

1030 und 893 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (Pyridin- d_5): Signale u. a. bei $\delta = 1,68$ (s, 19- CH_3); 2,03 (s, Acetat- CH_3); 3,24 und 3,41 (A-Teil vom 18- CH_2); 4,73 (m) und 4,94 (m, 11-CH); 5,10, 5,28, 5,85, 6,03 (AB-Typ: 21- 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 - H_2O), 425 (M - HF), 417 (M - CO), 407 (M - HF - H_2O), 403 (M - CH_2CO), 386 (M - CH_3COO), 385 (M - CH_3COOH), 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.¹⁾

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

Über Steroide, 226. Mitteilung²⁾

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

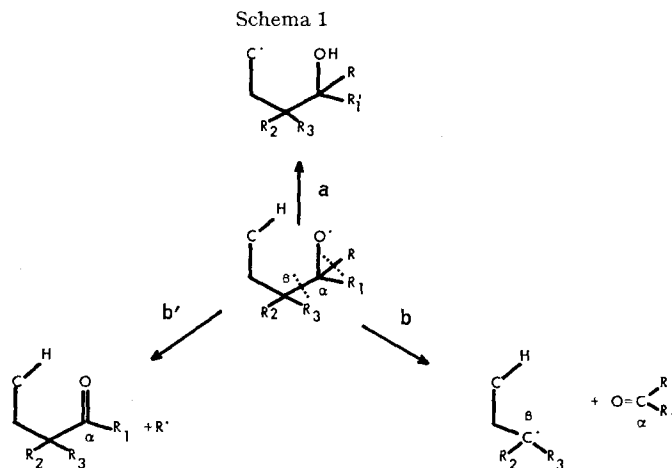
(12. I. 72)

Summary. In the *hypoiodite reaction* of 20-hydroxy steroids, 17 α - and 17 β -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).

¹⁾ IX. Mitt. s. [1].

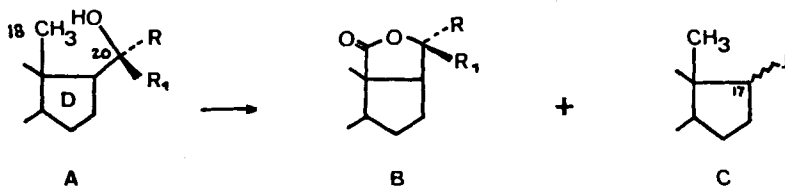
²⁾ 225. Mitteilung vgl. [2].

In unseren Arbeiten über die *Hypoiodit-Reaktion* [3] [4] und deren Anwendung auf dem Gebiete der Steroide, haben wir uns vorwiegend mit dem Problem der Funktionalisierung nichtaktivierter C-Atome beschäftigt. Bei Verbindungen mit fixierter, bevorzugt 1,3-diaxialer Lage der beteiligten Zentren (OH- und CH₃-Gruppe) bildet die H-Abstraktion (Schema 1a) durch das intermediär auftretende Alkoxyradikal die Hauptreaktion und die nachfolgende Substitution. Die zweite mögliche Reak-



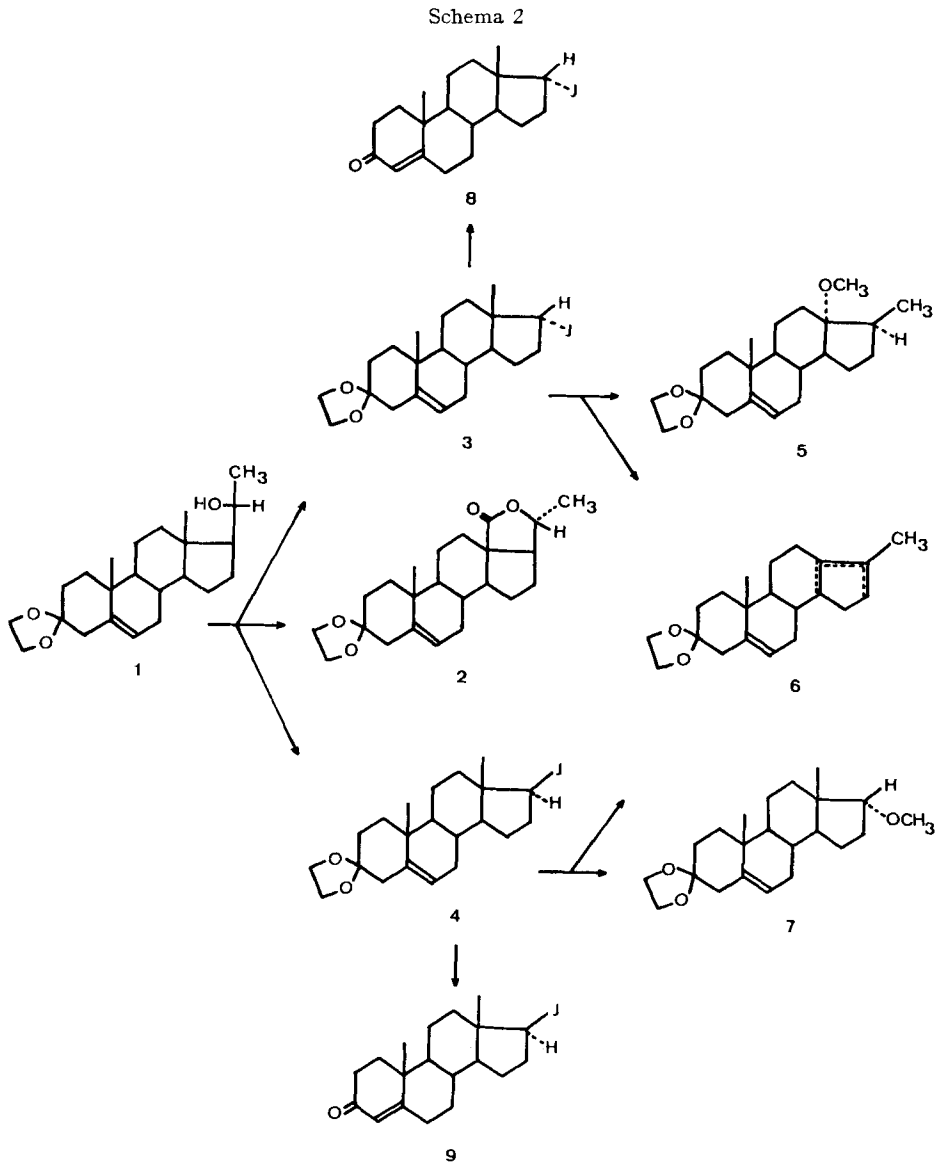
tionsweise der O-Radikale – die Fragmentierung – wird dabei, im Gegensatz zum Verhalten derselben Substrate bei der *BTA-Reaktion*³⁾ [6], nur in seltenen Fällen beobachtet [7]. Befindet sich hingegen das durch Homolyse des entsprechenden Alkyl-hypoiodits entstehende Alkoxyradikal in einer aliphatischen Kette mit weitgehend ungehinderter Drehbarkeit, so nimmt die carbonylbildende Fragmentierung (vgl. Schema 1b, b') an Bedeutung zu.

