

3-Methyl-6-cyano-1, 2, 3, 4-tetrahydro-7H-pyrido[3, 4-c]carbazol (VI). 10,6 g 3-(1-Methyl-1, 2, 3, 6-tetrahydro-4-pyridyl)-indol [2], 0,3 g Hydrochinon und 100 ml Acrylnitril werden in einem Autoklaven 10 Stunden auf 120° erhitzt. Im Vakuum wird das überschüssige Acrylnitril abdestilliert; das zurückbleibende dunkelbraune Öl wird in Essigester aufgenommen und mit Aktivkohle behandelt. Die Lösung wird auf ca. 100 ml eingengt und bei Raumtemperatur stehengelassen. Sehr langsam bilden sich mit dunklem Harz verunreinigte Kristalle, die durch Umkristallisieren nicht gereinigt werden konnten. Durch mehrfache Sublimation (0,01 Torr, Badtemperatur 170 bis 175°) erhält man VI in gelben Nadeln vom Smp. 240° (Zers.). Ausbeute 1,3 g (10% d.Th.). Molekulargewicht (massenspektroskopisch) 261. – UV.-Spektrum (Feinsprit): λ_{max} [nm (Extinktion ϵ)] 360 (6100), 305 (10400), 276 (18400), 250 (22600). IR.-Spektrum (CHCl₃): λ_{max} [cm⁻¹] 3370, 2215, 1595, 1316. NMR.-Spektrum (Dimethylsulfoxid-d, 60 Mc): [δ] 12,03 (S, NH), 7,5 (M, aromatische H), 3,55 (S, CH₂), 3,35 und 2,70 (2 T, -CH₂-CH₂-), 2,36 (S, NCH₃).

Obwohl die Verbindung dünn-schicht-chromatographisch und massenspektroskopisch rein ist, wird bei der Elementaranalyse stets ein um 1,5–2% zu niedriger C-Wert gefunden, während die H-, N- und O-Bestimmungen die berechneten Werte ergeben.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. BECK & K. SCHENKER, *Angew. Chem.* 79, 984 (1967).
 [2] D. BECK & K. SCHENKER, *Helv.* 51, 260 (1968).
 [3] W. E. NOLAND, W. C. KURYLA & R. F. LANGE, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 6010 (1959).
 [4] W. E. NOLAND & R. J. SUNDBERG, *J. org. Chemistry* 28, 884 (1963).

33. Reaktionen von Steroid-Hypoioditen IX¹⁾ Beitrag zum Mechanismus der oxydativen Cyanhydrin-Cyanketon-Umlagerung

Über Steroide, 212. Mitteilung²⁾

von J. Kalvoda

Chemische Forschungslaboratorien des Departements Pharmazeutika
 der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT Basel, Schweiz

(12. I. 68)

Summary. The intramolecular character of the oxidative cyanohydrin-cyanoketone rearrangement has been proven by cross experiments using ¹⁴C-labeled compounds. The shown stereochemical requirements of the reaction and its analogy to the hypoiodite oxidation [3] of monohydric alcohols lead to the formulation of a reaction mechanism involving an internal addition of a carbon radical centre to the triple bond of a cyano group.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über intramolekulare Radikalreaktionen³⁾ haben wir vor einiger Zeit die unter den Bedingungen der *Hypoiodit-Oxydation*⁴⁾ erfolgte Überführung von Steroid-20-cyanhydrinen vom Typus **a** in die entsprechenden 18-Cyan-20-ketone **b** beschrieben [4] [1].

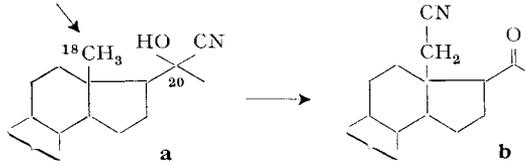
1) VIII. Arbeit dieser Reihe vgl. [1].

2) 211. Mitteilung: [2].

3) Vgl. Übersichtsartikel [3] und die dort zitierten Literaturstellen.

4) Z. B. bei der Einwirkung von Blei(IV)-acetat und Jod auf eine Lösung des Ausgangsstoffes in Cyclohexan.

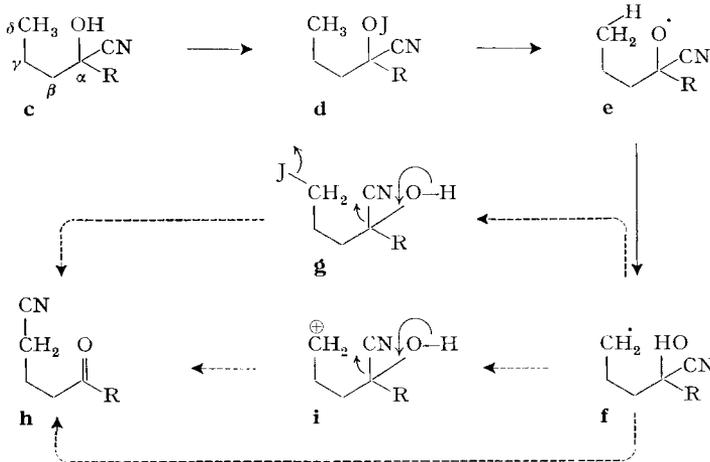
Schema 1



In der vorliegenden Arbeit berichten wir nun über weitere Versuche, die einen Einblick in den Reaktionsablauf dieser neuartigen Umlagerung gestatten.

In Analogie zum Verlauf der *Hypoiodit-Reaktion* bei Alkoholen, die keine Cyan-Gruppe am α -Kohlenstoffatom tragen, muss angenommen werden, dass auch die Blei(IV)- oder Silber-acetat/Jod-Oxydation von Cyanhydrinen vom Typus **a** (= **c**) in erster Stufe zur Ausbildung eines Hypoiodits **d** führt. Dieses bildet seinerseits unter homolytischer Spaltung der O-J-Bindung das Alkoxyradikal **e**, welches unter günstigen sterischen Voraussetzungen⁵⁾ ein Wasserstoffatom am δ -ständigen Kohlenstoff abstrahiert und in **f** übergeht (vgl. Schema 2).

