

lonation of the phosphate group in these complexes are slightly different ($pK_{\text{CuHL}}^{\text{H}} = 5,55$, and $pK_{\text{CuBipyHL}}^{\text{H}} = 5,88$), but as expected both values are lower than the corresponding value $pK_{\text{H}_2\text{L}}^{\text{H}} = 6,12$ of the ligand.

At higher pH values, the Cu^{2+} -adenosine-5'-monophosphate-N(1)-oxide complex loses one more proton ($pK_{\text{CuL}(\text{H}_2\text{O})_x}^{\text{H}} = 8,2$), which must originate from one of the coordinated water molecules. In accordance with this assumption, no further proton is lost in the ternary complex.

The value $\Delta \log K = 0$ (cf. equation (3)) is of the order expected for the coordination of a mixed O-N-ligand to $(\text{CuBipy})^{2+}$, which results in the formation of a ternary complex (cf. [4]).

Institut für Anorganische Chemie
der Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. SIGEL, K. BECKER & D. B. McCORMICK, *Biochim. biophysica Acta*, **148**, 655 (1967).
- [2] H. SIGEL & H. BRINTZINGER, *Helv.* **47**, 1701 (1964).
- [3] G. A. L'HEUREUX & A. E. MARTELL, *J. inorg. nucl. Chemistry* **28**, 481 (1966).
- [4] a) H. SIGEL, *Chimia* **21**, 489 (1967); b) H. SIGEL & R. GRIESSE, *Helv.* **50**, 1842 (1967).
- [5] M. A. STEVENS, D. I. MAGRATH, H. W. SMITH & G. B. BROWN, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 2755 (1958).
- [6] D. D. PERRIN, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 5642 (1960).
- [7] J.-P. SCHARFF & M. R. PÂRIS, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **263**, 935 (1966).
- [8] A. E. MARTELL, S. CHABEREK, JR., R. C. COURTNEY, S. WESTERBACK & H. HYYTIÄINEN, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 3036 (1957).
- [9] H. SIGEL & H. BRINTZINGER, *Helv.* **48**, 433 (1965).
- [10] G. SCHWARZENBACH & W. BIEDERMANN, *Helv.* **31**, 459 (1948).
- [11] G. ANDEREGG, *Helv.* **46**, 2397 (1963).

248. Steroide und Sexualhormone

233. Mitteilung [1]

Synthese von

4 stereoisomeren 1,4-Oxido-3-oxa-A-homo-androstan-Derivaten

von Fri. G. Eggart und H. Wehrli

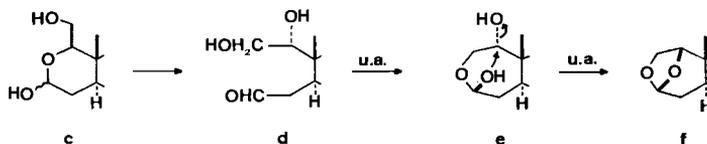
(11. X. 67)

Aus frühern photochemischen und partialsynthetischen Arbeiten standen uns die beiden Hydroxymethyl-lactone **1** und **11**¹⁾ [2] sowie deren Derivate **2** und **7** [1] zur Verfügung. Die leichte Zugänglichkeit dieser Verbindungen eröffnete die Möglichkeit der Synthese von neuartigen intramolekularen Ring-A-Steroidketalen, über die in der Folge berichtet werden soll.

¹⁾ Die Struktur des Lactons **1** ist durch Verknüpfung mit einer bekannten Verbindung bewiesen worden. Dagegen beruht die Struktur, insbesondere die Konfigurationszuordnung an C-1, des 5 β -Lactons **11** ausschliesslich auf spektroskopischen Befunden und der mechanistischen Interpretation seiner Entstehung. Vgl. dazu die Diskussion in [2].

