und durch anschließende Methylierung in den Ester XII ($R = CH_3$) übergeführt werden. Die katalytische Hydrierung von XI ergab andererseits das gesättigte 5,6-Dihydro-ketal XIII, das nach saurer Hydrolyse das freie Ketolacton XIV lieferte¹⁹⁾. In einer glatt verlaufenden Reaktion konnte XIV ins entsprechende Thioketal XV und dieses nach Desulfurierung mittels RANEY-Nickel in das 3-Desoxo-lacton XVI übergeführt werden. Das NMR.-Spektrum dieses δ -Lactons (vgl. die Bande bei $5,75 \mu$ im IR.) weist im Gegensatz zu dem der vorangehenden Verbindungen ein sauberes Quartett vom *A-B*-Typus der Gruppe $18-CH_2$ auf, womit die Haftstelle der Cyanogruppe im Produkt der Hypojodit-Reaktion von 20-Cyanhydrinen als zusätzlich gesichert angesehen werden kann.

Zur Bestätigung des allgemeinen Charakters der beschriebenen neuen intramolekularen Umlagerungsreaktion wurden u. a. die Cyanhydrine XVII, XX, XXII, XXIV und XXVI der Hypojodit-Reaktion unterworfen. Wir erhielten dabei die Cyanoketone XVIII, XXI, XXIII, XXV und XXVII in Ausbeuten von ca. 30, 42, 35, 56 bzw. 55%. Daneben fielen die entsprechenden, durch Fragmentierung gebildeten 17-Jodandrostane an, von denen aber lediglich XIX in reinem Zustand isoliert und charakterisiert wurde.

In den nachfolgenden Veröffentlichungen dieser Reihe werden wir näher auf den Mechanismus der oben beschriebenen 1,4-Verschiebung der Nitrilgruppe eingehen sowie die mannigfachen Abwandlungen der nun leicht herstellbaren γ -Cyanoketone beschreiben, die einen Zugangsweg zu neuen Klassen der Steroide, wie auch anderer Naturstoffe, eröffnen.

Experimenteller Teil²⁰⁾

3 β -Acetoxy-20-hydroxy-20-benzyl-5 α -pregnan (I). Zu einer Lösung der aus 1,20 g Magnesium und 5,8 ml Benzylbromid in 75 ml absolutem Äther hergestellten GRIGNARD-Verbindung wurde innert 5 Min. eine Lösung von 2,0 g *3 β -Acetoxy-20-oxo-5 α -pregnan* in 50 ml abs. Äther getropft und die Mischung unter Rühren $1\frac{1}{2}$ Std. gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf ca. -10° abgekühlt, vorsichtig mit 5 ml Methanol in 25 ml Äther versetzt, dann mit Äther/Methylenchlorid-(4:1)-Gemisch verdünnt, mit 400 ml 20-proz. Ammoniumchlorid-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Aus dem Rohprodukt (3,48 g) wurden durch Kristallisation 1,65 g bzw. nach erneutem Umlösen 1,30 g des bei $160-163^\circ$ schmelzenden *Diols*

¹⁹⁾ Die R.D. Kurve eines durch Kristallisation gereinigten Präparates wies einen Coprostanon-ähnlichen Verlauf (schwach negativer CE.) auf und bewies somit, dass die vorangehende Hydrierung der Doppelbindung vorwiegend von der β -Seite her erfolgte.

²⁰⁾ Die Smp. sind im Flüssigkeitsbad oder unter dem Mikroskop bestimmt. Alle IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-double-beam-Instrument, Mod. 221, in Methylenchlorid aufgenommen. Die Drehungen wurden in einem 1-dm-Rohr in Chloroform bei den Hg-Linien bestimmt und der $[\alpha]_D$ -Wert durch Extrapolation ermittelt. Die Kernresonanz-Spektren wurden mit einem VARIAN-Spektrographen HR-60 bzw. HA-100 in deuteriertem Chloroform aufgenommen. Die Buchstaben (*d*) und (*m*) stehen für Dublett und Multiplett; in Klammern ist die wahrscheinlichste Zuordnung angegeben. Zur Chromatographie wurde Kieselgel «DAVISON» 200-325 Mesh verwendet.

erhalten, das direkt der Acetylierung unterworfen wurde. Zu diesem Zweck löste man die Verbindung in 10 ml Pyridin, setzte 10 ml Acetanhydrid zu und liess über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 1,34 g des rohen Acetats I, das nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Äther (I,15 g) bei 215–217° schmolz. Aus der Mutterlange konnten weitere 75 mg derselben Verbindung erhalten werden. – IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: 2,75, 5,77, 6,21, 8,07 und 9,72 μ . NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei: $\delta = 0,81$ und $0,87$ (18- und 19-CH₃), 1,19 (21-CH₃), 2,02 (Acetat-CH₃), 2,46, 2,68, 2,75, 6,98 (A B-Typ) (Benzyl-CH₂), ca. 4,70 (m) (3-H) und ca. 7,26 (arom. H). $[\alpha]_D^{20} = +14^\circ$ ($c = 0,089$).

