

Semicarbazone: préparée à partir de *trans*-I comme décrit sous G; F. 133–134°. Le mélange avec 50% d'hexénal-2-semi-carbazone (F. 174–175°) fond à 126–131° et avec 70% d'hexénal-2-semicarbazone à 128–146° (140–142° deuxième fusion). Ce F. est proche de celui rapporté par PRÉVOST⁸⁾ pour sa semicarbazone (voir p. 2 et tableau 1).

$C_7H_{13}ON_3$ Calc. C 54,17 H 8,44% Tr. C 54,18 H 8,51%

Les microanalyses et les mesures spectrophotométriques ont été effectuées par notre service de chimie physique. Nous en remercions le D^r E. PALLUY.

SUMMARY

The syntheses of pure *cis*- and *trans*-3-hexenal are described. It is shown that earlier reported preparations of 3-hexenal or β -hexenal led in most cases to the isomeric 2-hexenal.

Olfactive and chemical properties of these aldehydes are discussed.

FIRMENICH & CIE, Laboratoires de Recherches, Genève

290. Reaktionen von Steroid-Hypoioditen IV¹⁾²⁾

Über den Verlauf intramolekularer Substitutionsreaktionen, insbesondere bei 2 β - und 4 β -Hydroxysteroiden

Über Steroide, 192. Mitteilung³⁾

von K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland, G. Anner und A. Wettstein

(5. X. 62)

Im Rahmen unserer Versuche zur Erschliessung neuer, ergiebiger Wege zur Herstellung von 19-Norsteroiden⁴⁾ haben wir systematisch die Möglichkeiten der Substitution der angulären C-19-Methylgruppe u. a. mit der «Hypoiodit-Reaktion» untersucht. In der vorangehenden Mitteilung dieser Reihe¹⁾ wurde die unterschiedliche Reaktionsweise von Hypoioditen aus 20- und 6 β -Hydroxysteroiden durch die verschiedene räumliche Anordnung der reagierenden Zentren in den als Zwischenprodukten auftretenden Jodhydrinen C gedeutet (Formelschema 1). Diese entstehen aus den Alkoholen A über das Hypoiodit B durch Homolyse der O-J-Bindung

¹⁾ III. Arbeit dieser Reihe: K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* 45, 2161 (1962).

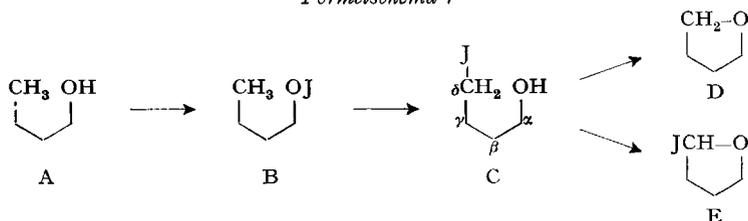
²⁾ Die in dieser Mitteilung beschriebenen Ergebnisse wurden teilweise an der gemeinsamen Tagung der Italienischen und der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Neapel, 28. 5. bis 2. 6. 1962, sowie am 2. Internationalen Symposium über die Chemie der Naturstoffe in Prag, 27. 8. bis 2. 9. 1962, vorgetragen.

³⁾ 191. Mitteilung vgl. ¹⁾.

⁴⁾ Technisch einfache, vielseitig anwendbare Reaktionsfolgen zur Gewinnung verschiedener Typen von 19-Norsteroiden aus 5 α -Halogen-6 β -hydroxy-Verbindungen der Pregnan- und Androstan-Reihe haben wir kürzlich [K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, H. UEBERWASSER, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Experientia* 18, 464 (1962)] beschrieben. Eine der dort angegebenen Varianten entspricht weitgehend dem von A. BOWERS, R. VILOTTI, J. A. EDWARDS, E. DENOT & O. HALPERN (*J. Amer. chem. Soc.* 84, 3204 (1962)) soeben veröffentlichten Verfahren.

und Wasserstoffübertragung von der Methylgruppe auf das Sauerstoffatom, gefolgt von einer Reaktion des gebildeten Kohlenstoffradikals mit Jod. Befindet sich im Jodhydrin C das Jodatome, wie in Fig. 1 angegeben, in der durch Sauerstoff, C $_{\gamma}$ und C $_{\delta}$ gebildeten Ebene, so liegt die für eine Substitution von Jod durch Sauerstoff (C \rightarrow D) günstige «lineare» Anordnung vor. Dieser Fall ist bei 6 β -Hydroxysteroiden verwirklicht¹⁾ (Fig. 2).

Formelschema 1



Wenn die Anordnung der Reaktionszentren im Jodhydrin C auch nur wenig von der in Fig. 1 angegebenen Orientierung abweicht, so findet als Konkurrenzreaktion zur Substitution eine Wasserstoffübertragung vom δ -Kohlenstoffatom auf das Sauerstoffatom statt; diese leitet die Cyclisation zum Jodäther E ein⁵⁾.

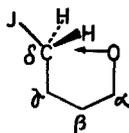


Fig. 1
Jodhydrin Typ C

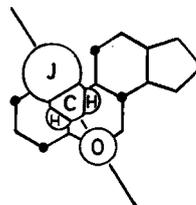


Fig. 2
6 β ,19-Jodhydrin
(Projektion des Steroidgerüsts in axialer Richtung von der β -Seite her)

Die exakten sterischen Voraussetzungen für die Bildung des Jodäthers E liessen sich aber aus den früher beschriebenen Versuchen mit 20-Hydroxysteroiden⁶⁾ nicht mit Sicherheit ableiten, da die Lage der 20-Hydroxygruppe in Bezug auf den angulären Substituenten wegen der freien Drehbarkeit der Seitenkette nicht fixiert ist.

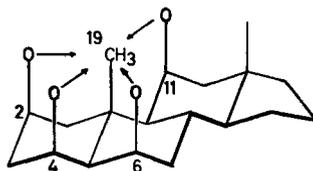


Fig. 3

⁵⁾ Diese Beobachtungen deuteten darauf hin, dass es sich bei der Bildung des Äthers D um eine Radikalsubstitution von Jod durch Sauerstoff vom Typus S $_H$ 2 handelt¹⁾.

⁶⁾ CH. MEYSTRE, K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* 45, 1317 (1962).

Bei unsern anschliessenden Versuchen zur Substitution der angulären Methylgruppen gingen wir deshalb von weiteren Hydroxysteroiden aus, in denen die Hydroxylgruppe eine eindeutig bestimmte Lage einnimmt.

Ausser der 6β -Hydroxygruppe weisen noch eine Reihe anderer Hydroxylgruppen am Steroidgerüst die für eine radikalartige Wasserstoffabstraktion günstige 1,3-diaxiale Lage zur 19-Methylgruppe auf. Es sind dies insbesondere Hydroxylgruppen in 2β -, 4β - und 11β -Stellung (vgl. Fig. 3).

Im folgenden berichten wir nun über Versuche mit 4β - und 2β -Hydroxysteroiden⁷⁾.

Eine $19\text{-CH}_2\text{J}$ -Gruppe, wie sie z. B. in der ersten Stufe der Hypojodit-Reaktion ($B \rightarrow C$) mit 4β - und 6β -Hydroxysteroiden gebildet wird, ist wegen der Wechselwirkungen des voluminösen Jodatoms mit den axialen Wasserstoffatomen in 2β - und 11β -Stellung konformativ in der in Fig. 4 bzw. Fig. 2 angegebenen Weise fixiert. Die gegenseitige Lage der reagierenden Zentren ist also für 4β - und 6β -Hydroxy-19-jod-steroid stark verschieden. Im Gegensatz zur Orientierung bei 6β -Hydroxysteroiden (Fig. 2) liegen bei 4β -Hydroxysteroiden im Jodhydrin-Zwischenprodukt in der in Fig. 4 wiedergegebenen Projektion der Sauerstoff, ein Wasserstoffatom an C-19 und das 19-Kohlenstoffatom auf einer Geraden, während das Jodatom um etwa 60° abgedreht erscheint. Die Voraussetzungen für eine nochmalige Wasserstoffabstraktion sind also beim 4β -Hydroxy-Derivat besonders günstig.

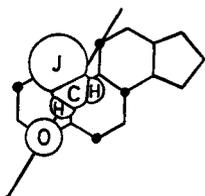


Fig. 4
4 β ,19-Jodhydrin

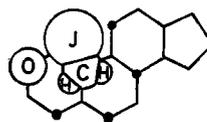


Fig. 5
6 β ,19-Jodhydrin

(Projektionen des Steroidgerüsts in axialer Richtung von der β -Seite her)

Für unsere Versuche in der 4β -Hydroxy-Reihe verwendeten wir das 4β -Hydroxy- 5α -chlor-17-oxo-androstan (IIIb), das 4β -Hydroxy- 5α -chlor-17 β -propionyloxy-androstan (IIIa), sowie die entsprechende nicht chlorierte 4β -Hydroxy-Verbindung IIIc. Diese Verbindungen konnten aus Testosteron (Ia) (gemäss Formelschema 2) über das 3-Desoxoderivat IIb, anschliessende Propionylierung zu IIc oder Oxydation zu IId und durch Anlagerung von unterchloriger Säure (zu IIIa bzw. IIIb), oder durch Nitrierung⁹⁾ von IIc, Reduktion mit Zink zum 4-Keton VIb und anschliessende katalytische Hydrierung (zu IIIc) hergestellt werden. Das 4-Keton VIb konnte vorteilhaft auch über das 4-Acetoxy-17-O-propionyl-testosteron (Vb)¹⁰⁾ und Entfernung der 3-Oxogruppe gewonnen werden.