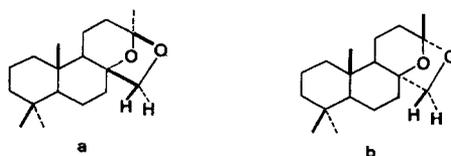
A. 5 α -Reihe [Formelschema 1]. – Bei der Behandlung des durch partielle Reduktion von **1** mit NaBH₄ erhaltenen 3 ξ -Halbacetalgemisches **2** [1] mit wasserfreiem CuSO₄ in siedendem Aceton resultierte unter Wasserabspaltung eine einheitliche Ketalverbindung, deren Struktur **3** aus ihren NMR.-spektroskopischen Daten hervorgeht. Die CH-1- und CH₂-2-Protonen geben Anlass zu einem *AMX*-System mit Signalen bei $\delta_A = 4,30$, $\delta_M = 3,84$, $\delta_X = 3,24$ und den Kopplungen $J_{AX} = 4,5$, $J_{MX} = 7,3$ und $J_{AM} \simeq 0$ Hz. Das *AMX*-System weist nicht wie üblich zwölf, sondern nur acht Linien auf. Sowohl der *A*- wie auch der *M*-Anteil dieses Systems liegen als Dublette vor. Aus Analogiegründen²⁾ dürfte die grösste Kopplungskonstante ($J_{MX} = 7,3$ Hz) der geminalen Kopplung vom Typus $-\text{O}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}$

zwischen den beiden Wasserstoffatomen H_M und H_X ($\delta = 3,84$ bzw. 3,24) an C-2 zuzuordnen sein. Bedingt durch das vicinale Proton H_A an C-1 erfährt der *X*-Teil des vorliegenden Systems eine weitere Aufspaltung zu einem Quadruplett. Eine analoge Spin-Spin-Wechselwirkung zwischen H_A und H_M wird auf Grund ihres aus dem Modell (vgl. dazu Figur S. 2364) bestimmbareren dihedralen Winkels von ca. 90° nicht beobachtet³⁾. Aus demselben Grund liegt das erwartungsgemäss bei tiefstem Feld ($\delta = 5,42$) erscheinende Signal für CH-4 [H_B in der Figur] als Dublett ($J = 6$ Hz) vor, wobei, wiederum bedingt durch einen dihedralen Winkel von ca. 90°, keine Spinkopplung zwischen H_B und H_N festgestellt werden konnte. Dieser NMR.-Befund ist für die 1 α ,4 α -Oxido-3-oxa-A-homo-Struktur von **3** beweisend und schliesst insbesondere das schon *a priori* weniger wahrscheinliche 1 β ,4 β -Oxido-Derivat **9** aus, welches als Alternative gemäss der Stufenfolge **c** \rightarrow **d** \rightarrow **e** \rightarrow **f** formuliert werden kann.



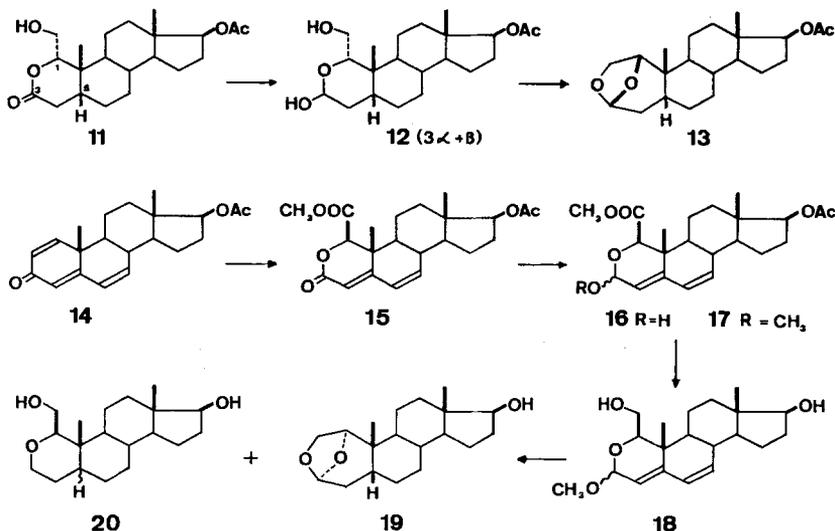
Zur Herstellung eines Ketals mit 1 β ,4 β ,5 α -Konfiguration **9** wurde die Aldehydverbindung **6** herangezogen, die schon früher [1] über die Reaktionsfolge **2** \rightarrow **4** \rightarrow **5** und anschliessende basenkatalysierte Isomerisierung gewonnen worden war. Acetylierung von **6** (\rightarrow **7**) und darauffolgende Reduktion mit NaBH₄ lieferte das bis anhin nicht kristalline Produkt **8**. Die Ketalbildung (\rightarrow **9**) wurde hier bereits durch die Behandlung von **8** mit wässriger Essigsäure erzielt. Das NMR.-Spektrum von

²⁾ Vgl. dazu besonders die von SCHEIDEGGER *et al.* [3] beobachteten geminalen $-\text{O}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}$ Kopplungen von je 7 Hz in den ähnlich aufgebauten Verbindungen **a** und **b**.



