

- [14] J. Th. G. Overbeek & V. V. Koningsberger, Koninkl. Nederl. Akad. B 57, 464 (1954).  
 [15] R. Schwyzer & Ch. Hürlimann, Helv. 37, 155 (1954).  
 [16] R. Schwyzer, Helv. 36, 414 (1953).  
 [17] D. P. N. Satchell, Quart. Rev. 17, 160 (1963).  
 [18] N. F. Albertson, Org. Reactions, 12, Chap. 4 (1962), dort weitere Lit.  
 [19] D. R. Davis & A. L. Green, Adv. Enzymol. 20, 283 (1958).  
 [20] T. E. King, Ch. J. Stewart & V. H. Cheldelin, Science 117, 439 (1953).  
 [21] R. Voigt, H. Wenck & Fr. Schneider, Z. Naturforsch. 26b, 1010 (1971).  
 [22] K. Wallenfels & L. Streffer, Biochem. Z. 346, 116 (1966).  
 [23] H. Mauser, Z. Naturforsch. 19a, 767 (1964).  
 [24] H. Mauser, Z. Naturforsch. 23b, 1021, 1025 (1968).  
 [25] V. Bihl, Dissertation Tübingen 1968, S. 11/12.  
 [26] H. Mauser, G. Gauglitz & F. Stier, Liebigs Ann. Chem. 739, 84 (1970).  
 [27] H. Lachmann, H. Mauser, Fr. Schneider & H. Wenck, Z. Naturforsch. 26b, 629 (1971).  
 [28] Th. Zincke & P. Jörg, Berl. Chem. Ber. 42, 3366 (1909).  
 [29] H. Mauser, J. Polster & H. Wenck, Chimia 26, 361 (1972).  
 [30] J. D. Edsall & J. Wyman, Biophysical Chemistry, Academic Press Inc., New York 1958.

## 213. Fragmentierung von $\alpha$ , $\beta$ -Epoxyketoximen zu Alkinonen

Über Steroide, 228. Mitteilung<sup>1)</sup>

von Peter Wieland und Heinz Kaufmann

Departement Forschung, Division Pharma, CIBA-GEIGY AG, Basel

(22. VI. 73)

**Summary.** The experimental details of the oxidoketone-alkynone fragmentation brought about by the treatment of steroidal  $\alpha$ ,  $\beta$ -oxido-oximes with hydroxylamine-O-sulfonic acid in alkaline solution at room temperature are presented together with a discussion of the mechanism of this reaction. Studies of a ring closure reaction transforming the fragmentation products back into the starting  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated ketones are discussed.

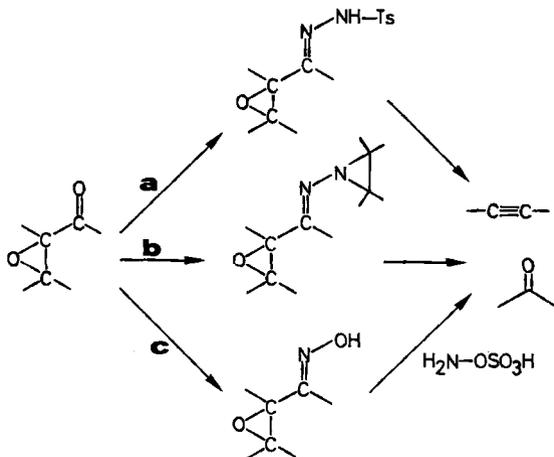
Zur Durchführung der  $\alpha$ ,  $\beta$ -Epoxyketon-Alkinon-Fragmentierung sind bereits mehrere Methoden beschrieben worden. Für präparative synthetische Arbeiten hat sich die  $\alpha$ -Tosylhydrazon-Variante (**a** in Schema 1) [2, 3] als einfachstes und vielseitiges Verfahren erwiesen. Dabei wird ein  $\alpha$ ,  $\beta$ -Epoxyketon mit Tosylhydrazin umgesetzt. In vielen Fällen erfolgt die Fragmentierung des  $\alpha$ ,  $\beta$ -Epoxytosylhydrazons spontan oder sie lässt sich leicht unter milden Reaktionsbedingungen auslösen.

Eine Variante dieser Reaktion besteht in der thermischen Fragmentierung der Hydrazone aus  $\alpha$ ,  $\beta$ -Epoxyketonen und substituierten N-Aminoaziridinen (**b** in Schema 1) [4]. Der dieser Methode zugrundeliegende Leitgedanke, dass nämlich  $\alpha$ ,  $\beta$ -Epoxydiazalkane für den gewünschten Fragmentierungsprozess geeignete Zwischenstufen sein sollten, führte auch zu einer weiteren Spielart der  $\alpha$ ,  $\beta$ -Epoxyketon-Alkinon-Fragmentierung. Bei dieser Methode, die bereits in einer vorläufigen Mitteilung kurz beschrieben wurde [5], wird ein  $\alpha$ ,  $\beta$ -Epoxy-diazoalkan gebildet, indem man auf das Oxim eines  $\alpha$ ,  $\beta$ -Epoxyketons in alkalischer Lösung Natrium-hydroxylamin-O-sulfonat einwirken lässt (**c** in Schema 1).

<sup>1)</sup> 227. Mitt. vgl. [1].

