

Für die zweidimensionale, kombinierte Dünnschicht-Ionophorese-Chromatographie ist die Anordnung dieselbe wie für die Ionophorese mit der Ausnahme, dass das aufzutrennende Substanzgemisch in der unteren anodennahen Ecke (2 cm vom unteren und 5 cm vom seitlichen Rand) aufgetragen wird. Von einem Punkt im oberen Teil der Platte (4 cm vom oberen und 5 cm vom seitlichen Rand) wird das Eichgemisch mit aufgetrennt. Nach der Ionophorese wird die Trägerplatte getrocknet, senkrecht zur ionophoretischen Trennrichtung chromatographisch entwickelt, wieder getrocknet und angefärbt.

Für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit durch den BARELL-FOND sei auch an dieser Stelle unser herzlichster Dank ausgesprochen.

Meiner Frau sowie Frl. CH. HUSY danke ich für ihre geschickte experimentelle Mithilfe.

SUMMARY

1. A method for the separation of substances by thin layer ionophoresis and by the two dimensional combination of thin layer ionophoresis and chromatography on glass plates is described.

2. 'Kieselgel G', 'Kieselgur G' and 'Aluminiumoxyd G' were successfully used as adsorbents for the ionophoretic separation of amines and amino acids, and 'Kieselgel G' for their combined ionophoretic-chromatographic separation.

3. The described methods were found to be equal, in some respect even superior, to the separation of amines and amino acids on paper.

Forschungslaboratorium der Neurologischen Universitäts-
Poliklinik, Basel, Mittlere Strasse 91

23. Zur Dehydrierung von Steroid-allylkohlen

Über Steroide, 174. Mitteilung¹⁾

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

(7. XII. 60)

Selektive Reaktionen, wie Oxydationen, Reduktionen, Veresterungen usw. an polyfunktionellen Verbindungen sind bei Steroiden oft von grosser Bedeutung²⁾. So ist auch die selektive Dehydrierung allylischer Hydroxylgruppen in Polyhydroxysteroiden verschiedentlich untersucht worden. Im Mangandioxyd³⁾ wurde ein Oxydationsmittel gefunden, das fast ausschliesslich Allylkohole dehydriert. Für technische Zwecke ist dieses Verfahren wegen der notwendigen grossen Menge und der Adsorptionseigenschaften des aktiven Mangandioxyds weniger geeignet. Der aktivierende Einfluss der Allyldoppelbindung ermöglichte unter besonderen Reaktionsbedingungen die selektive Dehydrierung auch mit Oxydationsmitteln, welche allgemein sekundäre Alkohole angreifen, z. B. N-Halogensäureamide⁴⁾.

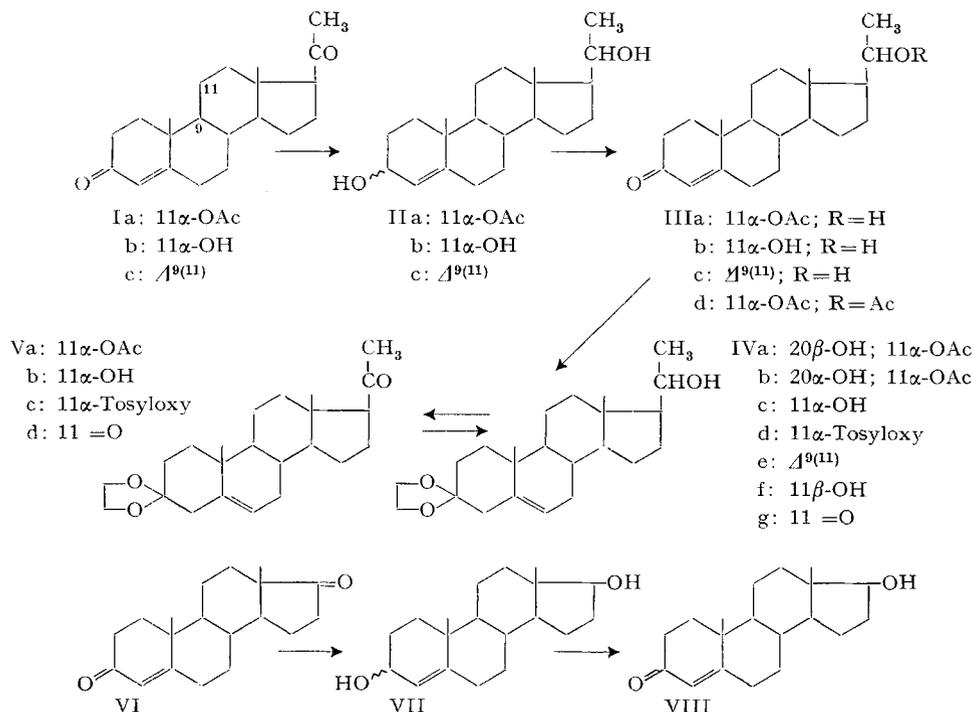
¹⁾ 173. Mitt.: F. W. KAHNT, R. NEHER, K. SCHMID & A. WETTSTEIN, *Experientia* 17, 19 (1961).