³⁾ Für die Abhängigkeit der vicinalen Kopplungskonstanten vom dihedralen Winkel vgl. KARPLUS [4].

1 β ,4 β ,5 β -Ketal **13** übergeführt werden konnte. Erwartungsgemäss unterscheidet sich das NMR.-Spektrum von **13** im Bereich von 3–5 ppm nur unwesentlich von demjenigen des 5 α -Isomeren **3**, da sich die Bisoxa-bicyclo-[3.2.1]octan-Teilstruktur



Formelschema 2

turen der beiden Verbindungen abgesehen von der A/B-Ringverknüpfung spiegelbildlich verhalten. Aus diesem Grund erübrigt sich eine eingehende Besprechung dieses Spektrums. Es sei lediglich darauf hingewiesen, dass für die Protonen CH-1 und CH₂-2 ein AMX-System mit Signalen bei $\delta_A = 4,20$, $\delta_M = 4,00$, $\delta_X = 3,52$ mit den Kopplungen $J_{AX} = 5$, $J_{MX} = 7,5$ und $J_{AM} \approx 0$ Hz, sowie ein Dublett für CH-4 bei 5,48 ($J = 4$ Hz) vorliegt (s. auch Figur).

Das letzte Ketalisomere **19** liess sich schliesslich in einer unspezifischen, aber kurzen Reaktionsfolge unter Verwendung des Lactons **15** herstellen, das von Kocór⁴⁾ aus dem Trienon **14** [5] durch Behandlung mit alkalischem Wasserstoffperoxid, Veresterung mit Diazomethan und Acetylierung gewonnen worden war. Die bei Zimmertemperatur ausgeführte NaBH₄-Reduktion von **15** lieferte ein instabiles Halbacetal **16**⁵⁾, welches sich bei sofortiger Behandlung mit methanolischer Salzsäure in das stabilere, noch nicht kristallin erhaltene Methoxyderivat **17** überführen liess (NMR.: $\delta =$ u. a. 3,40/s 3-OCH₃, 3,72/s 1-COOCH₃, 4,22/s CH-1, 4,98 + 5,36/2d/J = 2 CH-3 + CH-4, 5,70/d/J = 10 CH-6, 5,92/q/J = 10, 2 CH-7). Die Reduktion von **17** mit LiAlH₄ ergab das doppelt ungesättigte Diol **18**, das anschliessend an Pd-Kohle in Äthanol erschöpfend hydriert wurde. Dabei liessen sich in je ca. 30-proz. Ausbeute zwei Verbindungen der Zusammensetzung C₁₉H₃₀O₃ bzw. C₁₉H₃₂O₃ isolieren. Auf Grund der Entstehungsweise, der Bruttoformel und der Spektraldaten, insbesondere des zu den Ketalen **3**, **9** und **13** analogen Zerfalls im Massen-

⁴⁾ Für die Überlassung von experimentellen Angaben zur Herstellung von **15** vor deren Veröffentlichung danken wir Herrn Prof. M. Kocór, Polska Akademia Nauk, Warschau, bestens.

⁵⁾ Die Verbindung **16** dürfte spontan eine noch nicht weiter untersuchte Lactonisierung eingehen.

spektrum, muss es sich beim ersten Hydrierungsprodukt um ein Ketal der Struktur **10** oder **19** handeln. Die erste Variante entfällt, da die neue Verbindung nicht mit dem Desacetylderivat **10** identisch ist, das bei der alkalischen Hydrolyse von **9** anfiel. Beim neuen Ketalisomeren handelt es sich demnach um die vierte mögliche Strukturvariante, das $1\alpha,4\alpha,5\beta$ -Isomere **19**⁶⁾. Die quasi-spiegelbildliche Relation der Bisoxa-bicyclo[3.2.1]octan-Systeme des Verbindungspaares **9** und **19** ist, analog zum parallelen Befund am Paar **3/13**, aus den NMR.-Daten ersichtlich [**19**: AMX -System aus acht Linien; $\delta_A = 4,20$, $\delta_M = 3,98$, $\delta_X = 3,62$, und $J_{AX} = 5$, $J_{MX} = 7$, $J_{AM} \approx 0$ Hz für CH-1 und CH₂-2, sowie ein breites Singlett für CH-4 bei $\delta = 5,46$ (vgl. Figur)].