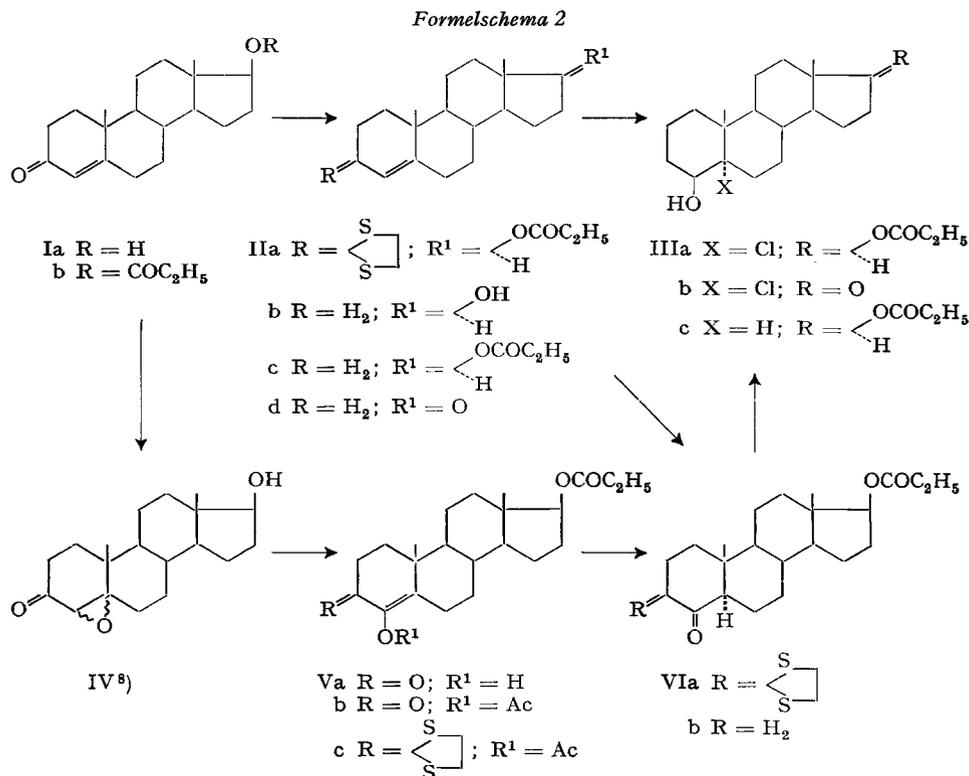
⁷⁾ Über Reaktionen mit 11β -Hydroxysteroiden vgl. eine spätere Mitteilung.

⁸⁾ H. J. RINGOLD, E. BATRES, O. MANCERA & G. ROSENKRANZ, *J. org. Chemistry* 21, 1432 (1956).

⁹⁾ Die Ausbeute bei der Nitrierung von IIc zur 4-Nitroverbindung und anschliessender Zinkreduktion zum 4-Keton VIb ist bedeutend schlechter als bei den entsprechenden Umwandlungen von Δ^5 -Steroiden zu 6-Ketonen (vgl. z. B. ¹⁾).

Bei der Behandlung der 4 β -Hydroxyverbindungen IIIa und IIIb mit Bleitetraacetat und Jod in siedendem Cyclohexan unter Belichtung entstanden erwartungsgemäss in guter Ausbeute in 19-Stellung «doppelt» substituierte Produkte, nämlich die sich von Jodäthern vom Typ E ableitenden Hemiacetalacetate Xa und b (Formelschema 3). Das letztere lieferte bei der Reduktion mit Zink und Eisessig den Aldehyd XI, der einen geeigneten Ausgangsstoff zur Synthese von 3-Desoxo-19-norsteroiden darstellt. Bei der analogen Oxydation des 4 β -ols IIIc mit Bleitetraacetat und Jod wurde das Rohprodukt (welches die Produkte Xc enthielt) direkt milde mit Chromtrioxid oxydiert und so in ca. 75-proz. Ausbeute das 19 \rightarrow 4 β -Lacton VIII gewonnen.

Weniger eindeutig waren die Versuche zur Oxydation von IIIc mit Jod und Quecksilberacetat, Silberacetat und Jodsuccinimid. Diese Reagentien wandeln Alkohole wesentlich langsamer in Hypojodite um als Jod und Bleitetraacetat¹⁾). Wir nehmen deshalb an, dass das aus dem 4 β -Hypoiodit gebildete Jodhydrin IXc nicht schnell genug wieder in ein Hypojodit verwandelt wird, um die nochmalige Wasserstoffabstraktion an C-19 und die Bildung des Hemiacetals Xc zur Hauptreaktion werden zu lassen. Als Konkurrenzreaktion tritt dann der ionische Ring-



¹⁰⁾ Zur Herstellungsmethode vgl. z. B. B. CAMERINO, B. PATELLI, A. VERCELLONE & F. MEDA, *Il Farmaco*, ed. sci. 71, 586 (1956); B. CAMERINO, B. PATELLI & A. VERCELLONE, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 3540 (1956).

schluss des Jodhydrins IXc zum Äther VII¹¹⁾ auf. Zur Erleichterung der Trennung wurden die Rohprodukte der Quecksilberacetat-, Silberacetat- und N-Jodsuccinimid-Reaktion zuerst mild mit Chromtrioxid oxydiert und dann chromatographiert. Neben dem 4-Keton VIb konnten so als Hauptprodukte das aus dem Hemiacetal-Derivat Xc entstandene Lacton VIII und der 4 β ,19-Äther VII isoliert werden. Das Verhältnis Lacton zu Äther war bei der Verwendung von Quecksilberacetat am grössten, und die Totalausbeute an 19-substituierten Produkten in allen Fällen niedriger als bei der Bleitetraacetat-Jod-Reaktion. Für präparative Zwecke kann das Bleitetraacetat also nur in solchen Fällen durch die genannten andern Reagentien ersetzt werden, wo die Ätherbildung aus sterischen Gründen die einzige Reaktion darstellt¹²⁾. Bei der Quecksilberacetat-Reaktion konnte ausser den oben beschriebenen Produkten in kleiner Menge auch ein Anhydroprodukt des Hemiacetals Xc der vermutlichen Formel XIII isoliert werden¹³⁾. Im Rohprodukt der Silberacetat-Reaktion wurde, ebenfalls in kleiner Menge, ein direktes Folgeprodukt des Jodhydrins IXc, nämlich das Cyclopropylketon XII¹⁴⁾ nachgewiesen. Dieses entsteht durch Oxydation von IXc zum entsprechenden Jodketon, welches bei der Chromatographie an Aluminiumoxid in XII übergeht.

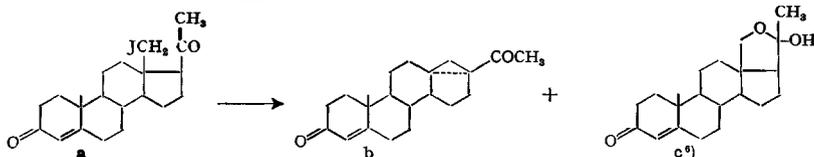
Die sterischen Verhältnisse bei 2 β -Hydroxyverbindungen unterscheiden sich von denjenigen der 4 β -Hydroxysteroiden. Wie aus Fig. 5 hervorgeht, liegt im Jodhydrin-Zwischenprodukt C das 2 β -Sauerstoffatom sehr nahe sowohl beim 19-Jodatome als auch bei einem der 19-Wasserstoffatome, aber in der Projektion lässt sich weder das Jodatome noch das dem Sauerstoff benachbarte 19-Wasserstoffatom auf die durch das Sauerstoffatom und C-19 gehende Gerade bringen. Bei der Umsetzung der 2 β -Hydroxyverbindung XVIII (Formelschema 4) mit Bleitetraacetat und Jod und anschliessender milder Oxydation mit Chromtrioxid-Schwefelsäure in Aceton entstand als Hauptprodukt das Lacton XIXa¹⁵⁾. Im Rohprodukt konnten nur Spuren des 2 β ,19-Äthers XVIIa nachgewiesen werden. Zum Vergleich wurde XVIIa aus XVIII durch Oxydation mit Bleitetraacetat ohne Jod in ca. 75-proz. Ausbeute

¹¹⁾ Diese Verbindung entsteht u. a. auch bei der Behandlung von IIIc mit Bleitetraacetat ohne Jod (vgl. J. KALVODA, K. HEUSLER, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Chimia* 16 (1962), im Druck, und *Helv.* 46 (1963), im Druck.

¹²⁾ In diesem Zusammenhang soll nochmals darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei der Umwandlung von 6 β -Hydroxysteroiden in 6 β ,19-Äther die Ausbeuten mit Jod und Bleitetraacetat, Quecksilber(II)-acetat, Silberacetat und N-Jodsuccinimid nahezu gleich sind, weil hier die Radikalreaktion ebenso wie die ionische Reaktion 6 β ,19-Äther liefert.