Nach dieser Methode liess sich das Epoxy-oxim **1** in 62proz. Ausbeute zum Alkinon **2** fragmentieren. Im Vergleich zu entsprechenden Reaktionen nach der Tosylhydrazon-Variante liefert dieses Verfahren im allgemeinen etwas geringere Ausbeuten.

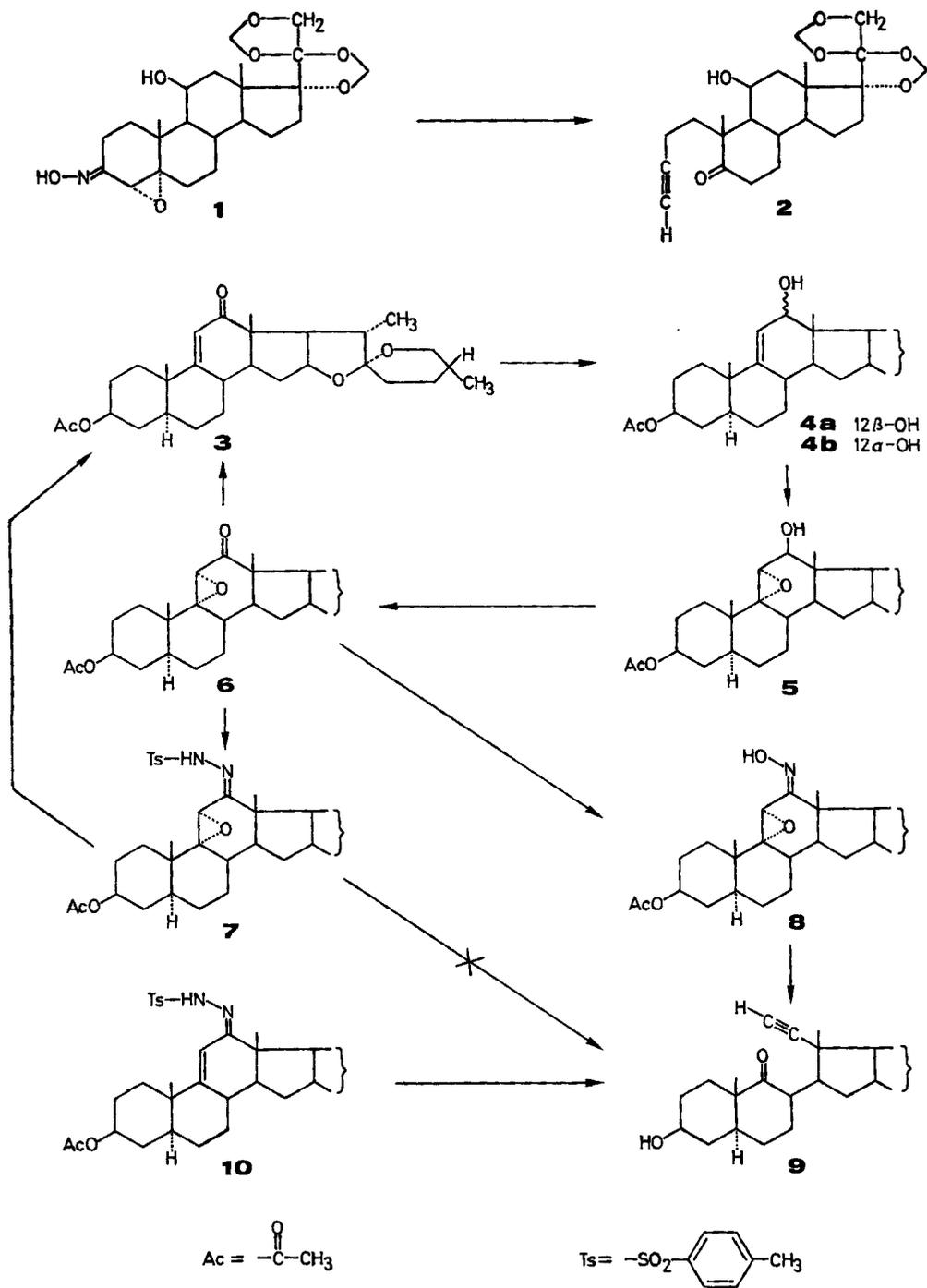
Schema 1



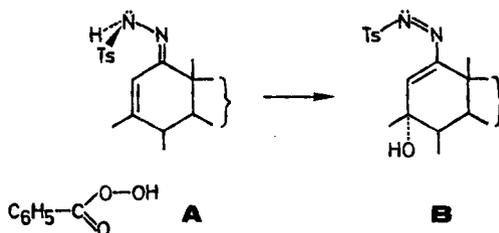
Ein besonders interessantes Beispiel ist die Fragmentierung im Ring C von Steroiden. Diese Versuche wurden am 9(11)-Dehydrohecogenin (**3**) durchgeführt (Schema 2). Da sich dieses  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Keton nicht in der üblichen Weise mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  in alkalischer Lösung epoxydieren lässt, musste zur Synthese des als Ausgangsmaterial benötigten 9,11-Epoxy-12-ketons **6** der Umweg über den Allylalkohol **4** gewählt werden. Dieser lässt sich leicht mit *m*-Chlorperbenzoesäure epoxydieren und die anschliessende Chromsäureoxydation liefert das gewünschte Epoxyketon **6**. Während sich das daraus hergestellte 12-Tosylhydrazon **7** unter verschiedensten Bedingungen nicht zur *seco*-Verbindung **9** fragmentieren liess, gelang es, dieses Alkinon in 50proz. Ausbeute aus dem Oxim **8** durch Behandeln mit Natrium-hydroxylamin-O-sulfonat in alkalischer Lösung zu erhalten.