²⁾ Vgl. H. J. E. LOEWENTHAL, *Tetrahedron* 6, 269 (1959).

³⁾ Vgl. z. B. F. SONDHEIMER, C. AMENDOLLA & G. ROSENKRANZ, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 5930 (1953). Eine weitere selektive Oxydationsmethode ist kürzlich von D. BURN, V. PETROW & G. O. WESTON (*Tetrahedron Letters* 1960, No. 9, 14) beschrieben worden; diese Autoren verwendeten 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-benzochinon als Dehydrierungsmittel.

⁴⁾ KEN-ICHI MORITA, *Bull. chem. Soc. Japan* 31, 450 (1958).

Einzelne Allylalkohole sind auch mit der Methode von OPPENAUER zu den entsprechenden α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen dehydriert worden⁵⁾, doch waren die dabei gewählten Bedingungen mit den bei der Dehydrierung nicht aktivierter Alkohole üblichen weitgehend identisch. Insbesondere fehlten Angaben über die relativen Oxydationsgeschwindigkeiten gesättigter und ungesättigter Carbinole, aus denen die Durchführbarkeit einer selektiven Dehydrierung hätte abgeleitet werden können. Es zeigte sich nun, dass unter ausgewählten Bedingungen sekundäre Allylalkohole neben anderen sekundären Hydroxylgruppen in ausgezeichneter Ausbeute selektiv mit Hilfe der OPPENAUER-Methode dehydriert werden können. Der Verlauf der Reaktion lässt sich am einfachsten im UV.- und besonders im IR.-Spektrum verfolgen, wo sowohl die Bande des entstehenden gesättigten wie auch des ungesättigten Ketons sichtbar ist.



Wir untersuchten die Reaktion zuerst an einem rohen Produkt, das durch Natriumborhydrid-Reduktion von 11 α -Acetoxypregesteron (Ia) erhalten worden war und das Epimerengemisch der 3 ξ , 20 ξ -Dihydroxy-11 α -acetoxypregesteron (IIa)

⁵⁾ C. DJERASSI, *Organic Reactions* 6, 207 (1951), (John Wiley and Sons Inc., New York). Vgl. z. B. auch L. RUZICKA, C. F. SEIDEL, W. SCHINZ & CH. TAVEL, *Helv.* 31, 257 (1948); I. HEILBRON, E. R. H. JONES & R. W. RICHARDSON, *J. chem. Soc.* 1949, 287; I. HEILBRON, E. R. H. JONES, D. G. LEWIS, R. W. RICHARDSON & B. C. L. WEEDON, *ibid.* 1949, 742; I. HEILBRON, E. R. H. JONES, D. G. LEWIS & B. C. L. WEEDON, *ibid.* 1949, 2023; G. W. H. CHEESEMAN, I. HEILBRON, E. R. H. JONES, F. SONDEHEIMER & B. C. L. WEEDON, *ibid.* 1949, 2031.

enthielt. Als Keton wurde Benzochinon⁶⁾ und als Katalysator Aluminiumtertiärbutylat verwendet. Überraschenderweise erfolgte die Dehydrierung beider sekundärer Carbinolgruppen auch bei Raumtemperatur relativ schnell, indem bereits nach 14 Std. beträchtliche Mengen 11 α -Acetoxyprogesteron nachgewiesen werden konnten. Auf sehr einfache Weise liess sich die Dehydrierung von IIa mit Anthrachinon⁷⁾ in Benzol in Gegenwart von Aluminiumtertiärbutylat verfolgen, wenn die Reaktionsmischung unter Sauerstoff gerührt und die zur Reoxydation des gebildeten Anthrahydrochinons verbrauchte Sauerstoffmenge gemessen wurde. Aus diesem Versuch ging hervor, dass die Dehydrierung zum Δ^4 -3-Keton etwa 10mal schneller erfolgt als diejenige zum 20-Keton.

Präparativ am günstigsten erwies es sich, die Polyhydroxyverbindung in Benzol oder Toluol mit einem aliphatischen Keton, z. B. mit Aceton, und mit Aluminiumisopropylat bei 20–30° 12–20 Std. stehen zu lassen⁸⁾. Unter diesen Bedingungen wurden gesättigte sekundäre Carbinole praktisch nicht angegriffen. Aus VII, dem Lithiumaluminiumhydrid-Reduktionsprodukt von Androstendion VI, entstand so in über 90% Ausbeute Testosteron (VIII).