Schema 2

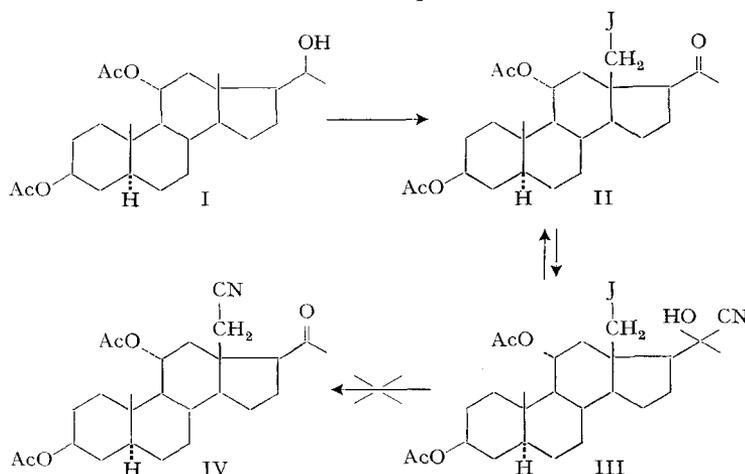


Da die Reaktion in Gegenwart von Jod durchgeführt wird und durch den Übergang **d** \rightarrow **e** ausserdem in unmittelbarer Nähe des radikalischen Zentrums freie Jodatome entstehen, sollte das gebildete Kohlenstoffradikal durch ein Jodatom abgefangen werden und das Jodcyanhydrin **g** liefern⁶⁾. Dieses könnte dann spontan, Basenkatalysiert oder unter den Bedingungen der Hypoiodit-Reaktion (unter Abspaltung einer Molekel Jodwasserstoffs) in das Cyanketon **h** übergehen.

⁵⁾ Die Geschwindigkeit der Wasserstoffabstraktion erreicht ein Maximum, wenn der Kernabstand zwischen Sauerstoff und dem das H-Atom tragenden Kohlenstoff im Bereich von 2,5–2,8 Å liegt. Bei Abständen über 3 Å ist die Reaktion äusserst langsam [3].

⁶⁾ Das analoge, Cyan-freie Jodhydrin stellt ein isolierbares Zwischenprodukt der normalen Hypoiodit-Reaktion von 20-Hydroxy-Steroiden dar [5]. Auch die in der *BARRON-Reaktion* [6] durch intramolekulare Wasserstoffabstraktion gebildeten Kohlenstoffradikale reagieren in Gegenwart von Jod vorzugsweise zu den entsprechenden Jodhydrinen [7].

Um die Realisierbarkeit des Reaktionsweges $f \rightarrow g \rightarrow h$ prüfen zu können, haben wir ein Jodcyanhydrin vom Typ g herzustellen und dessen Umwandlung in h nachzuweisen versucht. Zu diesem Zwecke wurde das aus der 20-Hydroxyverbindung I zugängliche Jodketon II [5] unter verschiedenen Reaktionsbedingungen⁷⁾ mit Cyanwasserstoff umgesetzt und das Rohprodukt dünn-schichtchromatographisch auf die Anwesenheit von IV [1] geprüft. In keinem einzigen Experiment konnte eine Spur des erwarteten Cyanketons nachgewiesen werden. Da das Gleichgewicht zwischen II und III stark zugunsten des Ketons verschoben zu sein scheint⁸⁾, wurde die Reaktion mit Blausäure (in der Form von Aceton-cyanhydrin) auch in Gegenwart von Blei(IV)-acetat und Jod ausgeführt. Auch diese Umsetzung lieferte jedoch keinen Hinweis für das Vorhandensein des Ketons IV im Reaktionsprodukt.



Die obigen negativen Resultate deuten darauf hin, dass III, und somit auch allgemein ein Jodcyanhydrin vom Typ g , kein Zwischenprodukt der Reaktion darstellt.

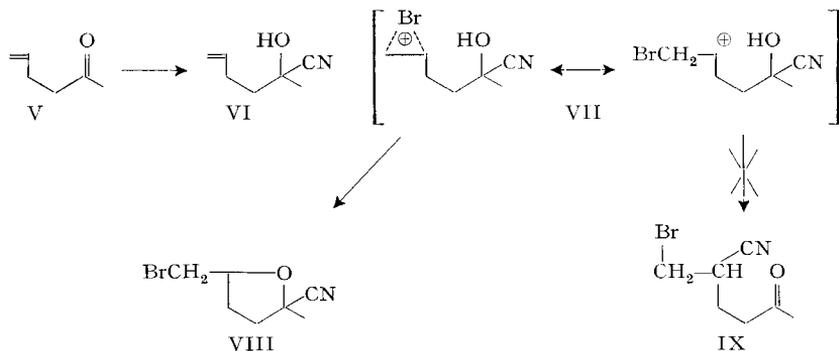
Nun könnte aber das oben erwähnte Kohlenstoffradikal f anstelle der direkten Reaktion mit einem Jodatome unter Abgabe eines Elektrons in das entsprechende Carbonium-Ion i übergehen (vgl. Schema 2). Eine analoge Oxydation wurde bereits früher [8] [9] zur Erklärung der Bildung einiger Produkte der Hypojodit-Reaktion postuliert.

Wenn in unserem Falle eine derartige Elektronübertragung ebenfalls zustande käme, müsste sich das gebildete Kation i , um in h übergehen zu können, unter Abspaltung eines Protons und Wanderung der CN-Gruppe stabilisieren. Einen Hinweis auf das wahrscheinliche Verhalten eines positiv geladenen Kohlenstoffatoms in 1,4-Stellung zu einer Cyanhydrin-Gruppierung lieferte der folgende Modellversuch. Ausgehend von Allylacetone (V) wurde das Cyanhydrin VI hergestellt, und mit N-Bromsuccinimid (in *t*-Butanol/Essigsäure-Lösung) umgesetzt. Wie erwartet, reagierte dabei das intermediär gebildete Bromonium- bzw. Carbonium-Ion VII mit der Hydroxy-