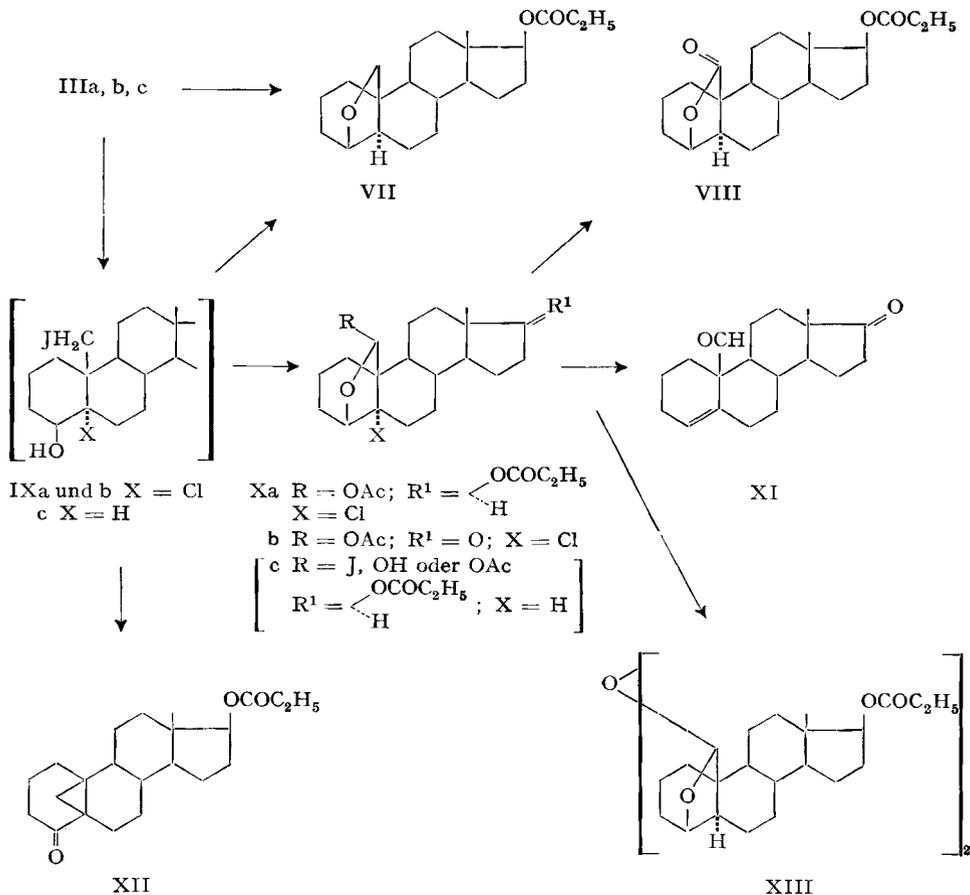
¹³⁾ Analoge Anhydroprodukte bilden sich auch aus den 18,20-Hemiacetalen⁶⁾.

¹⁴⁾ Eine analoge Reaktionsfolge kann auch mit einem 18-Jod-20-hydroxy-pregnan durchgeführt werden: Das Jodketon a⁶⁾ liefert bei Behandlung mit Silberacetat und anschliessender Chromatographie neben c das Cyclopropylketon b vom Smp. 111–112° (aus Äther-Petroläther); $[\alpha]_D^{25} = +186^\circ$ ($c = 0,990$). IR.-Banden u. a. bei 5,97; 6,18; 7,50; 8,14; 8,76; 9,81; 10,54 und 11,60 μ . UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 240 m\mu$ ($\epsilon = 17400$) (bei 210 $m\mu$ $\epsilon = 10000$).



¹⁵⁾ Dieses Lacton lieferte nach Hydrolyse (zu XIXb) und Acetylierung das Acetoxylacton XIXc.

Formelschema 3



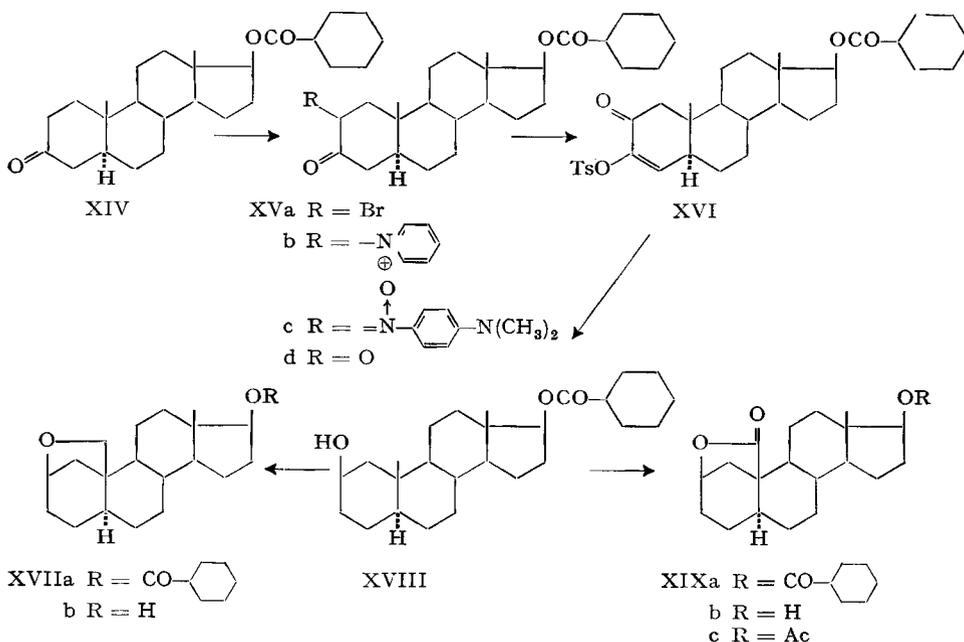
bereitet. Die 2 β -Hydroxyverbindung XVIII haben wir auf dem im Formelschema angegebenen Weg aus dem Dihydrotestosteronester XIV¹⁶⁾ hergestellt.

In den Jodhydrinen vom Typ C, deren Umwandlung in die Jodäther E wir oben beschrieben haben, ist die Lage des Sauerstoffradikals in Bezug auf die C-J-Bindung fixiert. Es können darum gewisse Angaben über die sterischen Voraussetzungen des Übergangs von C nach E gemacht werden. Bei 4 β -Hydroxy-19-jod-Verbindungen kann für eine zweite Wasserstoffübertragung vom C-19 auf das 4 β -Sauerstoffatom leicht ein Übergangszustand mit einer nahezu linearen Anordnung¹⁷⁾ von O—H—C eingestellt werden (vgl. Fig. 4). Aus sterischen Gründen ist es aber unmöglich, das entstehende 19-CHJ-Radikal nochmals mit Jod zu substituieren.

¹⁶⁾ L. RUZICKA & H. KÄGI, *Helv.* 20, 1557 (1937). — Wir danken Herrn Dr. L. EHMANN für die Überlassung dieser Substanz.

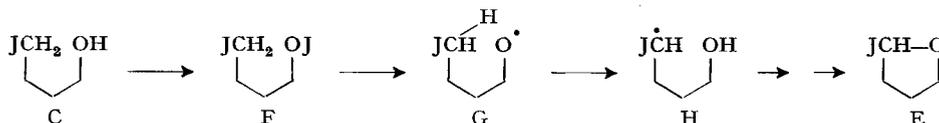
¹⁷⁾ Vgl. dazu die Wasserstoffübertragung von Kohlenstoff auf Brom bei D. J. WILSON & H. S. JOHNSTON, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 29 (1957), und die Diskussion der Wasserstoffübertragung von Kohlenstoff auf Stickstoff bei E. J. COREY & W. R. HERTLER, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 1657 (1960).

Formelschema 4



Der Übergang von Jodhydrin C zum Jodäther E kann also nicht über eine geminale Dijodverbindung führen und nicht analog formuliert werden wie der Übergang $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D$ in Formelschema 1. Auf Grund unserer bisher beschriebenen Versuche können wir nicht entscheiden, ob allein die räumlichen Verhältnisse oder die Anwesenheit des Jodsubstituenten am Kohlenstoffatom 19, an dem die Wasserstoffabstraktion erfolgt, einen andern Reaktionsablauf bewirken¹⁸⁾. Es wäre gemäss Formelschema 5 denkbar, dass der Jodsubstituent das aus G durch Wasserstoffabstraktion gebildete C-Radikal H stabilisiert, und dass letzteres nach erneuter

Formelschema 5



Hypoioditbildung und Homolyse, infolge Kombination des C-Radikals mit einem O-Radikal, zum Äther E führt. Es scheint jedoch wahrscheinlicher, dass das aus dem Hypoiodit F abgespaltene Jodatome als Oxydationsmittel¹⁹⁾ auf das gebildete oder

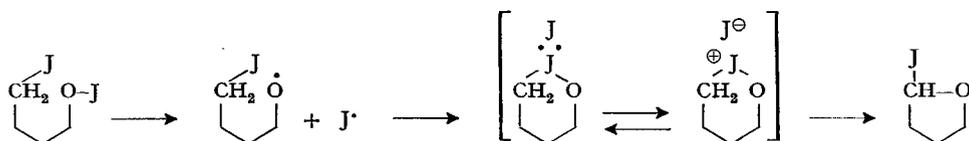
¹⁸⁾ Wir werden auf diese Frage im Zusammenhang mit Substitutionsreaktionen an Methylen- und Methin-Gruppen zurückkommen (Helv. 46 (1963), in Vorbereitung).

¹⁹⁾ Redoxreaktionen bei Radikalprozessen verlaufen, insbesondere in Gegenwart von Schwermetallsalzen, oft sehr rasch (vgl. W. A. WATERS, Homolytic Oxidation Processes in «Progress in Organic Chemistry», Vol. 5, p. 1, J. W. COOK & W. CARRUTHERS ed., Butterworths, London 1961, und J. K. KOCHI, Tetrahedron 18, 483 (1962)). Dass in unseren Fällen Jod als Oxydationsmittel wirken kann, geht aus der Jodätherbildung mit Jod und N-Jodsuccinimid hervor.

in Bildung begriffene C-Radikal H einwirkt und unter Aufnahme eines Elektrons in ein Jodid-Ion²⁰⁾ übergeht, wobei gleichzeitig der Ringschluss zum Jodäther E stattfindet.

Bei den 2 β -Hydroxy-19-jod-Verbindungen ist ein quasi linearer Übergangszustand für eine Wasserstoffabstraktion nicht möglich (vgl. Fig. 5). Obwohl der Abstand des 2 β -Sauerstoffatoms von einem der beiden 19-Wasserstoffatome eine Wasserstoffübertragung vom C-19 auf das 2 β -O-Atom nicht ausschliesst, muss bei 2 β -Hydroxysteroiden auch eine direkte Beteiligung²¹⁾ des Jodatoms bei der Bildung des Jodäthers E aus dem Jodhydrin C in Betracht gezogen werden, z. B. nach Formelschema 6. Bei 4 β - und vor allem bei 11 β -substituierten 6 β -Hydroxysteroiden¹⁾ wäre eine solche Beteiligung des Jodatoms beim Übergang des Jodhydrins in den Jodäther ungünstig.

