

### 36. Eine neuartige radikalinduzierte intramolekulare Gruppenübertragung<sup>1)</sup>. Synthese von 18-Cyan-corticosteroiden

Über Steroide, 225. Mitteilung<sup>2)</sup>

von J. Kalvoda und L. Botta

Chemische Forschungslaboratorien der Division Pharmazeutika, CIBA-GEIGY AG, Basel

Herrn Prof. Dr. A. Wettstein zum 65. Geburtstag gewidmet

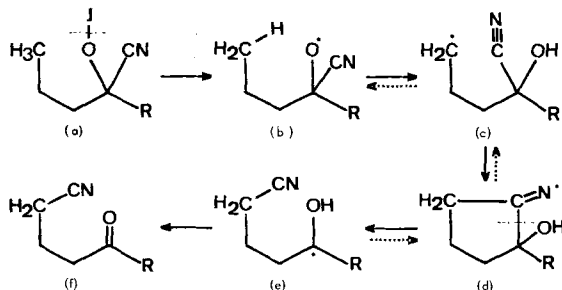
(12. I. 72)

*Summary.* A radical-induced transfer of an entire functional group in steroid derivatives is described: the photolysis of an 11 $\beta$ -nitrite function initiates the migration of a nitrile group from the 20- to the 18-position. The reaction was used for the synthesis of new 18-cyano-corticoids.

Einen der interessantesten Aspekte der Hypojodit-Reaktion [3] stellt die oxydative Cyanhydrin-Cyanketon-Umlagerung [3] [4] dar, bei der ein Cyanhydrin der Struktur A unter 1,4-Verschiebung der Nitrilgruppe in das entsprechende Cyanketon B übergeführt wird.



In Analogie zum allgemeinen Mechanismus der Hypojodit-Reaktion und auf Grund von Kreuzversuchen mit <sup>14</sup>C-markierten Verbindungen wurde für die Umlagerung folgender Reaktionsablauf vorgeschlagen:



Aus dem Cyanhydrin wird, z. B. durch Einwirkung von Acetylhypoiodit<sup>3)</sup>, das Alkylhypoiodit (a) gebildet und aus diesem, durch homolytische Spaltung der O-J-

<sup>1)</sup> Ein Teil der hier beschriebenen Reaktionen wurde in einer vorläufigen Mitteilung (vgl. [1]) veröffentlicht.

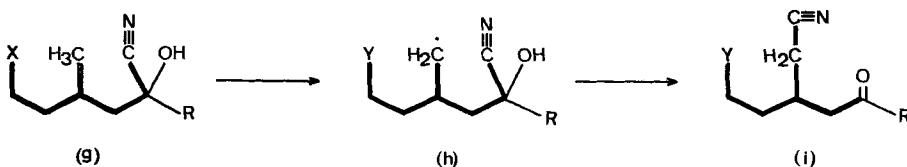
<sup>2)</sup> Mitt. 224, vgl. [2].

<sup>3)</sup> Unter den üblichen Bedingungen der Hypojodit-Reaktion *in situ* aus Blei(IV)-, Quecksilber(II)- oder Silberacetat in Gegenwart von Jod gebildet.

Bindung, das O-Radikal (b), welches durch Abstraktion eines H-Atoms der  $\gamma$ -ständigen Methylgruppe ins C-Radikal (c) übergeht. Im nächsten Schritt lagert sich dieses an die Dreifachbindung der räumlich benachbarten Nitrilgruppe an<sup>4)</sup>; das so gebildete Iminoradikal (d) kann nun zum C-Radikal (e)<sup>5)</sup> fragmentieren, das seinerseits entweder durch Anlagerung von Jod und HJ-Eliminierung oder durch Oxydation zum entsprechenden Carbeniumion und Deprotonierung das Cyanketon (f)<sup>6)</sup> liefert.

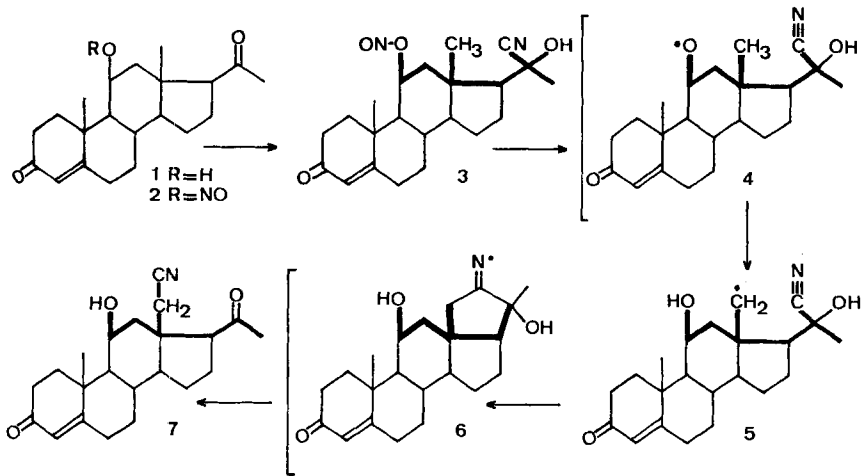
Den wichtigsten Schritt der obigen Reaktionsfolge bildet die Cyclisation von (c) zu (d), d. h. die Addition des C-Radikals an die dreifache Bindung der CN-Gruppe. Das Hydroxyl nimmt an diesem Vorgang nicht direkt teil, sondern dient nur als «Hilfsgruppe», deren Aufgabe auf die Ausbildung des ersten C-Radikals (c) und die Stabilisierung des zweiten (e) beschränkt ist. Man darf somit annehmen, dass auch andere, zur Radikalbildung geeignete, bezüglich des zu substituierenden Zentrums räumlich günstig gelegene Gruppen, wie z. B. X in (g), diese Rolle übernehmen könnten.

Das auf diesem Wege gebildete C-Radikal (h) sollte sich dann ähnlich wie (c) verhalten und das Cyanketon (i) liefern.



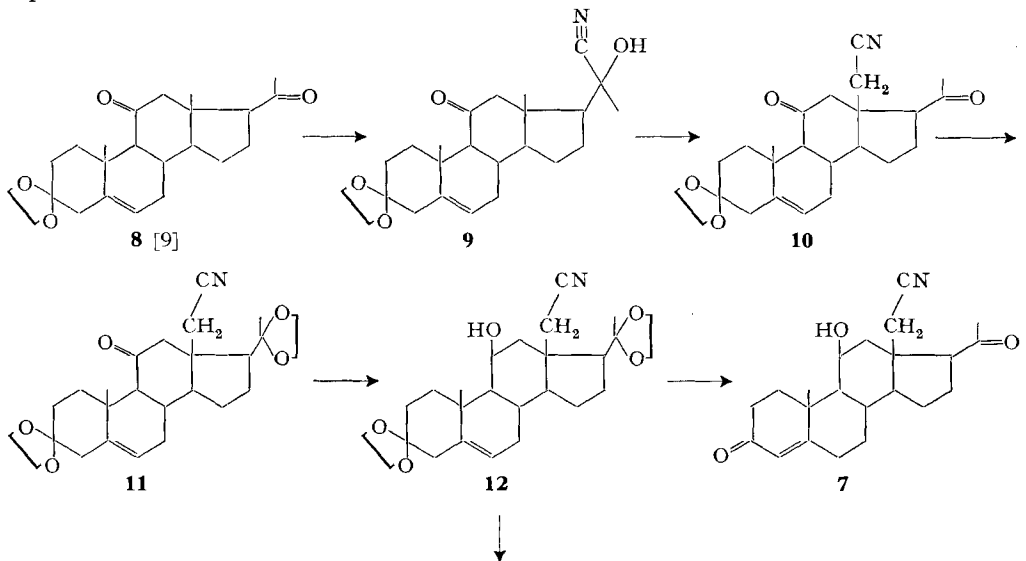
Ein geeignetes Substrat für die experimentelle Überprüfung dieser Hypothese schien uns das 20-Cyanhydrin des 11 $\beta$ -Nitrosyloxy-progesterons **3** zu sein, welches aus 11 $\beta$ -Hydroxy-progesteron **1** durch nacheinanderfolgende Nitrosierung ( $\rightarrow$  **2**) und HCN-Anlagerung leicht hergestellt werden kann<sup>7)</sup>. Aus der Nitrit-Gruppe, welche in diesem Falle die Funktion der «Hilfsgruppe» X (vgl. [9]) hätte, könnte durch Photolyse (*Barton-Reaktion* [6]) das entsprechende 11 $\beta$ -O-Radikal und aus diesem das gewünschte Radikalzentrum am C(18)<sup>8)</sup> gebildet werden (**3**  $\rightarrow$  **4**  $\rightarrow$  **5**).