In anderem Zusammenhang benötigten wir eine Reihe 11-substituierter 3-Oxo-20-hydroxy- Δ^4 -pregnene, die aus den entsprechenden Progesteronen Ia, b und c hergestellt werden sollten. Sowohl die direkte selektive Reduktion der 20-Oxogruppe mit Natriumborhydrid⁹⁾ als auch die 3-Monoketalisierung^{10) 11)} (welche nachträglich die selektive Reduktion der 20-Oxogruppe gestatten würde) verliefen unbefriedigend. Wir reduzierten deshalb beide Carbinolgruppen in den Progesteron-Derivaten I. Da bei der Verwendung von Natriumborhydrid die 4,5-Doppelbindung ebenfalls teilweise reduziert wird¹²⁾, wurde entweder Lithiumaluminiumhydrid oder, bei Anwesenheit einer Estergruppe (11 α -Acetat Ia), Lithium-tritertiärbutoxyaluminiumhydrid¹³⁾ verwendet. Mit unserer Methode war es dann leicht möglich, die

⁶⁾ Dieses Keton wurde wegen seines hohen Oxydationspotentials verwendet, damit die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt und verfolgt werden konnte; vgl. H. ADKINS & R. C. FRANKLIN, *J. Amer. chem. Soc.* **63**, 2381 (1941); L. RUZICKA & ED. REY, *Helv.* **24**, 529 (1941); L. RUZICKA, ED. REY, M. SPILLMANN & H. BAUMGARTNER, *Helv.* **26**, 1638 (1943); F. BIEDEBACH, *Arch. Pharmazie* **287**, 49 (1943); I. HEILBRON, E. R. H. JONES & P. A. ROBINS, *J. chem. Soc.* **1949**, 444.

⁷⁾ R. H. BAKER & D. STANONIS, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 2594 (1948).

⁸⁾ Die Reaktionszeit hängt ausserordentlich stark vom Katalysator ab. Unter sonst identischen Bedingungen war bei Verwendung von Aluminium-t-butylat das Absorptionsmaximum schon nach ca. 4–5 Std. erreicht, während die Reaktion mit Aluminiumisopropylat manchmal fast 24 Std. benötigte.

⁹⁾ J. K. NORYMBSKI & G. F. WOODS, *Chemistry & Ind.* **1954**, 518; *J. chem. Soc.* **1955**, 3426; O. H. WHEELER & J. L. MATEOS, *Canad. J. Chemistry* **36**, 1049 (1958).

¹⁰⁾ F. SONDEHEIMER, M. VELASCO & G. ROSENKRANZ, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 192 (1955).

¹¹⁾ J. M. CONSTANTIN, A. C. HAVEN & L. H. SARETT, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 1716 (1953). Die indirekte Monoketalisierung über ein 20-Cyanhydrin, Ketalisierung und Spaltung des Cyanhydrins, ist beim Progesteron und 11-Ketoprogesteron beschrieben worden (A. ERCOLI & P. DE RUGGIERO, *Gazz. chim. ital.* **84**, 312 (1954); **85**, 639 (1955)).

¹²⁾ F. SONDEHEIMER, M. VELASCO, E. BATRES & G. ROSENKRANZ, *Chemistry & Ind.* **1954**, 1482.

¹³⁾ H. C. BROWN & R. F. MCFARLIN, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 252 (1956); **80**, 5372 (1958); O. H. WHEELER & J. L. MATEOS, *Chemistry & Ind.* **1957**, 395; J. FAJKÖS, *Chem. Listy* **52**, 2134 (1958); *Coll. Czech. chem. Comm.* **24**, 2284 (1959); CH. TAMM, *Helv.* **43**, 338 (1960).

bei der Reduktion entstandenen rohen 3,20-Diole II¹⁴) zu den entsprechenden 3-Oxo-20 α - bzw. -20 β -hydroxy- Δ^4 -pregnenen III zu dehydrieren.

Die erhaltenen 20-Hydroxy- Δ^4 -3-ketone IIIa und c konnten leicht in die Ketale IVa und e umgewandelt werden¹⁵). Diese dienten wiederum als Ausgangsstoffe für eine Reihe weiterer Verbindungen: Durch Oxydation von IVa bzw. des durch Verseifung von IVa gewonnenen IVc mit Pyridin-Chromtrioxyd erhielten wir die 3-Monoketale des 11 α -Acetoxy- bzw. 11-Keto-progesterons (Va und Vd¹¹). Aus ersterem entstand durch alkalische Verseifung das Monoketal des 11 α -Hydroxy-progesterons Vb. Sowohl in dem aus Vb erhaltenen 11 α -Tosyloxy-progesteron-3-monoketal (Vc) als auch im 11-Keto-progesteron-3-monoketal (Vd) liess sich die 20-Ketogruppe selektiv mit Natriumborhydrid¹⁶) reduzieren, wobei die 20-Carbinole IVd und IVg erhalten wurden. Die Reduktion von Vd mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte dagegen das 11 β , 20 β -Diol Vf.