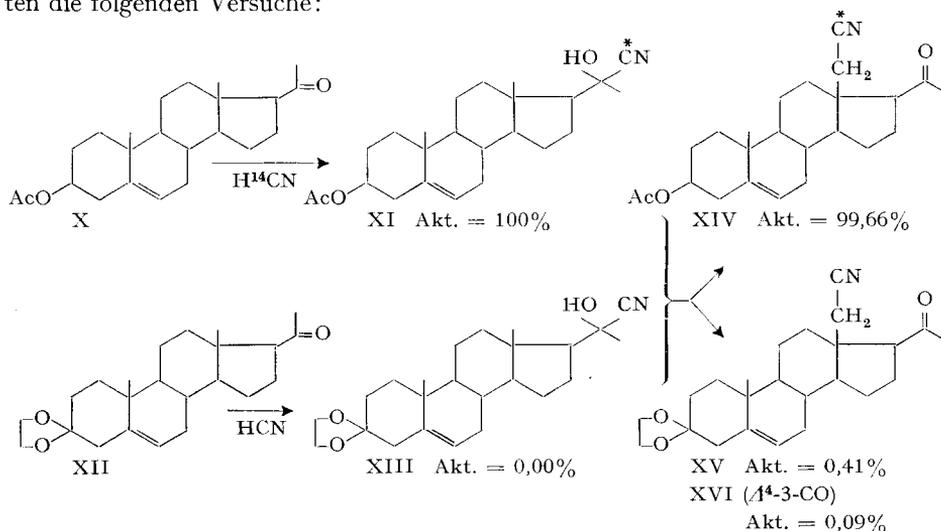
⁷⁾ Vgl. experimenteller Teil.

⁸⁾ Im IR.-Spektrum des Rohproduktes wurde nur eine geringe Abschwächung der Keton-Absorptionsbande beobachtet. Im Dünnschichtchromatogramm wurde meistens nur Ausgangsmaterial nachgewiesen.

und *nicht* mit der Nitril-Gruppe. Als einziges Produkt wurde VIII (als Gemisch der beiden Stereoisomeren) erhalten⁹⁾.



Die besprochenen Versuche zeigen, dass das Radikal *f* mit Jod weder in der einen (Addition) noch in der anderen möglichen Weise (Oxydation) zu reagieren vermag. Es muss daher angenommen werden, dass es in einer *äusserst schnellen* Reaktion, die eine Intervention von Jod (das ein hochaktiver Radikalfänger ist) verhindert, direkt durch die Nitrilgruppe substituiert wird. Eine solche Reaktion kann jedoch nur intramolekular verlaufen. Zur Abklärung dieses Aspektes unserer Reaktion dienten die folgenden Versuche:



Durch Einwirkung von ¹⁴C-markiertem Cyanwasserstoff¹⁰⁾ auf das Acetoxyceton X wurde die radioaktive Verbindung XI erhalten. Diese setzte man in Gegen-

⁹⁾ Bei der Bewertung dieses Resultats muss allerdings die im Vergleich zu Cyclohexan (Lösungsmittel bei der Hypojodit-Reaktion) beträchtliche Polarität des Reaktionsmediums berücksichtigt werden.

¹⁰⁾ Hergestellt durch Umsetzen von K¹⁴CN mit Eisessig. Die Synthese des radioaktiven Kaliumcyanids wie auch die Bestimmung der Aktivität der Steroid-Verbindungen verdanken wir Herrn K. ZÖBELI aus unserem Isotopenlabor (Leitung: Dr. K. SCHMID).

wart von 2 Äq. des aus Progesteron-3-monoketal XII gebildeten Cyanhydrins XIII unter Standardbedingungen [1] mit Blei(IV)-acetat und Jod in siedendem Cyclohexan um, und trennte durch Chromatographie an Silicagel die zwei gebildeten Cyanketone XIV und XV. Durch mehrmalige Kristallisation wurde die Acetoxy-Verbindung XIV [1] rein erhalten. Sie wies noch praktisch 100% der ursprünglichen Aktivität des Cyanhydrins XI auf. Das Ketal XV war hingegen auch nach wiederholter Kristallisation dünnschichtchromatographisch nicht ganz einheitlich. Es wurde deshalb durch Hydrolyse ins entsprechende Δ^4 -3-Keton XVI übergeführt. Das durch präpa-

Verbindung	Ipm/mg ^{a)}	% Akt.	Verbindung	Ipm/mg ^{a)}	% Akt.
XI	59400	100	XV	248 ^{c)}	0,41
XIV	59200 ^{b)}	99,66	XVI	56	0,09

^{a)} gemessen während 5 Min. im Flüssigkeitsscintillationszähler; der Blindwert von 55 Ipm wurde abgezogen.

^{b)} Mittelwert aus dreifacher Bestimmung.

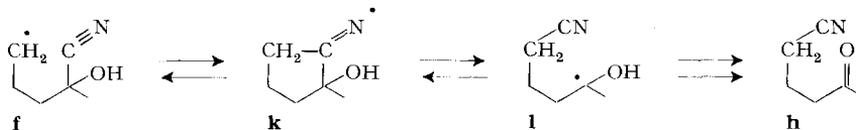
^{c)} Mittelwert aus Doppelbestimmung.

orative Dünnschichtchromatographie und anschliessende Kristallisation gereinigte Produkt war mit dem bereits beschriebenen 18-Cyanprogesteron [1] in jeder Beziehung identisch und wies lediglich 0,09% der ursprünglichen Aktivität von XI auf (vgl. Tabelle).

Das erhaltene Resultat zeigt, dass es sich bei der Cyanhydrin-Cyanketon-Umlagerung tatsächlich um eine streng *intramolekulare* Reaktion handelt¹¹⁾.

Eine sehr attraktive Alternative¹²⁾ zu den bis jetzt diskutierten Reaktionswegen, die den obigen Tatsachen voll Rechnung trägt, stellt die intramolekulare Addition des radikalischen Zentrums in **f** an die C≡N-Dreifachbindung¹⁴⁾ dar (vgl. Schema 3).

Schema 3



¹¹⁾ Eine « Käfig-Reaktion » stünde damit ebenfalls im Einklang; sie kann jedoch auf Grund der weiter unten beschriebenen Versuche ausgeschlossen werden.

¹²⁾ Im Gegensatz zum ionisch formulierten Übergang $f \rightarrow i \rightarrow h$, bei dem die Nitrilgruppe formell als Anion wandern würde, steht die Übertragung der Cyangruppe als Radikal. Infolge der sehr hohen Energie der C-CN-Bindung [10] (ca. 103 kcal/Mol) ist aber ein Vorgang, der mit einer Homolyse dieser Bindung gekoppelt wäre, thermodynamisch ungünstig. Das gebildete « freie » CN-Radikal¹³⁾ müsste im « Lösungsmittelkäfig » verbleiben und anschliessend mit dem « wartenden » C-Radikal reagieren.