- 4) Eine *intermolekulare*, analog verlaufende Reaktion zwischen Cyclohexylradikalen und der Cyangruppe von Benzonnitril wurde von *Skellon & Uzelmeier* beschrieben [5].
- 5) Das tert. Radikalzentrum in (e), das eine Sauerstoff-Funktion trägt, weist sicherlich eine beträchtlich höhere Stabilität als das primäre C-Radikal in (c) auf. Obwohl man über die Energieverhältnisse im Iminoradikal (d) keine bindenden Aussagen machen kann, darf man annehmen, dass durch die erwähnte relativ hohe Stabilität von (e) die Spaltung der C—C-Bindung erleichtert wird. Beim Fehlen dieses stabilisierenden Effektes (vgl. [5]) wird durch intermolekulare H-Abstraktion nur die entsprechende Iminoverbindung gebildet. Ob zwischen (c), (d) und (e) ein Gleichgewicht besteht, lässt sich aus den vorliegenden Resultaten nicht ableiten.
- 6) Formell könnte aus (d) durch Anlagerung von Jod auch die entsprechende N-Jod-Verbindung entstehen und anschliessend (ionisch) zu (f) fragmentieren. Auf Grund der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Experimente erscheint dieser Weg als wenig wahrscheinlich.
- 7) Das Produkt stellt ein schwer trennbares Gemisch der beiden in Stellung 20 epimeren Cyanhydrine dar.
- 8) Wegen des vergleichbaren Abstandes der beiden angulären Methylgruppen von der 11 $\beta$ -O-Funktion muss prinzipiell auch mit einem Angriff am C(19) gerechnet werden. Allerdings wird bei der *Barton-Reaktion* von  $\Delta^4$ - und besonders von  $\Delta^{1,4}$ -3-Oxo-11 $\beta$ -nitrosyloxy-Verbindungen das H-Atom bevorzugt aus der C(18)-Methylgruppe extrahiert.

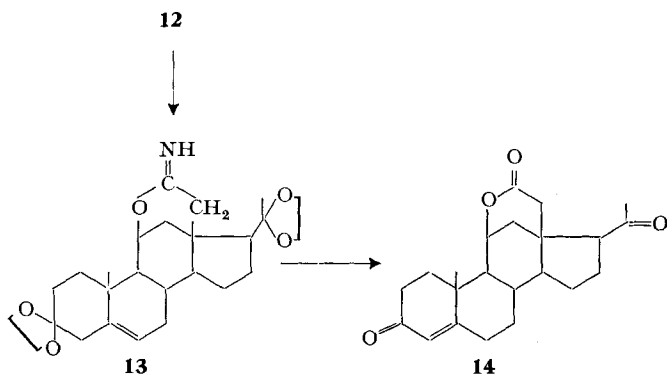


Da Stickstoffmonoxid ein relativ schwacher Radikalfänger ist [7], bestand die Möglichkeit, dass die intramolekulare Addition des C(18)-Radikals **5** an die  $N\equiv C$ -Bindung der sterisch günstig gelegenen Nitrilgruppe schneller als die intramolekulare Reaktion mit dem bei der Nitritphotolyse gebildeten  $NO\cdot$  erfolgen würde.

Durch UV.-Bestrahlung von **3** in Toluol-Lösung unter den üblichen Bedingungen der *Barton*-Reaktion entsteht tatsächlich, in ca. 30-proz. Ausbeute<sup>9)</sup>, das erwartete 18-Cyan-Derivat **7**, welches mit einem auf dem folgenden Wege hergestellten Präparat identisch ist.

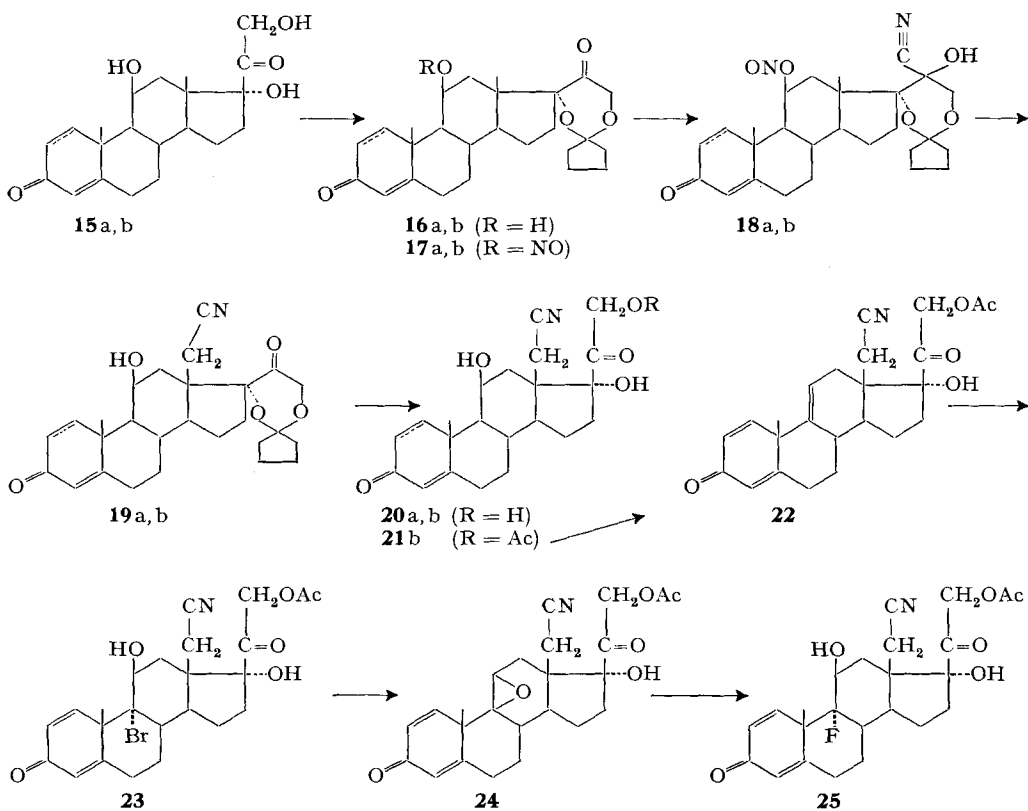


<sup>9)</sup> Unbeantwortet bleibt die Frage nach dem Mechanismus des oxydativen Übergangs des intermediär auftretenden 20-C-Radikals ins 20-Keton. Neben der direkten Oxydation des C(20)-Radikals zum Carbeniumion, muss u. a. auch die Abstraktion des H-Atoms der 20-OH-Gruppe aus demselben Zwischenprodukt durch das im Lösungsmittelkäfing sich befindende  $NO$  in Betracht gezogen werden (vgl. dazu [8]).



Die relative Lage der Cyangruppe in **7** bezüglich des  $11\beta$ -Hydroxyls ergab sich zusätzlich aus der Überführung von **12** ins  $\delta$ -Lacton **14**.

