

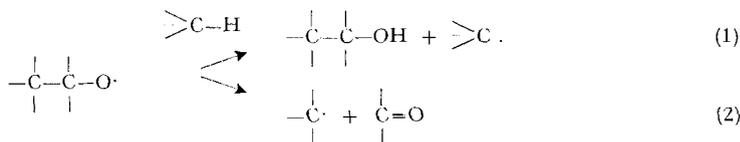
### 305. Über eine homolytische Wasserstoffverschiebung in einem Cyclohexanring<sup>1)</sup>

Über Steroide, 201. Mitteilung<sup>2)</sup>

von **K. Heusler** und **J. Kalvoda**

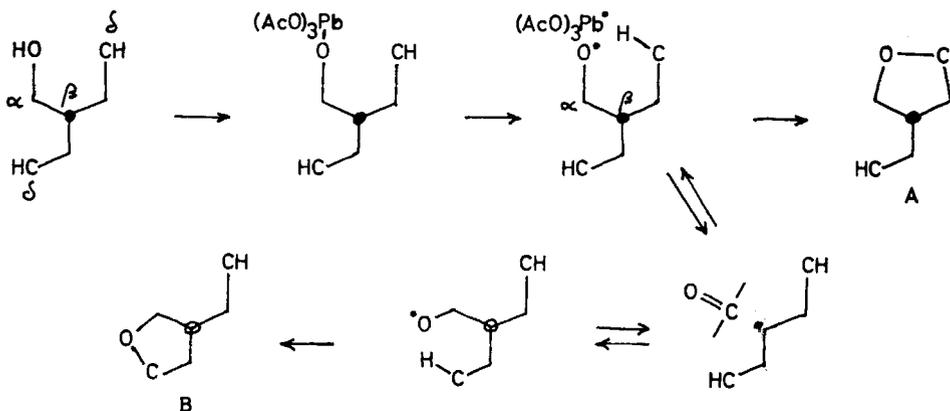
(27. IX. 1963)

Die Abstraktion eines Wasserstoffatoms von einem gesättigten Kohlenstoffatom (1) und die Fragmentierung in eine Carbonylverbindung und ein Kohlenstoffradikal (2) sind die am häufigsten beobachteten Reaktionen von Alkoxyradikalen<sup>3)</sup>:



Wir konnten kürzlich<sup>4)</sup> an Hand zweier Beispiele aus der Steroidreihe zeigen, dass die Reaktion (2) bei den durch thermische Zersetzung von gewissen Bleiestern vom Typus RO-Pb(OAc)<sub>3</sub> gebildeten Alkoxyradikalen reversibel sein kann, wie dies im folgenden allgemeinen Schema 1 dargestellt ist (die angegebenen Kohlenstoffketten bilden hier Teile eines starren polycyclischen Gerüsts, in dem die freie Drehbarkeit um die einzelnen C-C-Bindungen aufgehoben ist).

Schema 1



<sup>1)</sup> Ein Teil der hier beschriebenen Befunde wurde bereits in einer vorläufigen Mitteilung (K. HEUSLER & J. KALVODA, *Tetrahedron Letters* 1963, 1001) veröffentlicht und am XIX. Int. Kongress für reine und angewandte Chemie in London, 10.-17. Juli 1963, vorgetragen.

<sup>2)</sup> 200. Mitteilung vgl. K. HEUSLER & J. KALVODA, *Helv.* 46, 2020 (1963).

<sup>3)</sup> P. GRAY & A. WILLIAMS, *Chem. Reviews* 59, 239 (1959); CH. WALLING & A. PADWA, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 1593, 1597 (1963).

<sup>4)</sup> K. HEUSLER, J. KALVODA, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* 46, 352 (1963).

Es bildeten sich nämlich aus einem sterisch einheitlichen Bleiester über das entsprechende Alkoxyradikal zwei isomere Tetrahydrofuranerivate A und B, die sich in der Stereochemie am  $\alpha$ -, bzw. am  $\alpha$ - und am  $\beta$ -Kohlenstoffatom unterscheiden. Diese Tatsachen lassen sich durch das Auftreten einer Zwischenstufe erklären, in der die Asymmetrie in  $\alpha$ - und  $\beta$ -Stellung aufgehoben ist. Es ist äusserst wahrscheinlich, dass das Bleitriacetoxy-Radikal mit der Carbonylgruppe im Fragmentierungsprodukt als Komplex verbunden bleibt und die Recyclisierung erleichtert. Bei den bisherigen, im Schema 2 dargestellten Beispielen reversibler Spaltungen (Radikale aus  $4\beta$ - und  $11\beta$ -Hydroxysteroiden<sup>4)</sup>) handelte es sich um Radikale aus sekundären Alkoholen. Bei tertiären Oxyradikalen tritt die Fragmentierungsreaktion (2) noch mehr in den Vordergrund<sup>5)</sup>.

Schema 2



Im folgenden beschreiben wir nun die Reaktion eines tertiären Steroidalkohols, nämlich des  $3\beta,20\beta$ -Diacetoxy- $6\alpha$ -methyl- $6\beta$ -hydroxy- $5\alpha$ -pregnans (Ia)<sup>6)</sup>, mit Bleitetraacetat in siedendem Cyclohexan. Im Gegensatz zur Reaktion bei sekundären  $6\beta$ -Hydroxysteroiden, wo dieselbe Behandlung  $6\beta,19$ -Äther in Ausbeuten von 60–90% liefert<sup>7)</sup>, entsteht das  $6\beta,19$ -Oxid IV<sup>6a)</sup> hier nur in kleinen Mengen<sup>8)</sup>. Daneben fand sich aber im Reaktionsgemisch ein zweiter, mit IV isomerer Äther. Er zeigte im Protonenresonanz-Spektrum<sup>9)</sup> (bei 39,3; 61,8 und 77,3 Hz) drei tertiäre Methylgruppen und (bei 69,5 Hz;  $J = 5,9$  Hz) eine sekundäre Methylgruppe. Die Verbindung enthielt nach ihrem IR.-Spektrum keine OH-Gruppe und im Kernresonanz-Spektrum fehlten Signale, die Protonen neben einem Äthersauerstoff zuzuordnen gewesen wären. Dies wies auf die Bildung eines ditertiären Äthers hin; da ausserdem die integrierte Fläche des Signals bei 295 Hz nur einem Proton neben einer Acetoxygruppe entsprach, schien der Ringschluss nach C-3 unter Bildung eines O-Acetylhemiketals stattgefunden zu haben, und das Signal bei 295 Hz musste vom Wasserstoffatom an C-20 verursacht werden. Bei der alkalischen Hydrolyse der

<sup>6)</sup> C. CAINELLI, B. KAMBER, J. KELLER, M. I. J. MIHAJLOVIĆ, D. ARIGONI & O. JEGGER, *Helv.* **44**, 518 (1961).