C₃₀H₄₄O₃ (452,65) Ber. C 79,60 H 9,80% Gef. C 79,49 H 9,72%

Hypoiodit-Reaktion mit 3 β -Acetoxy-20-hydroxy-20-benzyl-5 α -pregnan (I). Eine kurz aufgekochte Suspension von 3,0 g Blei(IV)-acetat und 1,0 g Calciumcarbonat in 150 ml Cyclohexan wurde mit 800 mg Jod und 500 mg Benzylcarbinol I versetzt und 1 Std. unter Bestrahlung mit einer 500-Watt-Lampe unter Rückfluss gekocht. Das praktisch farblose, abgekühlte Reaktionsgemisch filtrierte man von anorganischen Anteilen ab, wusch den Rückstand mit Cyclohexan nach, verdünnte das Filtrat mit Äther, schüttelte es mit 15-proz. Natriumthiosulfat und 3mal mit Wasser aus, trocknete und dampfte es im Wasserstrahlvakuum und schliesslich im Hochvakuum (bei ca. 60–70°) ein. Das erhaltene Rohprodukt (450 mg) wurde aus Äther-Methanol umkristallisiert und lieferte 362 mg einer Verbindung vom Smp. 141–143°, die nach IR.-Spektrum, Dünnschichtchromatogramm und Misch-Smp. mit 3 β -Acetoxy-20-oxo-5 α -pregnan identisch war.

Hypoiodit-Reaktion mit Cyanhydrin III [12]. Eine kurz auf 80° erwärmte Suspension von 4,5 g Blei(IV)-acetat und 1,0 g Calciumcarbonat in 200 ml Cyclohexan wurde mit 1,2 g Jod versetzt und 1 Std. unter Rühren im Dunkeln gekocht. Dann fügte man 500 mg Cyanhydrin III zu und kochte unter Rühren und Bestrahlen weitere 4 $\frac{1}{2}$ Std. Die noch immer rötlich gefärbte Reaktionsmischung wurde abgekühlt, von anorganischen Anteilen abgenutscht, der Rückstand mit Äther nachgewaschen, das Filtrat mit Natriumthiosulfat-Lösung und mit Wasser gewaschen (die Waschwässer wurden mit Äther nachextrahiert) und noch feucht im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Den erhaltenen Rückstand löste man in 5 ml Pyridin und gab die Lösung zu einer auf 0° abgekühlten, gerührten Oxydationsmischung bestehend aus 500 mg Chrom(VI)-oxid, 1,0 g Silberchromat, 5 ml Wasser und 5 ml Pyridin und rührte das Reaktionsgemisch 15 Std. bei 50°. Dann wurde mit Äther verdünnt, von festen Anteilen abfiltriert, der Rückstand mit Äther und Wasser gewaschen, im Filtrat die ätherische Schicht abgetrennt, nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum unter Zugabe von Benzol eingedampft. Man erhielt 420 mg eines langsam kristallisierenden bräunlichen Öls, in dessen IR.-Spektrum keine γ -Lactonbande auftrat und das im Dünnschichtchromatogramm im wesentlichen aus 2 Hauptprodukten und einem Nebenprodukt bestand. Beim Bespritzen mit Äther und Absaugen der rotgefärbten Mutterlauge erhielt man 320 mg eines Rohkristallisats, das nach erneutem Kristallisieren aus Methylenchlorid/Äther 145 mg der immer noch leicht jodhaltigen Verbindung IV vom Smp. 192–196° lieferte. Durch Chromatographie der Mutterlauge an Silicagel wurde die jodhaltige Komponente abgetrennt (vgl. unten) und weitere Mengen (34 mg) von etwas weniger reinem IV vom Smp. 187–189° erhalten.

In den nachfolgenden grösseren Ansätzen wurde auf die Nachoxydation des Reaktionsgemisches verzichtet. Das Rohprodukt wurde dafür 1 Std. mit dreifacher Menge Natriumacetat und fünf-facher Menge Dimethylformamid auf dem Wasserbad erwärmt und anschliessend erneut aufgearbeitet. Dabei erhielt man z. B. aus vier 10,0-g-Ansätzen insgesamt 40,7 g eines amorphen gefärbten Gemisches, das man in Benzol-Petroläther-(1:1)-Gemisch löste und an 1,2 kg neutralem Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographierte.

Mit gleichem Lösungsmittelgemisch konnten neben ca. 2,5 g dunkel gefärbter, öliges, jodhaltiger Anteile 5,47 g eines gelb gefärbten, teilweise kristallinen Produkts eluiert werden, das nach einmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther 4,9 g rohes V lieferte. Zur Analyse wurde erneut durch Aluminiumoxid filtriert und aus Methylenchlorid-Äther umkristallisiert. Die Verbindung sublimiert teilweise ab 180–200° und schmilzt unzersetzt bei 238–240°. – IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: 7,20, 7,25, 8,75, 9,00, 9,15, 10,55 und 12,17 μ . UV.-Spektrum: $\epsilon_{250} = 1050$ (in Dioxan). $[\alpha]_D^{25} = +13,3^\circ$ ($c = 1,030$), RD = +CE²¹).

C₂₁H₃₁O₂J (442,37) Ber. C 57,01 H 7,06 J 28,69% Gef. C 56,84 H 6,97 J 28,67%

²¹) Die RD.-Messungen verdanken wir der APPLIED PHYSICS CORP. Sie wurden an einem Spektralanalysegerät CARY Mod. 60 durchgeführt.

Mit reinem Benzol wurden ca. 4 g eines amorphen Gemisches eluiert, das *Progesteron-3-monoketal* enthält und nicht weiter untersucht wurde.

Die mit Äther (10% Benzol enthaltend) eluierten kristallinen Fraktionen (14,90 g) wurden vereinigt und aus Methylenchlorid-Äther umkristallisiert. Man erhielt 10,33 g reines *3,3-Äthylendioxy-18-cyano-20-oxo- Δ^5 -pregnen (IV)* vom Smp. 194–196°. Zur Analyse gelangte eine aus Methylenchlorid-Methanol umgelöste Probe vom Smp. 196–198°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: 4,41, 5,82, 9,12, 9,73, 10,55, 11,54 und 12,21 μ . NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei: $\delta = 1,02$ (19-CH₃); 2,29 (21-CH₃); 3,94 (Ketal-H); 5,34 (*m*) (6-H). $[\alpha]_D^{20} = +32^\circ$ ($c = 0,778$).