Das bei der Umwandlung von **3** in **7** angewandte Reaktionsprinzip wurde dann auf die Herstellung der entsprechenden 18-Cyan-corticosteroide aus Hydrocortison (**15a**) und Prednisolon (**15b**) übertragen:



Reihe a: Derivate des Hydrocortisons ( $\Delta^4$ )  
 Reihe b: Derivate des Prednisolons ( $\Delta^{1,4}$ )

Da bei 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-Trihydroxy-Steroiden nicht mit einer selektiven Nitrosierung der 11 $\beta$ -Hydroxygruppe gerechnet werden kann, wurden vor der Einführung der Nitrit-Funktion die OH-Gruppen der Seitenkette durch Überführung der Verbindungen in die entsprechenden 17 $\alpha$ ,21-Cyclopentylidendioxy-Derivate **16a** und **16b** [10] geschützt. Die Ketalen wurden nitrosiert (**16**  $\rightarrow$  **17**) und mit HCN in die Cyanhydrine **18** übergeführt<sup>10)</sup>. Die anschliessende Photolyse ergab die beiden 18-Cyanverbindungen **19a** und **19b**<sup>11)</sup>, die nach hydrolytischer Abspaltung der Schutzgruppe das reine 18-Cyan-cortison (**20a**) bzw. 18-Cyan-prednisolon (**20b**) lieferten. Die letztere Verbindung wurde schliesslich über die Stufen **21**, **22**, **23** und **24** ins entsprechende 9 $\alpha$ -Fluor-Derivat **25** umgewandelt.

Die Reaktionsfolge **3**  $\rightarrow$  **7** bzw. **18**  $\rightarrow$  **19** stellt eine neuartige radikalinduzierte intramolekulare Gruppenübertragung dar, in der die Reaktion an einer Stelle der Molekel eingeleitet wird, sich jedoch schliesslich in einem anderen, relativ entfernten Teil derselben auswirkt<sup>12)</sup>. Sie kann als ein Beweis für die Gültigkeit des für die oxydative Cyanhydrin-Cyanketon-Umlagerung postulierten Mechanismus gewertet werden. Beiden Reaktionen ist das Prinzip der Übertragung einer ungesättigten Gruppierung durch intramolekulare Addition des zu substituierenden radikalischen Zentrums an das  $\pi$ -Elektronensystem der wandernden Gruppe und anschliessende «richtungsspezifische» Fragmentierung gemeinsam.

### Experimenteller Teil<sup>13)</sup>

(Mitbearbeitet von J. Grob und R. Bürgi)

3,20-Dioxo-11 $\beta$ -nitrosyloxy-A<sup>4</sup>-pregnen (**2**). Eine Lösung von 1,50 g 11 $\beta$ -Hydroxy-progesteron (**1**) in 15 ml Pyridin wurde auf  $-10^\circ$  abgekühlt, mit 0,5 ml Nitrosylchlorid versetzt und 16 Std. bei  $4^\circ$  stehengelassen. Das Reaktionsgemisch goss man unter starkem Rühren auf ca. 1 l Eiswasser, nutschte das ausgefallene Produkt ab, spülte mit Wasser nach, nahm den Rückstand in Chloroform auf, wusch mit eiskaltem 1N NaOH und Wasser, extrahierte die Waschwasser mit Chloroform, trocknete und dampfte im Wasserstrahlvakuum bei ca.  $30^\circ$  Badtemperatur ein. Das erhaltene amorphe Nitrit **2** (1,50 g) ist nach DS-Chromatogramm (System: Toluol/Essigester 80:20) weitgehend einheitlich und wurde ohne weitere Reinigung direkt zu **3** umgesetzt. IR.-Spektrum: Banden u.a. bei: 1700, 1665, 1645, 1630 (Schulter), 1215, 1080, 920, 870 und 820  $\text{cm}^{-1}$ . NMR.-

<sup>10)</sup> Auf Grund von Modellbetrachtungen kann man annehmen, dass mindestens in einer der beiden Sessel-Konformationen des 6gliedrigen Spiro-Rings die 20-CN-Gruppe dieser Verbindungen im günstigen Abstand von C-18 fixiert wird, was die Übertragung der Nitrilgruppe erleichtern sollte.

<sup>11)</sup> Die Ausbeute ist stark von den Versuchsbedingungen (Lampe, Lösungsmittel, Apparatur) und von der Qualität des Ausgangsmaterials abhängig und schwankt, bei Verwendung von rohem **18a** oder **18b**, zwischen 10–25%. Im schwach polaren Teil des Reaktionsgutes wurden als Nebenprodukte die 17 $\alpha$ ,21-Cyclopentylidendioxy-Derivate von Cortison und Hydrocortison, bzw. Prednison und Prednisolon identifiziert.

<sup>12)</sup> In gewissem Sinne ähnlich verläuft auch die Photolyse von 11 $\beta$ -Nitrosyloxy-17-oxo-steroiden [11] und die sog. *Billard*-Reaktion von *Wenkert & Mylari* [12]. Eine verwandte Reaktion stellt auch die von *Julia & Lorne* beobachtete 1,4-Verschiebung einer Acetylgruppe [13] (vgl. auch [14]).

<sup>13)</sup> Die Smp. wurden im Flüssigkeitsbad bestimmt und nicht korrigiert. Die Bestimmung der optischen Drehung erfolgte in einem 1-dm-Rohr in Chloroform bei den Hg-Linien und der  $[\alpha]_D$ -Wert wurde durch Extrapolation ermittelt. Die IR.-Spektren wurden, wenn nicht anders erwähnt, in Methylenchlorid, die NMR.-Spektren mit einem *Varian*-Spektrographen HA-100 und, wenn nicht anders angegeben, in  $\text{CDCl}_3$  aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm, bezogen auf Tetramethylsilan ( $\delta$ -Skala), angegeben.

Spektrum: Signale u. a. bei  $\delta = 0,70$  (s, 18-CH<sub>3</sub>); 1,18 (s, 19-CH<sub>3</sub>); 2,09 (s, 21-CH<sub>3</sub>); 5,69, 5,71 (d, 4-CH); 6,12 (m, 11-CH).  $[\alpha]_D^{20} = +256^\circ$  ( $c = 1,03$ ).

**3-Oxo-11 $\beta$ -nitrosyloxy-20-hydroxy-20-cyan- $\Delta^4$ -pregnen (3).** Zu einer auf ca. 10° abgekühlten Lösung von 1,40 g **2** (roh) und 8,60 g Kaliumcyanid in 45 ml abs. Äthanol tropfte man unter Rühren innert 20 Min. 9,0 ml 99-100proz. Essigsäure zu und rührte anschliessend weitere 30 Min. bei 10° und 4 Std. bei Raumtemperatur. Die feste Masse wurde darauf mit 20 ml eiskaltem Wasser verdünnt, auf ca. 500 ml Eiswasser ausgetragen, das ausgefallene Produkt abgenutscht, mit Wasser gewaschen, in Chloroform aufgelöst, die Lösung getrocknet und vorsichtig (Badtemperatur ca. 35°) im Vakuum eingedampft. Das anfallende rohe Cyanhydrin **3** (1,13 g)<sup>7</sup> enthält nach DS-Chromatogramm neben **3** noch ca. 20% **2**. Es wurde jedoch wegen seiner schlechten Beständigkeit direkt der Bestrahlung unterworfen (s. unten). IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: 3550, 3300 (breit), 1665, 1650, 1630 (Schulter), 1130, 950, 920, 820 cm<sup>-1</sup>.