Ein in diesem Zusammenhang besonders interessantes Beispiel stellen Verbindungen der Partialformel **A** dar, die das potentielle O-Radikal in der Seitenkette tragen und unter den Bedingungen der *Hypoiodit-Reaktion*, nach anschliessender Oxydation der gebildeten Primärprodukte, Lactone vom Typus **B** liefern⁴⁾ [3]. Daneben entstehen u. a. 17-Jod-androstane (**C**), die als Sekundärprodukte der Fragmentierung der entsprechenden 20-Oxy-radikale gemäss dem allgemeinen Schema 1 aufzufassen sind. In Analogie zur entsprechenden, von *Jeger et al.* [9] beobachteten Fragmentierung mit Blei(IV)-acetat, die zu 17 α -Acetoxy-androstanen führt, haben wir auch für das Jodatome in den Verbindungen vom Typ **C** die 17 α -Konfiguration



³⁾ Zur Oxydation einwertiger Alkohole mit Blei(IV)-acetat vgl. [5].

⁴⁾ Im Falle von 20-Hydroxy-20-cyan-Verbindungen findet anstelle der Lacton-Bildung die *oxydative Cyanhydrin-Cyanketon-Umlagerung* [1] [3] [8] statt.



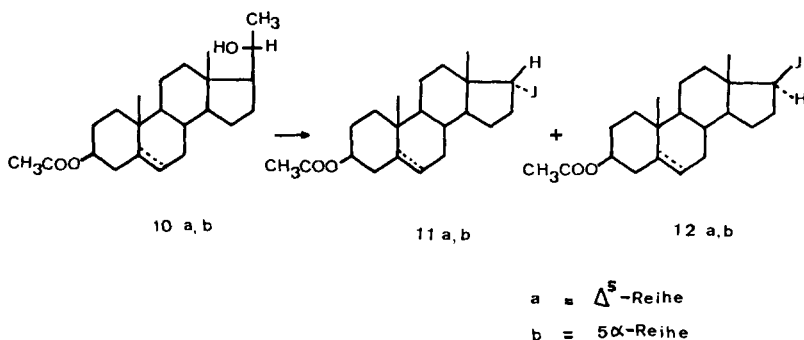
postuliert [4a] [8a]. Bei einer näheren Untersuchung dieses Fragmentierungs-Vorganges am Beispiel des 20β -Alkohols **1** zeigte es sich nun aber, dass neben dem bekannten Lacton **2** [10] nicht nur *ein*, sondern *zwei* (epimere) Jodide (**3** und **4**) gebildet werden und die Reaktion somit nicht stereospezifisch verläuft, wie ursprünglich angenommen wurde. Die Verbindungen **2**, **3** und **4** entstehen im Verhältnis von ca. 4,5:1:1.

Die Struktur der beiden Jod-Verbindungen wurde aufgrund ihrer NMR.- und Massenspektren, wie auch der im Schema 2 angegebenen chemischen Reaktionen

abgeleitet. So tritt im Protonen-Resonanzspektrum der neuen Verbindung **3** bei 4,36 ppm ein schwach aufgespaltenes Dublett ($J_{17,16\beta} = 7$ Hz; $J_{17,16\alpha} \sim 1,5$ Hz), im Spektrum von **4**, das mit dem früher beschriebenen [3] Jodid identisch ist, hingegen bei 3,77 ppm ein Triplett ($J_{17,16\alpha} = J_{17,16\beta} = 9$ Hz) auf. Das Aufspaltungsbild entspricht, bis auf die schwache zusätzliche Kopplung des 17-H mit dem 16 α -H im Spektrum von **3**, dem der analog gebauten 17-Hydroxy-androstane⁵⁾. Die oben erwähnten Signale können deshalb dem 17 β -Proton von **3** bzw. dem 17 α -Proton von **4** zugeordnet werden. Bemerkenswert ist der grosse Unterschied in der chemischen Verschiebung (ca. 0,6 ppm) zwischen dem pseudoäquatorialen (in **3**) und den pseudoaxialen (in **4**) 17 β - bzw. 17 α -Proton und die praktisch identische Lage des 18-CH₃-Signals in den beiden Verbindungen. Die Protonen der angulären Methylgruppe werden somit in beiden Verbindungen durch das 17 α - bzw. 17 β -ständige Jodatome gleich stark entschirmt.

Die Massenspektren der Jodide **3** und **4** sind sehr ähnlich. Ein wesentlicher Unterschied besteht jedoch in der Intensität der Ionen bei $m/e = 255$ (M-J) und $m/e = 254$ (M-HJ). Das thermisch und chemisch viel unstabilere 17 α -Jodid **3** reagiert vorwiegend unter HJ-Eliminierung, **4** hingegen unter Abspaltung eines Jodatoms.