C₂₄H₃₃O₃N (383,51) Ber. C 75,16 H 8,67% Gef. C 75,18 H 8,57%

18-Cyanoprogesteron (VII). – a) Aus *Progesteron-cyanhydrin (VIII)*: Eine Suspension von 60 g vorgetrocknetem Blei(IV)-acetat und 20 g Calciumcarbonat in 3,5 l Cyclohexan wurde kurz zum Sieden erwärmt, darauf mit 25,0 g Jod und 10,0 g Progesteron-cyanhydrin (VIII) [12] versetzt und unter Rühren und gleichzeitigem Bestrahlen mit einer 500-Watt-Lampe, einer Fluoreszenz- und einer HP-Quecksilber-Lampe (PHILIPS) 3 Std. weitergekocht. Das noch violett gefärbte Reaktionsgemisch wurde anschliessend durch Abdestillieren des Cyclohexans auf ca. $\frac{1}{3}$ des Volumens eingengt, dann abgekühlt, mit einer Lösung von 50 g Natriumthiosulfat in 1 l Wasser versetzt und 15 Min. gerührt. Dann fügte man 1 l einer 1:1-Mischung von Chloroform und Alkohol zu, rührte weitere 10 Min., nutschte von unlöslichen Anteilen ab, wusch den Rückstand mit 400 ml Chloroform-Alkohol-(1:1)-Gemisch nach, trennte im Scheidetrichter die Chloroformschicht ab, wusch sie mit Wasser, extrahierte die wässrigen Lösungen zweimal mit Chloroform nach und dampfte die vereinigten Chloroformlösungen unter Zugabe von Pyridin am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum ein. Der erhaltene gefärbte Rückstand wurde in 50 ml Pyridin gelöst und nach Zugabe von 5 ml Wasser 15 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Die Pyridinlösung wurde anschliessend im Vakuum eingengt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit verdünnter Salzsäure und Wasser nachgewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das so erhaltene rohe Gemisch (ca. 12 g) wurde darauf in Benzol gelöst und an 300 g neutralem Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert.

Die mit Benzol und Benzol-Äther-(9:1)-Gemisch eluierten Fraktionen enthielten zersetzliche Umsetzungsprodukte des Cyclohexans wie auch ca. 1,2 g Progesteron und amorphe, jodhaltige Anteile, die nicht näher untersucht wurden. Die Äther-Fractionen des Chromatogramms lieferten nach einmaligem Umkristallisieren aus Aceton-Äther-Pentan 3,39 g *18-Cyanoprogesteron (VII)*, das nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Äther bei 135–137° schmolz. – IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: 4,43, 5,85, 5,98, 6,17, 10,57 und 11,55 μ . NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei: $\delta = 1,20$ (19-CH₃); 2,29 (21-CH₃); 5,75 (4-H). $[\alpha]_D^{20} = +198^\circ$ ($c = 1,069$).

C₂₃H₂₉O₂N (339,46) Ber. C 77,84 H 8,61 N 4,13% Gef. C 77,72 H 8,58 N 4,16%

b) Aus *18-Cyanoprogesteron-diketal (VI)*: 500 mg Diketal wurden in 20 ml Eisessig und 2 ml Wasser gelöst und 10 Min. auf 80° erwärmt. Nach Zugabe von 3 ml Wasser dampfte man die Lösung im Wasserstrahlvakuum bis auf ca. 10 ml ein, extrahierte den Rückstand mit einem Äther/Methylenchlorid-(4:1)-Gemisch, wusch die organische Schicht mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser neutral, extrahierte die Waschwässer mit gleichem Lösungsmittelgemisch nach, trocknete die vereinigten Extrakte und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt (436 mg) lieferte nach Chromatographie an 30facher Menge neutralem Aluminiumoxid (Akt. II) und anschliessender Kristallisation 340 mg reines *18-Cyanoprogesteron* vom Smp. 135–136°, das mit dem unter a) beschriebenen Präparat identisch war.

c) Aus *18-Cyanoprogesteron-3-monoketal (IV)*: 95 mg rohes Monoketal IV wurde in 5 ml Aceton suspendiert, mit 15 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt, bis zur vollständigen Auflösung geschüttelt und anschliessend 15 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 81 mg eines farblosen Öls, das nach Dünnschichtchromatogramm (System: Benzol-Essigester-(4:1)) zu ca. 80% aus *18-Cyanoprogesteron (VII)* bestand. Durch Chromatographie an Aluminiumoxid (wie unter b)) konnten 62 mg eines reinen kristallinen Präparates gewonnen werden, das nach Smp. und Misch-Smp. mit VII identisch war.

3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-18-cyano- Δ^5 -pregnen (VI): 5,70 g *18-Cyanoprogesteron (VII)* wurden in einem Gemisch von 250 ml abs. Benzol, 25 ml Äthylenglykol und 125 mg *p*-Toluolsulfonsäure unter Rühren 5 Std. am Wasserabscheider gekocht. Dem abgekühlten Reaktionsgemisch setzte man 1 ml Pyridin zu, schüttelte es nacheinander mit eiskalter ges. Natriumcarbonat-

lösung und mit Wasser, extrahierte mit Essigester nach, trocknete die vereinigten organischen Lösungen und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt (ca. 7,5 g) wurde aus Essigester fraktioniert kristallisiert, wobei 6,57 g 18-Cyanoprogesteron-diketal anfielen (Smp. im Bereich von 180–190°). Zur Analyse gelangte ein bei 189–191° schmelzendes Präparat. – IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: 4,44, 9,02, 9,10, 9,20, 9,57 und 10,56 μ . NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei: $\delta = 1,03$ (19-CH₃); 1,29 (21-CH₃); 3,94 (3-Ketal-H); ca. 4,05 (*m*) (20-Ketal-H); ca. 5,34 (*m*) (6-H). $[\alpha]_D^{20} = +1^\circ$ ($c = 1,011$).