**3,20-Dioxo-11 $\beta$ -hydroxy-18-cyan- $\Delta^4$ -pregnen (7).** a) *Durch Bestrahlung von 3.* 550 mg Cyanhydrin **3** (roh) wurden in 250 ml Toluol gelöst und unter Durchleiten von sauerstofffreiem Stickstoff in einer zylindrischen 300-ml-Bestrahlungsapparatur mit zentral angeordnetem Pyrex-Kühlfinger mit einem *Hanau*-Quecksilber-Hochdruckbrenner Q81 bei 20° bestrahlt. Nach 25 Min. enthielt die Lösung kein Nitrit mehr (Diphenylamin/Schwefelsäure-Probe). Die leicht trübe Lösung wusch man nacheinander mit Wasser, eiskalter 1 N NaOH und Wasser, extrahierte die Waschwasser mit Äther-Methylenchlorid (4:1), trocknete und dampfte im Vakuum ein. Die Rohprodukte von zwei gleichen Ansätzen wurden vereinigt (600 mg), mit Äther angerieben, die kristallinen Anteile in Methylenchlorid gelöst und durch eine kurze, mit 5 g neutralem Aluminiumoxid (Aktivität II) beschichtete Säule filtriert. Durch Eindampfen des Eluates erhielt man 425 mg Rohkristalle, die nach zweimaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther bei 252-255° schmolzen. Die Verbindung ist nach Misch-Smp., DS-Chromatogramm und IR.-Spektrum mit der unter b) hergestellten Verbindung **7** identisch.

b) *Durch Hydrolyse von 12.* Man erwärmt eine Suspension von 1,20 g Diketal **12** bis zur Lösung der Verbindung (10 Min.) in 25 ml Eisessig/Wasser 2:1 auf 80°. Die übliche Aufarbeitung (Ausgiessen auf Eis/Wasser, zweimalige Extraktion mit Äther-Methylenchlorid 4:1, Neutralwaschen mit eiskalter 1 N Natronlauge und Wasser, Trocknen und Eindampfen) lieferte 880 mg Verbindung **7**, die nach zweimaligem Umlösen aus Methylenchlorid/Äther (630 mg) bei 255-256° schmolz. UV.-Spektrum:  $\lambda_{\max}$  243 nm ( $\epsilon = 14900$ ). IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: 3600, 2240, 1702, 1665, 1620, 1160, 1140, 1068, 947 und 868 cm<sup>-1</sup>. NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei  $\delta = 1,43$  (s, 19-CH<sub>3</sub>); 2,28 (s, 21-CH<sub>3</sub>); 2,83, 3,00 (A-Teil vom 18-CH<sub>2</sub>-AB-System); 4,48 (m, 11-CH); 5,68 (d, 4-CH).  $[\alpha]_D^{20} = +252^\circ$  ( $c = 0,821$ ).

C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub>N (355,46) Ber. C 74,33 H 8,22% Gef. C 74,19 H 8,31%

**3,3-Äthylendioxy-11-oxo-20-hydroxy-20-cyan- $\Delta^5$ -pregnen (9).** 5,00 g 3,3-Äthylendioxy-11,20-dioxo- $\Delta^5$ -pregnen (**8**) [13] wurden bei 0° in einem Gemisch von 60 ml 95proz. Äthanol und 20 ml Eisessig suspendiert und unter Rühren und Eiskühlung mit 20 g Kaliumcyanid versetzt, wobei die Temperatur kurz auf ca. 30° anstieg. Die Mischung wurde 30 Min. bei 5° und anschliessend 15 Std. bei 20° gerührt. Die feste gelbliche Masse wurde mit ca. 300 ml Wasser verdünnt, 30 Min. bei 5° gerührt, abgenutscht und mit Wasser nachgewaschen. Den Rückstand löste man in Methylenchlorid, verdünnte die Lösung mit gleichem Volumen Äther, trocknete und dampfte im Wasserstrahlvakuum ein. Der kristalline Rückstand (5,40 g) enthält nach DS-Chromatogramm kein Ausgangsprodukt mehr und besteht aus einem Gemisch der beiden an C(20) epimeren Cyanhydrine **9**. IR.-Spektrum: u. a. Banden 3510, 3300 (breit), 1700, 1130, 1095, 960, 945 und 805 cm<sup>-1</sup>. Es wurde ohne Reinigung für die nachfolgende Stufe verwendet.

**3,3-Äthylendioxy-11,20-dioxo-18-cyan- $\Delta^5$ -pregnen (10).** Eine Suspension von 60 g im Wasserstrahlvakuum vorgetrocknetem Blei(IV)-acetat und 20 g Calciumcarbonat in 4,0 l Cyclohexan wurde kurz aufgekocht, dann mit 17,5 g Jod versetzt, erneut 10 Min. auf 80° erwärmt und schliesslich, nach Zugabe von 10,0 g Cyanhydrin **9**, unter Bestrahlung mit einer 100 W-Lampe 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Das nur noch leicht rosa gefärbte Gemisch wurde auf 35° abgekühlt, von unlöslichen Anteilen filtriert, der Filtrückstand mit Cyclohexan gewaschen und das Filtrat (I) nacheinander mit eiskalter 10proz. Kaliumjodid- und 15proz. Natriumthiosulfat-Lösung und Wasser gewaschen. Die Waschwasser extrahierte man mit Äther, trocknete die organischen Extrakte und dampfte sie getrennt im Wasserstrahlvakuum (Badtemperatur < 50°) ein. Die Cyclo-

hexanlösung lieferte 17,0 g eines zähflüssigen Öls (Produkt A) und der Ätherauszug 3,5 g Kristalle (Produkt B). Der obige Nutschenrückstand wurde dann noch zusätzlich mit Äther/Methylenchlorid (4:1) gewaschen und das erhaltene Filtrat (II) wie Filtrat I aufgearbeitet. Man erhielt 1,0 g eines halbkristallinen Gemisches (Produkt C). Produkt B wurde aus Methylenchlorid/Äther umkristallisiert und lieferte 2,05 g Cyanketon **10** vom Smp. 177–184°. Die Mutterlauge wurde mit Produkt A und C vereinigt und an Kieselgel chromatographiert. Nach mehrmaligem Umkristallisieren der einzelnen Fraktionen fielen weitere 420 mg **10** an. Die reine Verbindung schmilzt bei 199–200° (korr.). IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: 2245, 1708, 1215, 1100, 945, 922 und 812 cm<sup>-1</sup>.  $[\alpha]_D^{20} = +31$  ( $c = 0,726$ ).

C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>O<sub>4</sub>N (397,50) Ber. C 72,51 H 7,86% Gef. C 72,61 H 7,83%

*3,3,20,20-Bisäthylendioxy-11-oxo-18-cyan-Δ<sup>5</sup>-pregnen (11)*. 4,30 g Monoketal **10** wurden unter Zugabe von 200 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 35 ml Äthylenglykol und 420 ml abs. Benzol unter starkem Rühren 18 Std. am Wasserabscheider gekocht. Das Gemisch wurde kalt in ein stark gerührtes Gemisch von 1 l Äther und 250 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen, die wässrige Phase abgetrennt und mit Äther/Methylenchlorid 4:1 extrahiert. Die organischen Lösungen wurden 6mal mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene Produkt (5,0 g) lieferte nach Umlösen aus Methylenchlorid/Äther (+1 Tropfen Pyridin) 4,03 g Diketal **11** vom Smp. (150°) 175–177°. Eine noch zweimal umkristallisierte Probe schmolz bei (150°) 178–179°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: 2250, 1708, 1100, 1040, 940, 885 und 810 cm<sup>-1</sup>.  $[\alpha]_D^{20} = +26$  ( $c = 0,491$ ).