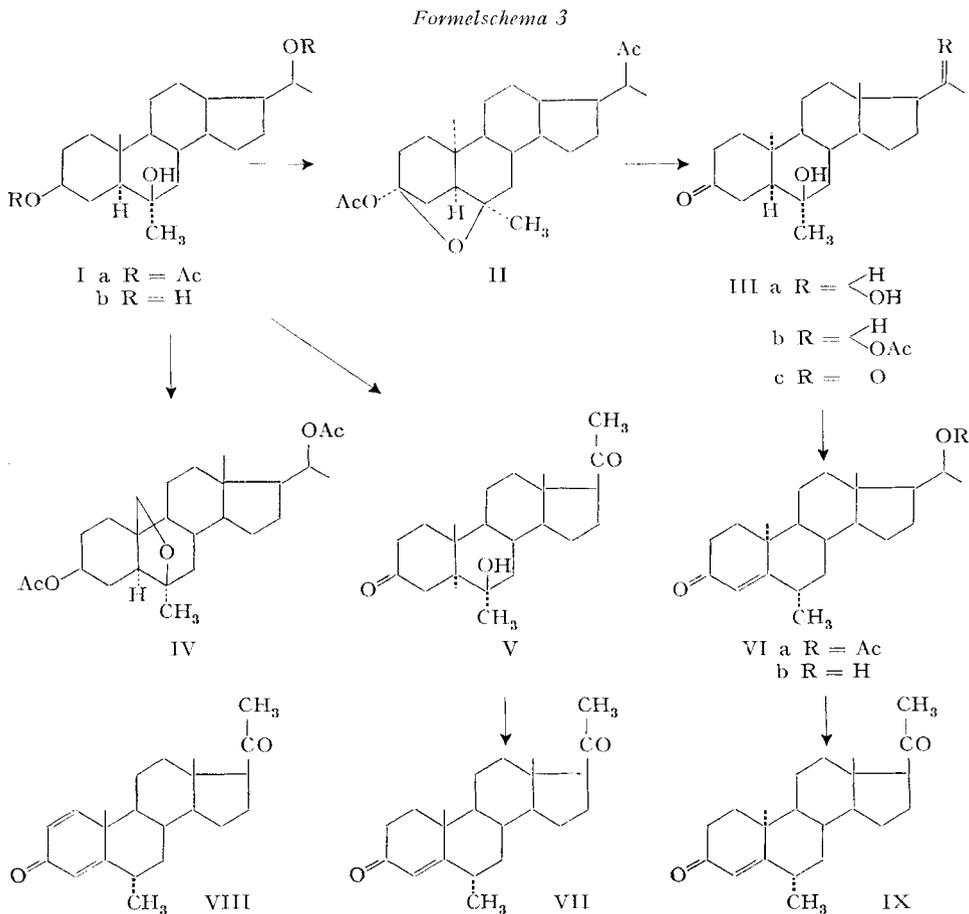
<sup>6)</sup> a) K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **45**, 2161 (1962);  
b) F. BAGLI, P. F. MORAND & R. GAUDRY, *J. org. Chemistry* **28**, 1207 (1963).

<sup>7)</sup> A. BOWERS, E. DENOT, L. C. IBANEZ, M. E. CABEZAS & H. J. RINGOLD, *J. org. Chemistry* **27**, 1862 (1962).

<sup>8)</sup> A. BOWERS *et al.*<sup>7)</sup> geben an, dass aus einem  $6\beta$ -Hydroxy- $6\alpha$ -methyl- $5\alpha$ -androstano mit Bleitetraacetat in Benzol kein  $6\beta,19$ -Äther entsteht. Wie wir kürzlich fanden, kann die Oxydation von Ia mit Bleitetraacetat auch in siedendem Benzol durchgeführt werden und liefert nach alkalischer Verseifung und Reacetylierung des Rohproduktes ein kristallisiertes Gemisch, aus dem durch Chromatographie an Aluminiumoxid die Verbindungen IV und IIIb in 9% bzw. 27% Ausbeute isoliert werden können.

<sup>9)</sup> Die Protonenresonanz-Spektren wurden in Deuteriochloroform auf einem VARIAN-Spektrographen A-60 mit Tetramethylsilan als internem Standard bestimmt.

beiden Acetoxyreste des neuen Äthers entstand erwartungsgemäss ein Dihydroxyketon, in dem sich die 20-Hydroxygruppe leicht wieder acetylieren liess. Da eine Ätherbrücke von C-3 nach C-6 nur bei *cis*-Verknüpfung der Ringe A und B möglich ist, kommen für den neuen Äther nur die in Fig. 1 und Fig. 2 dargestellten Strukturen in Frage. Die im folgenden beschriebenen Reaktionen schliessen aber die erstere eindeutig aus und stehen dagegen mit der Fig. 2 entsprechenden Formel II im Einklang. Das durch Hydrolyse erhaltene Dihydroxyketon III a<sup>10)</sup> konnte zu einem



<sup>10)</sup> Interessanterweise zeigen die 6-Hydroxy-3-ketone IIIa und IIIb im IR.-Spektrum keinerlei Wechselwirkungen zwischen Hydroxyl- und Oxo-Gruppe. Die Hydroxylgruppe in IIIb (und auch in IIIc) tritt als nicht assoziierte Bande bei  $2,75 \mu$  und die Carbonylgruppe in IIIa und IIIb bei  $5,80$  bzw.  $5,83 \mu$  mit normaler Intensität in Erscheinung, so dass kein Anzeichen für eine Hemiketalbildung vorliegt. Andererseits weisen die UV.-Spektrn von IIIa und IIIb eine gewisse Anomalie auf, indem bei ca.  $270 m\mu$  eine Inflexion in der Absorptionskurve auftritt, die gegen  $200 m\mu$  bis zu  $\epsilon$ -Werten von 1400 ansteigt. Die Extinktionswerte bei  $285$  und  $200 m\mu$  entsprechen allerdings weitgehend denjenigen eines normalen 3-Ketons der  $5\beta H$ -Reihe, doch zeigen IIIa und IIIb im Zwischenbereich eine auffallend erhöhte Absorption, die auf eine Wechselwirkung zwischen den freien Elektronen des Hydroxylsauerstoffs mit den  $\pi$ -Elek-

Diketon IIIc oxydiert werden, das von dem aus Ia (über Ib) hergestellten, isomeren Keton V verschieden war. Letzteres lieferte bei der säurekatalysierten Dehydrati-

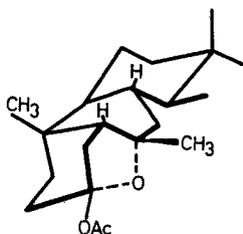


Fig. 1

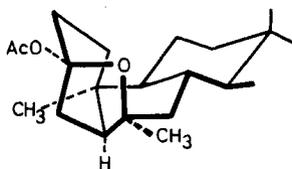


Fig. 2

sierung<sup>11)</sup> das bekannte 6 $\alpha$ -Methylprogesteron (VII)<sup>12)</sup>, während das aus IIIa nach Acetylierung (zu IIIb)<sup>13)</sup> und analoger Wasserabspaltung gewonnene  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton VIa durch Verseifung (zu VIb) und Oxydation in ein ungesättigtes Diketon IX übergang, das zwar im papierchromatographischen Verhalten, im UV-, IR.- und Kernresonanz-Spektrum dem 6 $\alpha$ -Methylprogesteron (VII)<sup>12)</sup> und dem 6 $\beta$ -Methylprogesteron<sup>12)</sup> sehr ähnlich, aber doch eindeutig von diesen verschieden war. Ein Äther der in Fig. 1 dargestellten Struktur hätte aber in der beschriebenen Reaktionsfolge ein 6-Methylprogesteron liefern sollen<sup>14)</sup>. Die Zuordnung der Struktur

tronen der CO-Gruppe zurückführbar sein könnte. Obwohl aus der Oktantenprojektion im Falle eines unbeeinflussten  $n-\pi$ -Übergangs für IIIa und IIIb ein negativer COTTON-Effekt erwartet werden konnte, wurde überraschenderweise in beiden Fällen eine untypische Rotationsdispersion mit einem schwach positiven COTTON-Effekt (Messungen, die wir Herrn Prof. W. KLYNE, London, verdanken, bestätigen diesen Punkt), die im ganzen Bereich von 250–600  $m\mu$  Drehungswerte von unter 100° lieferte, gefunden. Auch der Dichroismus des Monoacetylderivates IIIb zeigt einen komplexen Verlauf mit einem Minimum bei ca. 260  $m\mu$  und einem Maximum bei ca. 290  $m\mu$ . (Die Messungen wurden freundlicherweise in Laboratorien von Prof. G. OURISSON in Strasbourg durch Frl. HERRMANN ausgeführt.) Wegen des ungewöhnlichen UV.-Spektrums und in Ermangelung geeigneter Modells-substanzen ist aber die Interpretation obiger Daten unsicher. Wir danken den Herren Dr. H. HÜRZELER und Prof. H-LABHART aus unseren physikalischen Laboratorien für Aufnahme und Diskussion von UV.- und Rotationsdispersions-Kurven.