Im Einklang mit der postulierten Struktur wird aus **3** bereits bei kurzer Einwirkung von Silberacetat in Methanol, neben einem Gemisch von Dienen der allgemeinen Formel **6**, unter Wanderung der 18-Methylgruppe (in einem synchronen Vorgang?) die 13-Methoxy-Verbindung **5**⁶⁾ gebildet. Unter analogen Bedingungen bleibt **4** unverändert, liefert jedoch bei viel längerer Reaktionsdauer ebenfalls ein Dien-Gemisch⁷⁾ und die isomere Methoxy-Verbindung **7**. Durch saure Hydrolyse werden schliesslich **3** und **4** in die entsprechenden freien Δ^4 -3-Ketone **8**⁸⁾ und **9** übergeführt.



⁵⁾ Wir möchten an dieser Stelle Herrn Dr. H. Fuhrer für wertvolle Diskussionen herzlich danken.

⁶⁾ Die Konfiguration in 13- und 17-Stellung wurde anhand der 13 β -Lage der 18-Methylgruppe in **3** und aus der Annahme einer mit der Jodid-Ion-Eliminierung gekoppelten synchronen Umlagerung dieser Gruppe und Anlagerung von Methanol abgeleitet. Die 13 α -Konfiguration der Methoxygruppe stünde auch mit einem bevorzugten « α -Angriff» am C(13)-Carbeniumion im Einklang.

⁷⁾ Die Zusammensetzung des Gemisches ist von derjenigen des aus **3** erhaltenen Rohproduktes verschieden. Es wurde nur das der Formel **6** entsprechende Δ^{13} -17 β -Methyl-18-norandrostend- Δ^4 -3-Keton rein isoliert.

⁸⁾ Im Laboratorium von Herrn Prof. R. Scheffold (Universität Fribourg, Schweiz) wurde dieselbe Verbindung durch Umsetzung von Testosteron mit N-Methyl-N',N'-Dicyclohexylcarbo-diumjodid erhalten (vgl. auch [11]).

Analoge spektroskopische Daten und ein identisches chemisches Verhalten wie **3** und **4** wiesen auch die in der *Hypoiodit-Reaktion* von **10a** und **10b**, neben den entsprechenden Lactonen⁹⁾ erhaltenen Epimerenpaare **11** und **12** auf.

Die Konstitution von **11a** konnte durch *Röntgen-Analyse*¹⁰⁾ endgültig geklärt werden, wodurch auch ein zusätzlicher, indirekter Beweis für die Richtigkeit der postulierten Konfiguration am C(17) in den übrigen Jod-Verbindungen erbracht wurde.

Vor einiger Zeit [8a] haben wir die ursprünglich isolierten Jodide, die, wie jetzt durch direkten Vergleich mit authentischen Präparaten gezeigt werden konnte, *17β*-Konfiguration besitzen, durch ihre ORD.-Kurven charakterisiert. Alle wiesen einen positiven *Cotton-Effekt* auf. Durch die Isolierung und eindeutige Charakterisierung der Verbindungen **3** und **4**, bzw. **11** und **12**, hatten wir nun zum ersten Mal Paare von epimeren Jodiden in den Händen und konnten ihr chiroptisches Verhalten untersuchen.

Wie die Fig. 1–4 und die Tab. 1 zeigen, weisen die Verbindungen die sich nur in der Konfiguration am C(17) unterscheiden, praktisch antipodale CD.- und ORD.-Kurven

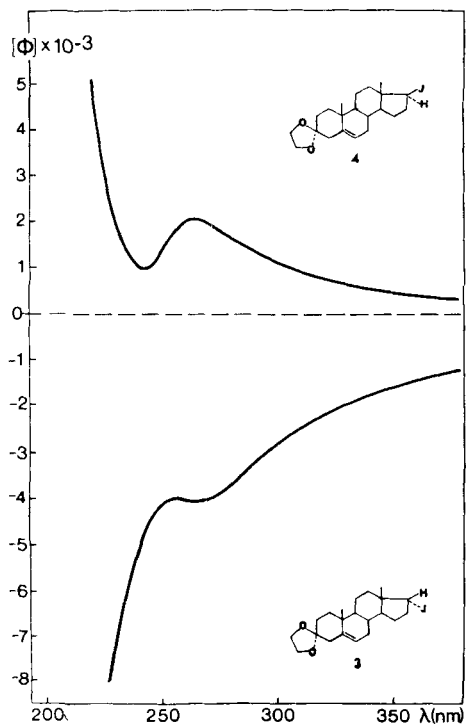


Fig. 1. ORD.-Kurve¹¹⁾ von (**3**) und (**4**)

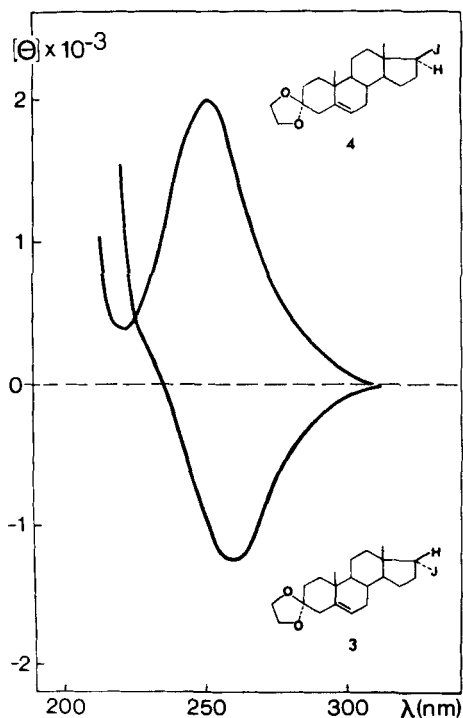


Fig. 2. CD.-Kurve¹¹⁾ von (**3**) und (**4**)

⁹⁾ Vgl. [12] und [10].

¹⁰⁾ In unserem Physik-Laboratorium durch Herrn *Dr. H.-Ch. Mez* ausgeführt. Nähere Angaben s. [13].

auf¹¹⁾. Wegen der eindeutigen Aussage dieser Daten stellt die Bestimmung des CD. (bzw. der ORD.) das geeignetste Mittel zur Konfigurationszuordnung in dieser Verbindungsklasse dar.