Die beschriebene Methode zur selektiven Dehydrierung von Allylalkoholen war in allen bisher untersuchten Fällen erfolgreich und dürfte sich auch auf andere Allylalkohole, insbes. solche der Steroidreihe anwenden lassen.

Experimenteller Teil¹⁷)

Vorversuche zur Oxydation des 3,20-Dihydroxy-11 α -acetoxy- Δ^4 -pregnens (IIa). – a) Mit Benzochinon: 1,0 g rohes IIa lieferte nach Oxydation mit 1,0 g Benzochinon und 500 mg Aluminium-t-butylat in 30 ml Benzol nach 14 Std. ein Rohprodukt ($\epsilon_{240\text{ m}\mu} = 11300$), das nach IR.-Spektrum zur Hauptsache aus 11 α -Acetoxyprogesteron (Ia) bestand.

b) Mit Anthrachinon: 500 mg rohes IIa wurden in 25 ml abs. Benzol mit 300 mg Anthrachinon und 1,5 g Aluminium-t-butylat bei 35° unter Sauerstoff gerührt. Das erste Äquivalent Sauerstoff war bereits nach ca. 3 Std. aufgenommen, während die Aufnahme des zweiten Äquivalents auch nach 45 Std. noch nicht vollständig war. Aus dem zeitlichen Verlauf der Sauerstoffaufnahme ergab sich, dass das Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeiten für die Oxydation am C-3 und am C-20 ungefähr 10:1 sein musste.

3 β ,20 β -Dihydroxy-11 α -acetoxy- Δ^4 -pregnen (IIa): Zu einer Mischung von 48 g Lithiumaluminiumhydrid und 1 l Tetrahydrofuran liessen wir unter Rühren im Stickstoffstrom innert 45 Min. eine Mischung von 280 ml abs. tert. Butanol und 70 ml Tetrahydrofuran eintropfen. Durch Kühlung mit einer Eis-Kochsalzmischung wurde die Innentemperatur zwischen -4° und 6° gehalten. Nach beendetem Eintropfen wurde noch 15 Min. unter Kühlung und dann 15 Min. ohne Kühlung gerührt. Darauf gaben wir zu der wieder auf -6° abgekühlten Reduktionslösung 100 g 11 α -Acetoxyprogesteron (Ia) und spülten mit 75 ml Tetrahydrofuran nach. Dabei stieg die Temperatur auf 6°. Nach 20minütigem Rühren bei 0° wurde unter Kühlung mit einer Eis-Kochsalzmischung eine Mischung von 50 ml Aceton und 75 ml Tetrahydrofuran zugegeben. 20 Min. später versetzten wir unter gutem Rühren mit 2,5 l Benzol und 2,5 l gesättigter SEIGNETTE-Salz-Lösung,

¹⁴) Die Reduktion mit komplexen Metallhydriden liefert vorwiegend die 20 β -ole (vgl. W. KLYNE & E. MILLER, J. chem. Soc. 1950, 1972; J. ROMO, M. ROMERO, C. DJERASSI & G. ROSENKRANZ, J. Amer. chem. Soc. 73, 1528 (1951)). – Die schlecht kristallisierende 20-Hydroxy-Verbindung IIIa wurde durch das Acetat III d näher charakterisiert.

¹⁵) Beim Versuch, das analog dem 11 α -Acetat IIIa hergestellte 11 α -Tosylat zu ketalisieren, wurde die Tosylatgruppe weitgehend unter Bildung der 9,11-ungesättigten Verbindung IVe abgespalten.

¹⁶) Zur selektiven Reduktion von 11,20-Diketonen vgl. J. L. MATEOS, J. org. Chemistry 24, 2034 (1959).

¹⁷) Die Smp. sind im Flüssigkeitsbad oder unter dem Mikroskop bestimmt und korrigiert. Die IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-double-beam-Instrument, Mod. 21, aufgenommen. Als Lösungsmittel diente Methylenchlorid. Die UV.-Spektren wurden in Feinsprit aufgenommen und die Drehungen in Chloroform bestimmt.

trennten die wässrige Phase ab und extrahierten sie nach Verdünnen mit Wasser noch zweimal mit je 2 l Benzol. Die organischen Lösungen wurden einmal mit 2 l halbgesättigter SEIGNETTE-Salz-Lösung und zweimal mit je 2 l Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Eine kleine Probe des Rückstandes kristallisierte auf Zugabe von Äther. Die erhaltenen Kristalle von IIa schmolzen nach erneutem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther bei 152–155°. Trotz längerem Trocknen bei 100° im Hochvakuum fielen die Analysenwerte zu tief aus. IR.-Spektrum: Banden bei 2,76 μ (Hydroxyl) und 5,79 μ und 8,11 μ (Acetat). $[\alpha]_D^{25} = +20^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,992$).