In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass *Tanabe et al.* [3a] das 3-O-Acetat des *seco*-Steroids **9** in einer Ausbeute von allerdings nur 5% erhalten hatten, als sie das  $\alpha, \beta$ -ungesättigte 12-Tosylhydrazon **10** mit *m*-Chlorperbenzoesäure epoxydierten. Da unsere Versuche gezeigt haben, dass das  $\alpha, \beta$ -Epoxy-tosylhydrazon **7** ausserordentlich stabil ist und unter den verschiedenartigsten Bedingungen keine Spur des Fragmentierungsprodukts **9** nachgewiesen werden konnte, neigen wir zur Ansicht, dass bei der von *Tanabe* gefundenen Fragmentierungsreaktion die Verbindung **7** nicht das Zwischenprodukt sein kann. Als möglichen Reaktionsweg stellen wir daher einen primären Angriff der Persäure auf die 9-Stellung im Tosylhydrazon **10** zur Diskussion (A). Das daraus resultierende Alkoxidion von **B** würde dann zur *seco*-Verbindung **9** weiterreagieren. Verbindungen vom Typus **B** sind bei der Tosylhydrazon-Variante der  $\alpha, \beta$ -Epoxyketon-Alkinon-Fragmentierung als Zwischenprodukte nachgewiesen worden [6].

Schema 2

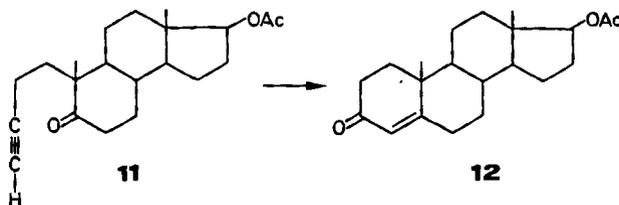


Schema 3



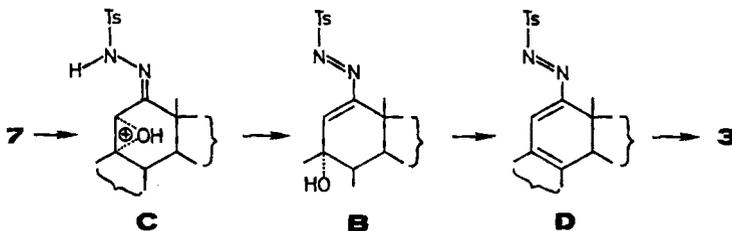
Wie schon erwähnt, ist das  $\alpha,\beta$ -Epoxy-tosylhydrazone **7** auffallend stabil. In alkalischer Lösung, z. B. mit Kalium-*t*-butylat in Dimethylsulfoxid, erfolgte erst bei erhöhter Temperatur eine langsame Zersetzung, wobei allerdings keine Spur des Alkinons **9** nachgewiesen werden konnte. Versuche, die Fragmentierung in saurer Lösung zu bewerkstelligen, wurden in 4N Schwefelsäure in Dioxan ausgeführt. Dabei erhielt man aber als einziges Produkt in Ausbeuten von ca. 30–40% das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **3**. Dieses überraschende Resultat legte zunächst die Vermutung nahe, dass unter diesen Bedingungen die Fragmentierung eintritt, gleich anschliessend daran aber eine Umwandlung des Alkinons **9** zum ungesättigten Keton **3** erfolgt. Diese Hypothese wurde durch Modellversuche mit 4,5-*seco*-Steroiden gestützt: Das von Testosteronacetat abgeleitete *seco*-Steroid **11** wie auch entsprechende Verbindungen aus der Pregnanreihe liessen sich unter denselben Bedingungen, also in 4N Schwefelsäure in Dioxan, in hoher Ausbeute zu  $\alpha,\beta$ -ungesättigten 3-Ketosteroiden (z. B. **12**) cyclisieren.

Schema 4



Dass ein analoger Reaktionsverlauf im Ring C von **7** dennoch nicht den Tatsachen entsprechen kann, zeigte dann der erfolglose Versuch, nach der Oxim-Variante hergestelltes *seco*-Steroid **9** mit 4N Schwefelsäure in Dioxan zum ungesättigten Keton **3** zu cyclisieren. Dieses negative Resultat ist nicht sehr erstaunlich, da die sehr wahrscheinlich bevorzugte Konformation des Alkinons **9**, bei der sich die beiden durch die 8,14-

Schema 5

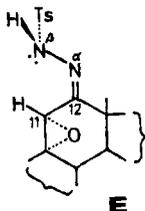


Bindung verknüpften Molekelteile ungefähr senkrecht zueinander einstellen, für die Ringschlussreaktion zu **3** sehr ungünstig ist.