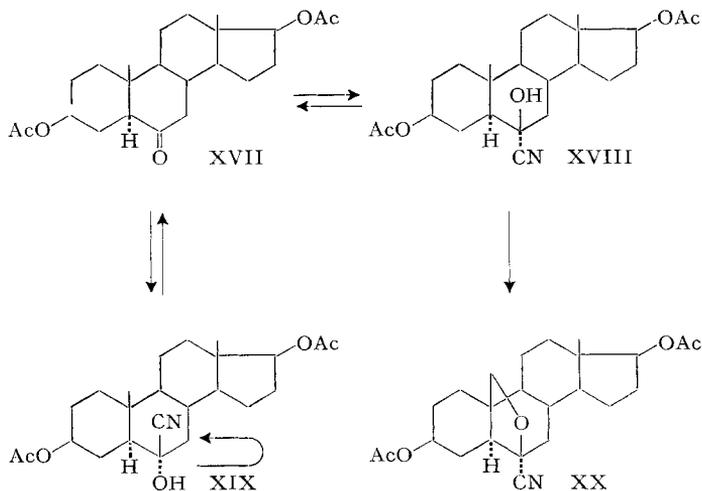
¹³⁾ Die Bildung von CN-Radikalen ist für die Photolyse von Jodcyan [11], Chlorcyan [12] und von Quecksilber(II)-cyanid [13] postuliert worden.

¹⁴⁾ Die intramolekulare Addition von Radikalen an Doppelbindungen ist gut bekannt (vgl. z. B. [14]). Die entsprechende Reaktion eines radikalischen Zentrums mit einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung wurde, wie in der aromatischen [15], so auch neuerdings in der aliphatischen Reihe [16] realisiert.

Das gebildete Iminoradikal **k**¹⁵⁾ stünde mit dem primären Radikal **f** wie auch mit dem viel stabileren tertiären α -Hydroxy-Radikal **l** im Gleichgewicht. Das letztere könnte, z.B. durch Reaktion mit einem Jodatome und anschließende Jodwasserstoff-Eliminierung (aus dem gebildeten 1,1-Jodhydrin), oder durch Oxydation zum Carbonium-Ion und darauffolgende Abspaltung eines Protons das Cyanketon **h** liefern.

Diese Reaktionsfolge ist nun aber an ganz bestimmte sterische Voraussetzungen gebunden: *beide* Reaktionszentren, das Hydroxyl wie auch die Cyangruppe, müssen sich in einer räumlich günstigen Lage bezüglich der zu substituierenden Alkylgruppe befinden, oder diese Lage mindestens einnehmen *können*. Diese Bedingung ist im Falle von Steroid-20-cyanhydrinen wie z. B. in XI oder XIII wegen der weitgehend freien Drehbarkeit der Seitenkette um die (C-17)-(C-20)-Bindung erfüllt. Werden jedoch die beiden Zentren im Raume in der Weise fixiert, dass sich nur eine Gruppe (OH- oder CN-) annähernd im Bindungsabstand zur Alkylgruppe befindet, sollte die Umlagerung nicht möglich sein.

Wir wollten die Gültigkeit dieser Aussage experimentell abklären. Als günstiges Substrat für die geplanten Umsetzungen erschien uns das Paar der epimeren 6-Hydroxy-6-cyan-Verbindungen XVIII und XIX, die aus dem 6-Keton XVII durch Anlagerung von Cyanwasserstoff erhalten werden¹⁶⁾.



Bei der Behandlung der 6 β -Hydroxy-6 α -cyan-Verbindung XVIII mit Blei(IV)-acetat und Jod in siedendem Cyclohexan wurde in ca. 60% Ausbeute der Cyanoäther

¹⁵⁾ Ein Zwischenprodukt mit Iminoradikal-Teilstruktur wurde unlängst von CAMPBELL & REES [17] für die Blei(IV)-acetat-Oxydation von 2-Amino-benzotriazol postuliert.

¹⁶⁾ Die 6 β -Hydroxy-Verbindung XVIII wird aus sterischen Gründen bevorzugt gebildet, sie zerfällt jedoch sehr leicht wieder ins Keton XVII und HCN. Da das Cyanhydrin XIX stabiler ist (vgl. exp. Teil), scheint es sich bei längerer Reaktionsdauer im Reaktionsgemisch anzureichern.

XX erhalten¹⁷⁾. Die Verbindung weist im NMR.-Spektrum die für die 19-Protonen von 6 β ,19-Äthern typische Signalgruppe vom AB-Typ bei $\delta = 3,9$ ppm auf. Das IR.-Spektrum enthält weder eine Hydroxy- noch eine Sechsring-Keton-Bande.

Das epimere Cyanhydrin XIX lieferte hingegen unter denselben Reaktionsbedingungen kein Umsetzungsprodukt. Es wurde das Ausgangsmaterial unverändert zurückgewonnen¹⁸⁾.

Die oben besprochenen Resultate unserer Untersuchung lassen sich alle zwangslos anhand des im Schema 3 kurz skizzierten Reaktionsmechanismus deuten. Versuche, die ein Erfassen der darin postulierten Zwischenstufen der Cyanhydrin-Cyanketon-Umlagerung wie auch die Verallgemeinerung des Grundkonzeptes der Addition eines Radikals an die Dreifachbindung der Nitrilgruppe gestatten würden, sind im Gange.

Experimenteller Teil ¹⁹⁾

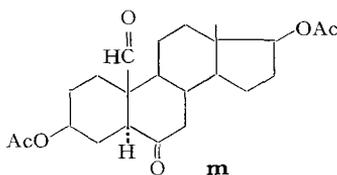
(Mitbearbeitet von J. Grob)

3 β ,11 α -Diacetoxy-18-jod-20-oxo-5 β -pregnan (II). 1,54 g rohes, aus 3 β ,11 α -Diacetoxy-20 β -hydroxy-5 α -pregnan (I) durch Hypojodit-Reaktion [3] und anschliessende Oxydation, wie früher beschrieben [5], hergestelltes Jodketon II wurden in 50 ml Benzol-Essigester(9:1)-Gemisch gelöst und an 650facher Gewichtsmenge wasserfreiem Silicagel chromatographiert. Mit dem gleichen Lösungsmittel konnten anschliessend 657 mg einer kristallinen Verbindung eluiert werden, die nach fünfmaligem Umkristallisieren aus Methylchlorid-Äther (bei ca. 0°) 265 mg reines 3 β ,11 α -Diacetoxy-18-jod-20-oxo-5 α -pregnan (II) lieferten. Smp. 114° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = +56^\circ$ ($c = 0,505$). IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: 5,79, 5,86, 8,12, 9,75 und 10,42 μ . NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei: $\delta = 0,91$ (s) (19-CH₃), 2,00 (s) und 2,01 (s) (2 \times -OCO-CH₃), 3,12 (s) (-CH₂-J), ca. 4,66 (m) und 5,06 (m) (2 \times -HC-OAc).