Kürzlich haben *Cookson & Coxon* [15] die CD.-Werte einer Reihe von Steroidjodiden beschrieben und diese aufgrund des von *Scopes et al.* [16] postulierten Zu-

Tabelle 1. *Circulardichroismus und UV.-Spektren von 17-Jod-androstanen*

Verbindung	UV.-Absorption		CD. ¹¹⁾		
	λ_{\max}	ϵ	λ_{\max}	$\Delta\epsilon$	$[\theta]$
4	250	814	251	+0,60	+2000
12a	251	817	251	+0,60	+2000
12b	250	816	252	+0,49	+1600
3	261	667	259	-0,38	-1250
11a	259	672	259	-0,40	-1300
11b	260	660	257	-0,38	-1250

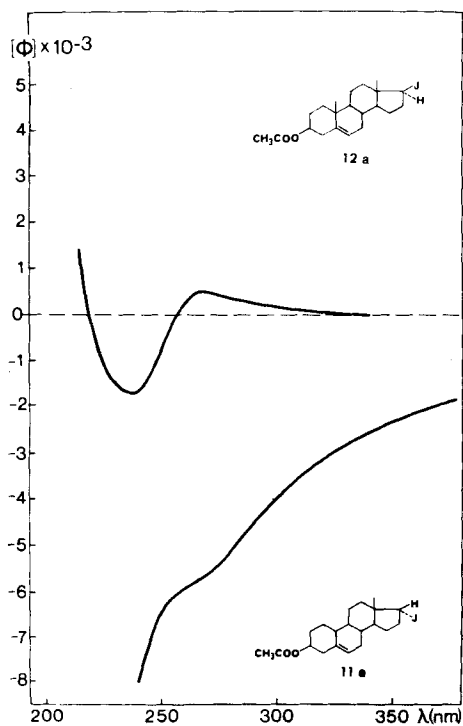


Fig. 3. ORD.-Kurve¹¹⁾ von (11a) und (12a)

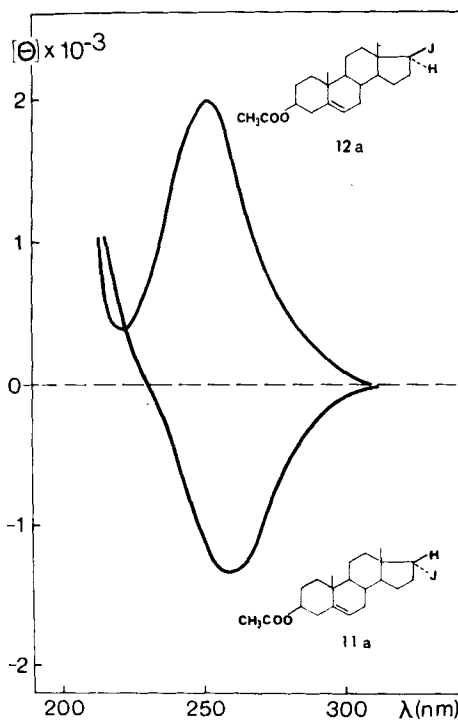


Fig. 4. CD.-Kurve¹¹⁾ von (11a) und (12a)

¹¹⁾ Die Aufnahmen und Berechnungen verdanken wir Herrn Dr. P. Moser (Physik-Laboratorium der CIBA-GEIGY AG). Sie wurden auf einem Cary 60 Spectropolarimeter mit CD.-Zusatz im Laboratorium von Herrn Prof. P. Pino (Techn.-chem. Laboratorium der ETH, Zürich) aufgenommen. Als Lösungsmittel wurde Dioxan verwendet. Die Konzentrationen betragen 1,0 mg/ml = $2,26 \cdot 10^{-3}$ Mol/l. Für die verwendeten Einheiten vgl. [14].

sammenhangs zwischen dem Vorzeichen des Cotton-Effektes (CE.) und der absoluten Konfiguration von 2-Halogen-alkanen interpretiert. Unsere Resultate stehen im Einklang mit diesen Befunden, die einen dem $n \rightarrow \sigma^*$ -Übergang der Kohlenstoff-Halogen-Bindung entsprechenden, *negativen* CE. mit der *R*-, einen *positiven* hingegen mit der *S*-Konfiguration des chiralen, das Jodatom tragenden Zentrums empirisch korrelieren.

Experimenteller Teil

Die Smp. sind im Flüssigkeitsbad bestimmt und nicht korrigiert. Die UV.-Spektren wurden in Dioxan aufgenommen. Die Drehungen wurden in einem 1-dm-Rohr in Chloroform bei den Hg-Linien bestimmt und der $[\alpha]_D^{20}$ -Wert durch Extrapolation ermittelt. Für alle IR.-Spektren diente Methylenchlorid als Lösungsmittel. Die NMR.-Spektren wurden mit einem Varian-Spektrographen XL-100 in CDCl_3 aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm, bezogen auf Tetramethylsilan (δ -Skala), angegeben. Die Rohprodukte wurden im allgemeinen an 200-facher Menge Kieselgel Merck (0,05–0,2 mm) mittels einer Stufensäule aufgetrennt. Die gaschromatographischen Trennungen erfolgten mittels einer Glaskapillarkolonne (2% OV-101) bei 220°. (Gaschromatograph Carlo Erba 450.)