<sup>11)</sup> Vgl. analoge Versuche in der Cholestanreihe von R. A. SNEEN, J. Amer. chem. Soc. 80, 3982 (1958).

<sup>12)</sup> a) H. J. RINGOLD, E. BATRES & G. ROSENKRANZ, J. org. Chemistry 22, 99 (1957); b) D. BURN, B. ELLIS, V. PETROW, J. A. STUART-WEBB & D. M. WILLIAMSON, J. chem. Soc. 1957, 4092.

<sup>13)</sup> Da die Trennung der beiden Äther II und IV schwierig war, wurde zur Gewinnung genügender Mengen des Umlagerungsprodukts vorteilhaft auf die Isolierung von II verzichtet und das rohe Äthergemisch verseift und reacyliert. Der Äther IV und das Hydroxyacetat IIIb liessen sich dann leicht chromatographisch trennen.

<sup>14)</sup> Die spektralen Daten des Ketons VIII, insbesondere das UV.-Maximum bei 245  $m\mu$  und das Auftreten eines unaufgespaltenen, nur einem Vinylproton entsprechenden Signals und des einer sekundären Methylgruppe zuzuordnenden Dubletts bei 62,5 Hz ( $J = 7$  Hz) im Kernresonanzspektrum, lassen VIII als Stereoisomeres der 6-Methylprogesterone erkennen; insbesondere stimmen diese Daten mit den für Umlagerungsprodukte (z. B. A-Homo-B-nor-Verbindungen), die bei der säurekatalysierten Dehydratisierung hätten entstehen können, zu erwartenden nicht überein. Da die 20-Oxo-Gruppe erst in der letzten Stufe durch eine milde Oxydation unter Bedingungen gebildet wurde, die keine Epimerisierung der Seitenkette bewirken können, ist eine Isomerie an C-17 ebenfalls ausgeschlossen.

eines 6 $\alpha$ -Methyl-10 $\alpha$ -progesterons IX<sup>15)</sup> an unser Produkt wird auch durch den Vergleich der unten zusammengestellten physikalischen Daten gestützt; insbesondere fällt die Parallelität der Drehungsverschiebungen beim Vergleich der 10 $\beta$ - und 10 $\alpha$ -Methylverbindungen auf.

Es stellte sich nun die Frage, wie die Konfigurationsänderung an C-10 zustande kommt. Auf Grund der früheren Erfahrungen<sup>4)</sup> muss man annehmen, dass es bei der Einwirkung von Bleitetraacetat auf die 6 $\beta$ -Hydroxy-6 $\alpha$ -methyl-Verbindung Ia

*Physikalische Daten*

	UV. (m $\mu$ )		opt. Drehung				
	$\lambda_{\max}$	$\epsilon$	$[\alpha]_D$	$M_D$	$\Delta_{10\alpha} - 10\beta$		
$\Delta^4:22$ -Ergostadien-3-on <sup>16)</sup>	242	18 200	+ 43°	+ 170°			
O-Acetyltestosteron	241	16 900	+ 91°	+ 300			
6 $\alpha$ -Methylprogesteron <sup>12)</sup>	241	15 550	+ 178°	+ 585			
O-Acetyl-1-dehydrotestosteron <sup>17)</sup>	244	16 200	+ 28°	+ 92			
6 $\alpha$ -Methyl-1-dehydroprogesteron (VIII)	244	15 200	+ 65°	+ 212			
$\Delta^4:22$ -10 $\alpha$ -Ergostadien-3-on <sup>18)</sup>	244	13 200	- 137°	- 543	- 713		
( $\Delta^4:22$ -9 $\alpha$ -Lumistadien-3-on)							
O-Acetyl-10 $\alpha$ -testosteron <sup>19)</sup>	245	15 980	- 222°	- 732	- 1032		
6 $\alpha$ -Methyl-10 $\alpha$ -progesteron (IX)	245	15 900	- 110°	- 361	- 946		
O-Acetyl-1-dehydro-10 $\alpha$ -testosteron	247	15 900	- 78°	- 256	- 348		
6 $\alpha$ -Methyl-1-dehydro-10 $\alpha$ -progesteron (XVII)	246	14 800	- 43°	- 140	- 353		
	IR. ( $\mu$ )			Kernresonanz (Hz)			
	$\lambda_{CO}$	$\lambda_{C=C}$	$\Delta$	18-CH <sub>3</sub>	19-CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	4-H
$\Delta^4:22$ -Ergostadien-3-on <sup>16)</sup>							
O-Acetyltestosteron	5,97	6,16	0,19	51	72	—	347
6 $\alpha$ -Methylprogesteron <sup>12)</sup>	5,99	6,21	0,22	40,5	71,5	61+67	348
O-Acetyl-1-dehydrotestosteron <sup>17)</sup>				52	74		
6 $\alpha$ -Methyl-1-dehydroprogesteron (VIII)	6,01	{ 6,16 6,22		42,5	74,7	64+71	
$\Delta^4:22$ -10 $\alpha$ -Ergostadien-3-on <sup>18)</sup>	5,98						
( $\Delta^4:22$ -9 $\alpha$ -Lumistadien-3-on)							
O-Acetyl-10 $\alpha$ -testosteron <sup>19)</sup>	6,02	6,16	0,14	46,2	74,4		347
6 $\alpha$ -Methyl-10 $\alpha$ -progesteron (IX)	6,02	6,17	0,15	35	73	59+66	347
O-Acetyl-1-dehydro-10 $\alpha$ -testosteron	6,01	{ 6,16 6,23		42	79,8		
6 $\alpha$ -Methyl-1-dehydro-10 $\alpha$ -progesteron (XVII)	6,04	{ 6,18 6,25		30,0	78	65+72	

<sup>15)</sup> Da VIII bei der Behandlung mit Salzsäure unverändert bleibt, scheint die 6-Methylgruppe in der stabilen 6 $\alpha$ -Lage vorzuliegen.