C₂₈H₃₇O₄N (427,56) Ber. C 73,03 H 8,72% Gef. C 72,62 H 8,74%

3,3-Äthylendioxy-18-cyano-20-hydroxy- Δ^5 -pregnen (IX)²³. Zu einer auf -10° abgekühlten Suspension von 1,5 g Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml Tetrahydrofuran wurde unter Rühren und Überleiten von Stickstoff ein Gemisch von 8,4 ml *t*-Butanol und 3,0 ml Tetrahydrofuran getropft. Die Reaktionslösung wurde 1 Std. bei 18° gerührt, erneut auf ca. 0° abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 3,0 g Monoketal IV in 40 ml Tetrahydrofuran versetzt. Nach 1 Std. bei 0° tropfte man dem Reaktionsgemisch vorsichtig eine Lösung von 5 g Ammoniumsulfat in 7,5 ml Wasser zu, rührte eine weitere Stunde bei Raumtemperatur, setzte 35 ml Tetrahydrofuran zu, nutschte von anorganischen Anteilen ab, wusch den Rückstand mit Methylenchlorid nach, trocknete das Filtrat mit Natriumsulfat und dampfte es im Wasserstrahlvakuum ein. Der erhaltene Rückstand (3,18 g) lieferte nach einmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 2,95 g des reinen Alkohols IX vom Smp. 205–208°. – IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: 2,74, 8,30, 9,05, 9,12, 9,20, 10,55 und 12,40 μ . $[\alpha]_D^{20} = -62^\circ$ ($c = 0,995$).

C₂₄H₃₅O₃N (385,53) Ber. C 74,76 H 9,15 N 3,63% Gef. C 74,78 H 8,90 N 3,78%

3,3-Äthylendioxy-18-cyano-18,20-oxido- Δ^5 -pregnen (X). Eine aufgekochte Suspension von 6,0 g Blei(IV)-acetat und 2,0 g Calciumcarbonat in 400 ml Cyclohexan wurde mit 1,8 g Jod und 1,0 g Hydroxy-ketal IX versetzt und unter Bestrahlung mit einer 250-Watt-Mischlicht-Lampe (PHILIPS) 1 $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Das abgekühlte, leicht rosarote Reaktionsgemisch filtrierte man von anorganischen Anteilen ab, wusch den Rückstand mit Essigester nach, schüttelte das Filtrat mit einer 2-proz. wässrigen Kaliumjodid- und 20-proz. Natriumthiosulfat-Lösung aus, wusch mit Wasser nach und dampfte die organische Schicht unter Zugabe von 5,0 g Natriumacetat und 20 ml Dimethylformamid ein. Der Rückstand wurde mit weiteren 50 ml Dimethylformamid versetzt, die Lösung 2 Std. auf dem Wasserbade erwärmt und anschliessend erneut unter Zugabe von Wasser und Essigester aufgearbeitet. Man erhielt 1,4 g eines amorphen Rohprodukts, das man an 30 g neutralem Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographierte. Mit Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch eluierte man 500 mg des kristallinen Oxids X, das nach Umlösen aus Isopropyläther in Nadeln kristallisierte und bei 152–157° schmolz. – IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: (4,45), 9,05, 9,22, 9,63 und 10,57 μ . NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei: $\delta = 1,03$ (19-CH₃); 1,31 und 1,42 (*d*) (21-CH₃); 3,99 (Ketal-H); 4,01, 4,13, 4,25 und 4,37 (*q*) (20-H?); 4,49 (18-H); ca. 5,4 (*m*) (6-H). $[\alpha]_D^{20} = -32^\circ$ ($c = 0,598$). Mol.-Gew. (massensp.): 383.

C₂₄H₃₃O₃N (383,50) Ber. C 75,16 H 8,67 N 3,65% Gef. C 74,66 H 8,67 N 3,52%

3,3-Äthylendioxy-20-hydroxy- Δ^5 -18-homo-pregnen-18 α -säure-(18 $\alpha \rightarrow$ 20)-lacton (XI). 2,0 g Hydroxy-ketal IX und 2,0 g Kaliumhydroxid wurden in 30 ml Methanol 3 Std. unter Stickstoff gekocht. Das abgekühlte Gemisch verdünnte man mit Wasser, dampfte den Alkohol im Wasserstrahlvakuum ab und extrahierte die wässrige Lösung dreimal mit Äther. Die ätherischen Schichten wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 370 mg eines teilweise kristallinen Produktes, das z. H. aus dem Ausgangsmaterial IX bestand. Die basischen wässrigen Lösungen wurden unter Einkühlung mit 2% Schwefelsäure angesäuert, mit Kochsalz gesättigt und mit Methylenchlorid erschöpfend extrahiert. Die Methylenchlorid-Lösungen wusch man mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser neutral, trocknete und dampfte sie im Vakuum ein. Es resultierten 1,25 g rohes Lacton XI, das nach einmaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Petroläther bei 208–210° schmolz. Nach viermaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther wies das Analysenpräparat einen Smp. von 214–216° auf. – IR.-

²³) Die Konfiguration in Stellung 20 kann nicht mit Sicherheit angegeben werden, da die Reduktion des 20-Ketons in Gegenwart einer 18-Cyanogruppe sterisch anders verlaufen könnte als in der 18-unsubstituierten Reihe. Die molare Drehungsverschiebung ($[\Delta M]_D(\text{CO-OH}) = -361^\circ$) würde eher für die 20 β -Lage der OH-Gruppe sprechen.