Formelschema 6



Unsere bisherigen Versuche gestatten es, über den Verlauf intramolekularer Substitutionsreaktionen an Methylgruppen mit Hilfe der Hypojodit-Reaktion, insbesondere über die Struktur der zu erwartenden Endprodukte, zusammenfassend folgendes auszusagen:

1. Erfolgt die Bildung eines Sauerstoffradikals aus der Alkoholgruppe in den als Zwischenprodukten auftretenden Jodhydrinen C langsam, so kann, unabhängig von den sterischen Verhältnissen im Jodhydrin C, ein ionischer Ringschluss zum Äther D eintreten (Quecksilberacetat und Jod, Silberacetat und Jod).

2. Erfolgt die Bildung des Sauerstoffradikals rasch (Bleitetraacetat und Jod), so hängt die Struktur des Endproduktes von der sterischen Anordnung der reagierenden Zentren im Jodhydrin C ab:

a) Liegen Sauerstoff-, Kohlenstoff- und Jodatom in einer für eine S₂-Reaktion günstigen quasi linearen Anordnung, so tritt Ätherbildung (Typ D) ein, welche mindestens teilweise durch eine Radikalsubstitution von Jod durch Sauerstoff erfolgt.

b) In allen andern Fällen führt die Reaktion zur Bildung des Jodäthers E, bzw. zu Hemiactal-artigen Verbindungen, sei es durch eine Wasserstoffabstraktion an der CH₂J-Gruppe und anschliessende Oxydation, sei es durch direkte Reaktion des Sauerstoffradikals G mit dem Jodatom der CH₂J-Gruppe, anschliessende Oxydation und Ausstossung eines Protons.

²⁰⁾ In Gegenwart von überschüssigem Bleitetraacetat wird Jodid sofort zu Jod zurückoxydiert.

²¹⁾ Vgl. die Beteiligung des Jodsubstituenten bei der Zersetzung von Bis-(*o*-jodbenzoyl-peroxid) (J. E. LEFFLER, R. D. FAULKNER & C. C. PETROPOULOS, J. Amer. chem. Soc. 80, 5435 (1958)) und ähnliche Versuche mit *o*-Methylmercaptobenzoyl-peroxiden (W. G. BENTRUDE & J. C. MARTIN, *ibid.* 84, 1561 (1962)).

Experimenteller Teil²²⁾

3,3-Äthylendithio-17 β -propionyloxy- Δ^4 -androgen (IIa): Eine Lösung von 30,0 g O-Propionyltestosteron (Ib) in 900 ml abs. Äther wurde mit 100 ml Äthylendithioglykol und 100 ml Bortrifluoridätherat versetzt und 20 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Reaktionsmischung wurde anschliessend unter Rühren und Kühlen auf 2,5 l eiskalte 2N Natronlauge gegossen, in Äther aufgenommen, die organische Phase mit 2N Natronlauge und mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt lieferte nach einmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Petroläther 30,8 g Thioketal IIa vom Smp. 160–161°. Durch Einengen der Mutterlaugen wurden weitere 4,1 g des gleichen Produktes vom Smp. 159–160° erhalten. Die Verbindung weist im IR.-Spektrum u. a. Banden bei 5,78; 8,35; 9,25; 9,60; 9,65 und 11,55 μ auf. $[\alpha]_D^{25} = +118^\circ$ ($c = 1,049$). Zur Analyse gelangte ein dreimal aus Methylenchlorid-Petroläther umkristallisiertes, bei 163–164° schmelzendes Präparat.
 $C_{24}H_{36}O_2S_2$ (420,68) Ber. C 68,52 H 8,63 S 15,24% Gef. C 68,70 H 8,72 S 14,94%

17 β -Hydroxy- Δ^4 -androgen (IIb): Zu 300 ml flüssigem Ammoniak wurde bei -40° unter Rühren eine Lösung von 10,0 g Thioketal IIa in 70 ml abs. Tetrahydrofuran zugetropft. Anschliessend erfolgte portionsweise die Zugabe von 7,0 g Natrium. Die blaue Lösung wurde 15 Min. gerührt, dann der Überschuss an Natrium durch Alkohol zerstört und das Ammoniak bei Raumtemperatur zum grössten Teil abgedampft. Den Rückstand versetzte man mit Äther-Methylenchlorid-(5:1)-Gemisch und wusch die erhaltene Tetrahydrofuran-haltige Lösung nacheinander erschöpfend mit Wasser, verd. Salzsäure, 2N Natronlauge und Wasser. Die getrocknete Lösung lieferte nach Abdampfen des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum 6,50 g rohes 17 β -Hydroxy- Δ^4 -androgen (IIb), das nach einmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Methanol (3,80 g) bei 147–149° schmolz. Im IR.-Spektrum der Verbindung treten u. a. Absorptionsbanden bei 2,78; 9,00; 9,35; 9,54; 9,85 und 10,02 μ auf. $[\alpha]_D^{25} = +58^\circ$ ($c = 0,552$).

$C_{19}H_{30}O$ (274,43) Ber. C 83,15 H 11,02% Gef. C 83,18 H 10,86%

17 β -Propionyloxy- Δ^4 -androgen (IIc): 15 g rohes 17 β -Hydroxy- Δ^4 -androgen (IIb) wurden in 100 ml Pyridin und 100 ml Propionsäureanhydrid gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Zwecks Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch auf Eis-Wasser gegossen und anschliessend 90 Min. bei 0° gerührt. Das durch Abfiltrieren gewonnene Rohprodukt löste man in Äther, wusch die Lösung nacheinander mit verd. Schwefelsäure, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Man erhielt 17,04 g Öl, das nach längerem Stehen kristallisierte. Durch Umlösen aus Äther-Methanol bei -10° wurden 14,40 g 17 β -Propionyloxy- Δ^4 -androgen (IIc) vom Smp. 45–47° erhalten. Im IR.-Spektrum der Verbindung treten u. a. Absorptionsbanden bei 5,77; 7,27; 7,42; 8,35 und 9,24 μ auf. Dieses Produkt wurde ohne weitere Reinigung für die nachfolgende Reaktion verwendet.

17-Oxo- Δ^4 -androgen (II d): 16,00 g 17 β -Hydroxy- Δ^4 -androgen (IIb) wurden in 600 ml Aceton gelöst und bei 0° unter Rühren mit 25,5 ml einer 8N Chrom(VI)-oxid-Lösung in verd. Schwefelsäure versetzt. Nach 20 Min. Rühren bei gleicher Temperatur wurde das Reaktionsgemisch auf ca. 2 l Eis-Wasser gegossen, mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung nacheinander mit Wasser, eiskalter ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und erneut mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der kristalline Rückstand (14,20 g) lieferte nach zweimaligem Umlösen aus Methanol-Wasser 12,85 g reines 17-Oxo- Δ^4 -androgen (II d) vom Smp. 76–77°. Im IR.-Spektrum der Verbindung treten u. a. Banden bei 5,75; 7,25; 8,10; 8,30; 9,40; 9,60 und 9,80 μ auf. $[\alpha]_D^{25} = +168^\circ$ ($c = 0,835$).

$C_{19}H_{28}O$ (272,41) Ber. C 83,77 H 10,36% Gef. C 83,76 H 10,22%

4 β -Hydroxy-5 α -chlor-17 β -propionyloxy-androstan (IIIa): Ein Gemisch, bestehend aus 1,2 g rohem 17 β -Propionyloxy- Δ^4 -androgen (IIc), 60 ml Äther, 70 ml Wasser und 1,2 g Chlorkalk, wurde mit Hilfe eines Vibromischers 10 Min. stark durchmischt und nach Zugabe von 0,85 ml

²²⁾ Die Smp. sind unter dem Mikroskop oder im Flüssigkeitsbad bestimmt. Alle IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-double-beam-Instrument, Mod. 221, aufgenommen; wenn nichts anderes angegeben, diente Methylenchlorid als Lösungsmittel. Die UV.-Spektren wurden in Feinsprit-Lösung aufgenommen. Die Drehungen wurden in einem 1-dm-Rohr in Chloroform bestimmt.

Eisessig 15 Min. heftig weitergerührt. Anschliessend trennte man die wässrige Phase ab, wusch die ätherische Lösung mit je 15 ml einer 10-proz. Kaliumjodid- und Natriumthiosulfat-Lösung und Wasser, trocknete, und dampfte sie in Wasserstrahlvakuum ein. Das so erhaltene ölige Rohprodukt (1,40 g) konnte durch Bespritzen mit Äther kristallisiert werden und lieferte nach Umlösen aus Äther-Petroläther 192 mg Chlorhydrin III a, das nach erneuter Umkristallisation aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch bei 157–158° unter Zersetzung schmolz. Im IR.-Spektrum der Verbindung treten u. a. Banden bei 2,80; 5,77; 8,35; 9,25 und 9,96 μ auf. $[\alpha]_D^{25} = +18^\circ$ ($c = 0,556$).