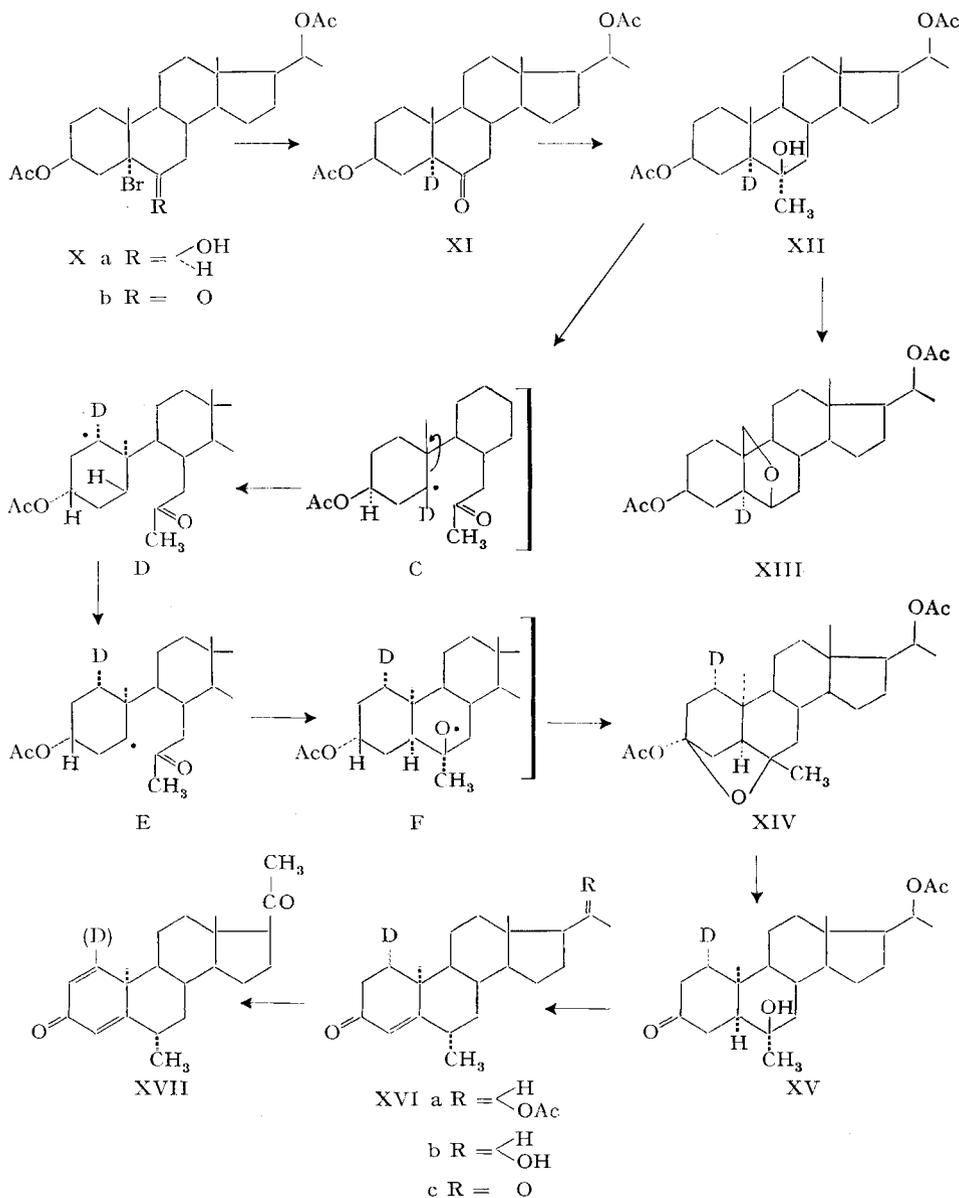
<sup>16)</sup> D. H. R. BARTON, J. D. COX & N. J. HOLNESS, J. chem. Soc. 1949, 1771.

<sup>17)</sup> H. H. INHOFFEN, G. ZÜHLSDORFF & HUANG-MINLON, Ber. deutsch. chem. Ges. 73, 451 (1940).

<sup>18)</sup> J. CASTELLS, E. H. R. JONES, G. D. MEAKINS, S. PALMER & R. SWINDELLS, J. chem. Soc. 1962, 2907.

<sup>19)</sup> R. WENGER, H. DUTLER, H. WEHRLI, K. SCHAFFNER & O. JEGER, Helv. 45, 2420 (1962).

Formelschema 4



gemäss dem Schema 1 zur Spaltung der 5,6-Bindung kommt. Beim Vergleich der Formeln I und II fällt ausserdem auf, dass nicht nur Inversion an C-10, sondern auch an C-3 erfolgt ist. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Epimerisierung der angulären Methylgruppe nicht durch eine vorübergehende Lösung einer von C-10 ausgehenden Bindung, sondern durch eine Rotation des Rings A um die Achse der 9,10-Bindung und anschliessenden Ringschluss zwischen C-1 und C-6 zustande

kommt. Damit werden beide Zentren (C-10 und C-3) gleichzeitig epimerisiert. Um die Bindung zwischen C-1 und C-6 herzustellen, muss durch eine Wasserstoffverschiebung das Radikal von C-5 auf C-1 übertragen werden. Radikalisomerisierungen unter homolytischer 1,5-Wasserstoffverschiebung sind bei offenkettigen Verbindungen bekannt<sup>20)</sup>; der hier beschriebene Fall stellt aber eine *transannulare homolytische 1,5 (bzw. 1,3)-Wasserstoffverschiebung in einem Cyclohexanring* dar. Dabei muss allerdings die Frage aufgeworfen werden, weshalb die Wasserstoffverschiebung von C-1 nach C-5 und nicht von C-3 nach C-5 erfolgt, insbesondere, da vermutlich die Spaltung der CH-Bindung neben der 3-Acetoxygruppe energetisch<sup>21)</sup> günstiger ist. Wie wir schon eingangs erwähnt haben, bleibt das Bleitriacetat-Radikal sehr wahrscheinlich auch nach Spaltung der 5,6-Bindung mit dem 6-Sauerstoffatom assoziiert. Durch Rotation des Rings A kommt dieses Sauerstoffatom in Bindungsnähe zum schwach gebundenen 3-Wasserstoffatom. Unter der Annahme, dass die transannulare Wasserstoffverschiebung gleichzeitig mit dem Ätherringchluss erfolgt, ist die Selektivität der 1,5-Wasserstoffverschiebung verständlich.

Dieser Reaktionsablauf, und damit auch die Struktur IX, liess sich auf einfache Weise durch die im Formelschema 4 dargestellten Versuche bestätigen.

Das Bromketon Xb, welches aus der entsprechenden 6 $\beta$ -Hydroxyverbindung Xa<sup>22)</sup> durch Oxydation entstand, wurde mit Zink und O-Deuteroessigsäure reduziert und das 5 $\alpha$ -deutериerte Keton XI mit Methylmagnesiumjodid zu dem Ia entsprechenden, deutериerten 6 $\beta$ -ol XII methyliert. Bei der Einwirkung von Bleitetraacetat entsteht neben dem 6 $\beta$ ,19-Äther XIII über die Zwischenstufen C-F der Äther XIV, der zwar nicht isoliert, sondern direkt in das Hydroxyketon XV (analog der nicht deutериerten Verbindung IIIb) übergeführt wurde. Bei der nachfolgenden Wasserabspaltung geht das 5-Wasserstoffatom verloren; das Produkt XVIa enthielt aber auf Grund der massenspektroskopischen Untersuchung immer noch ungefähr dieselbe Menge Deuterium wie sein Vorläufer XV. Dieser Befund zeigt eindeutig, dass das Deuteriumatom, das sich in XII mit Sicherheit in 5 $\alpha$ -Stellung befindet, in XV nicht mehr an C-5 sitzt. Das ungesättigte Keton XVIa wurde über XVIb wiederum in das 6 $\alpha$ -Methyl-10 $\alpha$ -progesteron XVIc umgewandelt. Sein Kernresonanzspektrum war identisch mit demjenigen der nicht deutериerten Verbindung; insbesondere das Signal des 4-Vinylprotons und das Dublett der 6 $\alpha$ -Methylgruppe erschienen mit völlig unveränderter Intensität, was beweist, dass das Deuteriumatom sich nicht an C-4 oder C-6 befinden kann. Damit werden Alternativstrukturen, die z. B. durch 1,2-Verschiebung des 5 $\alpha$ -Wasserstoff- bzw. 5 $\alpha$ -Deuterium-Atoms gebildet werden könnten, ausgeschlossen (vgl. dazu<sup>14)</sup>). Zur eindeutigen Festlegung der Lage des Deuteriumatoms wurde schliesslich das  $\Delta^4$ -3-Keton XVIc mit Dichlor-dicyan-benzochinon<sup>23)</sup> dehydriert. Der auf Grund des Massenspektrums ermittelte Deuteriumgehalt (38 At.-% D) des erhaltenen  $\Delta^{1:4}$ -3-Keton XVII war deutlich kleiner als derjenige des  $\Delta^4$ -3-Ketons XVIc (62 At.-% D). Da der Deuteriumverlust bei der Ein-

<sup>20)</sup> Vgl. C. A. GROB & H. KAMMÜLLER, *Helv.* **40**, 2139 (1957), und frühere Lit. daselbst.