C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>O<sub>5</sub>N (441,55) Ber. C 70,71 H 7,99 N 3,17% Gef. C 70,89 H 8,06 N 3,09%

*3,3,20,20-Bisäthylendioxy-11β-hydroxy-18-cyan-Δ<sup>5</sup>-pregnen (12)*. Zu einer auf –10° gekühlten Suspension von 2,50 g Lithiumaluminiumhydrid in 140 ml abs. THF wurde unter Rühren eine Mischung von 17 ml abs. *t*-Butanol und 140 ml abs. THF zugetropft (Temperatur < +5°). Nach 1 Std. bei Raumtemperatur wurde das Gemisch erneut auf ca. +3° abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 5,43 g Keton **11** in 110 ml THF versetzt. Dann rührte man 1 Std. bei Raumtemperatur, kühlte wiederum auf ca. 0° ab, setzte vorsichtig eine Lösung von 14 g Ammoniumsulfat in 160 ml Wasser zu, verdünnte mit 200 ml Methylenchlorid (1 ml Pyridin), filtrierte von unlöslichen Anteilen ab, wusch den Rückstand mit Äther und wenig Methylenchlorid nach, verdünnte mit Äther, trennte die wässrige Schicht ab, trocknete und dampfte im Vakuum ein. Das erhaltene Produkt schmolz bei 149–151° (Zers.) und war nach DS-Chromatogramm weitgehend einheitlich. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: 3600, 2240, 1080–1100, 1045, 960 und 940 cm<sup>-1</sup>. Die Verbindung wurde ohne weitere Reinigung für die nachfolgenden Reaktionen verwendet.

*3,3,20,20-Bisäthylendioxy-11β,18α-oxido-18α-imino-Δ<sup>5</sup>-18-homopregnen (13)*. 1,50 g des rohen Diketals **12** wurden in einer Lösung von 2,50 g KOH in 70 ml Methanol 3,5 Std. unter Stickstoff unter Rückfluss gekocht, das Lösungsmittel nach Zugabe von 100 ml Wasser im Vakuum abgedampft und der Rückstand zweimal mit Äther/Methylenchlorid 4:1 extrahiert. Die organischen Lösungen wurden mit Wasser neutralgewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 1,2 g Iminolacton **13** vom Smp. 206–209°. Eine dreimal aus Methylenchlorid-Äther umkristallisierte Probe schmolz bei 211–212°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: (3330), 1650, 1135, 1105, 1043, 1025, 950, 920, ca. 870 (breit) und 807 cm<sup>-1</sup>. NMR.-Spektrum (CCl<sub>4</sub>): Signale u. a. bei δ = 1,20, 1,25 (2s, 19- und 21-CH<sub>3</sub>); 3,80 (s, –O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–O–); 3,90 (m, –O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–O–); 4,55 (m, 11-CH); 5,05 (m, 6-CH).  $[\alpha]_D^{20} = -19$  ( $c = 0,331$ ).

C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>O<sub>6</sub>N (433,56) Ber. C 70,40 H 8,41 N 3,16% Gef. C 70,11 H 8,65 N 3,04%

*3,20-Dioxo-11β-hydroxy-Δ<sup>4</sup>-18-homopregnen-18α-säure-(18α → 11)-lacton (14)*. 1,10 g Iminolacton **13** (roh) wurden in einem Gemisch von 10 ml Eisessig und 3 ml Wasser 45 Min. auf 100° erwärmt, die Lösung nach Abkühlung mit Wasser verdünnt und zweimal mit Äther/Methylenchlorid 5:1 extrahiert. Die Extrakte wusch man mit eiskalter 2N NaOH und Wasser neutral, trocknete und dampfte im Vakuum ein. Dabei fielen 698 mg rohen Lactons **14** an, das nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Methanol 451 mg eines Produktes vom Smp. 195–196° lieferte. Aus der Mutterlauge wurden weitere 48 mg **14** (Smp. 190–192°) gewonnen. Eine noch dreimal umkristallisierte Probe von **14** schmolz schliesslich scharf bei 198°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: 1730, 1705, 1670, 1620, 1380, 1335, 1215, 1110, 1038, 948 und 867 cm<sup>-1</sup>. NMR.-Spektrum: Signale

u. a. bei  $\delta = 1,36$  (s, 19-CH<sub>3</sub>); 2,10 (s, 21-CH<sub>3</sub>); ca. 2,5 (m, 18-CH<sub>2</sub>); ca. 4,9 (m, 11-CH); 5,65 (unscharfes d: 4-CH).  $[\alpha]_D^{20} = +179^\circ$  ( $c = 0,955$ ).

C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> (356,44) Ber. C 74,13 H 7,92% Gef. C 73,98 H 7,96%

3,20-Dioxo-11 $\beta$ -nitroso-17 $\alpha$ ,21-cyclopentylidendioxy- $\Delta^4$ -pregnen (**17a**). 10 g des Hydrocortisonderivates (**16a**) in 30 ml abs. Pyridin wurden mit 8 g Nitrosylchlorid in 10 ml Pyridin 4 Std. bei 0° stehengelassen, das Gemisch hierauf auf 1 l Eiswasser gegossen, 30 Min. im Dunkeln gerührt, der anfallende Niederschlag unter Lichtausschluss abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 11 g rohes Nitrit (**17a**), das durch 100 g Silicagel filtriert (eluiert mit Toluol/Essigester 4:1) und aus Aceton-Methylenchlorid umkristallisiert 8 g reine Verbindung von Smp. 184–186° ergab.  $\lambda_{\max} = 237$  nm ( $\epsilon = 16940$ ). IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: 1720, 1668, 1636, 1337, 1122, 815 cm<sup>-1</sup>. NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei  $\delta = 0,69$  (s, 18-CH<sub>3</sub>); 1,17 (s, 19-CH<sub>3</sub>); 3,93, 4,11, 4,20, 4,38 (AB-Typ: 21-CH<sub>2</sub>); 5,73 (m, 4-CH); 6,14, 6,18, 6,20, 6,24 (m, 11-CH).  $[\alpha]_D^{20} = +165^\circ$  ( $c = 0,605$ ).

C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>O<sub>6</sub>N (457,55) Ber. C 68,25 H 7,71 N 3,06% Gef. C 68,07 H 7,83 N 3,13%

3,20-Dioxo-11 $\beta$ -nitrosooxy-17 $\alpha$ ,21-cyclopentylidendioxy- $\Delta^4$ -pregnadien (**17b**). Eine Lösung von 4,73 g 3,20-Dioxo-11 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ ,21-cyclopentylidendioxy- $\Delta^4$ -pregnadien (**16b**) [10] in 40 ml Pyridin wurde auf -10° abgekühlt, mit 1,5 ml Nitrosylchlorid versetzt, 18 Std. bei 4° stehengelassen, im Vakuum von Nitrosylchlorid befreit und auf ca. 1 l Eiswasser gegossen. Die ausgefallene Substanz wurde abgenutscht, in Äther/Methylenchlorid 4:1 gelöst und nacheinander mit Wasser, eiskalter 1N Natronlauge und Wasser gewaschen. Die Waschwasser wurden mit Äther/Methylenchlorid extrahiert, die organischen Phasen getrocknet und im Vakuum (Badtemperatur < 35°) eingedampft. Das anfallende, nach IR.-Spektrum und DS-Chromatogramm einheitliche, kristalline Nitrit **17b** konnte direkt weiterverwendet werden. Eine aus Methylenchlorid/Äther umkristallisierte Probe schmolz bei 202–204° (Zers.). IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 1720, 1667, 1650 (Schulter), 1625, 1606, 1340, 1212, 1125, 1055, 1025, 978, 932, 885 und 822 cm<sup>-1</sup>.  $[\alpha]_D^{20} = +128^\circ$  ( $c = 0,614$ ).

C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>O<sub>6</sub>N (455,53) Ber. C 68,55 H 7,30 N 3,08% Gef. C 68,43 H 7,37 N 2,97%

3,20-Dioxo-11 $\beta$ -nitrosooxy-17 $\alpha$ ,21-cyclopentylidendioxy- $\Delta^4$ -pregnen (**18a**). Eine Lösung von 15 g **17a** in 300 ml Dioxan und 200 ml Äthanol wurde im Dunkeln zunächst mit 90 g KCN, dann bei 10° innerhalb 15 Min. tropfenweise mit 200 ml Eisessig versetzt, 30 Min. bei 10° und 3 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt und auf 3 l Wasser/Eis gegossen. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und bei Zimmertemperatur getrocknet. Das rohe Produkt wurde durch 100 g Silicagel filtriert (eluiert mit Toluol/Essigester 4:1): 14 g Cyanhydrin (**18a**). Eine Probe, zweimal aus Methylenchlorid-Isopropyläther umkristallisiert, schmilzt bei 195–197°.  $\lambda_{\max}$ : 238 nm ( $\epsilon = 17400$ ). IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 3600, 3400–3100, 1660, 1630, 1332, 1110, 818 cm<sup>-1</sup>. NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei  $\delta = 1,02$  (s, 18-CH<sub>3</sub>); 3,59, 3,71, 3,79, 3,91 (AB-Typ: 21-CH<sub>2</sub>); 5,72 (m, 4-CH); 6,15 (m, 11-CH).  $[\alpha]_D^{20} = +62^\circ$  ( $c = 0,443$ ).