$C_{22}H_{35}O_3Cl$ (382,98) Ber. C 69,00 H 9,21% Gef. C 69,24 H 9,33%

4 β -Hydroxy-5 α -chlor-17-oxo-androstan (II b): 1,00 g 17-Oxo- Δ^4 -androsten (II d) gelöst in 50 ml Äther, 1,00 g Chlorkalk und 60 ml Wasser wurden bei Raumtemperatur 5 Min. stark gerührt. Nach Zugabe von 0,7 ml Eisessig rührte man das Reaktionsgemisch weitere 25 Min., verdünnte es anschliessend mit 200 ml Äther, trennte die wässrige Schicht ab, wusch die ätherische Lösung nacheinander mit Wasser, 10 ml 10-proz. Kaliumjodid- und 10 ml 10-proz. Natriumthiosulfat-Lösung und mit Wasser, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Der kristalline Rückstand lieferte nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Äther 198 mg reines Chlorhydrin III b vom Smp. 170–172°, das im IR.-Spektrum u. a. Absorptionsbanden bei 2,72; 5,75; 7,10; 9,10; 9,80; 9,92 und 12,22 μ aufwies. $[\alpha]_D^{25} = +95,4^\circ$ ($c = 0,746$). Zur Analyse gelangte ein viermal aus Methylenchlorid-Äther umkristallisiertes Präparat vom Smp. 173–175°.

$C_{19}H_{29}O_2Cl$ (324,89) Ber. C 70,24 H 9,00% Gef. C 70,23 H 9,02%

4 β -Hydroxy-17 β -propionyloxy-5 α -androstan (III c): 345 mg 4-Oxo-17 β -propionyloxy-5 α -androstan (VI b) wurden in 20 ml Eisessig, in Gegenwart von 100 mg Platinoxid als Katalysator, hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff wurde die Lösung vom Katalysator abfiltriert und im Wasserstrahlvakuum bei 45° eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt lieferte nach Umlösen aus Äther-Methylenchlorid-Petroläther 280 mg der Hydroxyverbindung III c vom Smp. 157–159°. Das IR.-Spektrum der Verbindung weist u. a. Absorptionsbanden bei 2,77; 5,78; 8,35; 9,22; 9,73 und 10,43 μ auf. $[\alpha]_D^{25} = +5^\circ$ ($c = 0,544$).

$C_{22}H_{36}O_3$ (348,51) Ber. C 75,81 H 10,41% Gef. C 75,80 H 10,27%

3-Oxo-4-hydroxy-17 β -propionyloxy- Δ^4 -androsten (Va): 25,1 g 3-Oxo-4,5-oxido-17 β -hydroxy-androstan (IV⁹) wurden in 160 ml Propionsäure gelöst. Nach Zugabe von 16 ml konz. Schwefelsäure liess man diese Lösung 17 Std. bei Raumtemperatur stehen. Dann goss man das Gemisch in 2,5 l Wasser, extrahierte mit Benzol, wusch die Extrakte mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutral, trocknete sie und dampfte im Wasserstrahlvakuum ein. Durch Kristallisation des Rückstands (23,95 g) aus Methylenchlorid-Methanol erhielt man 13,83 g 4-Hydroxy-17-O-propionyl-testosteron (Va), welches nach nochmaligem Umlösen bei 182–184° schmolz. $[\alpha]_D^{25} = +77^\circ$ ($c = 1,098$); UV.-Maximum bei 278 m μ ($\epsilon = 12850$); IR.-Banden u. a. bei 2,86; 5,77; 5,98; 6,07; 8,37; 8,55; 9,25; 9,66; 9,83 und 11,46 μ .

$C_{22}H_{32}O_4$ (360,48) Ber. C 73,30 H 8,95% Gef. C 73,30 H 9,21%

3-Oxo-4-acetoxy-17 β -propionyloxy- Δ^4 -androsten (Vb): 5,0 g 4-Hydroxy-17-O-propionyl-testosteron (Va) wurden in 30 ml Pyridin und 30 ml Essigsäureanhydrid über Nacht bei Raumtemperatur acetyliert. Durch Eindampfen des Reaktionsgemisches im Wasserstrahlvakuum und Kristallisation des Rückstands aus Äther-Pentan erhielt man 5,20 g des 4-Acetats Vb, welches nach nochmaligem Umlösen bei 123–124° schmolz. $[\alpha]_D^{25} = +94,5^\circ$ ($c = 0,972$); UV.-Maximum bei 246 m μ ($\epsilon = 15400$); IR.-Banden u. a. bei 5,66 μ (Acetat); 5,77 μ (Propionat); 5,91 und 6,12 μ (Δ^4 -3-Keton); 8,32; 8,75; 8,99; 9,25; 9,41; 9,62 und 9,83 μ .

$C_{24}H_{34}O_5$ (402,51) Ber. C 71,61 H 8,51% Gef. C 71,68 H 8,41%

3,3-Äthylendithio-4-acetoxy-17 β -propionyloxy- Δ^4 -androsten (Vc): 5,28 g 4-Acetoxy-17-O-propionyl-testosteron (Vb) wurden in 150 ml Äther gelöst. Diese Lösung liess man nach Zugabe von 15 ml Äthylendithioglykol mit 15 ml Bortrifluoridätherat über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Dann wurde die Lösung mit eiskalter 2N Natronlauge und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Umlösen des kristallisierten Rohprodukts (6,34 g) aus Methylenchlorid-Äther-Pentan erhielt man 5,94 g reines Thioketal Vc vom Smp. 157–158°. $[\alpha]_D^{25} = +115^\circ$ ($c = 1,182$); IR.-Banden u. a. bei 5,64 μ (Acetat); 5,76 μ (Propionat); 8,21; 8,37; 8,76; 9,24; 9,57; 9,83 und 11,53 μ .

$C_{26}H_{38}O_4S_2$ (478,71) Ber. C 65,23 H 8,00 S 13,40% Gef. C 65,19 H 7,94 S 13,23%

3,3-Äthylendithio-4-oxo-17 β -propionyloxy-5 α -androstan (VIa): 5,16 g des obigen Thioketals Vc wurden in 520 ml Methanol nach Zugabe von 10 g Kaliumcarbonat in 50 ml Wasser 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann kühlte man ab und dampfte das Gemisch im Wasserstrahlvakuum soweit ein, bis eine starke Fällung entstand, und extrahierte dann mit Methylenchlorid. Die Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (4,69 g) wurde anschliessend mit 25 ml Propionsäureanhydrid und 25 ml Pyridin über Nacht behandelt. Dann goss man das Gemisch in Wasser, saugte nach einer Stunde das Rohprodukt ab und kristallisierte eine Probe aus Methylenchlorid-Äther um. Smp. 212–214°; $[\alpha]_D^{25} = -56^\circ$ ($c = 1,082$); IR.-Banden u. a. bei 5,77 μ (Propionat); 5,82 μ (4-Keton); 8,40; 9,25; 9,35; 9,72 und 11,42 μ .
 $C_{24}H_{36}O_3S_2$ (436,68) Ber. C 66,01 H 8,31 S 14,69% Gef. C 65,99 H 8,35 S 14,73%

4-Oxo-17 β -propionyloxy-5 α -androstan (VIb). – a) *Aus IIc*: Zu einer Lösung von 5,00 g 17 β -Propionyloxy- Δ^4 -androsten (IIc) in 75 ml Eisessig wurden unter Rühren und Kühlen (Temp. 20°) innerhalb 30 Min. 30,0 ml konz. Salpetersäure getropft. Innert 1 Std. gab man dann bei gleichbleibender Temperatur portionsweise 3,00 g Natriumnitrit zu, goss das Reaktionsgemisch anschliessend auf 1,2 l Eis-Wasser, rührte die wässrige Suspension ca. 10 Min. und filtrierte die ausgefallene rohe Nitroverbindung ab. Ohne weitere Reinigung wurde diese in 35 ml Eisessig und 5 ml Wasser gelöst, die Lösung unter Rühren portionsweise mit 10,0 g Zinkstaub versetzt und 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Das abgekühlte Gemisch wurde von überschüssigem Zink abfiltriert, der Rückstand mit Äther nachgewaschen, das Filtrat zur Hälfte im Wasserstrahlvakuum eingedampft, mit Wasser verdünnt, die vorhandene Essigsäure durch Zugabe von 50 g Natriumhydrogencarbonat vorsichtig neutralisiert und das ausgefallene Produkt in Äther aufgenommen. Die mit Wasser neutral gewaschene und mit Natriumsulfat getrocknete ätherische Lösung lieferte nach dem Eindampfen des Lösungsmittels im Vakuum 4,20 g eines gelblichen Öls, das durch Chromatographie an neutralem Aluminiumoxid (Akt. II) gereinigt wurde. Mit Benzol konnten insgesamt 970 mg 4-Oxo-17 β -propionyloxy-5 α -androstan (VIb) eluiert werden. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther, Smp. 120–122°. Im IR.-Spektrum der Verbindung treten u. a. Absorptionsbanden bei 5,78; 5,85; 8,36; 9,23; 9,72 und 10,14 μ auf. $[\alpha]_D^{25} = +3,5^\circ$ ($c = 0,790$).

$C_{22}H_{34}O_3$ (346,49) Ber. C 76,26 H 9,89% Gef. C 76,27 H 9,79%

b) *Aus VIa*: Eine Lösung von 4,5 g rohem Thioketal VIa in 250 ml Alkohol wurde nach Zugabe von ca. 40 g Alkohol-feuchtem RANEY-Nickel 45 Min. bei 60° gerührt. Dann saugte man vom Nickel ab, wusch mit Alkohol nach und dampfte das Filtrat im Wasserstrahlvakuum ein. Den Rückstand reinigte man durch Aufnehmen in Methylenchlorid und Waschen der Lösung mit Wasser. Der Eindampfrückstand der Methylenchloridlösung (2,97 g) lieferte durch Kristallisation aus Methanol 2,60 g des 4-Ketons VIb, welches nach nochmaligem Umlösen bei 122–124° schmolz. $[\alpha]_D^{25} = +4,4^\circ$ ($c = 1,025$); sein IR.-Spektrum war mit dem der unter a) erhaltenen Verbindung VIb identisch.