<sup>21)</sup> Vgl. dazu M. S. KHARASH, J. L. ROWE & W. H. URRY, *J. org. Chemistry* **16**, 905 (1951).

<sup>22)</sup> J. KALVODA, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **46**, 1361 (1963).

<sup>23)</sup> D. BURN, D. N. KIRK & V. PETROW, *Proc. chem. Soc.* **1960**, 14.

führung der 1,2-Doppelbindung erfolgte<sup>24</sup>), muss der schwere Wasserstoff an einem der Kohlenstoffatome 1 oder 2 fixiert sein. Die 2-Stellung lässt sich auf Grund der Stabilität des Deuteriumatoms bei saurer und alkoholischer Behandlung der 3-Ketone XV und XVI ausschliessen. Auf Grund des Kernresonanzspektrums des  $\Delta^{1,4}$ -3-Ketons XVII konnte schliesslich eindeutig gezeigt werden, dass der deuterierte Anteil von XVII sein schweres Wasserstoffatom in 1-Stellung aufweist: Es zeigte sich nämlich zwischen den beiden Banden des durch das 1-Wasserstoffatom aufgespaltenen Signals des 2-Protons (dessen eine Bande mit dem Signal des 4-Protons zusammenfällt, wie man dies z. B. auch beim 1-Dehydro-6 $\alpha$ -methylprogesteron (VIII) findet) ein schwaches, nur wenig aufgespaltenes Signal des 2-Protons der 1-Deutero-Verbindung XVII. Ausserdem ist das Signal des 2-Protons (im Vergleich zur Summe der Signale des 1- und 4-Protons) deutlich abgeschwächt.

Mit der Bestimmung der Lage des markierten Atoms im Umlagerungsprodukt ist der Reaktionsablauf und die Struktur des Endproduktes IX bzw. XVIc sichergestellt.

### Experimenteller Teil<sup>25</sup>

*Oxydation von Ia mit Blei(IV)-acetat*: Eine Suspension von 9,0 g im Hochvakuum getrocknetem Bleitetraacetat (ca. 97% rein) und 4,5 g Calciumcarbonat in 450 ml Cyclohexan wurde zuerst 45 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von 1,5 g der 6 $\beta$ -Hydroxyverbindung Ia<sup>5</sup>) wurde das Gemisch unter Rühren während weiteren 63 Std. im Sieden gehalten. Dann saugte man die ungelösten Salze (welche kein Bleitetraacetat mehr enthielten) ab, wusch mit Äther nach, schüttelte das Filtrat mit Wasser, trocknete und dampfte im Wasserstrahlvakuum ein. Das Rohprodukt (2,66 g) wurde an 60 g Silicagel (15% Wasser enthaltend) chromatographiert. Mit Hexan, Hexan-Benzol-Gemischen und Benzol wurden insgesamt 886 mg ölige Produkte abgelöst. Die ersten drei mit je 60 ml Benzol-Essigester-(19:1)-Gemisch eluierten Fraktionen (502 mg) enthielten neben Ausgangsmaterial zwei schwächer polare, hydroxylfreie Verbindungen (Dünnschichtchromatographie an Silicagel im System Benzol-Essigester 8:2). Die mit weiteren 120 ml Benzol-Essigester-(19:1)- und mit 120 ml -(9:1)-Gemisch eluierten Fraktionen (482 mg) enthielten unverändertes *Ausgangsmaterial Ia*, welches leicht durch Kristallisation aus Äther-Pentan gereinigt werden konnte: Smp. 194–196°;  $[\alpha]_D^{25} = +8,3^\circ$  ( $c = 0,996$ ).

$C_{26}H_{42}O_5$  (434,60) Ber. C 71,85 H 9,74% Gef. C 71,56 H 9,55%

Durch Rechromatographie der obigen hydroxylfreien Produkte (502 mg) an 20 g Aluminiumoxid (Akt. II) liessen sich die beiden schwach polaren Produkte teilweise trennen. Aus den ersten, mit Hexan-Benzol-(4:1)-Gemisch eluierten Fraktionen (28 mg) liess sich das *3 $\alpha$ ,20 $\beta$ -Diacetoxy-3 $\beta$ ,6 $\beta$ -oxido-6 $\alpha$ -methyl-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -pregnan (II)* durch Kristallisation aus Pentan gewinnen. Smp. 112–114°; IR.-Banden u. a. bei 5,77  $\mu$  (schwache Inflexion auf der kurzwelligen Seite), 8,10, 8,51, 8,68, 9,10, 9,28, 9,36, 9,88 und 10,53  $\mu$ . Im Kernresonanzspektrum u. a. Signale bei 39,3 Hz (18-CH<sub>3</sub>); 61,8 Hz (19-CH<sub>3</sub>); 66,6 + 72,5 Hz (*d*) (21-CH<sub>3</sub>); 77,3 Hz (6-CH<sub>3</sub>); 121,0 und 122,1 Hz (Acetat-CH<sub>3</sub>); 144 Hz (*m*) (4-H?); 295 Hz (*m*) (20-H).

$C_{26}H_{40}O_5$  (432,60) Ber. C 72,19 H 9,30% Gef. C 71,67 H 9,30%

<sup>24</sup>) Die Dehydrierung erfolgt hier sterisch noch weniger einheitlich als in der 10 $\beta$ -Reihe (vgl. H. J. BRODIE, M. HAYANO & M. GUT, J. Amer. chem. Soc. 84, 3766 (1962)). Es scheint sogar mehrheitlich das axiale 1 $\beta$ -Wasserstoffatom abgespalten zu werden.

<sup>25</sup>) Die Smp. wurden mit dem Mikroskop bestimmt und sind korrigiert. Die IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-double-beam-Instrument, Mod. 221, in Methylenchlorid aufgenommen. Die Drehungen wurden in einem 1-dm-Rohr in Chloroform bei den Hg-Linien bestimmt und der  $[\alpha]_D$ -Wert durch Interpolation ermittelt. Die Kernresonanzspektren wurden mit einem VARIAN-Spektrographen A-60 in deuteriertem Chloroform aufgenommen. Die Buchstaben *d*, *q* und *m* stehen für Dublett, Quartett und Multiplett; in Klammern ist die wahrscheinlichste Zuordnung angegeben.

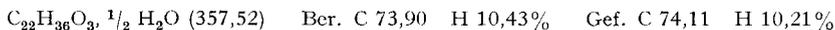
Mit Benzol-Hexan-(1:1)-Gemisch und mit Benzol wurden anschliessend 189 mg eines Gemisches der Äther II und IV eluiert. Schliesslich wurde mit Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch noch ca. 90 mg Ausgangsmaterial Ia und mit Benzol-Essigester-(1:1)-Gemisch 30 mg des durch Verseifung aus II entstandenen Ketons IIIb (vgl. unten) eluiert.

Zur Auftrennung wurde das Äthergemisch (189 mg) in 40 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 390 mg Kaliumcarbonat in 8 ml Wasser über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann goss man in Wasser, extrahierte mit Methylenchlorid und acetylierte das aus diesem Extrakt erhaltene Rohprodukt (148 mg) mit 4 ml Pyridin und 2 ml Essigsäureanhydrid 2 Std. bei 60°. Das nach Eindampfen im Vakuum erhaltene Rohprodukt wurde schliesslich an 8 g Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert. Mit Benzol-Hexan-(1:1)-Gemisch wurden neben öligen Produkten ca. 100 mg *3 $\beta$ ,20 $\beta$ -Diacetoxy-6 $\beta$ ,19-oxido-5 $\alpha$ -pregnan (IV)* eluiert, das nach Kristallisation aus Äther-Pentan bei 157–162° schmolz. Es war nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit der früher<sup>6a</sup>) beschriebenen Verbindung identisch.