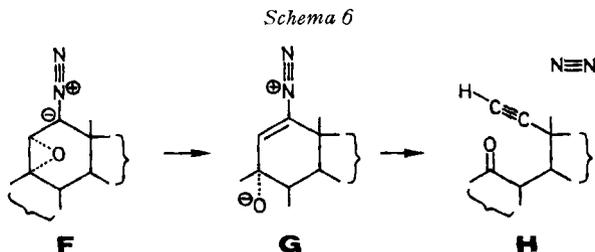
Einen Hinweis auf einen möglichen Reaktionsverlauf ergaben Messungen der Absorption im sichtbaren Bereich während der Umsetzung des Epoxy-tosylhydrazons **7** zu **3** in 4*N* Schwefelsäure in Dioxan. Es wurde eine relativ starke Absorption bei 468 nm gefunden. Das gelbgefärbte Zwischenprodukt, das bei der Tosylhydrazon-Variante auftritt und dem man als Chromophor die in Partialformel **B** (Schema 5) wiedergegebene Tosyl-azo-en-gruppierung zuordnet, zeigt eine vergleichsweise schwächere Absorption bei 420 nm [6]. Dieser Unterschied in der Lage der Absorptionsmaxima lässt sich befriedigend erklären, wenn man eine Verlängerung des Chromophoren um eine weitere konjugierte Doppelbindung annimmt (**D** in Schema 5). Aufgrund dieser Hypothese ziehen wir für den Übergang **7** → **3** den in Schema 5 angegebenen Mechanismus in Betracht.

Dabei erfolgt nach der Protonierung am Epoxid-Sauerstoffatom (**C**) die Öffnung des Epoxidrings zu **B**. In der bei diesem Versuch angewendeten stark sauren Lösung kann nun aber leicht noch eine Wasserabspaltung zu **D** erfolgen, dessen Hydrolyse unter Verschiebung der 8,9-Doppelbindung zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **3** führt.

Im Vergleich zu den eben beschriebenen Verhältnissen in stark saurer Lösung ist das Epoxy-tosylhydrazon **7** unter normalen Fragmentierungsbedingungen stabil. Wie man bei der Betrachtung des *Dreiding*-Modells feststellen kann, dürften dafür vor allem stereochemische Faktoren in Betracht zu ziehen sein. Es ist offensichtlich, dass **7** in der Konformation **E** vorliegen muss, bei der die Tosylhydrazongruppe nicht mit der  $\alpha$ -ständigen Methylgruppe am Ring E des Spirostangerüsts kollidiert. Möglicherweise ist diese erzwungene Anordnung, in der die  $N_\alpha$ - $N_\beta$ - und die C(11)-C(12)-Bindungen *cis*-ständig zueinander angeordnet sind in der vorliegenden Verbindung für das Ausbleiben der Fragmentierung verantwortlich zu machen.



Die eben beschriebenen Schwierigkeiten im Zusammenhang mit der Fragmentierung von 9,11-Epoxy-hecogenin (**6**) nach der Tosylhydrazon-Variante entfallen, wenn die Oxim-Variante angewendet wird. Während die Untersuchungen der ersten Vari-



ante das intermediäre Auftreten eines Epoxydiazooktans mit ziemlich grosser Sicherheit ausschliessen [6b], darf auf Grund der *Meinwald*'schen Hypothese [7] über die Entstehung von  $\alpha$ -Diazoketonen aus  $\alpha$ -Oximinoketonen und Chloramin erwartet werden, dass aus dem Epoxy-oxim **8** beim Behandeln mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure zunächst die Diazoepoxid-Gruppierung **F** gebildet wird.

Infolge der linearen Anordnung der Stickstoffatome in der Diazogruppe spielen hier die oben erwähnten sterischen Faktoren keine Rolle. Die Struktur **G** schliesslich erfüllt alle Voraussetzungen für eine erfolgreiche Fragmentierung zum Alkinon **H** und molekularem Stickstoff.

### Experimenteller Teil

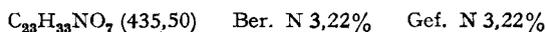
1. *Allgemeines.* Smp. wurden im Flüssigkeitsbad oder auf einem *Kofler*-Block bestimmt. Substanzproben für Mikroanalysen und spektroskopische Bestimmungen wurden bei 70–105° während 16 Std. im Hochvakuum getrocknet.

Zur Säulenchromatographie wurde wenn nichts anderes vermerkt Kieselgel 0,05–0,2 mm, zur präparativen Dünnschichtchromatographie Kieselgel PF 254 der Firma *E. Merck* AG, Darmstadt, verwendet.

Die Aufarbeitung der Reaktionsgemische ist in den nachfolgenden Versuchsbeschreibungen in leicht vereinfachter Form dargestellt. In jedem Fall wurden die wässrige Phase und alle wässrigen Waschlösungen mit wenigstens einer Portion des für die Extraktion verwendeten Lösungsmittels zurückgewaschen und die so erhaltenen zusätzlichen organischen Phasen mit dem Hauptextrakt zusammen getrocknet und eingedampft.

Die 100-MHz-NMR-Spektren wurden in Deuteriochloroform ( $\text{CDCl}_3$ ) als Lösungsmittel mit Tetramethylsilan als internem Standard aufgenommen, Angaben über chemische Verschiebungen in ppm ( $\delta$ -Skala). Für die IR-Spektren wird in Klammern das verwendete Lösungsmittel genannt und die Lage der Absorptionsbanden in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben. Die optischen Drehungen wurden in einem 1-dm-Rohr in Chloroform bei den Hg-Linien bestimmt und der  $[\alpha]_D$ -Wert durch Extrapolation ermittelt; die Konzentration  $c$  der für die Messung verwendeten Lösung ist in Prozenten angegeben.