C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub> (484,57) Ber. C 66,94 H 7,49 N 5,78% Gef. C 66,91 H 7,63 N 5,22%

3-Oxo-11 $\beta$ -nitrosooxy-17 $\alpha$ ,21-cyclopentylidendioxy-20-hydroxy-20-cyan- $\Delta^4$ -pregnadien (**18b**). 4,45 g **17b** und 27,0 g Kaliumcyanid wurden in 150 ml abs. Äthanol suspendiert und bei ca. 10° unter Rühren innert 20 Min. mit 28 ml Eisessig versetzt. Das Gemisch rührte man 1 Std. bei 10° und 4 Std. bei 20°, setzte der festen Masse 50 ml Eiswasser zu und goss die nun klare Lösung auf ca. 2 l Wasser, nutschte die ausgefallene Substanz ab, wusch mit Wasser gründlich nach, löste den Rückstand in Methylenchlorid, trocknete und dampfte im Vakuum ein. Das nach DS-Chromatogramm praktisch einheitliche Cyanhydrin **18b** wurde ohne Reinigung weiterverwendet. Zur Analyse wurde eine Probe zweimal aus Methylenchlorid/Äther umkristallisiert. Smp.: 166° (Zers.). IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 3630, ca. 3200 (breit), 1665, 1625, 1603, 1338, 1115, 1036, 975, 935, 885 und 817 cm<sup>-1</sup> (breit).  $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$  ( $c = 0,212$ ).

C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub> (482,56) Ber. C 67,20 H 7,10 N 5,81% Gef. C 66,93 H 7,09 N 5,78%

3,20-Dioxo-11 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ ,21-cyclopentylidendioxy-18-cyan- $\Delta^4$ -pregnen (**19a**). 18 g **18a** wurden in 1 l Dioxan gelöst, mit 4 l Toluol verdünnt und unter Durchleiten von Stickstoff 90 Min. mit einer Quecksilberhochdrucklampe Hanau S700 bestrahlt. Die Lösung wurde dann eingedampft



und durch 500 g Alox II (neutr.) filtriert (eluiert mit Chloroform)<sup>14</sup>). Das Eluat wurde nacheinander an 500 g Silicagel (eluiert mit Toluol/Essigester 5:1) und 400 g Silicagel (eluiert mit Hexan/Essigester-Dioxan 32:12:1) chromatographiert. Neben Spuren der 11-Hydroxy-Verbindung (**16a**) und des entsprechenden 11-Ketoderivates wurden 3,0 g 18-Cyan-Keton (**19a**) isoliert. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Aceton schmilzt die Substanz bei 283–284°C (Zers.). IR.-Spektrum: Banden unter anderem bei 3630, 3575–3400, 2250, 1725, 1672, 1623, 1342, 1128 cm<sup>-1</sup>. NMR.-Spektrum: Signale unter anderem bei  $\delta = 1,39$  (s, 18-CH<sub>3</sub>); 2,91, 3,07 (A-Teil vom 18-CH<sub>2</sub>); 4,37 (m, 21-CH<sub>2</sub>); 4,49 (m, 11-CH); 5,67 (s, (breit) 4-CH).  $[\alpha]_D^{20} = +138^\circ$  ( $c = 0,800$ ).

C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>O<sub>5</sub>N (453,54) Ber. C 71,49 H 7,78 N 3,09% Gef. C 71,61 H 7,37 N 2,99%

3,20-Dioxo-11 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ ,21-cyclopentylidendioxy-18-cyan- $\Delta^4$ -pregnadien (**19b**). 15,0 g rohes Cyanhydrin **18b** wurden in 4,5 l abs. Toluol und 500 ml Dioxan in einer 6-l-Bestrahlungsapparatur<sup>15</sup>) mit einem Quecksilber-Hochdruckbrenner (Typ F.1126) bis zur negativen Reaktion mit Diphenylamin/Schwefelsäure (ca. 1,5 Std.) unter Durchleiten von geringem Stickstoff bestrahlt. Dann wusch man die Lösung nacheinander mit je 1000 ml eiskalter 1N Salzsäure, 1N Natronlauge und Wasser, extrahierte die Waschwasser mit 2 l Chloroform, trocknete und dampfte im Vakuum ein. Die Rohprodukte aus zwei gleichgrossen Ansätzen wurden vereinigt (total 27,7 g) und an 40facher Gewichtsmenge Kieselgel (*Merck* 0,05–0,2 mm) chromatographiert. Die ersten Cyclohexan-Essigester-(80:20)-Fraktionen enthielten 3,90 g eines amorphen Gemisches, das nach DS-Chromatogramm (System: Cyclohexan/Essigester 70:30) u. a. aus den 17 $\alpha$ ,21-Cyclopentyliden-Derivaten von Prednison und Prednisolon und aus kleinen Mengen **19b** bestand. Spätere, mit gleichem Lösungsmittelgemisch eluierte Fraktionen lieferten nach Eindampfen und getrennter Kristallisation aus Methylenchlorid/Äther insgesamt 6,40 g Cyanketon **19b** vom Smp. 209–211°. Aus den vereinigten Mutterlauge konnten durch zweimalige Kristallisation weitere 0,63 g **19b** gleicher Qualität isoliert werden. Nach zusätzlicher zweimaliger Kristallisation aus dem obigen Lösungsmittelgemisch schmolz die reine Verbindung bei 213–214°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 3610, 2245, 1722, 1665, 1627, 1605, 1212, 1130, 1030 und 885 cm<sup>-1</sup>. NMR.-Spektrum (Pyridin-d<sub>5</sub>): Signale u. a. bei  $\delta = 1,49$  (s, 19-CH<sub>3</sub>); 2,90, 3,07, 3,24 (AB-Typ: 18-CH<sub>2</sub>); 4,22, 4,40, 4,43, 4,61 (AB-Typ: 21-CH<sub>2</sub>); 4,57 (m, 11-CH); 5,11, 5,16 (d, 11 $\beta$ -OH); 6,03 (m, 4-CH); 6,27 (q, J<sub>2,4</sub> ~ 2 Hz, 2-CH); 7,25 (d, J<sub>1,2</sub> = 10 Hz, 1-CH).  $[\alpha]_D^{20} = +70^\circ$  ( $c = 0,328$ ). Die Verbindung enthält nach NMR. und Analyse 0,8–1 Äq. Methylenchlorid.

Die höheren Chromatogramm-Fractionen enthielten Gemische mehrerer polarer Verbindungen (Oxime?) und wurden nicht näher untersucht.