Hypojodit-Reaktion von 3 β -Äthylendioxy-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen (1). 8,8 g Calciumcarbonat und 42 g vorgetrocknetes Blei(IV)-acetat wurden in 750 ml Cyclohexan 5 Min. unter Rückfluss gekocht. Dann gab man unter heftigem Rühren 11,2 g Jod, danach 7,2 g 3,3-Äthylendioxy-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen (1) zu und kochte abschliessend unter Bestrahlung mit einer 500-Watt-Lampe weitere 30 Minuten. Das praktisch farblose, abgekühlte Reaktionsgemisch filtrierte man von anorganischen Anteilen ab, schüttelte das Filtrat mit 5-proz. Natriumthiosulfat-Lösung aus und dampfte es im Vakuum ein. Der kristalline Eindampfrückstand wurde in 200 ml Aceton mit einem Überschuss an 8n Chrom(VI)-oxid in Schwefelsäure, während 30 Min. bei 5° oxydiert. Dann fügte man 5 ml Isopropylalkohol zu, engte das grüne Reaktionsgemisch am Vakuum bei 30° auf ca. 50 ml ein, nahm es in Äther auf, wusch nacheinander mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat- und Kochsalzlösung und trocknete mit Natriumsulfat. Das nach Eindampfen am Vakuum erhaltene Substanzgemisch chromatographierte man in Hexan/Essigester-95:5. Dabei wurden 635 mg 3,3-Äthylendioxy-17 α -jod- Δ^5 -androgen (3) eluiert. Smp. 159–165° (Zcrs.) (kristallisiert aus Methylenchlorid-Methanol), $[\alpha]_D = -121^\circ$ ($c = 1,04$). UV.: 261 nm ($\epsilon = 677$). IR.: 2980, 2920, 1200, 1110, 1095 cm^{-1} . NMR.: $\delta = 0,85$ (s: 18- CH_3), 1,04 (s: 19- CH_3), 3,95 (s: $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$), 4,32; 4,40 (*d*: zusätzliche Feinstruktur durch $J_{17,16\alpha} \sim 1,5$; 17-CH), 5,35 (*m*: 6-CH). ORD.: $[\Phi]_{400} -1018$, $[\Phi]_{350} -1549$, $[\Phi]_{320} -2140$, $[\Phi]_{300} -2784$, $[\Phi]_{280} -3672$, $[\Phi]_{270} -4002$, $[\Phi]_{265} -4037$, $[\Phi]_{260} -4020$, $[\Phi]_{250} -4107$, $[\Phi]_{230} -7100$, $[\Phi]_{220} -10090$ (siehe Fig. 1). CD.: $[\Theta]_{320} 0$, $[\Theta]_{259} -1234$, $[\Theta]_{234} 0$, $[\Theta]_{221} +1053$. (siehe Fig. 2). MS.: $m/e = 442$ (M^+), 315 ($M - J$), 314 ($M - H$)).

$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{J}$ (422, 38) Ber. C 57,02 H 7,06 J 28,69% Gef. C 57,03 H 6,91 J 28,68%

Nach einigen Mischfraktionen (25 mg) enthielten die weiteren Eluate 608 mg 3,3-Äthylendioxy-17 β -jod- Δ^5 -androgen (4). Smp. 237–239° (kristallisiert aus Methylenchlorid-Methanol). $[\alpha]_D = +11^\circ$ ($c = 0,89$). UV.: 250 nm ($\epsilon = 814$). IR.: 2980, 2920, 1110, 1090 cm^{-1} . NMR.: $\delta = 0,83$ (s: 18- CH_3), 1,04 (s: 19- CH_3) 3,67; 3,76; 3,85 (*t*: 17-CH), 3,95 (s: $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$), 5,35 (*m*: 6-CH). ORD.: $[\Phi]_{400} +261$, $[\Phi]_{350} +461$, $[\Phi]_{320} +766$, $[\Phi]_{300} +1131$, $[\Phi]_{280} +1662$, $[\Phi]_{270} +1950$, $[\Phi]_{265} +2071$, $[\Phi]_{262} +2079$, $[\Phi]_{260} +2019$, $[\Phi]_{250} +1410$, $[\Phi]_{242} +1001$, $[\Phi]_{235} +1497$, $[\Phi]_{230} +1879$, $[\Phi]_{220} +4790$ (siehe Fig. 1). CD.: $[\Theta]_{320} 0$, $[\Theta]_{251} +1994$, $[\Theta]_{221} +397$, $[\Theta]_{215} +1070$ (siehe Fig. 2). MS.: $m/e 442$ (M^+), 315 ($M - J$), 314 ($M - H$)).

$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{J}$ (442,38) Ber. C 57,02 H 7,06 J 28,69% Gef. C 56,69 H 7,07 J 29,13%

Die Verbindung ist mit dem früher beschriebenen 3,3-Äthylendioxy-17-Jod- Δ^5 -androgen [10] identisch. Spätere Fraktionen ergaben 2,9 g (18 \rightarrow 20)-Lacton der 3,3-Äthylendioxy-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen-18-säure (2) [10]. Smp. 214–218° (kristallisiert aus Accton). IR.: 2940, 1750, 1105 cm^{-1} .

Reaktion von 3,3-Äthylendioxy-17 α -jod- Δ^5 -androgen (3) mit Silberacetat. 3,1 g 3 wurden in 300 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 3,5 g Silberacetat 2 Std. im Dunkeln unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abfiltrieren der anorganischen Anteile dampfte man die Lösung in

Vakuum ein. Chromatographie des anfallenden Rohproduktes in Hexan/Essigester-9:1-Lösung lieferte zuerst 1,6 g des Olefingemisches **6**.

Spätere Fraktionen ergaben 501 mg 3,3-Äthylendioxy-13 α -methoxy-17 β -methyl- Δ^6 -18-norandrositen (**5**). Smp. 137–138° (kristallisiert aus Methylenchlorid-Methanol). $[\alpha]_D = -55^\circ$ ($c = 1,21$). IR.: 2940, 1100, 1080 cm^{-1} . NMR.: $\delta = 1,01$ (s : 19- CH_3), 1,01; 1,09 (d : $\text{CH}-\text{CH}_3$), 3,35 (s : $-\text{OCH}_3$), 3,94 (s : $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2\text{O}-$), 5,35 (m : 6-CH). MS.: $m/e = 346$ (M^+), 331 ($M-\text{CH}_3$), 314 ($M-\text{CH}_2\text{OH}$), 252.