C₂₅H₃₇JO₅ (544,49) Ber. C 55,15 H 6,85 J 23,31% Gef. C 55,24 H 6,91 J 23,13%

Versuche zur Überführung von II in IV [1]. – a) Eine Lösung von 20 mg II in 0,5 ml Alkohol und 0,1 ml Eisessig wurde auf 0° abgekühlt, mit 50 mg Kaliumcyanid versetzt, 2 Std. bei 0° und 15 Std. bei 20° gerührt. Die Suspension wurde anschliessend mit Wasser verdünnt und dreimal mit Äther-Methylchlorid(4:1)-Gemisch extrahiert. Die mit Wasser neutralgewaschenen orga-

¹⁷⁾ Bei der Chromatographie des Rohproduktes wird neben wenig Keton XVII als weitere Verbindung, in ca. 12proz. Ausbeute, ein Ketoaldehyd isoliert. Diesem könnte auf Grund spektraler Daten die Struktur **m** zukommen.



¹⁸⁾ Da das aus XIX gebildete 6 α -Oxyradikal intramolekular kein Wasserstoffatom abstrahieren kann, greift es in einer *intermolekularen* Reaktion das Lösungsmittel an, wobei jeweils wieder das Ausgangsmaterial regeneriert wird.

¹⁹⁾ Die Smp. sind im Flüssigkeitsbad bestimmt und nicht korrigiert. Alle IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-double-beam-Instrument, Mod. 221, in Methylchlorid 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 (s) und (m) stehen für Singlett und Multiplett; in Klammern ist die wahrscheinlichste Zuordnung angegeben. Zur Chromatographie wurde Kieselgel «DAVISON» 200–325 Mesh verwendet.

nischen Extrakte wurden mit Natriumsulfat getrocknet und im Wasserstrahlvakuum bei ca. 30° eingedampft. Das erhaltene kristalline Produkt (19 mg) vom Smp. 112–114° (Zers.) stellt nach IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm (Systeme: Benzol-Essigester(8:2)- und (1:1)-Gemisch) reines Ausgangsmaterial dar. Es konnten keine Spuren von IV nachgewiesen werden.

b) 10 mg II wurden in 0,5 ml Acetoncyanhydrin gelöst, mit 0,02 ml einer Lösung von 0,05 ml Triäthylamin in 0,5 ml Acetoncyanhydrin versetzt und 12 Std. bei 4° gerührt. Die Reaktionsmischung dampfte man im Hochvakuum bei ca. 30° ein. Das erhaltene Rohprodukt weist im IR.-Spektrum eine abgeschwächte 20-Keton-Carbonylbande auf, enthält jedoch nach Dünnschichtchromatogramm (s. oben) nur leicht verunreinigtes Ausgangsmaterial und kein Cyanketon IV.

c) 10 mg Jodketon II wurden in einem Gemisch von 1 ml Äther und 2,5 ml frisch destillierter Blausäure, das 0,02 ml Triäthylamin enthielt, gelöst und 15 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das braun gefärbte Reaktionsprodukt dampfte man im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur ein. Zur Entfernung restlicher Spuren von IICN wurde der Rückstand in Benzol gelöst und die Lösung im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Man erhielt 8 mg bräunliches Öl, das nach IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm aus leicht verunreinigtem Ausgangsmaterial besteht und kein Cyanketon IV enthält.

d) 20 mg Jodketon II wurden in einem Gemisch von 0,3 ml Chloroform und 0,15 ml Petroläther gelöst, auf 0° abgekühlt, mit 2 ml frisch destillierter Blausäure und 0,2 ml Triäthylamin versetzt, 1 Std. bei 0° und 1,5 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die bräunliche Lösung wurde im Wasserstrahlvakuum eingedampft, der Rückstand im Äther aufgenommen, die Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum bei ca. 20° eingedampft. Der Rückstand (16 mg) wies im IR.-Spektrum eine schwache Hydroxybande und eine abgeschwächte 20-Ketonbande auf. Er wurde in 2 ml Äther gelöst, mit einer Lösung von 12 mg Silber-trifluoracetat in 0,5 ml Äther versetzt und 5 Min. bei Raumtemperatur geschüttelt. Dann verdünnte man mit Äther, filtrierte von unlöslichen Anteilen ab, wusch das Filtrat nacheinander mit gesättigter Kochsalzlösung und mit Wasser, extrahierte die Waschwasser mit Äther nach, trocknete die organischen Lösungen und dampfte im Wasserstrahlvakuum ein. Es resultierten 12 mg gelbliches Öl, das nach Dünnschichtchromatogramm (Systeme: Cyclohexan-Essigester(8:2) – 3mal; Benzol-Essigester(8:2)) mindestens zu 80% aus Ausgangsmaterial bestand und kein Cyanketon enthielt.

e) 30 mg II wurden in einem Gemisch von 0,3 ml abs. Äther und 0,2 ml Acetoncyanhydrin gelöst und nach Zugabe von 0,03 ml Triäthylamin über Nacht bei 20° stehengelassen. Die Lösung wurde darauf zu einer kurz vorgekochten Mischung von 750 mg Blei(IV)-acetat, 200 mg Calciumcarbonat und 100 mg Jod in 30 ml Cyclohexan gegeben und das Gemisch 1 Std. unter Bestrahlung mit einer 500-Watt-Lampe am Rückflusskühler gekocht. Die übliche Aufarbeitung und anschließende Kristallisation des anfallenden amorphen Rohproduktes aus Methylenchlorid-Äther lieferte 21 mg reines Jodketon II vom Smp. 114–116°. Die Mutterlaugen enthalten nach Dünnschichtchromatogramm kein Cyanketon (IV).