$C_{23}H_{36}O_4$ (376,52) Ber. C 73,36 H 9,64% Gef. C 72,83 H 9,43%

3-Äthylendioxy-11 α -acetoxy-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen (IVa) und 3-Äthylendioxy-11 α -acetoxy-20 α -hydroxy- Δ^5 -pregnen (IVb): Zu einer Lösung des rohen oben erhaltenen Diols IIa in 480 ml Aceton und 2,5 l Benzol gaben wir unter Rühren im Stickstoffstrom 120 g Aluminiumisopropylat und 500 ml Benzol. Nach 15 stündigem Rühren bei einer Innentemperatur von 31–32° wurde auf –5° abgekühlt, mit 1,5 l 1N Salzsäure von 0° versetzt, gut durchgemischt und abgetrennt. Die wässrige Lösung extrahierten wir noch zweimal mit je 1 l Benzol, worauf die organischen Lösungen mit 500 ml 1N Salzsäure, 500 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit 500 ml Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft wurden.

Da die 20 β -Hydroxy-Verbindung IIIa nur schlecht kristallisierte, wurde zur Charakterisierung eine Probe mit Pyridin und Acetanhydrid acetyliert. Das 3-Oxo-11 α ,20 β -diacetoxy- Δ^4 -pregnen (III d) schmolz nach zweimaligen Umkristallisieren bei 220–222°. UV.-Maximum bei 241 m μ ($\epsilon = 14300$).

$C_{25}H_{36}O_5$ (416,54) Ber. C 72,08 H 8,71% Gef. C 72,07 H 8,85%

Zu einer Lösung des oben erhaltenen rohen Δ^4 -3-Ketons IIIa in 5 l Benzol gaben wir eine Lösung von 2,65 g p-Toluolsulfosäure in 600 ml Äthylenglykol und kochten 8 Std. unter Rühren und Verwendung eines Wasserabscheiders. Dann wurde abgekühlt und unter gutem Rühren mit einer Mischung von 150 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 150 ml gesättigter Kochsalzlösung und 700 ml Wasser versetzt. Nach Abtrennen der wässrigen Phase extrahierten wir mit 1 l Benzol und schüttelten die organischen Lösungen mit 600 ml Wasser aus. Der Rückstand der getrockneten und im Wasserstrahlvakuum eingedampften organischen Lösungen ergab nach Umlösen aus Methylenchlorid-Hexan 82 g des Ketals IVa vom Smp. 227–228°. Zur Analyse wurde eine Probe aus Methylenchlorid-Äther umkristallisiert. $[\alpha]_D^{25} = -67,3^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 0,980$).

$C_{25}H_{38}O_5$ (418,55) Ber. C 71,74 H 9,15% Gef. C 71,71 H 9,22%

Durch Chromatographie der Mutterlaugen aus verschiedenen Ansätzen an neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) konnte neben weiteren Mengen der 20 β -Hydroxy-Verbindung IVa auch die 20 α -Hydroxy-Verbindung IVb isoliert werden. Sie schmolz nach Umlösen aus Methylenchlorid-Hexan bei 188–189°. $[\alpha]_D^{25} = -65,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,035$).

$C_{25}H_{38}O_5$ (418,55) Ber. C 71,74 H 9,15% Gef. C 71,28 H 9,06%

3-Oxo-11 α ,20 β -dihydroxy- Δ^4 -pregnen (IIIb): 1,0 g Lithiumaluminiumhydrid wurden in 100 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert und unter Rühren und unter Stickstoff langsam mit einer Lösung von 3,0 g 11 α -Hydroxy-progesteron (Ib) in 60 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt. Dann gab man weitere 40 ml dieses Lösungsmittels zu, liess 30 Min. bei Raumtemperatur rühren und schliesslich ein Gemisch von 75 ml Äther und 25 ml Essigester zutropfen. Nach Zugabe von 20 ml gesättigter Natriumsulfat-Lösung liess sich die klare Lösung leicht abgessen. Den Rückstand rührte man mit 250 ml Methylenchlorid aus, saugte ab, wusch das Filtrat mit 2N Salzsäure und Wasser, vereinigte die Methylenchlorid- und die Tetrahydrofuran-Lösung, trocknete und dampfte im Vakuum zur Trockne ein.

Das erhaltene rohe Triol (IIb) wurde in 150 ml abs. Benzol suspendiert und nach Zugabe von 3,0 g Aluminium-t-butylat und 12 ml Aceton 14 Std. bei 23–26° stehengelassen. Die Aufarbeitung (Ausschütteln mit verdünnter Salzsäure und Wasser) lieferte 3,157 g eines Rohprodukts ($\epsilon_{243} \text{ m}\mu = 13200$), aus welchem durch Kristallisation aus Aceton-Äther 1,936 g des 20-Ols IIIb gewonnen werden konnten. Eine noch zweimal aus Methanol-Äther umkristallisierte Probe schmolz bei 170–172°. $[\alpha]_D^{26} = +70^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,365$). UV.-Maximum bei 243 m μ ($\epsilon = 13900$); IR.-Spektrum: Banden bei 2,77 μ und 3,00 μ (OH frei und assoz.); 6,00 μ und 6,19 μ (Δ^4 -3-Keton).