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$ (346,49) Ber. C 76,26 H 9,89 O 13,85% Gef. C 75,85 H 9,89 O 13,94%

Reaktion von 3,3-Äthylendioxy-17 β -jod- Δ^5 -andrositen (**4**) mit Silberacetat. 750 mg **4** wurden in 80 ml Methanol und 25 ml Tetrahydrofuran warm gelöst und nach Zugabe von 900 mg Silberacetat während 290 Std. im Dunkeln unter Rückfluss gekocht. Dann nutschte man von anorganischen Anteilen ab, wusch mit Methanol nach und engte das Filtrat am Vakuum ein. Anschliessende Chromatographie des Rückstandes in Hexan/Essigester 9:1 ergab zuerst 145 mg des Olefingemisches (**6**), aus welchem durch erneute Chromatographie über Kieselgel/Silbernitrat 4:1 in Hexan/Essigester 95:5 der 17 α -Methyl- Δ^{13} -18-norandrositen-Derivat (**6**) rein isoliert werden konnte. Smp. 95–96° (kristallisiert aus Methanol). IR.: 2910, 1100 cm^{-1} . NMR.: $\delta' = 0,93$; 1,00 (d : $\text{CH}-\text{CH}_3$), 1,00 (s : 19- CH_3), 3,94 (s : $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2\text{O}-$), 5,4 (m : 6-CH). MS.: $m/e = 314$ (M^+), 299 ($M-\text{CH}_3$), 252 ($M-\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$ (314,45) Ber. C 80,21 H 9,62% Gef. C 79,91 H 9,76%

Die weiteren Eluate bestanden aus 169 mg unumgesetzten Jodid (**4**). Spätere Fraktionen ergaben 98 mg 3,3-Äthylendioxy-17 α -methoxy- Δ^6 -andrositen (**7**). Smp. 148–151° (kristallisiert aus Methylenchlorid-Methanol). IR.: 2910, 1095 cm^{-1} . NMR.: $\delta = 0,69$ (s : 18- CH_3), 1,03 (s : 19- CH_3), 3,16, 3,33 (d : 17-CH), 3,27 (s : OCH_3), 3,94 (s : $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 5,35 (m : 6-CH). MS.: $m/e = 346$ (M^+), 331 ($M-\text{CH}_3$), 316 ($M-\text{CH}_2\text{O}$), 314 ($M-\text{CH}_2\text{OH}$), 246.

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$ (346,49) Ber. C 76,26 H 9,89% Gef. C 76,34 H 9,85%

3-Oxo-17 α -jod- Δ^4 -andrositen (**8**). 180 mg 3,3-Äthylendioxy-17 α -jod- Δ^5 -andrositen (**3**) wurden in 10 ml Methylenchlorid, 20 ml Aceton und 3 ml Wasser 2 Std. mit 30 mg *p*-Toluolsulfonsäure gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit 150 ml Äther verdünnt und nacheinander mit Natriumhydrogencarbonat und Kochsalzlösung gewaschen. Anschliessend dampfte man ein und chromatographierte das erhaltene Rohprodukt in Hexan/Essigester-4:1. Dabei resultierten 75 mg **8**. Smp. 148–152° (kristallisiert aus Aceton-Methanol). $[\alpha]_D = -22^\circ$ ($c = 0,697$). UV.: 235 nm ($\epsilon = 17080$). IR.: 2960, 1675, 1620 cm^{-1} . NMR.: $\delta = 0,88$ (s : 18- CH_3), 1,20 (s : 19- CH_3), 3,33; 3,40 (d : zusätzliche Feinstruktur durch $J_{17,16\alpha} 1,5$; 17-CH), 5,75 (m : 4-CH). MS.: $m/e = 398$ (M^+), 271 ($M-J$), 270 ($M-HJ$).

$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{OJ}$ (398,33) Ber. C 57,29 H 6,83 J 31,86% Gef. C 57,24 H 6,82 J 31,94%

3-Oxo-17 β -jod- Δ^4 -andrositen (**9**). 250 mg 3,3-Äthylendioxy-17 β -jod- Δ^5 -andrositen (**4**) wurden in 10 ml Methylenchlorid, 20 ml Aceton und 3 ml Wasser $4\frac{1}{2}$ Std. mit 40 mg *p*-Toluolsulfonsäure gekocht. Anschliessend engte man in Vakuum auf ca. 5 ml ein. Der Rückstand wurde mit 200 ml Essigester verdünnt und nacheinander gewaschen mit Natriumhydrogencarbonat- und Kochsalzlösung. Das nach Eindampfen der organischen Phase erhaltene Rohprodukt chromatographierte man in Hexan/Essigester 4:1. Dabei erhielt man, neben 32 mg Ausgangsmaterial (**4**), 160 mg **9**. Smp. 133–134° (kristallisiert aus Methylenchlorid-Isopropyläther). $[\alpha]_D = +160^\circ$ ($c = 0,72$). UV.: 235 nm ($\epsilon = 18120$). IR.: 2960, 2870, 1665, 1615 cm^{-1} . NMR.: $\delta = 0,87$ (s : 18- CH_3), 1,20 (s : 19- CH_3), 3,69; 3,79; 3,89 (t : 17-CH), 5,77 (m : 4-CH). MS.: $m/e = 398$ (M^+), 271 ($M-J$).

$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{OJ}$ (398,33) Ber. C 57,29 H 6,83 J 31,86% Gef. C 57,15 H 6,79 J 31,75%

Hypojodit-Reaktion von 3 β -Acetoxy-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen (**10a**). Zu einer 5 Min. unter Rückfluss vorgekochten Suspension von 4,0 g Calciumcarbonat und 19,0 g vorgetrocknetem Blei(IV)-acetat in 350 ml Cyclohexan gab man 5,2 g Jod, liess 1 Min. kochen und versetzte mit 3,3 g 3 β -Acetoxy-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen (**10a**). Nun wurde unter Belichtung mit einer 500-Watt-Lampe während 55 Min. weiter gerührt und gekocht. Nach dem Abkühlen, Filtrieren und Nachwaschen mit 500 ml Cyclohexan wurde das Filtrat mit Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Die getrocknete organische Lösung wurde bei ca. 30° Badtemperatur im Vakuum eingedampft. Das erhaltene Öl wurde in 100 ml Aceton aufgenommen und nach Abkühlen auf 4° mit einem Über-

schuss an 8N Chrom(VI)-oxid in Schwefelsäure während 30 Min. oxydiert. Dann fügte man 5 ml Isopropylalkohol zu, engte das grüne Reaktionsgemisch auf ca. 50 ml ein, verdünnte mit Äther und wusch nacheinander mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat- und Kochsalzlösung. Schliesslich dampfte man im Vakuum ein und chromatographierte den erhaltenen Rückstand¹²⁾ in Hexan/Essigester 97:3.