Spektrum: Banden u. a. bei: 5,74, 8,31, 9,00, 9,30 und 9,86 μ . NMR.-Spektrum: Signale bei: $\delta = 1,05$ (19-CH₃); 1,32 und 1,43 (*d*) (21-CH₃); 3,98 (Ketal-H); ca. 5,40 (*m*) (6-H). $[\alpha]_D^{20} = +37^\circ$ ($c = 0,741$).

C₂₄H₃₄O₄ (386,51) Ber. C 74,57 H 8,87% Gef. C 74,38 H 8,94%

3,3-Äthylendioxy-20-hydroxy-A⁵-18-homopregnen-18a-säure-methylester (XII; R = CH₃). 1,09 g Lacton XI wurden in einem Gemisch von 30 ml 2N Natronlauge und 30 ml Methanol unter Erwärmen gelöst. Dann dampfte man bei ca. 95–100° den Alkohol ab (ca. 20 Min.), verdünnte die Lösung mit ca. 50 ml Wasser, kühlte auf 0° ab und tropfte unter Rühren eine Lösung von 5,4 g Weinsäure in 60 ml Wasser zu. Die gebildete Suspension wurde anschliessend mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Schicht mit 10-proz. Natriumacetat-Lösung gewaschen, getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedampft (Bad-Temp. ca. 20°). Der Rückstand (1,05 g) stellte nach IR.-Spektrum ein Gemisch der Hydroxysäure XII (R = H) und des Lactons XI dar. Ohne Reinigung wurde das rohe Reaktionsprodukt in 500 ml Äther mit überschüssigem Diazomethan umgesetzt und der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand (1,1 g) an Kieselgel chromatographiert. 2,4 g Rohprodukt (aus drei Ansätzen) wurden in 20 ml Benzol gelöst und an 120 g Kieselgel adsorbiert. Mit Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch konnten nacheinander 492 mg reines Lacton, 410 mg eines Gemisches (überwiegend Lacton) und schliesslich 1,08 g des rohen Hydroxy-Esters XII (R = CH₃) (enthält ca. 10% Lacton) eluiert werden. Durch Kristallisation der letzteren Fraktionen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther erhielt man insgesamt 825 mg der reinen, bei 168–170° schmelzenden Verbindung XII (R = CH₃). Zur Analyse gelangte ein bei 170–172° schmelzendes Präparat. – IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: 2,85 (starke intramolekulare H-Brücke!), 5,80, 8,35, 9,05, 9,77, 10,55 und 11,55 μ . NMR.-Spektrum: (Es liegt wahrscheinlich ein Gemisch von zwei Molekelsorten (a und b) im Verhältnis von ca. 3:1 vor. Die eine weist eine H-Brücke zum Carbonyl, die andere zur Methoxygruppe auf.) Signale u. a. bei: $\delta = 1,01$ (19-CH₃); 1,10 und 1,18 (*d*) (21-CH₃-a); 1,32 und 1,43 (*d*) (21-CH₃-b); 3,50 (–O-CH₃-b); 3,75 (–O-CH₃-a); 3,97 (Ketal-H) und ca. 5,35 (*m*) (6-H). $[\alpha]_D^{20} = +70^\circ$ ($c = 0,690$).

C₂₆H₃₈O₆ (418,55) Ber. C 71,74 H 9,15% Gef. C 71,79 H 9,06%

Die basische Verseifung liefert nach Ansäuern mit Schwefelsäure das Lacton XI quantitativ zurück.

3-Oxo-20-hydroxy-18-homo-5 β -pregnan-18a-säure-(18a \rightarrow 20)-lacton (XIV). 900 mg Lacton XI wurden in 135 ml reinem Äthanol gelöst und unter Zugabe von 500 mg Platinoxid als Katalysator hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug 54,5 ml (entspr. 1,045 Äq.). Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt (\equiv XIII) löste man in einem Gemisch von 5,6 ml 96-proz. Essigsäure und 2,4 ml Wasser und erwärmte die Lösung 1 Std. auf ca. 100°. Dann setzte man Wasser zu, extrahierte mit Äther-Methylenchlorid-(4:1)-Gemisch, wusch die organische Schicht nacheinander mit eiskalter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser, trocknete und dampfte im Vakuum ein. Der Rückstand (750 mg) wurde in Benzol gelöst und an Kieselgel (+15% Wasser) chromatographiert. Mit Benzol-Essigester-(99:1)-Gemisch eluierte man 415 mg eines kristallinen Produktes, das nach dreimaligem Umlösen 275 mg des reinen, bei 182–184° schmelzenden Keto-lactons XIV lieferte. – IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: 5,75, 5,84, 9,30, 9,46, 9,72 und 10,06 μ . $[\alpha]_D^{20} = +100^\circ$ ($c = 0,408$); RD. (Dioxan, 2,00^g/100): $[\alpha]_{350} = +300^\circ$, $[\alpha]_{325} = +335^\circ$, $[\alpha]_{320} = +300^\circ$, $[\alpha]_{312} = +270^\circ$, $[\alpha]_{310} = +320^\circ$, $[\alpha]_{300} = +540^\circ$, $[\alpha]_{280} = +1070^\circ$.