$C_{22}H_{34}O_3$ (346,49) Ber. C 76,26 H 9,89% Gef. C 76,53 H 9,99%

Oxydationen von 4 β -Hydroxy-17 β -propionyloxy-5 α -androstan (IIIc). – a) *Mit Bleitetraacetat und Jod*: Zu einer kurz auf 80° erwärmten Suspension von 600 mg vorgetrocknetem Blei(IV)-acetat und 200 mg Calciumcarbonat in 40 ml Cyclohexan wurden 100 mg Jod und 100 mg 4 β -Hydroxy-17 β -propionyloxy-5 α -androstan (IIIc) zugegeben, worauf man das Gemisch bis zur Entfärbung (15–30 Min.) unter Bestrahlen mit einer 500-Watt-Lampe unter Rückfluss kochte. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde durch Filtrieren über Celit von anorganischen Anteilen abgetrennt, mit Natriumthiosulfatlösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum bei 30–35° eingedampft. Das ölige Reaktionsprodukt löste man in 5 ml Aceton und rührte die Lösung nach Zugabe von 150 mg Silberacetat 13 Std. bei 20°. Bei 0° wurden nun 0,20 ml einer 8N Chrom(VI)-oxid-Lösung in verdünnter Schwefelsäure zugetropft und das Gemisch 1 Std. bei 0–4° weitergerührt. Die Reaktionslösung versetzte man anschliessend mit Benzol und einer Lösung von 1,80 g Natriumacetat in 3 ml Wasser, trennte die organische Schicht ab, wusch sie nacheinander mit ges. Natriumhydrogencarbonat- und mit halbgesättigter Kochsalz-Lösung, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Der erhaltene kristalline Rückstand (105 mg) wurde zwecks Reinigung an neutralem Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert. Mit Pentan-Benzol-(1:1)-Gemisch wurden 85 mg reines Lacton VIII eluiert, das nach dreimaligem

Umlösen aus Methylenchlorid-Petroläther 54 mg eines analysenreinen Präparates vom Smp. 190–192° lieferte. Im IR.-Spektrum treten u. a. Banden bei 5,67; 5,78; 8,36; 8,71; 9,20; 9,45; 9,75; 10,19; 10,80 und 11,47 μ auf. $[\alpha]_D^{25} = -18,3^\circ$ ($c = 0,476$).

$C_{22}H_{32}O_4$ (360,48) Ber. C 73,30 H 8,95% Gef. C 73,44 H 8,93%

b) *Mit Quecksilber(II)-acetat und Jod*: Eine Suspension von 1,0 g Quecksilber(II)-acetat und 300 mg 4 β -Hydroxyverbindung IIIc in 50 ml Cyclohexan wurden nach Zugabe von 1,10 g Jod 2 Std. unter Rückfluss gekocht und mit einer PHILIPS-Mischlichtlampe belichtet. Dabei schied sich rotes Quecksilberjodid aus. Der Niederschlag wurde anschliessend abgesaugt und mit Cyclohexan gewaschen. Das Filtrat wurde mit verd. Natriumthiosulfatlösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (359 mg) wurde in 30 ml Aceton gelöst und bei 0° nach Zugabe von 200 mg Silberchromat und 0,4 ml einer 8 N Chromsäure-Lösung in wässriger Schwefelsäure während 15 Min. oxydiert. Dann gab man 4 ml Isopropanol zu, verdünnte mit 100 ml Methylenchlorid, filtrierte und wusch das Filtrat mit Wasser. Aus der getrockneten Methylenchloridlösung erhielt man beim Eindampfen 300 mg kristallisierten Rückstand. Durch Kristallisation aus Äther erhielt man 92 mg rohes 19 \rightarrow 4-Lacton der 4 β -Hydroxy-17 β -propionyloxy-5 α -androstan-19-säure (VIII), welches nach nochmaligem Umlösen bei 187–189° schmolz. Das IR.-Spektrum war mit demjenigen des unter a) beschriebenen Lactons VIII identisch.

$C_{22}H_{32}O_4$ (360,48) Ber. C 73,30 H 8,95% Gef. C 73,10 H 9,09%

Die Mutterlauge wurde eingedampft und der Rückstand an 10 g Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert. Mit 20 ml Benzol-Hexan-(1:9)-Gemisch wurden 84 mg roher 4 β , 19-Äther VII eluiert, welcher nach Umlösen aus Methanol bei 112–115° schmolz. $[\alpha]_D^{25} = +21^\circ$ ($c = 0,945$); IR.-Banden u. a. bei 5,77; 8,40; 9,32; 9,44; 9,52 und 11,89 μ .

$C_{22}H_{34}O_3$ (346,49) Ber. C 76,26 H 9,89% Gef. C 75,73 H 9,83%

Mit weiteren 60 ml Benzol-Hexan-(1:4)-Gemisch und mit 60 ml Benzol-Hexan-(1:1)-Gemisch wurden noch 40 mg des oben beschriebenen Lactons VIII eluiert. Aus der mit 60 ml Benzol eluierten Fraktion konnten schliesslich durch Kristallisation aus Pentan 5,1 mg des aus 2 Molekeln des Hemiacetals Xc (R = OH) entstandenen Anhydroprodukts XIII vom Smp. 274–276° erhalten werden. IR.-Banden u. a. bei 5,77; 7,31; 7,39; 7,57; 8,39; 9,25; 9,73; 10,11 und 10,62 μ ; NMR.-Signale bei 47,0 Hz (18-CH₃), Triplet bei 59,8; 67,8 und 75,3 Hz (Propionat-CH₃); Multiplet von 127–149 Hz (Propionat-CH₂); 230 Hz (4 α -H); 278 Hz (17 α -H); 315 Hz (19-H).

$C_{44}H_{66}O_7$ (706,97) Ber. C 74,75 H 9,41% Gef. C 75,12 H 9,66%

c) *Mit Silberacetat und Jod*: Eine Suspension von 1,0 g Silberacetat und 300 mg 4 β -Hydroxyverbindung IIIc in 75 ml Cyclohexan wurde nach Zugabe von 765 mg Jod unter Rühren und Belichten mit einer PHILIPS-Mischlichtlampe gekocht. Nach 30 Min. gab man nochmals 100 mg Jod zu und kochte 90 Min. weiter. Das Reaktionsgemisch wurde dann wie oben beschrieben aufgearbeitet und mit Silberchromat und Chromtrioxid oxydiert. Das Rohprodukt (386 mg) wurde an 10 g Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert. Aus den mit 120 ml Benzol-Hexan-(1:9)-Gemisch eluierten Fraktionen konnten durch Kristallisation aus Methanol 79 mg des 4 β , 19-Äthers VII (Smp. 112–114°) isoliert werden. Mit demselben Lösungsmittelgemisch (90 ml) und mit 60 ml Benzol-Hexan-(1:4)-Gemisch wurde das Lacton VIII eluiert (nach Kristallisation aus Äther-Pentan: 51 mg, Smp. 179–182°). Aus der ersten Benzolfraktion (30 ml) erhielten wir durch Kristallisation aus Methanol 25 mg des 4-Ketons VIb (Smp. 120–125°) und schliesslich aus den letzten Benzolfraktionen nach Kristallisation aus Methanol-Wasser 8 mg des Cyclopropylketons XII vom Smp. 110–112° als Hemihydrat. IR.-Banden u. a. bei 5,77; 5,96; 7,29; 7,42; 7,57; 8,38; 9,23; 10,10; 10,66 und 11,76 μ ; starke Endabsorption bei 210 $m\mu$ ($\epsilon \sim 5000$).

$C_{22}H_{32}O_3, \frac{1}{2}H_2O$ (344,48) Ber. C 74,75 H 9,41% Gef. C 74,19 H 9,20%

d) *Mit N-Jodsuccinimid und Jod*: 300 mg 4 β -Hydroxyverbindung IIIc wurden in 75 ml Cyclohexan suspendiert und nach Zugabe von 750 mg N-Jodsuccinimid, 500 mg Calciumcarbonat und 50 mg Jod unter Rühren und Belichten mit einer PHILIPS-Mischlichtlampe gekocht. Nach 1 Std. gab man weitere 750 mg N-Jodsuccinimid zu und kochte schliesslich noch 2 Std. weiter. Das Gemisch wurde wie oben beschrieben aufgearbeitet und oxydiert. Das Rohprodukt (377 mg) wurde an 10 g Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert. Mit Benzol-Hexan-(1:5)-Gemisch wurde zuerst der 4 β , 19-Äther VII eluiert (durch Kristallisation aus Äther 26 mg vom Smp. 106–

114°), dann mit demselben Gemisch das *Lacton VIII*, von dem durch Kristallisation aus Pentan 16,3 mg in reiner Form erhalten wurden. Aus den mit Benzol-Hexan-(1:4)-Gemisch eluierten Fraktionen konnten schliesslich noch ca. 15 mg des *4-Ketons VIb* vom Smp. 108–110° isoliert werden. Die übrigen Fraktionen enthielten nicht kristallisierbare Gemische.