Dabei wurden 423 mg β -Acetoxy-17 α -jod- Δ^5 -androgen (**11a**) eluiert. Smp. 154–159° (Zers.) (kristallisiert aus Methylenchlorid-Methanol). $[\alpha]_D = -133^\circ$ ($c = 0,612$). UV.: 259 nm ($\epsilon = 672$). IR.: 2980, 1740, 1240, 1030 cm^{-1} . NMR.: $\delta = 0,84$ (s: 18- CH_3), 1,04 (s: 19- CH_3), 2,02 (s: OCO-CH_3), 4,33; 4,40 (d: zusätzliche Feinstruktur durch $J_{17,16\alpha} \sim 1,5$; 17-CH), 4,6 (m: 6-CH), 5,30 (m: 3-CH). ORD.: $[\Phi]_{400} - 1557$, $[\Phi]_{350} - 2314$, $[\Phi]_{320} - 3115$, $[\Phi]_{300} - 3968$, $[\Phi]_{280} - 5151$, $[\Phi]_{270} - 5638$, $[\Phi]_{265} - 5812$, $[\Phi]_{260} - 5951$, $[\Phi]_{255} - 6091$, $[\Phi]_{250} - 6439$, $[\Phi]_{230} - 10790$, $[\Phi]_{220} - 15660$ (siehe Fig. 3). CD.: $[\Theta]_{320} 0$, $[\Theta]_{259} - 1321$, $[\Theta]_{230} 0$, $[\Theta]_{221} + 621$ (siehe Fig. 4). MS.: $m/e = 382$ ($M - \text{CH}_3\text{COOH}$), 255 (382 - J), 254 (382 - HJ).

$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{J}$ (442,38) Ber. C 57,02 H 7,06 J 28,69% Gef. C 56,97 H 7,08 J 29,31%

Spätere Fraktionen bestanden aus 231 mg β -Acetoxy-17 β -jod- Δ^5 -androgen (**12a**). Smp. 182–183° (kristallisiert aus Methylenchlorid-Isopropyläther). $[\alpha]_D = -5,6^\circ$ ($c = 0,63$). UV.: 251 nm ($\epsilon = 817$). IR.: 2980, 1740, 1235, 1030 cm^{-1} . NMR.: $\delta = 0,82$ (s: 18- CH_3), 1,04 (s: 19- CH_3), 2,02 (s: OCOCH_3), 3,67; 3,76; 3,85 (t: 17-CH), 4,6 (m: 3-CH), 5,37 (m: 6-CH). ORD.: $[\Phi]_{340} + 3,5$, $[\Phi]_{270} + 501$, $[\Phi]_{267} + 505$, $[\Phi]_{265} + 487$, $[\Phi]_{260} + 270$, $[\Phi]_{257} 0$, $[\Phi]_{250} - 722$, $[\Phi]_{240} - 1627$, $[\Phi]_{230} - 1479$, $[\Phi]_{220} - 120$ (siehe Fig. 3). CD.: $[\Theta]_{320} 0$, $[\Theta]_{251} + 1994$, $[\Theta]_{221} + 397$, $[\Theta]_{215} + 1070$ (siehe Fig. 4). MS.: $m/e = 382$ ($M - \text{CH}_3\text{COOH}$), 255 ($M - \text{J}$), 254 ($M - \text{HJ}$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{J}$ (432,30) Ber. C 57,02 H 7,06 J 28,69% Gef. C 56,79 H 7,07 J 28,60%

Die Verbindung ist mit dem früher [3], [10] beschriebenen β -Acetoxy-17-jod- Δ^5 -androgen identisch.

Nach weiterem Eluieren mit Hexan/Essigester-2:1 wurde 1,45 g (18 \rightarrow 20)-Lacton der β -Acetoxy-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen-18-säure [10] isoliert. Smp. 196–201° (kristallisiert aus Aceton-Hexan).

Hypoiodit-Reaktion von β -Acetoxy-20 β -hydroxy-5 α -pregnan (**10b**). 3,3 g β -Acetoxy-20 β -hydroxy-5 α -pregnan (**10b**) wurden wie **10a** \rightarrow **11a** + **12a** umgesetzt, aufgearbeitet und chromatographiert¹²⁾. Zuerst wurden 440 mg β -Acetoxy-17 α -jod-5 α -androgen (**11b**) eluiert. Smp. 119–122° (kristallisiert aus Hexan/Petroläther). $[\alpha]_D = -61^\circ$ ($c = 0,88$). UV.: 260 nm ($\epsilon = 660$). IR.: 2960, 1740, 1240, 1030 cm^{-1} . NMR.: $\delta = 0,81$ (s: 18- CH_3), 0,83 (s: 19- CH_3), 2,00 (s: OCOCH_3), 3,32; 3,39 (d: zusätzliche Feinstruktur $J_{17,16} \sim 1,5$, 17-CH), 3,7 (m: 3-CH). CD.: $[\Theta]_{320} 0$, $[\Theta]_{257} - 1260$, $[\Theta]_{230} 0$, $[\Theta]_{220} + 690$. MS.: $m/e = 401$ ($M - \text{CH}_3\text{CO}$), 384 ($M - \text{CH}_3\text{COOH}$), 316 ($M - \text{HJ}$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{J}$ (444,40) Ber. C 56,76 H 7,48 J 28,56% Gef. C 56,49 H 7,47 J 28,75%