2-Hydroxy-2-cyan- Δ^5 -hexen (VI). Über eine bei Raumtemperatur gerührte Mischung von 19 g Allylacetone, 20 g flüssige Blausäure und 20 ml Tetrahydrofuran wurde während ca. 10–12 sec. ein schwacher Strom Ammoniak-Gas geleitet. Anschliessend rührte man weitere 3 Std. unter Stickstoff (die entweichenden Gase wurden in 500 ml 2N Natronlauge aufgefangen), überführte das Gemisch in einen Destillierkolben und fraktionierte im Wasserstrahlvakuum unter Stickstoff. Die bei 94–97°/11 Torr siedende Fraktion (8,32 g) wurde redestilliert und lieferte 6,15 g farbloses Öl, das nach IR.-Spektrum nur noch Spuren Allylacetone enthielt und weitgehend reines 2-Hydroxy-2-cyan- Δ^5 -hexen (VI) darstellt. Sdp.¹² = 99–101°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: 2,83, 3,45, 6,12, 10,05 und 10,87 μ . Die Verbindung wurde ohne weitere Reinigung der nachfolgenden Reaktion unterworfen.

2-Cyan-2-methyl-5-brommethyl-tetrahydrofuran (VIII). 3,75 g VI wurden in einem Gemisch von 100 ml *t*-Butanol und 10 ml Eisessig gelöst. Dann setzte man eine Lösung von 4,60 g Natriumacetat in 25 ml Wasser und in Portionen 4,60 g N-Bromsuccinimid zu und rührte 1,5 Std. bei Raumtemperatur (der Verbrauch des Bromierungsmittels wurde durch Titration oder mittels Kaliumjodid-Stärkepapier verfolgt). Das Reaktionsgemisch wurde darauf mit Pentan verdünnt, dreimal mit je 150 ml Wasser gewaschen, getrocknet und bei Normaldruck eingengt. Die Destillation des Rückstandes im Hochvakuum lieferte als einziges höher siedendes Produkt 1,30 g des *cis*-

trans-Isomerenngemisches von VIII. Sdp.^{0,1}: 55–57°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: 7,30, 8,25, 9,07, 9,80 und 9,95 μ . NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei: $\delta = 1,61$ (s) und 1,68 (s) (tert.-CH₃), ca. 3,45 (m) (-CH₂-Br) und 4,40 (m) (H-C-O-). – Zur Analyse gelangte eine nochmals im Kragenkolben destillierte Probe.

C ₇ H ₁₀ BrNO	Ber.	C 41,20	H 4,94	Br 39,16	N 6,86%
(204,07)	Gef. „	41,32	„ 5,10	„ 39,34	„ 7,10%

3 β -Acetoxy-20-hydroxy-20-cyan[¹⁴C]-*1⁵-pregnen* (XI). Zu einer Lösung von 200 mg *3 β -Acetoxy-20-oxo-1⁵-pregnen* (X) in 2 ml abs. Äthanol und 0,4 ml Eisessig wurden unter Eiskühlung innert 15 Min. 340 mg Kaliumcyanid-[¹⁴C] gegeben. Anschliessend wurde 4 Std. bei 0° und 15 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eiskühlung setzte man dann 10 ml Wasser zu, nutschte die ausgefallene Substanz ab, wusch mit Wasser gründlich nach, nahm den Rückstand in Chloroform auf, trocknete über Natriumsulfat und engte die Lösung unter Zugabe von Petroläther im Wasserstrahlvakuum bis zur einsetzenden Kristallisation ein. Es wurden 184 mg Cyanhydrin XI erhalten, das gemäss Dünnschichtchromatogramm (Fließmittel: Toluol-Essigester(4:1)) praktisch rein war und nach nochmaligem Umlösen bei 178–180° (Zers.) schmolz. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: 2,75, 5,76, 7,25, 7,30, 8,08, 8,80 und 9,70 μ . Die vorsichtig im Hochvakuum getrocknete Probe wies eine spezifische Aktivität von 59,400 Ipm auf.

Hypojodit-Reaktion mit dem Gemisch der Cyanhydrine XI und XIII. Eine kurz auf 80° erwärmte Suspension von 4,0 g vorgetrocknetem Blei(IV)-acetat und 900 mg Calciumcarbonat in 225 ml Cyclohexan wurde mit 1,08 g Jod 30 Min. im Dunkeln gekocht, dann mit einem Gemisch von 150 mg XI und 300 mg XIII [18] versetzt und nach Zugabe von 50 ml Cyclohexan 2,5 Std. unter Erwärmen mittels eines Spiegelbrenners am Rückflusskühler gekocht. Das noch stark rosa gefärbte Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, durch Celite filtriert und das Filtrat nacheinander mit 10proz. Natriumthiosulfatlösung, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser gewaschen. Die Waschwasser extrahierte man zweimal mit Äther-Methylenchlorid(4:1)-Gemisch nach, trocknete die organischen Phasen mit Natriumsulfat und dampfte im Wasserstrahlvakuum bei 30–40° Badtemperatur ein. Das anfallende Öl (900 mg) wurde darauf in 25 ml Petroläther-Toluol(1:1)-Gemisch gelöst und an 50 Gewichtsteilen Silicagel (enth. 15% Wasser) chromatographiert. Mit dem obigen Lösungsmittelgemisch konnten die gebildeten jodhaltigen Verbindungen (Jodcyclohexan und die beiden 17 α -Jodandrostene [1]) abgetrennt werden. Mit reinem Toluol wurden kleine Mengen der beiden Ketone X und XII und mit Toluol-Essigester(95:5)-Gemisch schliesslich 68 mg XIV und 120 mg eines an XV angereicherten Gemisches von XV und XIV eluiert.

38 mg des rohen Cyanketons XIV wurden fünfmal aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther umkristallisiert, wobei 4,9 mg eines dünnschichtchromatographisch einheitlichen Präparates resultierten. Die Verbindung schmilzt bei 136,5–137,5° und ist nach Smp., Misch-Smp., IR.-Spektrum, Dünnschichtchromatogramm und optischer Drehung mit dem bereits beschriebenen [1] *3 β -Acetoxy-18-cyan-20-oxo-1⁵-pregnen* identisch. Es weist eine spezifische Aktivität von 59200 Ipm auf.