4β,19-Oxido-5α-chlor-17β-propionyloxy-19-acetoxy-androstan (Xa): Eine kurz aufgekochte Suspension von 3,60 g Blei(IV)-acetat und 1,20 g Calciumcarbonat in 120 ml Cyclohexan wurde mit 600 mg Jod und 728 mg *4β*-Hydroxy-5α-chlor-17β-propionyloxy-androstan (IIIa) versetzt und anschliessend unter Rühren und Belichten mit einer 500-Watt-Lampe bis zur Entfärbung (ca. 35 Min.) unter Rückfluss gekocht. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde von anorganischen Anteilen abfiltriert, der Filtrerrückstand mit ca. 100 ml Cyclohexan ausgewaschen, die vereinigten Filtrate mit Äther verdünnt, nacheinander mit 100 ml einer 2,5-proz. Natriumthiosulfatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das erhaltene ölige Produkt (960 mg) konnte durch Bespritzen mit Petroläther kristallisiert werden und lieferte 560 mg Hemiacetalacetat Xa vom Smp. 155–157°. Nach dreimaligem Umlösen aus Äther-Petroläther schmolz die reine Verbindung bei 157–158°. $[\alpha]_D^{25} = -38^\circ$ ($c = 0,875$). Im Kernresonanzspektrum, das im Einklang mit der Struktur Xa ist, treten die folgenden Signale auf: Singlet bei 363,2 Hz (19-H), Multiplet mit Zentrum bei ca. 280 Hz (17α-H), Doublet bei 255,5 und 251,5 Hz (4-H), Singlet bei 128,8 Hz (–O–CO–CH₃), Triplet bei 75,7, 68,4 und 61,0 Hz (–OCO–CH₂–CH₃) und Singlet bei 48,1 Hz (18-CH₃). Das IR.-Spektrum der Verbindung weist u. a. Absorptionsbanden bei 5,73; 5,79; 8,15; 8,35; 9,65; 9,87; 9,97; 10,48 und 11,41 μ auf.

C₂₄H₃₆O₅Cl (439,00) Ber. C 65,66 H 8,04 Cl 8,08% Gef. C 65,91 H 8,27 Cl 8,15%

Wie die Chromatographie an neutralem Aluminiumoxid zeigte, enthält die anfallende Mutterlauge, neben ca. 5% von Xa, ölige Umwandlungsprodukte des Lösungsmittels und ca. 10% einer kristallinen, hydroxyhaltigen Verbindung, die beim Umkristallisieren leicht verharzt, bei der es sich nach dem IR.-Spektrum wahrscheinlich um das der Verbindung Xa entsprechende *freie Hemiacetal* handelt.

4β,19-Oxido-5α-chlor-17-oxo-19-acetoxy-androstan (Xb): Eine 15 Min. auf 80° erwärmte Suspension von 600 mg vorgetrocknetem Blei(IV)-acetat und 200 mg Calciumcarbonat in 30 ml Cyclohexan wurde mit 100 mg Jod und 120 mg *4β*-Hydroxy-5α-chlor-17-oxo-androstan (IIIb) versetzt und unter Rühren und Bestrahlen mit einer 500-Watt-Lampe bis zur Entfärbung unter Rückfluss gekocht. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde von anorganischen Anteilen abfiltriert, der Filtrerrückstand mit Cyclohexan nachgewaschen, die vereinigten Filtrate mit Äther verdünnt, mit 10 ml einer 2,5-proz. Lösung von Natriumthiosulfat gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Den erhaltenen Rückstand chromatographierte man anschliessend an 30 Teilen neutralem Aluminiumoxid (Akt. II). Mit Benzol konnten insgesamt 52 mg des Hemiacetalacetates Xb eluiert werden, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methylchlorid-Äther-Petroläther bei 183–185° schmolz. Im IR.-Spektrum treten u. a. Banden bei 5,72; 5,75; 7,28; 8,09; 9,61; 9,80; 9,93; 11,08 und 11,35 μ auf.

C₂₁H₂₉O₄Cl (380,91) Ber. C 66,22 H 7,67 Cl 9,31% Gef. C 66,22 H 7,65 Cl 9,03%

Mit Benzol-Essigester-Gemischen wurden neben Mischfraktionen 25 mg einer Verbindung vom Smp. 175–177° eluiert, die nach dem IR.-Spektrum (Banden u. a. bei 2,72; 5,75; 8,90; 9,12; 9,77; 10,02 und 11,35 μ) wahrscheinlich dem *freien Hemiacetal von Xb* entspricht.

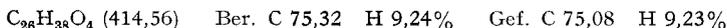
17,19-Dioxo-Δ⁴-androsten (XI): 2,50 g *4β,19-Oxido-5α-chlor-17-oxo-19-acetoxy-androstan (Xb)* wurden in 300 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 90 g Zink 45 Min. unter Rückfluss gekocht. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde anschliessend filtriert, der Filtrerrückstand mit Äther und Methylchlorid gewaschen, die vereinigten Filtrate im Wasserstrahlvakuum eingedampft, das erhaltene Rohprodukt in Äther-Methylchlorid-(5:1)-Gemisch aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Durch Chromatographie an neutralem Aluminiumoxid (Akt. II) (Eluierungsmittel: Petroläther-Benzol-1:1) konnten aus dem Eindampfrückstand neben wenig Ausgangsmaterial und öligen, weiter nicht identifizierten Produkten insgesamt 909 mg *17,19-Dioxo-Δ⁴-androsten (XI)* gewonnen werden. Die Verbindung schmolz nach dreimaligem Umlösen aus Methylchlorid-Äther bei 77–79°. Absorptionsbanden im IR.-Spektrum u. a. bei 3,67; 5,74; 5,82; 9,47; 9,65; und 9,85 μ. Nach längerem Stehen bei Raumtemperatur zersetzt sich die Verbindung.

Nitron XVc: 20,0 g 3-Oxo-17 β -hexahydrobenzoyloxy-5 α -androstan (XIV)¹⁶ wurden zusammen mit 0,32 g *p*-Toluolsulfonsäure, 1,43 g 48-proz. Bromwasserstoffsäure und 265 g Dimethylformamid 15 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension versetzte man innert ca. 100 Min. tropfenweise mit einer Lösung von 2,54 ml Brom in 76 g Dimethylformamid, wobei die Temperatur nicht über 27° anstieg. Nachdem ca. 1/3 der angegebenen Menge Brom zugegeben war, fügte man der Reaktionsmischung erneut 1,43 g 48-proz. Bromwasserstoffsäure zu und setzte unter Rühren das Zutropfen der Bromlösung fort. Nach insgesamt ca. 2 Std. Reaktionszeit wurde das nun farblose Gemisch unter Kühlung auf ca. 1,5 l Eis-Wasser gegossen, 15 Min. gerührt, das ausgefallene Produkt abgenutscht, mit Wasser erschöpfend ausgewaschen, in Äther aufgelöst, die Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. 10,33 g des erhaltenen rohen *Bromketons* XVa (Totalausbeute: 23,33 g; Smp. 175–176°) wurden nun ohne weitere Reinigung in 50,0 ml Pyridin gelöst und unter Rühren 2 Std. am Rückflusskühler gekocht. Die Reaktionslösung wurde auf 0° abgekühlt, das auskristallisierte Produkt abgenutscht und mit Äther gewaschen und getrocknet. Die Ausbeute an reinem *Pyridiniumsalz* XVb (Smp. 300–301°) betrug 6,72 g. (Durch Einengen der Mutterlaugen konnte nur noch ein sehr unreines Produkt gewonnen werden.) Aus zwei Ansätzen gewonnene 10,27 g dieser Verbindung wurden ohne weitere Reinigung in 175 ml eines Chloroform-Äthanol-(1:1)-Gemisches gelöst und bei 0° mit 2,77 g *p*-Nitroso-dimethylanilin (frisch umkristallisiert aus Äther; Smp. 85°) und 18,46 ml 1N Natronlauge versetzt. Das Gemisch wurde 3,5 Std. bei 20° gerührt, anschliessend im Wasserstrahlvakuum bis zur beginnenden Kristallisation eingeeengt, auf 0° abgekühlt und vom ausgefallenen stark orange-rot gefärbten Nitron XVc abfiltriert. Dieses wurde mit wenig Äthanol gewaschen, getrocknet und lieferte 7,40 g Verbindung XVc vom Smp. 199–201°.

Durch anschliessende Kristallisation aus Methylenechlorid-Äther-Petroläther und Methylenechlorid-Methanol wurde ein bei 206–207° schmelzendes Präparat erhalten. Im IR.-Spektrum der Verbindung XVc treten u. a. Banden bei 5,80; 5,98; 6,21; 6,58 und 12,17 μ auf. UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 260$; 299 und 420 $m\mu$ ($\epsilon = 19100$; 12000 und 4200).



2,3-Dioxo-17 β -hexahydrobenzoyloxy-5 α -androstan (XVd): 6,9 g rohes Nitron XVc wurden in einem Scheidetrichter durch starkes Schütteln mit 300 ml verd. Salzsäure und viel Äther gelöst, die ätherische Lösung mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, auf 0° abgekühlt und anschliessend dreimal mit je 50 ml einer eiskalten 20-proz. Kaliumhydroxidlösung ausgeschüttelt. Das ausgefallene Kaliumsalz wurde abgenutscht, mit Äther gewaschen, durch Schütteln mit Äther und verd. Salzsäure zersetzt, die ätherische Lösung mit Wasser und verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt 3,25 g des bei 219–220° schmelzenden Diketons XVd, das nach dreimaligem Umlösen aus Methylenechlorid-Äther-Petroläther bei 208–212° schmolz. Da eine neutrale äthanolische Lösung des Präparates im ultravioletten Bereich des Spektrums oberhalb von 210 $m\mu$ praktisch keine selektive Absorption, eine mit Natriummethylat versetzte Lösung jedoch ein Maximum bei 320 $m\mu$ ($\epsilon = 4460$) aufweist, können in neutraler Lösung die beiden möglichen tautomeren Enolformen des Diketons nur in untergeordneten Mengen vorhanden sein. Im IR.-Spektrum der Verbindung treten allerdings zwei relativ starke Absorptionsbanden bei 2,80 μ und 2,90 μ auf, die auf das Vorhandensein geringer Mengen Enol deuten. Das Präparat gibt eine relativ schwache Eisen(III)-chlorid-Reaktion. $[\alpha]_D^{25} = +59,5^\circ$ ($c = 0,543$).