Spätere Fraktionen bestanden aus 409 mg β -Acetoxy-17 β -jod-5 α -androgen (**12b**). Smp.: 177–178° (kristallisiert aus Methylenchlorid-Isopropyläther). $[\alpha]_D = +46^\circ$ ($c = 0,879$). UV.: 250 nm ($\epsilon = 816$). IR.: 2950, 1740, 1235, 1020 cm^{-1} . NMR.: $\delta = 0,80$ (s: 18- CH_3), 0,83 (s: 19- CH_3), 2,00 (s: OCOCH_3), 3,66; 3,75; 3,84 (t: 17-CH), 3,7 (m: 3-CH). CD.: $[\Theta]_{320} 0$, $[\Theta]_{252} 1600$, $[\Theta]_{221} 0$, $[\Theta]_{215} - 240$. MS.: $m/e = 401$ ($M - \text{CH}_3\text{CO}$), 384 ($M - \text{CH}_3\text{COOH}$), 316 ($M - \text{HJ}$), 257 ($M - \text{J} - \text{CH}_3\text{COOH}$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{J}$ (444,40) Ber. C 56,76 H 7,48 J 28,56% Gef. C 56,69 H 7,33 J 28,58%

Die Verbindung ist mit dem früher [3] [10] beschriebenen β -Acetoxy-17-Jod-5 α -androgen identisch.

Zuletzt wurden 1,85 g (18 \rightarrow 20)-Lacton der β -Acetoxy-20 β -hydroxy-5 α -pregnan-18-säure [10] eluiert. Smp.: 201–203° (kristallisiert aus Aceton/Hexan).

¹²⁾ Das in den aus **10a** und **10b** erhaltenen Rohprodukten gaschromatographisch bestimmte Verhältnis Lacton: α -Jodid: β -Jodid beträgt 67:20:13 bzw. 60:16:16.

Um die Stabilität der 17-Jod-Verbindungen unter den Bedingungen der Hypoiodit-Reaktion zu bestimmen, wurden **11b** und **12b** einzeln, wie oben angegeben, mit Blei(IV)-acetat und Jod in Cyclohexan behandelt. Dabei zeigte es sich, dass die 17 α -Verbindung **11b** unverändert zurückgewonnen werden kann. Das 17 β -Epimere **12b** ist ebenfalls weitgehend stabil, wird jedoch in Spuren in die Verbindung **11b** übergeführt.

Die Elementaranalysen, Spektralaufnahmen und Drehungsbestimmungen wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Dr. W. Padowetz, J. Bersier, H. Fuhrer, J. P. Dubois und H. Hürzeler, die gaschromatographischen Bestimmungen durch Herrn H. Müller ausgeführt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. Kalvoda, *Helv.* 51, 267 (1968).
 [2] J. Kalvoda & L. Botta, *Helv.* 55, 356 (1972).
 [3] Ch. Meystre, K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland, G. Anner & A. Wettstein, *Experientia* 17, 475 (1961).
 [4] a) K. Heusler & J. Kalvoda, *Angew. Chem.* 76, 518 (1964); *Inter. Edit.* 3, 525 (1964).
 b) J. Kalvoda & K. Heusler, *Synthesis* 1971, 501.
 [5] G. Cainelli, M. Lj. Mihailović, D. Arigoni & O. Jeger, *Helv.* 42, 1124 (1959); M. Lj. Mihailović & Ž. Čeković, *Synthesis* 1970, 209.
 [6] K. Heusler, J. Kalvoda, G. Anner & A. Wettstein, *Helv.* 46, 352 (1963); K. Heusler & J. Kalvoda, *Tetrahedron Letters* 1963, 1001; *Helv.* 46, 2732 (1963).
 [7] N. I. Menisova, V. A. Promokhova & V. I. Maksimov, *Zh. Org. Khim.* 6, 1 (16) (1970); P. Morand & M. Kaufmann, *J. Org. Chem.* 34, 2175 (1969).
 [8] a) J. Kalvoda, Ch. Meystre & G. Anner, *Helv.* 49, 424 (1965).
 b) J. Kalvoda, *Chem. Commun.* 1970, 1002.
 [9] G. Cainelli, B. Kamber, J. Keller, M. Lj. Mihailović, D. Arigoni & O. Jeger, *Helv.* 44, 518 (1961).
 [10] Ch. Meystre, K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland, G. Anner & A. Wettstein, *Helv.* 45, 1317 (1962).
 [11] R. Scheffold & E. Saladin, *Angew. Chem.* (1972), im Druck.
 [12] K. Heusler, P. Wieland & Ch. Meystre, *Organic Synthesis* 45, 57 (1965).
 [13] H.-Ch. Mez & G. Rihs, *Helv.* 55, 375 (1972).
 [14] P. Crabbé, *Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry*, Holden Day, San Francisco, 1965.
 [15] R. C. Cookson & J. M. Coxon, *J. chem. Soc. (C)* 1971, 1466.
 [16] B. A. Chaudri, D. G. Goodwin, H. R. Hudson, L. Bartlett & M. Scopes, *J. chem. Soc. (C)* 1970, 1329.

38. Die Kristallstruktur des 3 β -Acetoxy-17 α -jod- Δ^5 -androstens

von H.-C. Mez und G. Rihs

Physikalische Forschungslaboratorien der CIBA-GEIGY AG, Basel

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

(14. I. 72)

Summary. The crystal structure of 3 β -acetoxy-17 α -iodo- Δ^5 -androstene (C₂₁H₃₁O₂I) has been determined from three-dimensional X-ray data and refined to a final reliability index of R = 5.1% for the 2352 observed reflexions. Crystals grown from methylene chloride/methanol are orthorhombic, space group P2₁2₁2₁, with cell constants a = 6.430, b = 10.563, c = 29.369 Å.

Einleitung. – Bei der *Hypoiodit-Reaktion* von 3 β -Acetoxy-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen erhielten Biollaz & Kalvoda [1] die beiden Epimeren des 3 β -Acetoxy-17-jod- Δ^5 -androstens. Mit Hilfe der *Röntgenstrukturanalyse* sollte in erster Linie die Konstitution