Durch dreimalige Umkristallisation des oben beschriebenen Gemisches von XV und XIV (120 mg) wurden 28 mg eines Präparates erhalten, das im Dünnschichtchromatogramm neben XV nur noch Spuren XIV aufwies. Das IR.-Spektrum der Verbindung war mit dem einer authentischen Probe von XV identisch. Die spezifische Aktivität betrug 248 Ipm. Zwecks weiterer Reinigung wurde die Verbindung, in 1 ml Aceton gelöst, mit 7 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur verdünnte man das Gemisch mit Wasser, extrahierte zweimal mit Äther-Methylenchlorid(4:1)-Gemisch, wusch die organischen Lösungen mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser neutral, trocknete und dampfte im Wasserstrahlvakuum ein. Der Rückstand (21 mg) wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie an Silicagel (System: Toluol-Essigester(4:1)) gereinigt. Man erhielt 11,0 mg kristallines 18-Cyanprogesteron (XVI), das nach Umkristallisieren aus Aceton-Äther (4,6 mg) dünnschichtchromatographisch einheitlich war, bei 137–138° schmolz und nach Smp., Misch-Smp., IR.-Spektrum und optischer Drehung mit dem bekannten 18-Cyanprogesteron [1] identisch war. Die Verbindung weist eine spezifische Aktivität von 56 Ipm auf.

3 β , 17 β -Diacetoxy-6 α -cyan-6 β -hydroxy-5 α -androstan (XVII) und *3 β , 17 β -Diacetoxy-6 α -hydroxy-6 β -cyan-5 α -androstan* (XIX). – a) 7,49 g Diacetoxyketon XVII wurden in 22 ml frisch destilliertem

Tetrahydrofuran gelöst und mit 10 ml flüssiger Blausäure versetzt. Über die bei Raumtemperatur gerührte Lösung wurde darauf 5 Min. ein schwacher Strom Ammoniak geleitet, anschliessend rührte man bei gleichbleibender Temperatur weitere 15 Min. Die leicht gelbliche Lösung wurde vorsichtig im Wasserstrahlvakuum eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid gelöst, von unlöslichen Anteilen abfiltriert und erneut im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der Rückstand (8,0 g) wurde aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther umkristallisiert und lieferte 5,58 g *6β-Hydroxy-Verbindung XVIII* vom Smp. 176° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = -3^\circ$ ($c = 0,850$). IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: 2,78, 2,90, 5,77, 8,12, 8,66 und 9,70 μ . NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei: $\delta = 0,82$ (s) (18-CH₃), 1,04 (s) (19-CH₃), 2,05 (s) (2 \times -OCO-CH₃) und ca. 4,65 (m) (2 \times -HC-OAc). - Zur Analyse gelangte eine zweimal aus Methylenchlorid-Äther umkristallisierte Probe von gleichem Smp.

C₂₄H₃₅NO₅ (417,53) Ber. C 69,03 H 8,45 N 3,35% Gef. C 69,23 H 8,50 N 3,13%

Die Mutterlaugen der obigen Kristallisationen wurden vereinigt und an wasserfreiem Silicagel chromatographiert. Mit Benzol-Essigester(9:1)-Gemisch eluierte man 1,10 g XVIII, das nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 830 mg reine Verbindung (Smp.: 176° (Zers.)) lieferte. Mit Benzol-Essigester(4:1) folgten 1,10 g eines Gemisches, das erneut chromatographiert wurde. Mit Benzol-Essigester(4:1)-Gemisch eluierte man 220 mg isomeres *Cyanhydrin XIX*. Die Verbindung schmolz nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther bei 170° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = -15^\circ$ ($c = 0,910$). IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: 2,81, 2,92, 5,78, 8,11, 9,25 und 9,68 μ . NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei: $\delta = 0,82$ (s) (18-CH₃), 1,10 (s) (19-CH₃), 2,03 (2 \times -OCO-CH₃), 3,41 (s) (OH), und ca. 4,65 (m) (2 \times -HC-OAc).

C₂₄H₃₅NO₅ (417,53) Ber. C 69,03 H 8,45 N 3,35% Gef. C 69,16 H 8,69 N 3,45%

b) 6,30 g Diacetoxykton XVII wurden in einem Gemisch von 100 ml Tetrahydrofuran, 23 ml Eisessig und 115 ml Äthylalkohol gelöst und nach Zugabe von 20,5 g Kaliumcyanid über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde auf Wasser gegossen, zweimal mit Methylenchlorid-Äther(1:4)-Gemisch extrahiert, neutralgewaschen, getrocknet und bei ca. 40° Badtemperatur im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wurde in 70 ml Toluol gelöst und an 50 Gewichtsteilen Silicagel (enthaltend 15% Wasser) chromatographiert. Mit Toluol-Essigester(9:1)-Gemisch eluierte man 2,09 g rohes XVIII, das auch nach Umkristallisieren (1,62 g) unter Zersetzung bei 169° schmolz und nach NMR.-IR.-Spektrum, Dünnschichtchromatogramm und Analyse mit kleinen Mengen XVII verunreinigt war. Aus den mit Toluol-Essigester(4:1)-Gemisch eluierten Fraktionen wurden durch Umkristallisieren schliesslich 1,90 g *reines XIX* gewonnen. Smp. 166° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = -16^\circ$ ($c = 0,574$). Die Verbindung ist in jeder Beziehung mit dem unter a) beschriebenen Präparat identisch.

3β,17β-Diacetoxy-6-oxo-5α-androstan (XVII). - a) *Aus XVIII*: 20 mg reines *3β,17β-Diacetoxy-6α-cyan-6β-hydroxy-5α-androstan (XVIII)* wurden in 1 ml Pyridin gelöst. Nach 2 Std. Stehen bei Raumtemperatur wurde die Lösung unter Zugabe von Toluol im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Zur vollständigen Entfernung von Pyridin dampfte man den Rückstand noch viermal mit Toluol ab. Das erhaltene kristalline Produkt (18 mg) stellt nach Dünnschichtchromatogramm reines, von Ausgangsmaterial freies 6-Keton XVII dar.

Unter den selben Reaktionsbedingungen wird beim Umsetzen von XIX mit Pyridin reiner Ausgangsstoff regeneriert!

b) *Aus XIX*. 100 mg *Cyanhydrin XIX* wurden in 10 ml Methylenchlorid gelöst und an 30 Gewichtsteilen basischen Aluminiumoxids (Akt. II) adsorbiert. Nach 1 Std. wurde die Säule mit Methylenchlorid eluiert, wobei 78 mg eines kristallinen Rohproduktes anfielen. Zweimaliges Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther lieferte 62 mg reines Keton XVII vom Smp. 174-175°, das sich als völlig identisch mit einem authentischen Präparat erwies. $[\alpha]_D^{20} = -40^\circ$ ($c = 0,809$).