$C_{21}H_{32}O_3$ (332,47) Ber. C 75,86 H 9,70% Gef. C 75,93 H 9,66%

3-Äthylendioxy-20-hydroxy- Δ^5 ,^{9,11}-pregnadien (IVe): 3,3 g 9,11-Dehydro-progesteron (Ic)¹⁸ wurden wie oben für Ib angegeben mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert und das rohe 3,20-Diol IIc in 150 ml Benzol mit 12 ml Aceton und 3,0 g Aluminiumisopropylat 14 Std. bei 30° oxydiert. Das rohe Oxydationsprodukt IIIc zeigte im IR.-Spektrum keine CO-Absorptionsbande unter 6,0 μ und im UV. ein Maximum bei 241 m μ ($\epsilon = 13000$). Es wurde in 200 ml abs. Benzol gelöst und nach Zugabe von 175 mg p-Toluolsulfosäure in 35 ml Äthylenglykol 10 Std. unter Rückfluss mit einem Wasserabscheider gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit Benzol verdünnt, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutral gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde in Benzol-Hexan-(1:1)-Gemisch durch 70 g Aluminiumoxyd (Akt. II) filtriert. Aus den mit diesem Gemisch und mit Benzol eluierten Fraktionen gewann man durch Kristallisation aus Aceton-Hexan 1,97 g des 20-Epime-tergemisches des Ketals IVe vom Smp. 135–144°. Eine aus Aceton-Hexan und Methylenchlorid-Äther umkristallisierte Probe schmolz bei 156–163°. $[\alpha]_D^{25} = -32,6 \pm 2^\circ$ ($c = 1,0125$). IR.-Spektrum: Banden bei 2,75 μ (OH) und 9,17 μ (Ketal); keine Absorption zwischen 5,5 μ und 6,5 μ .

$C_{23}H_{34}O_3$ (358,50) Ber. C 77,05 H 9,56% Gef. C 76,97 H 9,34%

3-Äthylendioxy-11 α ,20 β -dihydroxy- Δ^5 -pregnen (IVc): Eine Lösung von 4,00 g 3-Äthylendioxy-11 α -acetoxy-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen (IVa) in 150 ml Methanol wurde nach Zugabe von 4,00 g Natriumhydroxyd in 10 ml Wasser 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Die noch warme Reaktionsmischung versetzte man langsam unter Rühren mit 75 ml Wasser und kühlte dann bis zur vollständigen Abscheidung des Produktes ab. Das auskristallisierte rohe Diol IVc wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die so gewonnenen 3,53 g Rohprodukt lieferten nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Petroläther 2,95 g des reinen Dihydroxyketals IVc vom Smp. 210,5–211,5°. $[\alpha]_D^{25} = -60,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,858$).

$C_{23}H_{36}O_4$ (376,52) Ber. C 73,36 H 9,64% Gef. C 73,10 H 9,50%

3-Äthylendioxy-11 α -tosyloxy-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen (IVd): 2,00 g 3-Äthylendioxy-11 α -tosyloxy-20-oxo- Δ^5 -pregnen (Vc) wurden in 70 ml Methanol mit 255 mg Natriumborhydrid versetzt und 2,5 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Erst nach Zugabe von weiteren 189 mg Natriumborhydrid in 50 ml Methanol und 50 ml abs. Tetrahydrofuran löste sich das Ausgangsmaterial allmählich vollständig auf. Nach weiteren 1,5 Std. bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsprodukt durch vorsichtige Zugabe von Wasser ausgefällt, abfiltriert, neutral gewaschen und getrocknet. Die nachfolgende Umkristallisation lieferte 1,74 g Tosylat IVd vom Smp. 138–139° (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = -48,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,988$).

$C_{30}H_{42}O_6S$ (530,73) Ber. C 67,89 H 7,98% Gef. C 67,62 H 7,81%

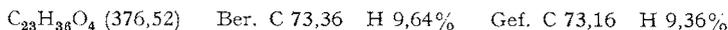
3-Äthylendioxy-11-oxo-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen (IVg): 1,00 g 3-Äthylendioxy-11,20-dioxo- Δ^5 -pregnen (Vd) wurden in 40 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 200 mg Natriumborhydrid 2 Std. bei 20° gerührt. Durch langsames Zutropfen von Wasser konnte dann das Reaktionsprodukt in kristalliner Form abgeschieden werden. Es wurde abfiltriert, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Man erhielt so 1,020 g Hydroxy-keton IVg, das nach Umlösen aus Methylenchlorid-Hexan bei 182–184° schmolz (Lit.¹¹) 184–186°. $[\alpha]_D^{26} = -23,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,093$).