Nach öligen, mit Benzol abgelösten Fraktionen folgten mit Benzol-Essigester-(1:1)-Gemisch ca. 60 mg des unten beschriebenen 3-Ketons IIIb.

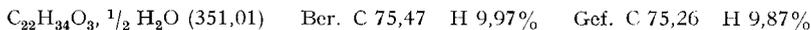
*3-Oxo-6 $\beta$ ,20 $\beta$ -dihydroxy-6 $\alpha$ -methyl-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -pregnan (IIIa)*: 25 mg des Diacetoxy-Äthers II wurden in 10 ml Methanol gelöst und die Lösung nach Zugabe von 100 mg Kaliumcarbonat und 2 ml Wasser 10 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Aus dem Eindampfrückstand der Methylenchloridextrakte konnten durch Kristallisation aus Äther-Methylenchlorid 12,55 mg des Ketodiols IIIa vom Smp. 181–186° gewonnen werden. IR.-Banden u. a. bei 2,73, 5,84, 7,25, 8,63 und 11,75  $\mu$ . UV.-Spektrum s. <sup>10</sup>).



*3-Oxo-6 $\beta$ -hydroxy-6 $\alpha$ -methyl-20 $\beta$ -acetoxy-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -pregnan (IIIb)*: 32 mg Ketodiol IIIa wurden in 1 ml Pyridin und 1 ml Essigsäureanhydrid über Nacht bei Raumtemperatur acetyliert. Das überschüssige Anhydrid wurde durch Zugabe von Methanol zerstört und das Gemisch in Methylenchlorid aufgenommen. Aus der mit verd. Schwefelsäure und Wasser gewaschenen Lösung erhielt man ein krist. Rohprodukt. Nach Umlösen aus Äther-Pentan schmolz das Monoacetylderivat IIIb bei 215–217°; IR.-Banden u. a. bei: 2,70  $\mu$  (OH); 5,78  $\mu$  (Acetat); 5,83  $\mu$  (Keton); 8,05, 9,30 und 11,74  $\mu$ . UV.-Spektrum s. <sup>10</sup>).



*3,20-Dioxo-6 $\beta$ -hydroxy-6 $\alpha$ -methyl-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -pregnan (IIIc)*: Zu der auf 0° gekühlten Lösung von 62 mg des Dihydroxyketons IIIa in 4 ml Aceton gab man 0,1 ml einer 8 N Chromsäurelösung in verd. Schwefelsäure und rührte das Gemisch 5 Min. bei 0°. Dann wurde mit Benzol verdünnt, mit Wasser gewaschen und die Benzollösung getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstands aus Äther erhielt man 40 mg des Diketons IIIc vom Smp. 213–218°; IR.-Banden u. a. bei 2,72, 5,85, 7,34, 8,65 und 11,76  $\mu$ . Mit dem Diketon V gab IIIc eine deutliche Erniedrigung des Smp.



*3,20-Dioxo-6 $\beta$ -hydroxy-6 $\alpha$ -methyl-5 $\alpha$ -pregnan (V)*: 630 mg *3 $\beta$ ,20 $\beta$ -Diacetoxy-6 $\beta$ -hydroxy-6 $\alpha$ -methyl-5 $\alpha$ -pregnan (Ia)* wurden in 10 ml Methanol suspendiert, mit einer Lösung von 630 mg Kaliumhydroxid in 3 ml Wasser versetzt und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch engte man im Wasserstrahlvakuum weitgehend ein, versetzte den Rückstand mit ca. 150 ml Wasser, filtrierte das ausgefallene Produkt ab, wusch es mit Wasser und trocknete im Wasserstrahlvakuum bei 80°. Das so erhaltene rohe Triol Ib (470 mg) vom Smp. 227–229° wurde in 35 ml Aceton gelöst und bei 0° unter Rühren mit 4,00 ml einer 8 N Lösung von Chrom(VI)-oxid in Schwefelsäure oxydiert. Die Mischung wurde anschliessend auf eine eiskalte Lösung von 20 g Natriumacetat in 300 ml Wasser gegossen und das in Flocken anfallende Produkt abgenutscht. Der Nutschenrückstand wurde in Äther-Methylenchlorid-(5:1)-Gemisch aufgenommen, die organische Lösung nacheinander mit Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt (390 mg) lieferte nach einmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 369 mg des Diketons V vom Smp.

203–204° (Misch-Smp. mit IIIc: 186–195°). Im IR.-Spektrum der Verbindung treten u. a. Banden bei 2,73  $\mu$  (OH) und 5,85  $\mu$  (2 CO) auf.  $[\alpha]_D^{25} = +66^\circ$  ( $c = 0,639$ ).

$C_{22}H_{34}O_3$  (346,49) Ber. C 76,26 H 9,89% Gef. C 76,41 H 9,89%

*3-Oxo-6 $\alpha$ -methyl-20 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^4$ -10 $\alpha$ -pregnan (VIa)*: Eine Lösung von 66 mg des Acetoxycetons IIIb und 5,5 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 3,3 ml Eisessig wurde während 30 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen goss man das grüne Reaktionsgemisch auf Wasser und extrahierte mit Methylenchlorid. Die Extrakte wurden neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (60 mg) zeigte im UV.-Spektrum ein starkes Maximum bei 247  $m\mu$  und wurde an 3 g Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert. Mit Hexan und Hexan-Benzol-(1:1)-Gemisch wurde zuerst ein im UV. nicht absorbierendes Nebenprodukt (ca. 14 mg) eluiert. Mit demselben Gemisch und mit reinem Benzol wurden anschliessend 28,3 mg des 3-Oxo-6 $\alpha$ -methyl-20 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^4$ -10 $\alpha$ -pregnens (VIa) abgelöst; Smp. 132–134° nach Kristallisation aus Äther-Pentan.

$C_{23}H_{34}O_3$  (358,5) Ber. C 77,05 H 9,56% Gef. C 77,08 H 9,44%

*3-Oxo-6 $\alpha$ -methyl-20 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^4$ -10 $\alpha$ -pregnen (VIb)*: Das rohe VIa (28 mg) wurde in 6 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 60 mg Kaliumcarbonat in 1,2 ml Wasser 10 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann goss man in Wasser und arbeitete wie oben beschrieben auf. Man erhielt 28 mg rohes 3-Oxo-6 $\alpha$ -methyl-20 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^4$ -10 $\alpha$ -pregnen (VIb). Durch Kristallisation aus Äther-Pentan wurden 15,9 mg der reinen Verbindung vom Smp. 216–221° (Umwandlung ab 200°) gewonnen; UV.-Maximum bei 245  $m\mu$  ( $\epsilon = 15900$ ).

*3,20-Dioxo-6 $\alpha$ -methyl- $\Delta^4$ -10 $\alpha$ -pregnen (VII)*: 320 mg Hydroxydiketon V. wurden in 18,4 ml Eisessig mit 27,5 mg *p*-Toluolsulfonsäure 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Die dunkelbraune Reaktionslösung wurde abgekühlt, auf 500 ml Eiswasser gegossen, unter Rühren und Kühlen vorsichtig mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, in Äther-Methylenchlorid-(5:1)-Gemisch aufgenommen, die Lösung mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das erhaltene amorphe Rohprodukt (295 mg) lieferte nach chromatographischer Reinigung an neutralem Aluminiumoxid (Akt. II; Elutionsmittel: Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch und reines Benzol) 130 mg Kristalle (Smp. 84–90°), die nach dreimaligem Umlösen aus wenig Methanol das bei 118–120° (unkorr.) schmelzende 6 $\alpha$ -Methylprogesteron (VII)<sup>23</sup> lieferten.