Dem stärker polaren Hydrierungsprodukt C₁₉H₃₂O₃ dürfte auf Grund seiner spektroskopischen Daten (IR.-, NMR.- und Massenspektrum) eine der zwei an C-5 epimeren 1β -Hydroxymethyl- 17β -hydroxy-2-oxa-androstan-Strukturen (vgl. **20**) zukommen, zwischen denen im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht differenziert worden ist.

Die Entstehung von **20** bei der Hydrierung von **18** lässt sich durch hydrogenolytische Abspaltung des allylischen 3ξ -Methoxy substituents und Absättigung der Doppelbindungen zwanglos erklären. Dagegen ist kaum zu erwarten, dass die parallel dazu ablaufende Ketalbildung **18** \rightarrow **19** auf einer, vermutlich nach einem homolytischen Mechanismus ablaufenden Hydrogenolyse unter Beteiligung der $1'$ -Hydroxylgruppe beruht. Die Bildung des Ketals **19** dürfte viel eher in einer zweistufigen Reaktion erfolgen, indem zuerst die beiden Doppelbindungen abgesättigt werden und anschliessend die Methoxygruppe durch das $1'$ -Hydroxyl ersetzt wird.

Der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die NMR.-Aufnahmen erfolgten, wenn nicht anders erwähnt in CDCl₃ bei 100 MHz [δ -Werte (ppm); internes Tetramethylsilan ($\delta = 0$) als Bezugssignal; s = Singlett, d = Dublett, q = Quadruplett, m = Multiplett, b = breites unendlich strukturiertes Signal, J = Kopplungskonstante in Hz]. Die durch elektronische Integration ermittelten Protonenzahlen stimmen jeweils mit den angeführten Zuordnungen der entsprechenden Signale überein.

Die IR.-Spektren wurden in CHCl₃ gemessen. Die Lage der Absorptionsbanden wird in Wellenzahlen (cm⁻¹) angegeben.

Die $[\alpha]_D$ -Werte [in CHCl₃ gemessen; 0,5-dm-Rohr; Konzentrationen in Klammern] wurden durch Extrapolation aus den spezifischen Drehwerten bei 365, 405, 436, 546 und 578 nm bestimmt.

Die Smp. sind nicht korrigiert und wurden in offenen Kapillaren im Ölbad bestimmt.

Für die Dünnschichtchromatographie gelangten MERCK-DC-Fertigplatten F₂₅₄ zur Anwendung. Der Nachweis der Substanzflecke erfolgte unter UV.-Licht oder durch Besprühen mit konz. H₂SO₄ und anschliessendes Erhitzen der Platten. Zur präparativen Säulenchromatographie wurde Kieselgel MERCK (Korngrösse 0,05–0,2 mm, reinst; 100-fache Menge) verwendet. Wenn nicht anders erwähnt erfolgten die Filtrationen in CH₂Cl₂ an neutralem Al₂O₃ (Akt. III) WOELM, während für die Kristallisationen Aceton-Petroläther-Gemische verwendet wurden. Wenn nicht näher beschrieben, wurde wie folgt aufgearbeitet: Aufnehmen des Reaktionsgemisches in Essigester, Waschen der organischen Phase mit gesättigter NaCl-Lösung bis zum Neutralpunkt, Trocknen mit MgSO₄ und Eindampfen im Rotationsverdampfer.

A. 5 α -Reihe. – 1β -Hydroxymethyl- 3ξ -hydroxy- 17β -acetoxy-2-oxa- 5α -androstan (**2**)⁷⁾. Zu 500 mg Lacton **1** [2] wurden in 100 ml Methanol bei -20° 500 mg NaBH₄ in 3 ml Wasser getropft. Das Gemisch rührte man anschliessend 30 Min. bei -20° und arbeitete auf. Nach Chromatographie in

⁶⁾ Die Überführung von **15** in das Ketal **19** beweist zugleich die bisher noch nicht belegte β -Konfiguration der Carbomethoxygruppe von **15**⁴⁾.

⁷⁾ Die physikalischen Daten dieser Verbindung wurden bereits in einer früheren Mitteilung [1] kurz erwähnt.

Essigesterlösung resultierten 410 mg Kristalle, die nach einmaliger Kristallisation bei 171–172° schmolzen. $[\alpha]_D = -41^\circ$ (0,54). IR.: 3550, 3400, 1720, 1250. NMR.: 0,79/s CH₃-18, 0,86 + 0,89/2 s CH₃-19, 2,03/s 17-OCOCH₃, 3,2–4,0/bm CH-1 + CH₂-1', ca. 4,6/b CH-17, ca. 5,3/b CH-3 (CDCl₃ + D₂O).