$C_{23}H_{34}O_4$ (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,66 H 8,89%

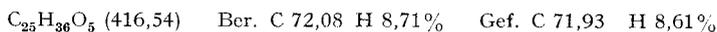
3-Äthylendioxy-11 β ,20 β -dihydroxy- Δ^5 -pregnen (IVf): Zu einer gerührten Suspension von 500 mg Lithiumaluminiumhydrid in 60 ml abs. Tetrahydrofuran wurden unter Kühlung 1,00 g 3-Äthylendioxy-11,20-dioxo- Δ^5 -pregnen (Vd) in 15 ml abs. Tetrahydrofuran getropft. Nach beendeter Zugabe erhitzte man das Gemisch weitere 8 Std. zum Rückfluss. Anschliessend wurde das überschüssige Reagens unter starker Kühlung durch tropfenweise Zugabe von 2 ml Essigester zerstört, die Reaktionslösung nach Zugabe von 5 ml ges. Natriumsulfat-Lösung und 5,0 g wasserfreiem Natriumsulfat abgenutscht und der Rückstand erschöpfend mit Tetrahydrofuran, Benzol und Äther gewaschen. Nach Eindampfen der vereinigten Filtrate im Vakuum resultierten 1,06 g

¹⁸) C. W. SHOPPEE & T. REICHSTEIN, *Helv.* 24, 351 (1941); P. HEGNER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 26, 715 (1943); G. ROSENKRANZ, O. MANCERA & F. SONDEHEIMER, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 2227 (1954).

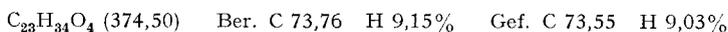
des rohen Diols IVf. Nach Umlösen aus Methylenchlorid-Essigester wurden 842 mg des reinen Produktes mit Smp. 208–212° isoliert. Zur Analyse gelangte ein dreimal aus dem gleichen Gemisch umkristallisiertes Präparat vom Smp. 212–216°; $[\alpha]_D^{25} = -51,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,953$).



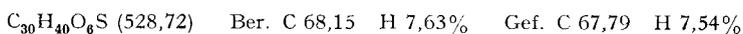
3-Äthylendioxy-11 α -acetoxy-20-oxo- Δ^5 -pregnen (Va): 4,00 g 3-Äthylendioxy-11 α -acetoxy-20 β -hydroxy- Δ^5 -pregnen (IVa), gelöst in 100 ml Pyridin, versetzte man mit einer Lösung von 4,00 g Chromtrioxyd in 4 ml Wasser und 100 ml Pyridin und erhitze 3 Std. unter Rühren auf 50°. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde nach Zugabe von 75 ml Methanol 30 Min. bei 20° gerührt und anschliessend im Vakuum eingedampft. Die Extraktion des Rückstandes mit warmem Methylenchlorid und das Eindampfen der neutralgewaschenen und getrockneten Lösung lieferte 3,50 g Acetoxy-Keton Va vom Smp. 137–140°. Nach Umlösen aus Äther-Petroläther schmolz das so erhaltene Produkt (2,70 g) bei 141–142,5°. $[\alpha]_D^{25} = -4,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,736$).



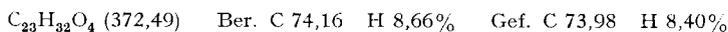
3-Äthylendioxy-11 α -hydroxy-20-oxo- Δ^5 -pregnen (Vb): 2,68 g 3-Äthylendioxy-11 α -acetoxy-20-oxo- Δ^5 -pregnen (Va) wurden in 150 ml Methanol gelöst, mit einer Lösung von 2,5 g Kaliumcarbonat in 50 ml Wasser versetzt und 12 Std. unter Rückfluss gekocht. Die auf halbes Volumen eingeeingte Lösung versetzte man mit gleicher Menge Wasser und liess das Reaktionsprodukt in der Kälte auskristallisieren. Dann wurde abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Es resultierten 2,30 g des rohen Hydroxyketons Vb vom Smp. 204–210°. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Hexan wurde ein bei 212–214° schmelzendes Präparat erhalten. $[\alpha]_D^{25} = +10,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,976$).



3-Äthylendioxy-11 α -tosyloxy-20-oxo- Δ^5 -pregnen (Vc): Eine Lösung von 2,00 g 3-Äthylendioxy-11 α -hydroxy-20-oxo- Δ^5 -pregnen (Vb) in 15 ml Pyridin wurde mit 2,00 g Tosylchlorid versetzt und 14 Std. bei 20° stehengelassen. Das Reaktionsgemisch goss man auf Eis-Wasser, rührte 30 Min. und filtrierte anschliessend vom ausgefallenen Produkt ab. Nach Auswaschen mit Wasser und Trocknen des Niederschlags wurden 3,01 g des rohen Tosylats Vc mit Smp. 165–169° (Zers.) gewonnen. Nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther erhielt man 2,12 g eines reinen Präparates vom Smp. 169–170°. $[\alpha]_D^{25} = +23,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,173$).