C₂₈H₃₂O₃ (344,48) Ber. C 76,70 H 9,36% Gef. C 76,56 H 9,39%

20-Hydroxy-18-homo-5 β -pregnan-18a-säure-(18a \rightarrow 20)-lacton (XVI). Eine Lösung von 200 mg Keto-lacton XIV in 15 ml abs. Äther wurde mit 1 ml Äthylendioxyglykol und 1 ml Bortrifluorid-Ätherat versetzt und 20 Min. bei Raumtemperatur stengelassen. Dann goss man das Reaktionsgemisch in einen Scheidetrichter auf 2N Natronlauge-Eis, verdünnte mit Äther, wusch die organische Schicht mit Wasser neutral, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Das amorphe Rohprodukt (XV) (215 mg) wies im IR.-Spektrum keine Sechsringketon-Absorptionsbande auf und wurde ohne Reinigung wie folgt weiter verarbeitet: Man löste die Substanz in 30 ml abs. Alkohol, setzte der Lösung 2 Spatel RANEY-Nickel zu und kochte sie 2 Std. unter Rückfluss. Dann wurde vom Nickel abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand (155 mg) wurde in Petroläther gelöst und auf 50facher Menge Kieselgel chromatographiert.

Mit Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch eluierte man 127 mg des rohen Lactons XVI (Smp. 102–105°), das nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther (85 mg) bei 108–110° schmolz. – IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: 5,75, 8,85, 9,26, 9,30, 10,04 und 11,90 μ . NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei: $\delta = 0,92$ (19-CH₃); 1,31 und 1,42 (*d*) (21-CH₃); 2,00, 2,24, 2,39 und 2,62 (*q-AB*-Typ), (18-CH₃); ca. 4,00 (*m*) (20-H). RD.: +CE. $[\alpha]_D^{20} = +88^\circ$ ($c = 0,275$).

C₂₂H₃₄O₂ (330,49) Ber. C 79,95 H 10,37% Gef. C 79,76 H 10,41%

Hypoiodit-Reaktion mit Cyanhydrin XVII. 60,0 g vorgetrocknetes Blei(IV)-acetat und 20 g Calciumcarbonat wurden in 3,3 l Cyclohexan suspendiert und kurz auf 80° erwärmt. Dann fügte man 18,0 g Jod und 10,0 g 3 β -Acetoxy-20-hydroxy-20-cyano- Δ^6 -pregnen (XVII)²³ zu und kochte unter Bestrahlung mit einer 500-Watt-Lampe und Rühren eine weitere Stunde unter Rückfluss. Anschliessend destillierte man ca. $\frac{1}{2}$ des Lösungsmittels ab, versetzte die abgekühlte Mischung mit einer Lösung von 50 g Natriumthiosulfat und 30 g krist. Natriumacetat in 1 l Wasser, rührte 20 Min., fügte dann 1 l eines 1:1-Gemisches von Äthanol und Chloroform zu, nutschte von ungelösten Anteilen ab, wusch den Rückstand mit 400 ml des erwähnten Alkohol-Chloroform-Gemisches, trennte im Scheidetrichter vom Wasser ab, extrahierte es mit Chloroform nach, wusch die organischen Lösungen mit Wasser und dampfte sie im Vakuum unter Zugabe von 10 g Natriumacetat und 20 ml Eisessig ein. Dem Rückstand setzte man weitere 100 ml Eisessig zu, erhitze die Lösung 30 Min. auf dem Wasserbad, kühlte ab und schüttelte 20 Min. mit 20 g Zink-Pulver, nutschte anschliessend vom Zink ab, engte das Filtrat im Vakuum ein, setzte Äther zu und arbeitete wie üblich auf. Das erhaltene Rohprodukt (11,04 g) wurde in Methylenchlorid gelöst und an 150 g Kieselgel (enth. 7,5% Wasser) chromatographiert. Die ersten stark gefärbten Fraktionen (2,8 g) wurden erneut in Methylenchlorid an Kieselgel chromatographiert und lieferten nach einmaligem Umlösen des anfallenden Rohproduktes aus Methylenchlorid 1,05 g einer bei 166–185° unscharf schmelzenden Verbindung, die nach erneutem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Isopropyläther das reine 17-Jod- Δ^6 -androstren (XIX) vom Smp. 180–182° (teilw. Zers. und Sublimation) ergab. – IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: 5,75, 7,23, 7,53, 8,05, 9,75, 10,45 und 11,75 μ . UV.-Spektrum (Dioxan): $\lambda_{max} = 254$ nm, $\epsilon = 800$. RD.: +CE²⁴).

C₂₁H₃₁O₂J (442,37) Ber. C 57,01 H 7,06 O 7,23% Gef. C 57,12 H 7,08 O 7,51%

Die späteren mit Methylenchlorid eluierten Fraktionen des ersten Chromatogramms ergaben nach Umlösen aus Methylenchlorid-Isopropyläther 4,56 g einer Verbindung, die bei 134° schmolz, erstarrte und erneut bei 146° schmolz. Nach einmaligem Umlösen aus heissem Methylenchlorid-Isopropyläther wurde ein klar bei 145–146° schmelzendes Präparat (2,74 g) des Cyano-Ketons XVIII erhalten. Die Mutterlauge lieferte noch weitere Mengen eines etwas unreineren Produktes. – IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: 4,41, 5,74, 5,82, 8,07 und 9,68 μ . NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei: $\delta = 1,02$ (19-CH₃), 2,02 (Acetat-CH₃), 2,29 (21-CH₃), ca. 4,59 (*m*) (3-H) und 5,39 (*m*) (5-H). $[\alpha]_D^{25} = +14^\circ$ ($c = 0,980$).