C₂₁H₃₄O₅ Ber. C 68,82 H 9,35% Gef. C 68,50 H 9,53%

1 α ,4 α -Oxido-17 β -acetoxy-3-oxa-A-homo-5 α -androstan (3). 300 mg **2** wurden in 100 ml abs. Aceton gelöst und mit 4 g wasserfreiem CuSO₄ über Nacht gekocht. Nach Filtration durch Sand und anschliessender Chromatographie in Benzol-Essigester-(4:1) isolierte man 290 mg **3**. Nach dreimaliger Kristallisation schmolz das Präparat bei 163–164°. $[\alpha]_D = +85^\circ$ (0,39). IR.: 1720, 1255. NMR.: 0,81/s CH₃-18, 0,86/s CH₃-19, 2,04/s 17-OCOCH₃, 3,24/q/J_{1,2} = 4,5, J_{2,2} = 7,3 CH-2 α , 3,84/d/J_{2,2} = 7,3 CH-2 β , 4,30/d/J_{1,2} = 4,5 CH-1, 5,42/d/J_{4,4a} = 6 CH-4. MS.: M⁺ = 348.

C₂₁H₃₂O₄ Ber. C 72,38 H 9,26% Gef. C 72,56 H 9,43%

1 β -Hydroxymethyl-3 ξ -methoxy-17 β -acetoxy-2-oxa-5 α -androstan (4)⁷⁾. 1,5 g **2** wurden in 10 ml 0,1N HCl in Methanol 7 Min. bei Zimmertemperatur belassen. Dann wurde mit eiskalter wässriger NaHCO₃-Lösung neutralisiert und aufgearbeitet. Chromatographie des Rohproduktes in Benzol-Essigester-(1:1) lieferte 1,3 g Kristalle, die nach zweimaliger Kristallisation bei 144° schmolzen. $[\alpha]_D = -55^\circ$ (0,45). IR.: 3570, 1720, 1255. NMR.: 0,78/s CH₃-18, 0,88/s CH₃-19, 2,02/s 17-OCOCH₃, 3,18/s 3-OCH₃, 3,4–4,0/b CH-1 + CH₂-1', ca. 4,6/b CH-17, 4,72/d/J_{3,4\xi} = 4 CH-3 (CDCl₃ + D₂O).

C₂₂H₃₀O₅ Ber. C 69,44 H 9,54% Gef. C 69,24 H 9,47%

1 β -Formyl-3 ξ -methoxy-17 β -acetoxy-2-oxa-5 α -androstan (5)⁷⁾. – a) 1,1 g **4** wurden in 21 ml Dimethylsulfoxid und 15 ml Acetanhydrid über Nacht gerührt. Nach Eindampfen im Vakuum und Aufarbeitung wurde das Produkt in Benzol-Essigester-(4:1) chromatographiert. Die Kristallisation der Eluate lieferte 920 mg **5**. Smp.: 143–145°. $[\alpha]_D = -66^\circ$ (0,39). IR.: 2730, 1730, 1255. NMR.: 0,77/s CH₃-18, 1,14/s CH₃-19, 2,01/s 17-OCOCH₃, 3,30/s 3-OCH₃, 3,74/d/J_{1,1'} = 5 CH-1, ca. 4,6/bm CH-17, 4,76/d/J_{3,4\xi} = 2 CH-3, 9,72/d/J_{1,1'} = 5 CH-1'.

C₂₂H₃₄O₅ Ber. C 69,81 H 9,05% Gef. C 69,76 H 8,98%

b) Zu einer Aufschlammung von 4,5 g CrO₃ in 90 ml Pyridin gab man 1,50 g **4** in 30 ml Pyridin und belies über Nacht bei Zimmertemp. Das isolierte Rohprodukt wurde in Benzol-Essigester-(4:1) chromatographiert und die einheitlichen Eluate (1,2 g) umkristallisiert. Identifikation mit **5** nach Misch-Smp., IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm.

1 α -Formyl-3 ξ -methoxy-17 β -hydroxy-2-oxa-5 α -androstan (6)⁷⁾. 920 mg der Verbindung **5** wurden mit 900 mg NaOCH₃ in 50 ml abs. Methanol unter N₂-Atmosphäre 6 Std. zum Sieden erhitzt. Nach Aufarbeitung und Chromatographie in Essigesterlösung fasste man 830 mg der amorphen Aldehydverbindung **6**. IR.: 3600, 2740, 2660, 1730, 1715. NMR.: 0,76/s CH₃-18, 1,10/s CH₃-19, 3,32/s 3-OCH₃, 3,62/d/J_{1,1'} = 4 CH-1, ca. 3,7/b CH-17, ca. 4,7/b CH-3, 10,06/d/J_{1,1'} = 4 CH-1' (CDCl₃ + D₂O).