*3,20-Dioxo-6 $\alpha$ -methyl- $\Delta^1$ ;4-pregnadien (1-Dehydro-6 $\alpha$ -methyl-progesteron) (VIII)*: Eine Lösung von 47 mg 6 $\alpha$ -Methylprogesteron und 125 mg 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon in 10 ml Dioxan wurde während 7,5 Std. im Sieden gehalten, abgekühlt und mit Äther verdünnt. Dann wusch man zweimal mit 2*N*-Natronlauge, einmal mit Wasser und extrahierte einmal mit Äther nach. Aus der getrockneten organischen Lösung erhielt man 36 mg Rohprodukt, das in Benzol-Hexan-(1:1)-Gemisch gelöst und durch 1,2 g Aluminiumoxid (Akt. II) filtriert wurde. Nach einer öligen Fraktion wurden mit Benzol schliesslich 29 mg des 1,4-Diens VIII eluiert. Durch Kristallisation aus Äther-Pentan erhielt man 17,9 mg vom Smp. 137–138°;  $[\alpha]_D = +65^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,450$ ); UV.-Maximum bei 244  $m\mu$  ( $\epsilon = 15200$ ); IR.-Banden u. a. bei 5,87, 6,01, 6,16, 6,22, 7,35 und 9,93  $\mu$ . Im Kernresonanzspektrum u. a. Signale bei 42,5 Hz (18-CH<sub>3</sub>); 64 + 71 Hz (*d*) (6-CH<sub>3</sub>); 74,7 Hz (19-CH<sub>3</sub>); 370 Hz (*m*), 382 Hz (*d*) (2-H und 4-H); 422 + 432 Hz (*d*) (1-H).

$C_{22}H_{30}O_2$  (326,46) Ber. C 80,93 H 9,26% Gef. C 81,06 H 9,50%

*3,20-Dioxo-6 $\alpha$ -methyl- $\Delta^4$ -10 $\alpha$ -pregnen (IX)*: 15,2 mg reines VIb wurden in 3,0 ml Aceton gelöst und mit 0,08 ml 8*N* Chromtrioxid in Schwefelsäure während 3 Min. bei 0° oxydiert. Dann goss man in Wasser, extrahierte mit Benzol, wusch die Extrakte mit Wasser, trocknete sie und dampfte im Wasserstrahlvakuum ein. Man erhielt 15,8 mg eines öligen Rückstands. Dieser wurde durch Filtration durch 500 mg Aluminiumoxid gereinigt. Mit Benzol-Hexan-(1:1)-Gemisch und mit Benzol wurden 10,8 mg des reinen 6 $\alpha$ -Methyl-10 $\alpha$ -progesterons (IX) eluiert; Smp. 156–158° nach Kristallisation aus Pentan.  $[\alpha]_D^{20} = -110^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,25\%$  in Methanol); UV.-Maximum bei 244  $m\mu$  ( $\epsilon = 14500$ ). Im Kernresonanzspektrum u. a. Signale bei 35 Hz (18-CH<sub>3</sub>), 59 + 66 Hz (*d*) (6 $\alpha$ -CH<sub>3</sub>), 73 Hz (19-CH<sub>3</sub>), 127 Hz (21-CH<sub>3</sub>), um 347 Hz (*m*) (4-H).

$C_{22}H_{32}O_2$  (328,48) Ber. C 80,44 H 9,83% Gef. C 80,65 H 9,80%

*3 $\beta$ ,20 $\beta$ -Diacetoxy-5 $\alpha$ -brom-6-oxo-pregnan (Xb)*: 16,0 g Bromhydrin Xa<sup>22</sup>) wurden in 1 l Aceton gelöst, bei –5° unter Stickstoff mit 10,0 ml einer 8*N* Lösung von Chrom(VI)-oxid in Schwefelsäure versetzt und 10 Min. bei 0° weitergerührt. Die Reaktionsmischung goss man anschliessend auf eine Lösung von 50 g Natriumacetat in 4 l Eiswasser, rührte das Gemisch 10 Min., nutschte die aus-

gefallene Substanz ab, nahm sie in Äther-Methylenchlorid-(5:1)-Gemisch auf, wusch die Lösung mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser neutral, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt (14,70 g) lieferte nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methylchlorid-Äther-Petroläther 12,15 g des reinen Bromketons Xb vom Smp. 141–142°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,78 (breit), 8,10, 8,63, 9,19, 9,32, 9,55 und 10,31  $\mu$ .  $[\alpha]_D^{25} = -127^\circ$  ( $c = 0,733$ ).

$C_{25}H_{37}O_3Br$  (497,48) Ber. C 60,36 H 7,50 Br 16,06% Gef. C 60,67 H 7,47 Br 16,35%

*3 $\beta$ , 20 $\beta$ -Diacetoxy-6-oxo-5 $\alpha$ -D-pregnan (XI)*: Eine Lösung von 4,50 g *3 $\beta$ , 20 $\beta$ -Diacetoxy-5 $\alpha$ -brom-6-oxo-pregnan (Xb)* in 155 ml Äther und 25 ml Deuteroessigsäure (hergestellt durch Umsetzen von 9,05 ml Deuteriumoxid mit 47,3 ml Acetanhydrid in Gegenwart von 200 mg entwässerter *p*-Toluolsulfonsäure bei 4–10° und anschliessende Destillation) wurde unter Rühren bei 15° portionenweise mit insgesamt 13,5 g Zinkstaub versetzt und nach langsamem Erwärmen auf 20° 15 Std. weitergerührt. Das Reaktionsgemisch filtrierte man anschliessend von überschüssigem Zink ab, wusch den Rückstand mit Methylenchlorid, verdünnte die vereinigten Filtrate mit Äther und extrahierte sie nacheinander mit eiskalter 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser. Die neutralen organischen Schichten wurden mit Natriumsulfat getrocknet, im Wasserstrahlvakuum eingedampft und lieferten 4,08 des rohen Deuteroketons XI, das nach zweimaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther (3,15 g) bei 177–179° schmolz<sup>26)</sup>. Der Deuteriumgehalt wurde massenspektrometrisch aus der relativen Häufigkeit der Molekel-Ionen zu 62% bestimmt.

*3 $\beta$ , 20 $\beta$ -Diacetoxy-6 $\alpha$ -methyl-6 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -D-pregnan (XII)*: Zu einer Lösung von Methylmagnesiumjodid (hergestellt aus 1,48 g Magnesiumspänen und 5,0 ml frisch destilliertem Methyljodid) in 70 ml abs. Äther wurden innert 10 Min. 3,05 g Deuteroketon XI, gelöst in 200 ml abs. Äther, getropft. Das Reaktionsgemisch kochte man anschliessend 1 Std. in Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss, kühlte es dann auf 0° ab, setzte unter Rühren bei gleichbleibender Temperatur nacheinander ein Gemisch von 6 ml Methanol in 25 ml Äther und 30 ml 2 N Salzsäure zu, verdünnte mit Äther-Methylenchlorid-(5:1)-Gemisch, trennte vom Wasser ab, wusch die organische Schicht mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser neutral und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein.

Das erhaltene Rohprodukt (3,10 g) löste man in 15,0 ml Pyridin und liess es nach Zugabe von 15,0 ml Acetanhydrid während 20 Std. bei Raumtemperatur stehen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 3,25 g eines farblosen Schaumes, der nach einmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 2,40 g des Hydroxydiacetates XII vom Smp. 196–197° lieferte. Die nicht deuterierte Verbindung weist denselben Schmelzpunkt auf<sup>6a)</sup>. Der Deuteriumgehalt wurde massenspektrometrisch aus der relativen Häufigkeit der Fragment-Ionen M-(CH<sub>3</sub>-COOH) zu ca. 63% ermittelt.