2. *4 $\alpha$ ,5-Epoxy-17,20:20,21-bismethylenedioxy-3-oximino-5 $\alpha$ -pregnan-11 $\beta$ -ol (1).* 5 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 15 g  $\text{NaOCOCH}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  wurden in einer Reibschale verrieben, bis eine dünnflüssige Paste entstand. Nach dem Verrühren mit 100 ml Äthanol filtrierte man die Suspension durch eine G4-Glassinternutsche. Zu 80 ml des erhaltenen Filtrats wurden 3 g 4,5 $\alpha$ -Epoxy-11 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ ,20:20,21-bismethylenedioxy-pregnan-3-on [8] gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Std. im Stickstoffstrom unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen, Filtrieren und Nachwaschen mit Methanol und Äther erhielt man 2,1 g des Oxims **1** vom Smp. 274–277°. IR. (Nujol): Banden u.a. bei 3570 m, 3400 m.



3. *11 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ ,20:20,21-bismethylenedioxy-4,5-seco-pregn-3-in-5-on (2).* Zu einer Mischung von 900 mg des Oxims **1** in 60 ml Äthanol gab man unter Rühren bei 0° 15 ml 1N NaOH und 700 mg Hydroxylamin-O-sulfonsäure [9]. Nach 3 Min. wurde das Kühlbad entfernt und nach weiteren 16 Std. goss man das Reaktionsgemisch auf Wasser und extrahierte mehrmals mit Methylenechlorid. Die organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den in Toluol gelösten Rückstand filtrierte man durch 40 g Silicagel (Wassergehalt 15%) unter Nachwaschen mit 450 ml Toluol und 1,2 l Toluol/Essigester 19:1. Aus der mit Toluol/Essigester-Gemisch eluierten Fraktion erhielt man nach dem Eindampfen im Vakuum 730 mg nach DC. einheitliches Fragmentierungsprodukt **2** als farblosen Schaum. Beim Kristallisieren aus Äther/Petroläther erhielt man 525 mg Kristalle vom Smp. 120–123°. Weiteres Umlösen erhöhte den Smp. auf 123–126°.  $[\alpha]_D^{20} = -47^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,574$ ). IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): Banden u.a. bei 3640 m, 3340 m, 2120 w, 1705 s.



4. *(25R)-5 $\alpha$ -Spirost-9(11)-en-3 $\beta$ ,12 $\beta$ -diol-3-acetat (4a).* 15 g (25R)-3 $\beta$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -spirost-9(11)-en-12-on-acetat [10] wurden in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren mit einer Lösung

von 3,3 g NaBH<sub>4</sub> in 15 ml Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Std. bei 60° gerührt (Rückflussapparatur) und dann auf 0° gekühlt. Nun tropfte man 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zu, bis die Lösung einen pH-Wert von 2 aufwies. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther/Chloroform 3:1 aufgenommen, mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt (16 g) wurde an 800 g Kieselgel chromatographiert (Fraktionen à 1 l). Mit Toluol/Essigester 95:5 wurden 10,6 g **4a** eluiert, das beim Kristallisieren aus Chloroform/Äther 10,1 g reines **4a** vom Smp. 233–235° ergab,  $[\alpha]_D^{20} = -72^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,93$ ). IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): Banden u.a. bei 3640 m, 1735 s, 1465 m, 1375 s, 1235 m, 1180 m, 1090 m, 1050 s, 1030 s, 975 s, 960 m, 920 m. NMR.: Signale bei 0,67 (s, 3H an C(18)); 0,97 (s, 3H an C(19)); 1,97 (s, 3H von 3β-OAc); 3,93 (s, H an C(12)); 4,6 (breites m, H an C(3)); 5,1 (m, H an C(11)).

C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub> (472,64) Ber. C 73,69 H 9,38% Gef. C 73,76 H 9,29%

Beim weiteren Eluieren mit Toluol/Essigester 9:1 wurden 1,5 g des isomeren Allylalkohols **4b** erhalten. Beim Kristallisieren aus Methylenchlorid/Äther erhielt man daraus 1,4 g reines (25*R*)-5α-Spirost-9(11)-en-3β,12α-diol-3-acetat (**4b**) vom Smp. 232°,  $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,99$ ). Das IR.-Spektrum zeigte dieselben Banden wie dasjenige von **4a**. NMR.: Signale bei 0,67 (s, 3H an C(18)); 0,97 (s, 3H an C(19)); 1,98 (s, 3H von 3β-OAc); 3,62 (d,  $J = 6$  Hz, H an C(12)); 4,6 (breites m, H an C(3)); 5,7 (d,  $J = 6$  Hz, H an C(11)).