Das wie üblich mit NH₂OH,HCl in Pyridin bereitete Oxim von **6** schmolz nach zwei Kristallisationen bei 218–219°. $[\alpha]_D = -70^\circ$ (0,41). IR.: 3580, 1600 (schwach).

C₂₀H₃₃O₄N Ber. C 68,34 H 9,46% Gef. C 68,27 H 9,67%

1 β ,4 β -Oxido-17 β -acetoxy-3-oxa-A-homo-5 α -androstan (9)⁸⁾. 300 mg der Verbindung **6** wurden in einem (1:1)-Gemisch von Acetanhydrid-Pyridin wie üblich acetyliert. Nach einer Filtration setzte man den rohen Acetoxyaldehyd **7** (300 mg) in 30 ml Methanol mit einer Lösung von 300 mg NaBH₄ in 2 ml Wasser um. Nach 30 Min. wurde aufgearbeitet und in Essigesterlösung chromatographiert. Das erhaltene amorphe 1 α -Hydroxymethyl-3 ξ -methoxy-17 β -acetoxy-2-oxa-5 α -androstan [**8**; 290 mg; IR.: 3580, 1730, 1255] behandelte man während 30 Min. bei 60° mit 60 ml 90-proz. wässriger Essigsäure. Nach dem Eindampfen und Chromatographie in Benzol-Essigester-(2:1) wurden 245 mg Ketal **9** erhalten, das nach viermaligem Umkristallisieren einen Smp. von 134° aufwies. $[\alpha]_D = -56,5^\circ$ (0,49). IR.: 1730, 1255. NMR.: 0,82/s CH₃-18, 1,08/s CH₃-19, 2,04/s 17-OCOCH₃, 3,59/q/J_{2,2} = 7 J_{1,2} = 5 CH-2 β , 4,04/d/J_{2,2} = 7 CH-2 α , 4,20/d/J_{1,2} = 5 CH-1, ca. 4,6/bm CH-17, 5,44/bs CH-4. MS.: M⁺ = 348.

C₂₁H₃₂O₄ Ber. C 72,38 H 9,26% Gef. C 71,94 H 9,10%

⁸⁾ Teilweise bearbeitet von Herrn M. CĚSCHI, Diplomarbeit ETH, Zürich 1967.

Alkalische Hydrolyse und Reacetylierung von 9. 100 mg **9** wurden in 10 ml 5-proz. KOH in Methanol über Nacht bei Zimmertemperatur hydrolysiert. Nach Aufarbeitung und Filtration resultierten 79 mg amorpher *17-Alkohol 10*. IR.: 3600. Nach IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm [Fließmittel: Benzol-Essigester-(2:1)-Gemisch] unterscheidet sich **10** deutlich vom kristallinen isomeren Ketal **19**. Die Reacetylierung **10** → **9** erfolgte in 10 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch wie üblich über Nacht bei Zimmertemp. Identifikation nach Misch-Smp. IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm.

B. 5 β -Reihe. – *1 α -Hydroxymethyl-3 ξ -hydroxy-17 β -acetoxy-2-oxa-5 β -androstan (12).* Zu 200 mg Lacton **11** [2] in 20 ml Methanol wurden bei -20° 200 mg Natriumborhydrid in 2 ml Wasser getropft. Das Gemisch wurde 30 Min. gerührt und aufgearbeitet. Bei der Chromatographie des Rohproduktes in Essigester eluierte man 195 mg Kristalle, die nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton bei 212° schmolzen. $[\alpha]_D = +55^{\circ}$ (0,43), IR.: 3600, 3400, 1730, 1255.