3,20-Dioxo-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihydroxy-18-cyan- $\Delta^4$ -pregnen (**20a**). 400 mg des 18-Cyan-derivates **19a** wurden in 20 ml Chloroform gelöst und mit 20 ml Methanol verdünnt. Nach der Zugabe von 300 mg Oxalsäure, 200 mg *p*-Toluolsulfonsäure und 1 ml Wasser wurde das Gemisch 3 Tage bei Zimmertemperatur belassen, dann in 700 ml Chloroform aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Man erhielt 390 mg rohes **20a**, das nach zweimaliger Umkristallisation aus Methylenchlorid/Methanol bei 258–260° schmolz. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 3490, 3395, 2225, 1723, 1769, 1640 (Schulter), 1620, 1430, 1235, 1105, 880 cm<sup>-1</sup>. NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei  $\delta = 1,55$  (s, 19-CH<sub>3</sub>); 3,38, 3,54 (A-Teil vom 18-CH<sub>2</sub>); 4,63 (m, 11-CH); 4,83, 5,03, 5,28, 5,48 (AB-Typ: 21-CH<sub>2</sub>); 5,81 (m, 4-CH); 6,62, 6,66 (m, 11-OH); 7,26 (s, 17-OH).  $[\alpha]_D^{20} = +140^\circ$  ( $c = 0,697$ ).

C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>O<sub>5</sub>N (387,46) Ber. C 68,19 H 7,54 N 3,62% Gef. C 68,24 H 7,54 N 3,54%

3,20-Dioxo-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihydroxy-18-cyan- $\Delta^4$ -pregnadien (**20b**). 700 mg Ketal **19b** wurden in einem Gemisch von 6,0 ml Methylenchlorid und 28 ml Aceton gelöst, mit 56 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und 17 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Verdünnen mit Eiswasser extrahierte man 5mal mit Chloroform, einmal mit Chloroform/Methanol (9:1) und einmal mit Chloroform/Methanol 7:3, wusch die Extrakte mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser neutral, trocknete und dampfte im Vakuum ein. Man erhielt 440 mg rohes **20b**, das nach Umlösen aus Methylenchlorid/Methanol/Äther 330 mg der reinen, bei 260° schmelzenden Verbindung lieferte. UV.-Spektrum:  $\lambda_{\max} = 243$  nm ( $\epsilon = 15400$ ). IR.-Spektrum (KBr): Banden u. a. bei: 3500, 2250, 1730, 1670, 1628, 1603, 1243, 1215, 1105, 1052, 1032, 1022 und 880 cm<sup>-1</sup>. NMR.-Spek-

<sup>14</sup>) Auf diese Weise wurde der grösste Teil der gebildeten polaren Nebenprodukte abgetrennt.

<sup>15</sup>) Wir möchten auch an dieser Stelle Herrn Dr. H. Ueberwasser für das Überlassen der Apparatur und die vielen praktischen Ratschläge herzlich danken.

trum (Pyridin- $d_5$ ): Signale u. a. bei  $\delta = 1,57$  (s, 19-CH<sub>3</sub>); 2,41, 2,57, 3,27, 3,43 (AB-Typ: 18-CH<sub>2</sub>); ca. 4,7 (m, 11-CH); 4,82, 5,01, 5,26, 5,45 (AB-Typ: 21-CH<sub>2</sub>); ca. 5,7 (m, 21-OH ?); 5,17 (m, 4-CH); 6,42 (q,  $J_{1,2} = 10$  Hz,  $J_{2,4} = 2$  Hz, 2-CH); 6,93, 6,98 (d, 11 $\beta$ -OH ?); 7,38 (d,  $J_{1,2} = 10$  Hz, 1-CH).  $[\alpha]_D^{20}$  (EtOH) = +116° (c = 0,550).

C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>O<sub>5</sub>N (385,44) Ber. C 68,55 H 7,06 N 3,63% Gef. C 68,25 H 7,05 N 3,71%

3,20-Dioxo-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxy-18-cyan-21-acetoxy- $\Delta^1,4$ -pregnadien (**21b**). 1,75 g Triol **20b** wurden in 8,0 ml Pyridin und 8,0 ml Acetanhydrid 18 Std. bei Raumtemperatur acetyliert. Die übliche Aufarbeitung (Extraktionsmittel: Chloroform) lieferte 1,65 g rohes Monoacetat **21a**, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Methanol (1,1 g) bei (155°) 228–229° unter Zers. schmolz. IR.-Spektrum (KBr): Banden u. a. bei 3600–3300, 2240, 1740, 1725, 1660, 1605, 1595 (Schulter), 1375, 1230, 1110, 1085, 1048, 1015, 940 und 885 cm<sup>-1</sup>. NMR.-Spektrum (Pyridin- $d_5$ ): Signale u. a. bei  $\delta = 1,58$  (s, 19-CH<sub>3</sub>); 2,06 (s, Acetat-CH<sub>3</sub>); 2,47, 2,64, 3,23, 3,40 (AB-Typ: 18-CH<sub>2</sub>); 4,70 (m, 11-CH); 5,11, 5,29, 5,86, 6,04 (AB-Typ 21-CH<sub>2</sub>); 6,20 (m, 4-CH); 6,45 (q,  $J_{1,2} = 10$  Hz,  $J_{2,4} \sim 2$  Hz, 2-CH); 6,92, 6,97 (d, 11 $\beta$ -OH ?); 7,43 (d,  $J_{1,2} = 10$  Hz, 1-CH); 7,66 (s, 17 $\alpha$ -OH ?).  $[\alpha]_D^{20} = +142°$  (c = 0,484).

C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>O<sub>6</sub>N (427,48) Ber. C 67,43 H 6,84 N 3,28% Gef. C 67,39 H 6,81 N 3,23%

3,20-Dioxo-17 $\alpha$ -hydroxy-18-cyan-21-acetoxy- $\Delta^1,4,9$ (<sup>11</sup>)-pregnatrien (**22**). Eine auf 10° abgekühlte Lösung von 1,0 g Monoacetat **21b** in 2,0 ml  $\gamma$ -Collidin und 6,5 ml Dimethylformamid wurde unter Rühren und Kühlen mit 920 mg einer aus 90 g Mesylchlorid und 3 g Schwefeldioxid hergestellten Mischung versetzt. Das Gemisch wurde weitere 10 Min. gerührt, wobei die Temperatur bis 33° anstieg und ein gelblicher Niederschlag abgeschieden wurde. Nach erneutem Abkühlen auf ca. 10° wurde vorsichtig mit Wasser verdünnt, mit Chloroform extrahiert, die organische Lösung neutralgewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Durch Chromatographie des erhaltenen Rohproduktes (ca. 1 g) an 25facher Menge Kieselgel (Elutionsmittel: Toluol/Essigester 70:30) wurden 775 mg des Triens **22** gewonnen. Eine aus Methylenchlorid/Äther umgelöste Probe schmolz bei 152–154°. NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei  $\delta = 1,44$  (s, 19-CH<sub>3</sub>); 2,15 (s, Acetat-CH<sub>3</sub>); 3,77 (s, 17 $\alpha$ -OH ?); 4,72, 4,89, 5,10, 5,27 (AB-Typ, 21-CH<sub>2</sub>); 5,60 (m, 11-CH); 6,04 (m, 4-CH); 6,27 (q,  $J_{1,2} = 10$  Hz,  $J_{2,4} \sim 2$  Hz, 2-CH); 7,18 (d,  $J_{1,2} = 10$  Hz, 1-CH). Die Verbindung wurde ohne zusätzliche Reinigung direkt weiterverarbeitet.