C₂₃H₃₄O₅ (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,65 H 8,77%

Hypojojit-Reaktion mit Cyanhydrin XIX. Eine Suspension von 3,30 g im Wasserstrahlvakuum vorgetrocknetem Blic(IV)-acetat und 0,1 g Calciumcarbonat in 125 ml Cyclohexan wurde kurz auf 80° erwärmt. Dann fügte man 850 mg Jod zu und kochte die Lösung 10 Min. Die auf ca. 60° abgekühlte Mischung versetzte man mit 500 mg *Cyanhydrin XIX* und kochte sie dann 40 Min. unter Bestrahlen mit einer 500-Watt-Lampe. Das jetzt fast farblose Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und über Celite genutscht. Das Filtrat wurde zweimal mit 15-proz. Natriumthiosulfat-Lösung und mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum ein-

gedampft. Man erhielt 1,05 g eines jodhaltigen Öls (enthaltend Jodcyclohexan und weitere Jodierungs- und Oxydationsprodukte des Lösungsmittels), das verworfen wurde. Der Nutscheninhalt (vermischt mit Celite) wurde mit 250 ml Methylenchlorid ausgewaschen, die Lösung mit 750 ml Äther verdünnt, mit Natriumthiosulfat-Lösung (s. oben) und mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft: 498 mg kristallines Rohprodukt, das im IR.-Spektrum keine Bande eines gesättigten Sechsring-Ketons enthält. Durch einmaliges Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther wurden 397 mg reines XIX erhalten, das bei 166–167° (Zers.) schmolz und nach Dünnschichtchromatogramm, IR.-Spektrum und Misch-Smp. mit dem Ausgangsprodukt identisch war.

Hypoiodit-Reaktion mit Cyanhydrin XVIII. Eine kurz aufgekochte Suspension von 4,00 g vorgetrocknetem Blei(IV)-acetat und 1,20 g Calciumcarbonat wurde mit 1,0 g Jod versetzt und 5 Min. unter Rückfluss gekocht. Der auf ca. 60° abgekühlten Mischung gab man 600 mg Cyanhydrin XVIII zu und kochte darauf 1,5 Std. unter Bestrahlung mit einer 500-Watt-Lampe. Dann kühlte man auf Raumtemperatur ab, filtrierte die Lösung durch Celite, wusch mit Äther nach, schüttelte das Filtrat mit 5proz. Natriumthiosulfat-Lösung und mit Wasser aus, extrahierte die Washwasser mit Äther nach, trocknete und dampfte im Wasserstrahlvakuum ein. Das amorphe Rohprodukt (980 mg) wurde in 50 ml Petroläther-Benzol(9:1)-Gemisch gelöst und an 40 g neutralem Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert. Mit Benzol-Essigester(95:5)-Gemisch wurden 390 mg eines kristallinen Produktes isoliert, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 263 mg des reinen Cyanoäthers XX vom Smp. 166° lieferte. $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ$ ($c = 0,599$). IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,77, 6,71, 8,13, 8,33, 9,75, 10,30, 10,94 und 12,11 μ . NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei: $\delta = 0,85$ (s) (18-CH₃), 2,05 (s) (2 × -OCO-CH₃), 3,70, 3,83, 3,88, 4,04 (AB-Typ) ($J = 9$ Hz) (19-CH₂) und ca. 4,68 (m) (2 × -HC-OAc).

C₂₄H₃₃NO₅ (415,51) Ber. C 69,37 H 8,01 N 3,37% Gef. C 69,48 H 7,94 N 3,53%

Aus den späteren Fraktionen wurden 77 mg einer Verbindung erhalten, die nach einmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther (erhalten 47 mg) bei 173–176° schmolz und der auf Grund des IR.- und NMR.-Spektrums die Konstitution **m**¹⁷) zukommen könnte. NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei: $\delta = 0,72$ (s) (18-CH₃), 2,00 (s) und 2,05 (s) (2 × -OCO-CH₃), ca. 4,60 (m) (2 × -HC-OAc) und 9,70 (s) (H-CO).

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.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. KALVODA, CH. MEYSTRE & G. ANNER, *Helv.* **49**, 424 (1966).
- [2] P. WIELAND & G. ANNER, *Helv.* **50**, 1453 (1967).
- [3] K. HEUSLER & J. KALVODA, *Angew. Chem.* **76**, 518 (1964), und *ibid.*, *Int. Edit.* **3**, 525 (1964).
- [4] CH. MEYSTRE, K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Experientia* **17**, 475 (1961).
- [5] CH. MEYSTRE, K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **45**, 1317 (1962).
- [6] A. L. NUSSBAUM & C. H. ROBINSON, *Tetrahedron* **17**, 35 (1962).
- [7] M. AKHTAR, D. H. R. BARTON & P. G. SAMMES, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 3394 (1964); **87**, 460 (1965).
- [8] K. HEUSLER & J. KALVODA, *Helv.* **46**, 2020 (1963).
- [9] CH. MEYSTRE, J. KALVODA, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **46**, 2844 (1963).
- [10] C. A. McDOWELL & J. W. WARREN, *Trans. Faraday. Soc.* **48**, 1084 (1952).
- [11] N. KHARASCH & L. GÖTHLICH, *Angew. Chem.* **74**, 651 (1962).
- [12] E. MÜLLER & G. HUBER, *Chem. Ber.* **96**, 671, 2319 (1963).
- [13] J. YOSHIDA & S. TSUTSUMI, *Tetrahedron Letters* **28**, 2417 (1965).
- [14] M. JULIA & F. LE GOFFIC, *Bull. Soc. chim. France* [5] **1965**, 1555.
- [15] S. A. KANDIL & R. E. DESSY, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 3027 (1966).
- [16] H. R. WARD, *J. Amer. chem. Soc.* **89**, 5517 (1967).
- [17] C. A. CAMPBELL & C. W. REES, *Chem. Commun.* **1965**, 192.
- [18] E. ERCOLI & P. DE RUGGIERO, *Gazz. chim. ital.* **84**, 312 (1954).