$C_{21}H_{34}O_5$ Ber. C 68,82 H 9,35% Gef. C 68,16 H 9,50%

1 β ,4 β -Oxido-17 β -acetoxy-3-oxa-A-homo-5 β -androstan (13). 200 mg Diolgemisch **12** wurden in 100 ml abs. Aceton mit 2,5 g wasserfreiem $CuSO_4$ über Nacht gekocht. Die durch Filtration vom $CuSO_4$ befreite Lösung dampfte man anschliessend im Vakuum ein und chromatographierte den Rückstand in Benzol-Essigester-(4:1)-Lösung. Die einheitlichen Eluate schmolzen nach dreimaliger Kristallisation aus Methanol-Wasser bei 102° . $[\alpha]_D = -68^{\circ}$ (0,25). IR.: 1730, 1255. NMR.: 0,83/s CH_3 -18, 1,18/s CH_3 -19, 2,04/s 17-OCOCH, 3,52/q/ $J_{1,2} = 5 J_{2,2} = 7,5$ CH-2 β , 4,00/d/ $J_{2,2} = 7,5$ CH-2 α , 4,20/d/ $J_{1,2} = 5$ CH-1, ca. 4,6/bm CH-17, 5,48/d/ $J_{4,4a} = 4$ CH-4. MS.: $M^+ = 348$.

$C_{21}H_{32}O_4$ Ber. C 72,38 H 9,26% Gef. C 72,48 H 9,33%

1 β -Hydroxymethyl-3 ξ -methoxy-17 β -hydroxy-2-oxa- $\Delta^{4,6}$ -androstadien (18). Eine Lösung von 200 mg **15** in 20 ml Methanol versetzte man mit 200 mg $NaBH_4$ in 3 ml H_2O und belies 30 Min. bei Zimmertemperatur. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das unbeständige *Reduktionsprodukt 16* sofort während 10 Min. mit 5 ml 0,1N methanolischer HCl behandelt. Dann neutralisierte man mit wässriger $NaHCO_3$ -Lösung, arbeitete auf und chromatographierte das anfallende Rohprodukt in Benzol-Essigester-(4:1)-Lösung, wobei 170 mg öliges *Methoxyderivat 17* resultierten [IR.: 1730, 1720, 1255. NMR.: 0,86/s CH_3 -18, 1,26/s CH_3 -19, 2,03/s 17-OCOCH $_3$, 3,40/s 3-OCH $_3$, 3,72/s COOCH $_2$ -1, 4,22/s CH-1, ca. 4,6/bm CH-17, 4,98+5,36/2 d/ $J_{3,4} = 2$ CH-3+CH-4, 5,70/d/ $J_{6,7} = 10$ CH-6, 5,92/q/ $J_{6,7} = 10$ $J_{7,8} = 2$ CH-7], die man anschliessend in 10 ml abs. Äther zu 200 mg $LiAlH_4$ in 5 ml abs. Äther tropfte. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Std. auf Siedetemperatur erhitzt. Anschliessend gab man unter Kühlung vorsichtig Wasser zu, filtrierte vom ausgeschiedenen $Al(OH)_3$ ab, wusch mit CH_2Cl_2 nach und dampfte das Filtrat zur Trockene ein. Es resultierten nach Chromatographie in Essigester 110 mg *Diol 18*, die nach dreimaligem Umkristallisieren einen Smp. von 213° aufwiesen. $[\alpha]_D = -10^{\circ}$ (0,24). IR.: 3600, 1660, 1620. UV.: $\lambda_{max} = 237$ nm ($\epsilon = 17600$ in C_2H_5OH). NMR.: 0,82/s CH_3 -18, 0,96/s CH_3 -19, 3,02/s 3-OCH $_3$, ca. 3,6/bm CH-17+CH $_2$ -1'+CH-1, 4,91/d/ $J_{3,4} = 3$ CH-3, 5,4/d/ $J_{6,7} = 3$ CH-4, 5,64/d/ $J_{6,7} = 9$ CH-6, 5,88/q/ $J_{6,7} = 9$ $J_{7,8} = 2$ CH-7 ($CDCl_3 + D_2O$).

$C_{20}H_{30}O_4$ Ber. C 71,82 H 9,04% Gef. C 71,73 H 9,16%

Katalytische Hydrierung von 18. 100 mg **18** wurden in 10 ml Äthanol in Gegenwart von 100 mg 5-proz. Palladiumkohle erschöpfend hydriert. Nach dem Eindampfen der vom Katalysator befreiten Lösung wurde in Essigester chromatographiert. Aus den ersten Fraktionen (32 mg) wurde nach viermaligem Umkristallisieren ein Produkt vom Smp. 192 – 193° erhalten. $[\alpha]_D = +35^{\circ}$ (0,25). IR.: 3600. NMR.: 0,74/s CH_3 -18, 0,95/s CH_3 -19, ca. 3,6/bm CH-17, 3,62/q/ $J_{1,2} = 5 J_{2,2} = 7$ CH-2 α , 3,98/d/ $J_{2,2} = 7$ CH-2 β , 4,20/d/ $J_{1,2} = 5$ CH-1, 5,46/bs CH-4 ($CDCl_3 + D_2O$). MS.: $M^+ = 306$.