C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub> (472,64) Ber. C 73,69 H 9,38% Gef. C 73,31 H 9,33%

5. (25*R*)-9,11α-Epoxy-5α-Spirostan-3β,12β-diol-3-acetat (**5**). Eine Lösung von 0,5 g **4a** in 25 ml Methylenchlorid wurde mit 150 mg *m*-Chlorperbenzoesäure versetzt und bei Zimmertemp. gerührt. Nach 7 Std. wurden nochmals 75 mg *m*-Chlorperbenzoesäure zugesetzt und das Reaktionsgemisch über Nacht weitergerührt. Dann wurde in Äther/Chloroform 3:1 aufgenommen und nacheinander mit Natriumthiosulfat, Wasser, NaOH/Eis und Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (0,5 g) lieferte beim Kristallisieren aus Chloroform/Methanol 0,39 g **5** vom Smp. 295°. NMR.: Signale bei 0,75 (s, 3H an C(18)); 1,09 (s, 3H an C(19)); 1,97 (s, 3H von 3β-OAc); 2,94 (s, 1H an C(11)); 3,38 und 3,54 (unscharfes d, 1H an C(12), überlagert vom —CH<sub>2</sub>— Signal der Spiroketalgruppe); 4,6 (breites m, 1H an C(3)).

C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>O<sub>6</sub> (488,67) Ber. C 71,28 H 9,08% Gef. C 71,10 H 9,02%

6. (25*R*)-9,11α-Epoxy-3β-hydroxy-5α-spirostan-12-on-acetat (**6**). Zu einer bei 0° unter Stickstoff gerührten Lösung von 2,4 g **5** in 300 ml abs. Aceton gab man 3 ml *Kiliani*-Oxydationslösung [11]. Nach 2¼ Std. wurde das Aceton teilweise im Vakuum entfernt, das Reaktionsgemisch in Äther/Chloroform 3:1 aufgenommen und mit Wasser, NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eindampfen im Vakuum erhielt man 2,42 g Rohprodukt, das sich aus Chloroform/Methanol kristallisieren liess. Man erhielt so 2,24 g reines **6** vom Smp. 263–265°;  $[\alpha]_D^{20} = -104^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,06$ ). NMR.: Signale bei 0,90 (s, 3H an C(18)); 1,13 (s, 3H an C(19)); 1,98 (s, 3H von 3β-OAc); 3,10 (s, 1H an C(11)); 4,6 (m, 1H an C(3)). ORD. (Dioxan): Cotton-Effekt negativ.

7. (25*R*)-9,11α-epoxy-12-oximino-5α-spirostan-3β-ol-acetat (**8**). 1 g **6** wurde zu 20 ml einer äthanolischen Lösung von Hydroxylamin (Herstellung, s. Abschnitt 2.) gegeben und das Reaktionsgemisch während 2½ Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde in Äther/Chloroform aufgenommen, mit Wasser, NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und in Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt (1,4 g) ergab beim Kristallisieren aus Chloroform/Methanol 0,90 g reines **8** vom Smp. 295–298°;  $[\alpha]_D^{20} = -35^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,05$ ). IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): Banden u.a. bei 3550 m, 3350 w, 1720 s, 1390 m, 1230 m, 1048 s, 980 s.

C<sub>29</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>6</sub> (501,64) Ber. C 69,43 H 8,64 N 2,79% Gef. C 69,62 H 8,47 N 3,08%

8. (25*R*)-3β-Hydroxy-9,11-seco-5α-spirost-11-in-9-on (**9**). Zu einer bei 0° gerührten Lösung von 10 g **8** in 625 ml Äthanol gab man nacheinander 175 ml 1N NaOH und 8,75 g Hydroxylamin-O-sulfonsäure [9]. Das Reaktionsgemisch wurde dann über Nacht bei Zimmertemp. gerührt. Zur Aufarbeitung wurden zwei Parallelansätze zusammengefasst und in viel Äther/Chloroform 3:1 aufgenommen. Nach dem Neutralwaschen mit Wasser, Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eindampfen im Vakuum wurden 20 g Rohprodukt erhalten. Beim Kristallisieren aus Chloroform/Methanol erhielt man 11,0 g **9** vom Smp. 196–227°, praktisch rein, das direkt für weitere Versuche verwendet wurde. Zur Analyse wurde eine Substanzprobe nochmals aus Chloroform/Methanol umkristalli-

siert; der Smp. erhöhte sich dabei auf 227–229°.  $[\alpha]_D^{20} = -104^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,01$ ). IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): Banden u.a. bei 3600 m, 3310 m, 2100 w, 1700 s.

$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_4$  (428,59) Ber. C 75,66 H 9,41% Gef. C 75,41 H 9,30%

9. Versuche zur Fragmentierung von **6** und **7**. 9.1. Nach der Tosylhydrazon-Variante. Zu einer Lösung von 6 g **6** in einem Gemisch von 120 ml Methylenchlorid und 36 ml Eisessig gab man 3,6 g *p*-Toluol-sulfonylhydrazin und liess das Reaktionsgemisch über Nacht bei Zimmertemp. stehen. Eine Stickstoffentwicklung fand bei dieser Reaktion nicht statt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch in Äther/Chloroform aufgenommen und nacheinander mit 2N HCl, Wasser,  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Eindampfen erhielt man 9,6 g Rohprodukt. Beim Kristallisieren aus Chloroform/Methanol erhielt man 4,3 g **7** vom Smp. 168–170° (Zers.);  $[\alpha]_D^{20} = +48^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,94$ ). IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): Banden u.a. bei 3250 w, 1740 s, 1605 w, 1345 m, 1240 m, 1175 s, 1060 m, 990 m, 925 w, 905 m, 875 m. NMR.: Signale bei 0,85 (s, 3H an C(18)); 1,08 (s, 3H an C(19)); 1,98 (s, 3H von  $\beta$ -OAc); 2,39 (s, 3H der  $\text{CH}_3$ -Gruppe am aromatischen Ring); 3,50 (s, 1H an C(11)); 4,55 (m, 1H an C(3)); 7,22–7,84 (4 aromatische H); 8,34 (s, 1H von  $-\text{NH}-\text{N}=\text{N}-$ ).