C₂₄H₃₈O₂N (383,51) Ber. C 75,16 H 8,67 N 3,65% Gef. C 74,94 H 8,59 N 3,58%

3 β -Acetoxy-18-cyano-20-oxo-5 α -pregnan (XXI). Eine während 1 Std. im Dunkeln unter Rückfluss gekochte Suspension von 10,2 g Blei(IV)-acetat, 3,4 g Calciumcarbonat und 2,7 g Jod in 340 ml Cyclohexan wurde mit 1,5 g 3 β -Acetoxy-20-hydroxy-20-cyano-5 α -pregnan (XX)²⁵ versetzt und 3 $\frac{1}{2}$ Std. bei Tageslicht unter Rühren weiter gekocht. Das abgekühlte Reaktionsgemisch filtrierte man darauf von anorganischen Anteilen ab, wusch das leicht violett gefärbte Filtrat nacheinander mit 20-proz. Natriumthiosulfat-Lösung und dreimal mit Wasser, extrahierte die Waschwasser mit Äther nach, trocknete und dampfte die organischen Lösungen am Rotationsverdampfer ein. Der gefärbte z. T. kristalline Rückstand (2,250 g) wurde aus Äther-Petroläther umkristallisiert und lieferte 740 mg des rohen Cyanoketons XXI, das durch Chromatographie an Silicagel gereinigt wurde und nach einmaligem Umlösen aus Äther-Petroläther 630 mg eines reinen Produktes vom Smp. 168–169° lieferte. – IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: 4,43, 5,76, 5,85, 8,07, 8,65 und 9,75 μ . NMR.-Spektrum: Banden u. a. bei: $\delta = 0,88$ (19-CH₃), 1,92 (Acetat-CH₃), 2,20 (21-CH₃), ca. 4,55 (*m*) (3-H). Massenspektrum: Fragmente u. a. bei: $m/e = 385$ (*M*), 370 (*M-CH₃*),

²³) Das Cyanhydrin wurde in üblicher Weise (mit Kaliumcyanid-Eisessig in Äthanol) hergestellt und ohne Reinigung direkt der Hypoiodit-Reaktion unterworfen.

367 ($M-H_2O$), 358 ($M-HCN$), 344 ($M-CH_3CN$), 342 ($M-CH_3CO$), 325 ($M-CH_3COOH$); 329, 312 und 301 (Abbau des Ringes D). $[\alpha]_D^{20} = +65^\circ$ ($c = 0,566$).

$C_{24}H_{35}O_3N$ (385,53) Ber. C 74,76 H 9,15 N 3,63% Gef. C 74,69 H 9,27 N 3,34%

Die gleiche Verbindung wurde auch z. B. beim Verwenden von Silberacetat anstelle von Blei(IV)-acetat unter Bestrahlung erhalten.

3 α -Acetoxy-11,20-dioxo-18-cyano-5 β -pregnan (XXIII). 10,0 g Calciumcarbonat und 30 g Blei(IV)-acetat wurden in 1,5 l Cyclohexan kurz auf 80° erwärmt, dann gab man 8,0 g Jod zu, kochte im Dunkeln 10 Min. unter Rückfluss, versetzte die Reaktionsmischung mit 5,0 g rohem Cyanhydrin XXII²³) (das nach Dünnschichtchromatogramm ca. 20% 3 α -Acetoxy-11,20-dioxo-5 β -pregnan enthielt) und erwärmte es unter Bestrahlung mit einer 500-Watt-Lampe weitere 3 Std. zum Sieden. Das abgekühlte Gemisch wurde über Celite filtriert, der Rückstand mit Cyclohexan nachgewaschen, das Filtrat nacheinander mit 15-proz. Natriumthiosulfat- ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, die Waschwasser mit Äther nachextrahiert, die organische Lösung getrocknet und am Rotationsverdampfer bei ca. 50° eingedampft. Das anfallende ölige Gemisch (5,3 g) wurde mit den Rohprodukten zweier grösserer Ansätze vereinigt (total 28,0 g), in 250 ml Toluol gelöst und an 1200 g Kieselgel (+15% Wasser) chromatographiert. Mit Toluol eluierte man kleine Mengen eines aromatisch riechenden Öls, das verworfen wurde. Mit Toluol-Essigester-(9:1)-Gemisch folgten nacheinander 3,28 g der rohen 17-Jod-Verbindung, die nicht näher untersucht wurde und 8,54 g eines Gemisches, das zur Hauptsache 3 α -Acetoxy-11,20-dioxo-5 β -pregnan enthielt. Mit Toluol-Essigester-(4:1)-Gemisch konnten schliesslich 11,17 g des reinen Cyanodiketons XXIII eluiert werden. Die Verbindung erwies sich dünnschichtchromatographisch (System: Toluol-Aceton-(4:1) als einheitlich, konnte jedoch nicht kristallisiert werden. - IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: 4,45, 5,77, 5,85, 8,08, 8,33 und 9,50 μ . NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei: $\delta = 1,15$ (19-CH₃), 1,98 (Acetat-CH₃), 2,22 (21-CH₂), bei ca. 4,70 (m) (3 β -H). $[\alpha]_D^{20} = +101^\circ$ ($c = 0,856$). Mol-Gew. (massensp.): 399.

$C_{24}H_{33}O_4N$ (399,51) Ber. C 72,15 H 8,33 N 3,51% Gef. C 72,47 H 8,36 N 3,46%