*3-Oxo-6 $\alpha$ -methyl-6 $\beta$ -hydroxy-20 $\beta$ -acetoxy-1 $\alpha$ -D-5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -pregnan (XV)*: Zu einer 45 Min. unter Rühren gekochten Suspension von 4,5 g Blei(IV)-acetat und 4,5 g Calciumcarbonat in 600 ml Cyclohexan gab man 2,2 g pulverisiertes *3 $\beta$ , 20 $\beta$ -Diacetoxy-6 $\alpha$ -methyl-6 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -D-pregnan (XII)* (63 Mol% Deuterium enthaltend) und hielt die Mischung unter Rühren 50 Std. im Sieden. Nach 6 und nach 25 Std. wurden jeweils nochmals 4,5 g Bleitetraacetat zugesetzt. Dann wurde, wie bei der Herstellung von II beschrieben, aufgearbeitet. Das Rohprodukt (4,17 g) wurde an 125 g 15% Wasser enthaltendem Silicagel chromatographiert. Mit 400 ml Hexan, 400 ml Benzol-Hexan-(1:1)-Gemisch und 700 ml Benzol wurden ölige Nebenprodukte eluiert. Die nachfolgenden mit 600 ml Benzol-Essigester-(19:1)-Gemisch abgelösten Fraktionen enthielten 1,27 g eines Gemisches der Äther XIII und XIV. Schliesslich konnten aus den mit den folgenden 200 ml Benzol-Essigester-(19:1)- und 200 ml -(1:1)-Gemisch eluierten Fraktionen durch Kristallisation aus Äther 272 mg reines Ausgangsmaterial XI zurückgewonnen werden. Das rohe Äther-Gemisch (1,27 g) wurde anschliessend in 180 ml Methanol und 36 ml Wasser mit 1,8 g Kaliumcarbonat bei Raumtemperatur verseift und das Rohprodukt (1,06 g) reacyliert. Man erhielt 1,28 g eines kristallisierten Gemisches. Dieses wurde durch Chromatographie an 30 g Aluminiumoxid (Akt. II) aufgetrennt. Mit 300 ml Benzol-Hexan-(1:1)-Gemisch wurden 538 mg roher *6 $\beta$ , 19-Äther XIII* eluiert, von dem nach Kristallisation aus Pentan 195 mg in reiner Form isoliert werden konnten. Mit 180 ml Benzol wurden ölige Gemische und mit 120 ml Benzol-Essigester-(1:1)-Gemisch 470 mg

<sup>26)</sup> Die reine, nicht deuterierte Verbindung schmilzt bei 181–183°. Vgl. D. H. R. BARTON, J. M. BEATON, L. E. GELLER & M. M. PECHET, J. Amer. chem. Soc. 83, 4076 (1961).

rohes Hydroxyketon XV abgelöst. Durch Umlösen aus Äther erhielt man total 368 mg reines XV vom Smp. 202–210° (Umwandlung ab 195°). Das IR.-Spektrum der Verbindung zeigte in konzentrierter Lösung eine deutliche C-D-Absorption bei ca. 4,65  $\mu$ , war aber sonst identisch mit demjenigen der nicht deuterierten Verbindung IIIb.

3-Oxo-6 $\alpha$ -methyl-20 $\beta$ -acetoxy-1 $\alpha$ -D- $\Delta^4$ -pregnen (XVIa): 365 mg Hydroxyketon XV wurden in 20 ml Eisessig mit 32 mg *p*-Toluolsulfonsäure 30 Min. zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei der Herstellung von VIa. Das Rohprodukt (359 mg) wurde durch Chromatographie an 12 g Aluminiumoxid (Akt. II) gereinigt. Aus den mit Hexan-Benzol-(1:1)-Gemisch und mit Benzol eluierten Fraktionen (Eindampfrückstand 170 mg) konnten durch Kristallisation am Benzol 140 mg reines  $\Delta^4$ -3-Keton XVIa vom Smp. 138–140° gewonnen werden. Es zeigte im IR.-Spektrum wiederum bei ca. 4,6  $\mu$  die C-D-Absorptionsbande. Das Spektrum war aber sonst identisch mit demjenigen der nicht deuterierten Verbindung VIa. Die massenspektrometrische Bestimmung des Deuteriumgehalts ergab aus der relativen Häufigkeit sowohl der Molekel-Ionen als auch der Fragment-Ionen (M-(CH<sub>3</sub>COOH) den Wert 62%.

3,20-Dioxo-6 $\alpha$ -methyl-1 $\alpha$ -D- $\Delta^4$ -10 $\alpha$ -pregnan (6 $\alpha$ -Methyl-1 $\alpha$ -D-10 $\alpha$ -progesteron) (XVIc): 119 mg des 20-O-Acetylderivates XVIa wurden, wie bei der Herstellung der nicht deuterierten Verbindungen VIb und IX beschrieben, mit Kaliumcarbonat verseift und mit 8N Chromsäure-Schwefelsäure oxydiert. Das Rohprodukt wurde in Benzol gelöst und durch 1,0 g Aluminiumoxid filtriert. Der Eindampfrückstand lieferte nach Kristallisation aus Äther-Pentan 71,3 mg reines XVIc vom Smp. 156–158°.

3,20-Dioxo-6 $\alpha$ -methyl-(1-D)- $\Delta^4$ -10 $\alpha$ -pregnadien (XVII): 54 mg des  $\Delta^4$ -3-Ketons XVIc wurden mit 125 mg 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon in 10 ml Dioxan, wie bei der Herstellung von VIII beschrieben, gekocht und aufgearbeitet. Das kristalline Rohprodukt wurde in Benzol gelöst, die Lösung durch 600 mg Aluminiumoxid filtriert und der Eindampfrückstand aus Methylenchlorid-Äther kristallisiert. Ausbeute 20,6 mg, Smp. 180–182°;  $[\alpha]_D = -43^\circ$  ( $c = 0,365$ ). UV.-Maximum bei 246  $m\mu$  ( $\epsilon = 14800$ ); IR.-Banden u. a. bei 5,89, 6,04, 6,18, 6,25 und 7,38  $\mu$ . Im Kernresonanzspektrum u. a. Signale bei 30 Hz (18-CH<sub>3</sub>); 65,5 + 72 Hz (*d*) (6-CH<sub>3</sub>); 78 Hz (19-CH<sub>3</sub>); 126 Hz (21-CH<sub>3</sub>); 371 Hz (*m*) und 383 Hz (*d*) (2- und 4-H); 378 Hz (*d*) schwach (2-H der deuterierten Verb.); 420 + 430 Hz (*d*) (1-H). Der Deuteriumgehalt wurde massenspektrometrisch aus der relativen Häufigkeit der Molekel-Ionen zu 38% bestimmt.

C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> (326,46) Ber. C 80,93 H 9,26% Gef. C 80,44 H 9,29%

Die Elementaranalysen, Spektralaufnahmen, Drehungsbestimmungen und Massenspektren wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Dres. W. PADOWETZ, E. GANZ, R. F. ZÜRCHER und H. HÜRZELER ausgeführt.

#### SUMMARY

The homolytic cleavage of the 5,6-bond initiated by treatment of 3 $\beta$ ,20 $\beta$ -diacetoxy-6 $\alpha$ -methyl-6 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -pregnane with lead tetraacetate is followed by a transannular homolytic hydrogen transfer from C-1 to C-5, rotation of ring A around the C-9/C-10 bond and recyclisation to a pregnane with an inverted 10-methyl group. The rearranged product has been converted into 6 $\alpha$ -methyl-10 $\alpha$ -progesterone, which was then transformed into its 1-dehydro derivative. The course of the reaction was investigated by specific deuterium labelling.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,  
Pharmazeutische Abteilung