In einem Parallelversuch wurden 200 mg **6** in 5 ml Methylenchlorid und 1,2 ml Eisessig gelöst, mit 125 mg *p*-Toluol-sulfonylhydrazin versetzt und der Reaktionsverlauf während 5 Tagen im Dünnschichtchromatogramm verfolgt. Dann wurde wie oben beschrieben aufgearbeitet; man erhielt 82 mg **7**. 205 mg aus der Mutterlauge gewonnenes Produkt wurden chromatographisch aufgetrennt: In keiner der Fraktionen konnte das Strukturelement  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$  nachgewiesen werden.

Dasselbe Resultat ergab ein analoger Versuch, bei dem Äthanol als Lösungsmittel verwendet wurde. Die Versuchsdauer betrug hier 16 Tage; wiederum konnte kein Fragmentierungsprodukt nachgewiesen werden.

9.2. Durch Behandeln von **7** mit Natriumäthylat. Zu einer Lösung von 200 mg **7** in 6 ml Dimethylsulfoxid wurden in einer Stickstoffatmosphäre 40 mg Natriumäthylat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 24 Std. bei Zimmertemp. gerührt und dann in Äther/Chloroform 3:1 aufgenommen. Die mit Wasser neutralgewaschenen organischen Phasen ergaben nach dem Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Eindampfen 253 mg Rohprodukt, das sich aus mehreren Substanzen zusammensetzte. Das IR.-Spektrum weist darauf hin, dass die Spirostan-Seitenkette zerstört wurde, es können auch keine für ein endständiges Alkin typische Banden gefunden werden.

9.3. Durch Behandeln von **7** mit Natriumhydrid. 25 mg einer 50proz. Natriumhydrid-Dispersion in Öl wurden zur Entfernung des Öls 4mal mit Petroläther gewaschen und dann in 2 ml Dimethylsulfoxid aufgeschlämmt. Zu dieser während 2 Std. unter Stickstoff gerührten Suspension gab man eine Lösung von 40 mg **7** in 1,2 ml Dimethylsulfoxid und rührte das Reaktionsgemisch weitere 2 Std. Die Aufarbeitung wurde wie unter 9.2. beschrieben durchgeführt und ergab 26 mg eines Rohprodukts, dessen IR.-Spektrum sich von demjenigen von **7** nur durch das Auftreten einer OH-Bande und das Fehlen der Acetat-Bande unterscheidet. Unter diesen Bedingungen scheint demnach die Hydrolyse der Acetatgruppe in 3-Stellung die Hauptreaktion zu sein.

9.4. Durch Photolyse von **7**. Eine Lösung von 500 mg **7** in 250 ml abs. Benzol wurde bei 20° unter Stickstoff und Rühren 6 Std. mit einem Hochdruckbrenner vom Typ Q 81 (Quarzlampen GmbH, Hanau) bestrahlt. Das nach dem Eindampfen im Vakuum erhaltene Rohprodukt erwies sich als kompliziert zusammengesetztes Gemisch, in dem sich kein Alkinon nachweisen liess. Ein ähnliches Resultat ergab die Bestrahlung einer Lösung von 500 mg **7** und 170 mg Kalium-*t*-butylat in 100 ml Diglyme (Ausführung nach [12]).

9.5. Durch Behandeln von **7** mit 4N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  in Dioxan. 100 mg **7** wurden in 10 ml 4N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  in Dioxan bei Zimmertemp. 1 Std. gerührt. Diese gelbgrün gefärbte Reaktionslösung wurde zusammen mit einem Parallelansatz, der bei 60° ausgeführt worden war und aufgrund der DC.-Untersuchung zu einem sehr ähnlichen Resultat geführt hatte, in Äther/Chloroform 3:1 aufgenommen. Nach dem Waschen der organischen Phasen mit Wasser,  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Wasser, Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Eindampfen wurden 168 mg Rohprodukt erhalten. Die darin enthaltene Hauptkomponente liess sich aus Äther kristallisieren. In zwei Portionen wurden zusammen 45 mg Kristalle erhalten, die sich aufgrund der Laufstrecke im DC. und des IR.-Spektrums als identisch mit Verbindung **3** erwiesen.