3 α ,11 α -Diacetoxy-18-cyano-20-oxo-5 β -pregnan (XXV). Eine Suspension von 6,0 g Calciumcarbonat, 18,0 g trockenem Blei(IV)-acetat und 4,80 g Jod in 1 l Tetrachlorkohlenstoff wurde 10 Min. auf 80° erwärmt, dann mit 3,00 g rohem (chromatographisch praktisch einheitlichem) Cyanhydrin XXIV²³) versetzt und unter intensiver Bestrahlung mit einer 500-Watt-Lampe und Rühren 2 Std. am Rückflusskühler gekocht. Die auf ca. 50° abgekühlte Lösung filtrierte man von anorganischen Anteilen ab, wusch das Filtrat nacheinander mit Kaliumjodid- und Natriumthiosulfat-Lösung und Wasser (Nachextraktion mit Chloroform), trocknete und dampfte es im Vakuum ein (60°). Das erhaltene Rohprodukt (3,60 g) bespritzte man mit Äther, trennte die Mutterlauge von den ausfallenden Kristallen (2,00 g) ab und kristallisierte die letzteren aus Methylenechlorid/Äther um, wobei 1,65 g reines Cyanoketon XXV vom Smp. 178-179° anfielen. Smp. des Analysenpräparates 180-181°. - IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: 4,45, 5,76, 5,85, 8,10, 8,62, 9,00 und 9,75 μ . NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei: $\delta = 1,02$ (19-CH₃), 1,96 und 2,01 (2 \times Acetat-CH₃), 2,23 (21-CH₂), ca. 4,95 (m) (3 β - und 11 β -H). $[\alpha]_D^{20} = +61^\circ$ ($c = 0,567$).

$C_{26}H_{37}O_5N$ (443,56) Ber. C 70,40 H 8,41 N 3,16% Gef. C 70,09 H 8,37 N 3,09%

3 β ,11 α -Diacetoxy-18-cyano-20-oxo-5 α -pregnan (XXVII). 18,0 g Blei(IV)-acetat, 4,0 g Calciumcarbonat und 4,8 g Jod in 800 ml Cyclohexan wurden 45 Min. im Dunkeln gekocht, dann mit 2,0 g Cyanhydrin XXVI²³) versetzt und weitere 35 Std. unter Rückfluss gekocht. Die übliche Aufarbeitung (vgl. vorangehendes Beispiel) und anschliessende Kristallisation aus Methylenechlorid-Äther-Petroläther lieferte 1,060 g Cyanoketon XXVII vom Smp. 205-208°. Zur Analyse gelangte ein dreimal umkristallisiertes Präparat vom Smp. 209-211°. - IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: 4,43, 5,76, 5,85, 8,10, 8,65, 9,75 und 10,37 μ . NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei: $\delta = 0,94$ (19-CH₃), 2,01 (2 \times Ester-CH₃), 2,23 (21-CH₂), bei ca. 4,80 (m) (3 α - und 11 β -H). $[\alpha]_D^{20} = +29^\circ$ ($c = 0,993$).

$C_{26}H_{37}O_5N$ (443,56) Ber. C 70,40 H 8,41% Gef. C 70,45 H 8,23%

Die Elementaranalysen, Spektralaufnahmen, Drehungsbestimmungen und Massenspektren wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Dres. W. PADOWETZ, R. F. ZÜRCHER, F. STUBER und H. HÜRZELER ausgeführt.

SUMMARY

Treatment of steroid 20-cyanohydrins under conditions of the hypiodite reaction generates 18-cyano-20-oxo compounds by a 1,4-migration of the cyano group.

The structure proofs of the products are given and examples which show the general character of this new type of radical rearrangement are presented.

Forschungslaboratorien der
CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] CH. MEYSTRE, J. KALVODA, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **46**, 2844 (1963).
- [2] CH. MEYSTRE, K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Experientia* **17**, 475 (1961).
- [3] K. HEUSLER & J. KALVODA, *Angew. Chem.* **76**, 518 (1964) und *Int. Edit.* **3**, 525 (1964).
- [4] D. HAUSER, K. HEUSLER, J. KALVODA, K. SCHAFFNER & O. JEGGER, *Helv.* **47**, 1961 (1964).
- [5] A. L. NUSSBAUM & CH. ROBINSON, *Tetrahedron* **17**, 35 (1962).
- [6] M. AKHTAR, in: W. A. NOYES, JR., G. S. HAMMOND & J. N. PITTS, JR., *Advances in Photochemistry II*, S. 263, Interscience Publishers 1964.
- [7] K. HEUSLER & J. KALVODA, *Helv.* **46**, 2020 (1963).
- [8] CH. MEYSTRE, K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **45**, 1317 (1962).
- [9] CH. WALLING, in: *Free Radicals in Solution*, J. Wiley & Sons, Inc., London 1957, z. B. S. 50, Tabelle 2.3.
- [10] E. MÜLLER & H. HUBER, *Chem. Ber.* **96**, 671, 2319 (1963).
- [11] K. YOSHIDA & S. TSUTSUMI, *Tetrahedron Letters* **28**, 2417 (1965).
- [12] A. ERCOLI & P. DE RUGGIERO, *Gazz. chim. ital.* **84**, 312 (1954).
- [13] G. CAINELLI, M. L. MIHAILOVIC, D. ARIGONI & O. JEGGER, *Helv.* **42**, 1124 (1959).
- [14] H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI & D. H. WILLIAMS, in: *Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectroscopy*, Bd. II, Holden Day, Inc. 1964, S. 26.

48. Das biologische Verhalten von Fettsäuren mit Dreifachbindung

I. Speicherung und Abbau von Stearolsäure bei der Ratte¹⁾

von H. Wagner, G. Ritzel und K. Bernhard

(8. X. 65)

Über das Verhalten der Dreifachbindung im tierischen Organismus ist wenig bekannt. Wir haben vor mehr als zehn Jahren Acetylenfettsäuren an Hunde verabreicht [1]. Erneute Untersuchungen mit Hilfe moderner analytischer Verfahren erweisen sich als wünschenswert.

Stearolsäure kommt in der Natur vor [2] und vermag nach BLOCH *et al.* [3] bei anaeroben Hefen in gleicher Weise wie Hydroxystearinsäure die zum Wachstum notwendige Ölsäure zu ersetzen. Stearolsäure wird auch in die Hefelipide eingebaut.

¹⁾ Vorgetragen an der 2. Tagung der Föderation Europäischer Biochemischer Gesellschaften in Wien, 21.–24. April 1965.