3,20-Dioxo-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxy-18-cyan-21-acetoxy- $\Delta^1,4$ -pregnadien (**25**) (**22** → **23** → **24**). Zu einer Lösung von 1,7 g rohem Trien **22** in 35 ml abs. Dioxan und 2,9 ml verdünnter Perchlorsäure (hergestellt durch Vermischen von 0,4 ml 70proz. HClO<sub>4</sub> mit 5,5 ml Wasser) tropfte man unter Rühren innert 10 Min. eine Lösung von 885 mg N-Brom-acetamid in 25 ml Dioxan zu, spülte mit 8 ml Dioxan nach und rührte weitere 4 Std. bei Raumtemperatur. Das Gemisch wurde dann auf eiskalte 10proz. Kaliumjodid-Lösung gegossen, zweimal mit Chloroform extrahiert, die organische Lösung nacheinander mit 15proz. Natriumthiosulfat-Lösung, Wasser, 2N Salzsäure/Eis, Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung/Eis und Wasser gewaschen, getrocknet und am Rotationsverdampfer (Badtemperatur ca. 35°) eingedampft. Das erhaltene amorphe Bromhydrin **23** (2,1 g; IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 3600, 3400, 2240, 1750, 1730, 1665, 1630, 1610 (Schulter), 1230, 1120, 1080, 1050 und 875 cm<sup>-1</sup>) wurde in 85 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 3,0 g Kaliumacetat 14 Std. unter Rühren und Rückfluss gekocht. Die übliche Aufarbeitung lieferte 1,60 g eines amorphen Produktes, aus dem durch präparative DS-Chromatographie (System: Toluol/Essigester 50:50; 2x b.o.) auf 10 1-m-Platten 1,092 g Epoxid **23** gewonnen wurden. Einmalige Umkristallisation aus Methylenchlorid/Äther ergab 870 mg der reinen Verbindung vom Smp. (211°) 221–222°. NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei  $\delta = 1,40$  (s, 19-CH<sub>3</sub>); 2,12 (s, Acetat-CH<sub>3</sub>); 2,19, 2,36, 2,66, 2,83 (AB-Typ: 18-CH<sub>2</sub>); 3,34 (m, 11-CH); 3,94 (s, 17 $\alpha$ -OH ?); 4,51, 4,69, 5,27, 5,45 (AB-Typ: 21-CH<sub>2</sub>); 6,13 (m), 4-CH); 6,18 (q,  $J_{1,2} = 10$  Hz,  $J_{2,4} \sim 2$  Hz, 2-CH); 6,61 (d,  $J_{1,2} = 10$  Hz, 1-CH).

700 mg **23** wurden unter Kühlung in 17,5 ml eines Gemisches von 1,3 Gewichtsteilen Fluorwasserstoffsäure und 1 Teil Harnstoff suspendiert und 5 Std. bei 2–4° gerührt. Unter starkem Rühren wurde dann die Lösung auf 70 ml konz. Ammoniak und viel Eis gegossen, zweimal mit Chloroform extrahiert, die organische Lösung mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 700 mg eines amorphen dünn-schichtchromatographisch einheitlichen Rohproduktes, aus dem durch zweimaliges Umlösen aus Methylenchlorid/Methanol/Äther 468 mg reines Fluorhydrin **25** vom Smp. (165°) 254–256° (Zers.) gewonnen wurde. IR.-Spektrum (Nujol): Banden u. a. bei: 3520, 3350 (breit), 2230, 1745, 1723, 1665, 1620, 1600, 1230, 1110, 1080, 1052,

1030 und 893  $\text{cm}^{-1}$ . NMR.-Spektrum (Pyridin- $d_5$ ): Signale u. a. bei  $\delta = 1,68$  (s, 19- $\text{CH}_3$ ); 2,03 (s, Acetat- $\text{CH}_3$ ); 3,24 und 3,41 (A-Teil vom 18- $\text{CH}_2$ ); 4,73 (m) und 4,94 (m, 11-CH); 5,10, 5,28, 5,85, 6,03 (AB-Typ: 21- $\text{CH}_2$ ); 6,28 (m, 4-CH); 6,50 (q,  $J_{1,2} = 10\text{Hz}$ ,  $J_{2,4} = 2\text{Hz}$ , 2-CH); 7,45 (d,  $J_{1,2} = 10\text{Hz}$ , 1-CH); 7,83 (s, 17-OH ?); 7,92 (m, 11-OH ?). Massenspektrum: Fragmente u. a. bei  $m/e = 445$  (M), 427 (M -  $\text{H}_2\text{O}$ ), 425 (M - HF), 417 (M - CO), 407 (M - HF -  $\text{H}_2\text{O}$ ), 403 (M -  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 386 (M -  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 385 (M -  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ), 344 (M -  $\text{COCH}_2\text{OCOCH}_3$ ) und 324 (344 - HF).  $[\alpha]_D^{20} = +127^\circ$  ( $c = 0,263$ ).

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{NF}$  (445,49) Ber. C 64,71 H 6,34 N 3,14% Gef. C 64,84 H 6,30 N 3,26%

Die Elementaranalysen, Spektralaufnahmen und Drehungsbestimmungen wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Drs. *W. Padowetz*, *R. F. Zürcher*, *H. Fuhrer* und *H. Hürzeler* ausgeführt.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *J. Kalvoda*, Chem. Commun. 1970, 1002.
- [2] *Ch. Meystre*, *J. Schmidlin*, *H. Ueberwasser*, *H. Kaufmann* & *G. Anner*, Helv. 55, 338 (1972).
- [3] *Ch. Meystre*, *K. Heusler*, *J. Kalvoda*, *P. Wieland*, *G. Anner* & *A. Wettstein*, Experientia 17, 475 (1961); *K. Heusler* & *J. Kalvoda*, Angew. Chem. 76, 518 (1964); Int. Ed. 3, 525 (1964); *J. Kalvoda* & *K. Heusler*, Synthesis 1971, 501.
- [4] *J. Kalvoda*, *Ch. Meystre* & *G. Anner*, Helv. 49, 424 (1965); *J. Kalvoda*, Helv. 51, 267 (1968); *A. Kasal* & *V. Černý*, Coll. Czech. Chem. Commun. 31, 2759 (1966); 32, 3733 (1967); *R. van Moorselaar* & *S. T. Halkes*, Rec. Trav. Chim. 88, 737 (1969).
- [5] *J. R. Skelton* & *C. W. Uzelmeier*, J. Amer. chem. Soc. 88, 5222 (1966).
- [6] *R. H. Hesse*, Advan. Free Radical Chem. 3, 83 (1969); *A. C. Nussbaum* & *C. H. Robinson*, Tetrahedron 17, 35 (1962); *M. Akhtar*, Advan. Photochem. 2, 263 (1964).
- [7] *M. Akhtar*, *D. H. R. Barton* & *P. O. Sammes*, J. Amer. chem. Soc. 87, 4601 (1965).
- [8] *W. Mehrhof*, *K. Irmischer*, *R. Eyb* & *L. Pohl*, Chem. Ber. 102, 643 (1969).
- [9] *K. Heusler*, *J. Kalvoda*, *P. Wieland* & *A. Wettstein*, Helv. 44, 179 (1961).
- [10] *R. Gardi*, *R. Vitali* & *A. Ercoli*, J. org. Chem. 27, 668 (1962).
- [11] *M. Akhtar* & *D. H. R. Barton*, J. Amer. chem. Soc. 86, 1528 (1964).
- [12] *E. Wenkert* & *B. L. Mylari*, J. Amer. chem. Soc. 89, 174 (1967).
- [13] *S. Julia* & *R. Lorne*, C. R. Acad. Sci. [C] 268, 1617 (1969).
- [14] *W. Reusch*, *C. K. Johnson* & *J. A. Manner*, J. Amer. chem. Soc. 88, 2803 (1966).

### 37. Reaktionen von Steroid-Hypoioditen X.<sup>1)</sup>

#### Fragmentierung von 20-Hydroxy-Steroiden (17-Jod-androstane)

Über Steroide, 226. Mitteilung<sup>2)</sup>

von **M. Biollaz** und **J. Kalvoda**

Chemische Forschungslaboratorien der Division Pharmazeutika  
der CIBA-GEIGY AG, Basel

Herrn Prof. Dr. *A. Wettstein* zum 65. Geburtstag gewidmet

(12. I. 72)

*Summary.* In the *hypoiodite reaction* of 20-hydroxy steroids, 17 $\alpha$ - and 17 $\beta$ -iodo androstanes are formed as by-products by fragmentation of the intermediate alkoxy radicals. The epimeric iodides show antipodal CD.- and ORD.- curves in accordance with their absolute configuration at the relevant chiral centre C(17).

<sup>1)</sup> IX. Mitt. s. [1].

<sup>2)</sup> 225. Mitteilung vgl. [2].