In einem Parallelversuch ging man vom Epoxyketon **6** aus und bildete das Tosylhydrazon unter den oben beschriebenen Bedingungen: Zu einer Lösung von 1 g **6** in 5 ml Methylenchlorid gab man 25 ml 4N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in Dioxan und 600 mg *p*-Toluolsulfonylhydrazin. Die bei Zimmertemp. gerührte Lösung nahm sehr bald die oben erwähnte typische gelbgrüne Farbe an. Nach ca. 30 Min. setzte eine N<sub>2</sub>-Entwicklung ein, innert 4<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Std. wurden 49 ml N<sub>2</sub> gemessen (theoretischer Wert 46 ml; bei den oben beschriebenen Versuchen war auf eine Messung des Stickstoffs verzichtet worden). Nach 5 Std. wurde das Reaktionsgemisch in Äther/Chloroform 3:1 aufgenommen und wie oben beschrieben aufgearbeitet. Das Rohprodukt, das nach DC. zum grössten Teil aus einer Substanz mit derselben Laufstrecke wie Verbindung **3** besteht, wurde an drei präparativen Kieselgelplatten (1 m × 20 cm, Fliessmittel Toluol/Essigester 4:1, 1 mal entwickelt) aufgetrennt. Es wurden 405 mg reines Produkt erhalten, das sich wiederum als identisch mit Verbindung **3** erwies.

10. Ringschlussreaktionen mit 4N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in Dioxan. 10.1. Testosteronacetat (**12**) aus 17β-Hydroxy-4,5-seco-androst-3-in-5-on-acetat (**11**). 230 mg **11** [2b] wurden in 10 ml 4N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in Dioxan 1 Std. bei Zimmertemp. gerührt und dann wie unter 9.5. beschrieben aufgearbeitet. Das Rohprodukt (227 mg) lieferte beim Kristallisieren aus Äther in zwei Portionen 172 mg einer reinen Verbindung vom Smp. 138–140°, die nach Misch-Smp., Laufstrecke im DC. und IR.-Spektrum identisch ist mit authentischem Testosteronacetat.

10.2. Versuch einer Cyclisierung von **9** mit 4N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in Dioxan. Eine Lösung von 1 g **9** in 25 ml 4N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in Dioxan wurde 4<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Std. bei Zimmertemp. gerührt. Die Aufarbeitung nach 9.5. ergab 868 mg Rohprodukt, das an 50 g Kieselgel chromatographiert wurde (Fraktionen à 200 ml). Mit Toluol/Essigester 85:15 wurden 209 mg Ausgangsmaterial isoliert, mit Toluol/Essigester 7:3 443 mg einer Verbindung, die sich aus Äther/Petroläther kristallisieren liess und 412 mg einer Verbindung vom Smp. 188–190° ergab. Dabei handelt es sich um (25R)-3β-Hydroxy-9,11-seco-5α-spirostan-9,12-dion. IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): Banden u.a. bei 3600 w, 1720 s. NMR.: Signale bei 0,80–0,87 (9 H an C(18)), C(21) und C(26)); 1,11 (s, 3H an C(19)); 2,26 (s, 3H an C(11)).

C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub> (446,61) Ber. C 72,61 H 9,48% Gef. C 72,83 H 9,50%

Die Mikroanalysen, Spektralaufnahmen und Drehungsbestimmungen wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Dres. W. Padowetz, H. Fuhrer und H. Hürzeler ausgeführt.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Kaufmann, P. Wieland & J. Kalvoda, *Helv.* **55**, 381 (1972).
- [2] a) A. Eschenmoser, D. Felix & G. Ohloff, *Helv.* **50**, 708 (1967); b) J. Schreiber, D. Felix & A. Eschenmoser; M. Winter, F. Gautschi, K. H. Schulte-Elte, E. Sundt & G. Ohloff; J. Kalvoda, H. Kaufmann, P. Wieland & G. Anner, *Helv.* **50**, 2101 (1967); c) D. Felix, J. Schreiber, G. Ohloff & A. Eschenmoser, *Helv.* **54**, 2896 (1971).
- [3] a) M. Tanabe, D. F. Crowe, R. L. Dehn & G. Detre, *Tetrahedron Letters* **1967**, 3739; b) M. Tanabe, D. F. Crowe & R. L. Dehn, *Tetrahedron Letters* **1967**, 3943.
- [4] a) D. Felix, J. Schreiber, K. Piers, U. Horn & A. Eschenmoser, *Helv.* **51**, 1461 (1968); b) R. K. Müller, D. Felix, J. Schreiber & A. Eschenmoser, *Helv.* **53**, 1479 (1970); c) D. Felix, R. K. Müller, U. Horn, R. Joos, J. Schreiber & A. Eschenmoser, *Helv.* **55**, 1276 (1972).
- [5] P. Wieland, H. Kaufmann & A. Eschenmoser, *Helv.* **50**, 2108 (1967).
- [6] a) H. Kaufmann, J. Kalvoda & G. Anner, *Chimia* **24**, 23 (1970); H. Kaufmann, J. Poschet & J. Kalvoda, (in Vorbereitung); c) L. Caglioti & G. Rosini, *Chem. & Ind.* **1969**, 1093.
- [7] J. Meinwald, P. G. Gassman & E. G. Miller, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 4751 (1959).
- [8] Ch. Meystre, J. Schmidlin, H. Ueberwasser, H. Kaufmann & G. Anner, *Helv.* **55**, 338 (1972).
- [9] *Inorg. Synth.* **5**, 122 (1957).
- [10] A. Bowers, E. Denot, M. B. Sanchez, F. Neumann & C. Djerassi, *J. chem. Soc.* **1961**, 1859.
- [11] M. S. Ragab, H. Linde & K. Meyer, *Helv.* **45**, 474 (1962).
- [12] H. Dürr, *Angew. Chem.* **79**, 1104 (1967).