2-Oxo-3-tosyloxy-17 β -hexahydrobenzoyloxy- Δ^3 -5 α -androsten (XVI): 2,21 g rohes Diketon XVd wurden in 14 ml Pyridin gelöst und nach Zugabe von 1,70 g Tosylchlorid 15 Std. bei 25° stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde auf ca. 400 ml Eis-Wasser gegossen, 10 Min. gerührt, in Äther-Methylenechlorid-(5:1)-Gemisch aufgenommen, die organische Schicht zweimal mit je 100 ml 2N Salzsäure, zweimal mit je 100 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt 2,80 g eines kristallinen Rohproduktes, aus dem durch dreimaliges Umlösen aus Methylenechlorid-Äther-Petroläther 668 mg des reinen, bei 183–185° schmelzenden Tosylats XVI gewonnen werden konnten. UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 228$ –232 $m\mu$

($\epsilon = 16000$). IR.-Spektrum: Absorptionsbanden bei 5,80; 5,89; 6,25; 8,37; 8,48; 9,03; 10,12 und 12,25 μ . $[\alpha]_D^{25} = +77^\circ$ ($c = 0,645$).

$C_{33}H_{44}O_6S$ (568,77) Ber. C 69,69 H 7,80% Gef. C 69,72 H 7,65%

Die Mutterlaugen enthalten neben XVI auch das isomere Tosylat, das jedoch nicht rein isoliert wurde.

2 β -Hydroxy-17 β -hexahydrobenzoyloxy-5 α -androstan (XVIII): 284 mg Tosylat XVI wurden in 30 ml Äthanol mit ca. 400 mg RANEY-Nickel als Katalysator bei 50° hydriert, worauf auf Wasser gegossen, mit Äther ausgeschüttelt und die ätherische Lösung mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft wurde. Das erhaltene Rohprodukt (187 mg) lieferte durch einmalige Umkristallisation aus Methylenchlorid-Äther 133 mg des reinen, bei 177–179° schmelzenden Alkohols XVIII. Die Verbindung gibt eine Digitoninfällung und weist im IR.-Spektrum u. a. Banden bei 2,76; 5,80; 8,40; 8,54; 8,84; 9,68; 10,04 und 10,35 μ auf. $[\alpha]_D^{25} = +17^\circ$ ($c = 0,627$).

$C_{26}H_{42}O_3$ (402,60) Ber. C 77,56 H 10,52% Gef. C 77,56 H 10,41%

19 \rightarrow 2 β -Lacton der 2 β -Hydroxy-17 β -hexahydrobenzoyloxy-5 α -androstan-19-säure (XIX a): 20 ml Cyclohexan, 600 mg vorgetrocknetes Blei(IV)-acetat und 250 mg Calciumcarbonat wurden 10 Min. auf 80° erwärmt, anschliessend mit 130 mg Jod und 100 mg 2 β -Hydroxy-17 β -hexahydrobenzoyloxy-5 α -androstan (XVIII) versetzt und unter Rühren und Bestrahlen mit einer 500-Watt-Lampe bis zur Entfärbung der Lösung (ca. 30 Min.) unter Rückfluss gekocht. Das abgekühlte Gemisch wurde von anorganischen Anteilen abfiltriert, das Filtrat mit 50 ml Äther verdünnt, mit 50 ml einer 10-proz. Natriumthiosulfatlösung und zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft (Badtemperatur 40°). Das rohe Reaktionsprodukt löste man in 4 ml Aceton und rührte die Lösung nach Zugabe von 0,15 ml einer 8N Chrom(VI)-oxid-Lösung in verd. Schwefelsäure 1 Std. bei 0°. Das Gemisch wurde anschliessend mit 20 ml Wasser verdünnt, in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt (112 mg) wurde in Petroläther gelöst und an neutralem Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert. Mit Petroläther wurden nur kleine Mengen (ca. 10 mg) einer öligen, nicht steroidischen Substanz (Umwandlungsprodukt des Lösungsmittels?) eluiert. Mit Petroläther-Benzol-Gemischen konnten insgesamt 54 mg des Lactons XIX a gewonnen werden. Benzol- und Benzol-Essigester-Eluate lieferten lediglich 15 mg polarerer, öligere, nicht identifizierter Produkte. Das Lacton XIX a wies nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Petroläther einen Smp. von 166° auf. $[\alpha]_D^{25} = +21,5^\circ$ ($c = 0,790$). Im IR.-Spektrum der Verbindung treten u. a. Banden bei 5,66; 5,80; 8,57; 8,51; 8,72 und 10,36 μ auf.

$C_{26}H_{38}O_4$ (414,56) Ber. C 75,32 H 9,24% Gef. C 74,76 H 9,26%

Da man bei der Analyse der Verbindung konstant zu tiefe Werte für Kohlenstoff erhielt, wurden 21 mg XIX a durch Erwärmen mit 500 mg KOH in 0,85 ml Methanol und 0,1 ml Wasser hydrolysiert und das durch Ansäuern und Extraktion mit Äther erhaltene *Hydroxylacton XIX b* vom Smp. 147–149° (10 mg) mit 0,1 ml Pyridin und 0,1 ml Acetanhydrid 14 Std. bei 20° acetyliert. Nach Umlösen des Rohproduktes aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther wurde das bei 203–204° schmelzende *Acetoxylacton XIX c* erhalten. Zur Analyse gelangte ein zweimal aus gleichem Lösungsmittelgemisch und zweimal aus Aceton umkristallisiertes und anschliessend im Hochvakuum bei 190° sublimiertes Präparat. Im IR.-Spektrum der Verbindung treten u. a. Banden bei 5,65; 5,77; 8,03; 8,48; 8,67 und 10,30 μ auf.

$C_{21}H_{30}O_4$ (346,45) Ber. C 72,80 H 8,73% Gef. C 72,58 H 8,78%

2 β ,19-Oxido-17 β -hydroxy-5 α -androstan (XVII b): 800 mg Blei(IV)-acetat, 250 mg Calciumcarbonat und 100 mg 2 β -Hydroxy-17 β -hexahydrobenzoyloxy-5 α -androstan (XVIII) wurden in 30 ml Cyclohexan unter Rühren 15 Std. unter Rückfluss gekocht. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde filtriert, der Filtrückstand mit 70 ml Cyclohexan nachgewaschen, die vereinigten Filtrate mit Äther verdünnt, mit je 50 ml einer 10-proz. Kaliumjodid- und Natriumthiosulfatlösung und anschliessend mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das erhaltene kristalline Rohprodukt (119 mg) lieferte nach chromatographischer Reinigung an neutralem Aluminiumoxid (Akt. II, Elutionsmittel: Petroläther-Benzol-(9:1)- und (4:1)-Gemisch) 71 mg des Äthers XVII b vom Smp. 142–144°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,80;

8,37; 8,50; 8,81; 9,78; 9,90 und 11,87 μ . Da sich die Verbindung nur sehr verlustreich (aus Essig-ester) umkristallisieren liess, wurde sie zwecks Charakterisierung hydrolysiert.

Zu diesem Zweck löste man 63 mg des Äthers XVIIa in 3 ml Methanol, fügte 0,25 ml einer 40-proz. Kaliumhydroxidlösung zu und kochte das Gemisch 1 Std. unter Rückfluss. Anschliessend wurde unter Zugabe von 2 ml Wasser das Methanol im Wasserstrahlvakuum abgedampft, die resultierende wässrige Suspension in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Man erhielt 46 mg des *Hydroxy-äthers XVIIb* vom Smp. 159–160°, der nach dreimaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther bei 161–162° schmolz und im IR.-Spektrum u. a. Banden bei 2,68; 8,85; 9,60; 9,90 und 11,34 μ aufweist. Im Kernresonanzspektrum der Verbindung treten u. a. folgende Signale auf: Multiplet bei ca. 257 Hz (2 α -H), AB-Spektrum mit Zentrum bei 223 Hz (19-CH₂), Multiplet bei ca. 215 Hz (17 α -H), Singlet bei 40,1 Hz (18-CH₃). $[\alpha]_D^{25} = +23,7^\circ$ ($c = 0,590$).

C₁₉H₃₀O₂ (290,43) Ber. C 78,57 H 10,41% Gef. C 78,57 H 10,44%

Die Elementaranalysen, Spektralaufnahmen und Drehungen wurden in unsern Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Drs. W. PADOWETZ, E. GANZ, R. F. ZÜRCHER und H. HÜRZELER ausgeführt bzw. bestimmt.

SUMMARY

From 4 β - as well as from 2 β -hydroxy-steroids 19-hemiacetal derivatives are formed in the «hypiodite reaction», especially with lead tetraacetate and iodine, whereas 6 β -hydroxy-steroids give 6 β ,19-ethers exclusively¹⁾. This behaviour is explained on the basis of the differences in the relative orientation of the hydroxyl groups towards the conformationally fixed 19-CH₂I group in the iodohydrin intermediates.

The mechanism of the hemiacetal formation and the differences between «hypiodite reactions» with either iodine and lead tetraacetate or iodine and mercuric acetate, silver acetate and N-iodosuccinimide are discussed.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

291. Synthesen in der Isochinolinreihe

Zum HOFMANN'schen Abbau 1-phenäthylsubstituierter 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline

von A. Rheiner jr. und A. Brossi

(6. X. 62)

Vor kurzem haben wir beim HOFMANN'schen Abbau des Analgetikums 1-*p*-Chlorphenäthyl-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin¹⁾ (I) eine ungesättigte tertiäre Base isoliert und ihr willkürlich die Formel II zugeordnet²⁾.

Da man daraus bei der katalytischen Hydrierung eine gesättigte Base erhält, die im Tierversuch analgetische Wirkung zeigt, war es von Interesse, die Konstitution des Abbauproduktes sicherzustellen. Neben der Formel II muss nämlich auch III, und zwar als die wahrscheinlichere, in Betracht gezogen werden.

¹⁾ Markenname «Versidyne».

²⁾ A. BROSSI, H. BESENDORF, B. PELLMONT, M. WALTER & O. SCHNIDER, *Helv.* 43, 1459 (1960).