$C_{19}H_{30}O_3$ Ber. C 74,47 H 9,87% Gef. C 74,32 H 9,97%

Auf Grund der analytischen Daten liegt das *1 α ,4 α -Oxido-17 β -hydroxy-3-oxa-A-homo-5 β -androstan (19)* vor.

Spätere Fraktionen lieferten 25 mg *1 β -Hydroxymethyl-17 β -hydroxy-2-oxa-5 ξ -androstan (20)*, die nach dreimaligem Umkristallisieren bei 163 – 164° schmolzen. $[\alpha]_D = +16^{\circ}$ (0,29). IR.: 3600. NMR.: 0,74/s CH_3 -18, 0,84/s CH_3 -19, 3,4–4,1/m (13 Linien) CH_2 -1'+CH-1+CH $_2$ -3+CH-17. MS.: $M^+ = 308$. $C_{19}H_{32}O_3$ Ber. C 73,98 H 10,46% Gef. C 73,89 H 10,32%

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung W. MANSER) ausgeführt. Die Aufnahme der NMR.-Spektren erfolgte in unserer Instrumentalabteilung (Leitung: Prof. W. SIMON). Für die Mithilfe bei der Interpretation einiger NMR.-Spektren danken wir Herrn Dr. C. PASCUAL, Herrn PD Dr. J. SEIBL verdanken wir die massenspektrometrischen Bestimmungen.

SUMMARY

A synthesis of the four stereoisomeric 1,4-oxido-3-oxa-A-homo-androstane-derivatives **3**, **9**, **13**, and **19** is described, starting from the lactones **1**, **11**, and **15**.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 232. Mitteilung: G. EGGART, C. PASCUAL & H. WEHRLI, *Helv. 50*, 985 (1967).
 [2] G. HÜPPI, G. EGGART, S. IWASAKI, H. WEHRLI, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv. 49*, 1986 (1966).
 [3] U. SCHEIDEGGER, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv. 45*, 400 (1962).
 [4] M. KARPLUS, *J. chem. Physics 30*, 11 (1959).
 [5] C. DJERASSI, G. ROSENKRANZ, J. ROMO, ST. KAUFMANN & J. PATAKI, *J. Amer. chem. Soc. 72*, 4534 (1950).

249. Die Kristallstruktur des 1,6-8,13-Bis-oxido-[14]-annulens

von Paolo Ganis¹⁾ und J. D. Dunitz

(2. IX. 67)

In letzter Zeit konnten VOGEL und Mitarbeiter eine Reihe von überbrückten [10]- und [14]-Annulenen darstellen und spektroskopisch charakterisieren [1] [2]. Bei dieser Verbindungsklasse ist u. a. von Interesse, inwieweit die Brücken die Aromatizität des molekularen Perimeters beeinflussen können. Die Resultate NMR.- und UV.-spektroskopischer Untersuchungen lassen sich wie folgt zusammenfassen: bei 1,6-überbrückten [10]-Annulenen, sowie bei *cis*-1,6-8,13-doppelt überbrückten [14]-Annulenen bleibt der aromatische Charakter des Annulens im wesentlichen erhalten; dies trifft nicht für die *trans*-1,6-8,13-doppelt überbrückten [14]-Annulene zu [1] [2]. Die Struktur von 1,6-Methano-[10]-annulen-2-carbonsäure, die kürzlich durch RÖNTGEN-Analyse ermittelt wurde [3], bestätigt die obigen Aussagen und liefert ausserdem eine quantitative Beschreibung der mit der Überbrückung verknüpften Verzerrung des Perimeters.

Die Anwesenheit zweier Brücken gibt Anlass zu zusätzlichen Einschränkungen, deren Auswirkungen auf die Geometrie des Perimeters Interesse beanspruchen. Bei zweifacher *cis*-Überbrückung spielt die Grösse der Brückenatome eine massgebende Rolle. Eine Gegenüberstellung der molekularen Strukturen der Bis-methano-, Methano-oxido- und Bis-oxido-Verbindungen sollte deshalb erlauben, wertvolle

¹⁾ Istituto di Chimica Generale e Inorganica, Università di Napoli, Centro Nazionale di Chimica delle Macromolecole, Sezione VII, Napoli, Italia.