3-Äthylendioxy-11, 20-dioxo- Δ^5 -pregnen (Vd): Zu einer auf 0° abgekühlten Lösung von 1,5 g 3-Äthylendioxy-11 α , 20 β -Dihydroxy- Δ^5 -pregnen (IVc) in 20 ml Pyridin wurde langsam eine ebenfalls auf 0° gekühlte Lösung von 4,5 g Chromtrioxyd in 10 ml Wasser und 15 ml Pyridin gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 12 Std. bei 50° gerührt und dann 12 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das überschüssige Oxydationsmittel zerstörte man durch Zugabe von 30 ml 40-proz. Natriumhydrogensulfid-Lösung. Das Rohprodukt wurde mit Äther extrahiert, und die Extrakte wurden mit Wasser neutral gewaschen. Die getrocknete ätherische Lösung lieferte nach Eindampfen im Vakuum 1,35 g des Diketons Vd. Nach mehrmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Essigester und Methanol schmolz das so erhaltene Präparat bei 170–172° (Lit. ¹¹): 170–173°). $[\alpha]_D^{25} = +50,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,962$).



Testosteron (VIII): 2,75 g rohes, kristallisiertes Gemisch des 3 α , 17 β - und des 3 β , 17 β -Dihydroxy- Δ^4 -androstens (VII) wurden in 150 ml abs. Benzol gelöst und nach Zugabe von 3,0 g Aluminiumisopropylat und 12 ml Aceton 24 Std. bei 25–27° stehengelassen. Dann wurde das Gemisch mit 150 ml 2N Salzsäure und mit Wasser gewaschen, und die wässerigen Lösungen wurden nochmals mit Benzol extrahiert. Aus den getrockneten Benzollösungen erhielt man nach dem Eindampfen im Vakuum 2,72 g rohes Testosteron (VIII). Das IR.-Spektrum des Rohprodukts zeigte bei 5,79 μ nur eine ganz schwache Bande und war im übrigen mit demjenigen von reinem Testosteron völlig identisch. Durch Kristallisation aus wässrigem Methanol erhielt man 2,372 g Testosteron vom Smp. 139–143°.

SUMMARY

Secondary allylic alcohol groups in polyhydroxy-steroids can be dehydrogenated selectively by the OPPENAUER method under mild conditions. This is exemplified by the preparation of testosterone and of a number of 20-hydroxy- Δ^4 -pregnene-3-ones.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT,
Basel, Pharmazeutische Abteilung

24. Herstellung und Umwandlungen von 1,11 α -Oxido-Steroiden^{1) 2)}

Über Steroide, 175. Mitteilung

von J. Kalvoda³⁾, G. Anner³⁾, D. Arigoni⁴⁾, K. Heusler³⁾, H. Immer⁴⁾,
O. Jeger⁴⁾, M. Lj. Mihailović^{4) 5)}, K. Schaffner⁴⁾ und A. Wettstein³⁾

(7. XII. 60)

Zur selektiven Substitution an nicht aktivierten Kohlenstoffatomen ist in der Oxydation einwertiger Alkohole mit Blei(IV)-acetat eine leistungsfähige Methode gefunden worden. Besondere präparative Bedeutung erlangte die Übertragung dieser neuartigen Reaktion auf Steroide. Im Falle von 20-Hydroxypregnan-Derivaten führt sie unter Angriff an der Methylgruppe 18 zur Ausbildung cyclischer Äther vom Typus *a*⁶⁾ ^{6a)}. Ausgehend von 6 β -Hydroxy-Steroidverbindungen sind durch selektive Substitution an der Methylgruppe 19 ebenfalls fünfgliedrige Ringäther (vgl. *b*) zugänglich geworden⁷⁾. Andererseits lassen sich nach diesem Verfahren – allerdings in wesentlich geringerer Ausbeute – auch sechsgliedrige cyclische Äther vom Typus *c* herstellen, wie dies am Beispiel des 3 α -Hydroxy-17 β -acetoxy-5 β -androstans gezeigt worden ist⁸⁾. Die gezielte Substitution an den nicht aktivierten Kohlenstoffatomen 18, 19 und 9 ist in diesen Fällen zweifellos durch günstige räumliche Lage der Reaktionszentren ermöglicht worden⁹⁾. In der vorliegenden Arbeit wird über parallele Um-

¹⁾ 174. Mitt.: *Helv.* 44, 179 (1961).

²⁾ Über Steroide und Sexualhormone, 219. Mitteilung. 218. Mitt.: *Experientia* 16, 530 (1960).

³⁾ Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, Pharmazeutische Abteilung.

⁴⁾ Organisch-chemisches Laboratorium der ETH, Zürich.

⁵⁾ Gegenwärtige Adresse: Chemisches Institut der Universität Belgrad.

⁶⁾ G. CAINELLI, M. Lj. MIHAILOVIĆ, D. ARIGONI & O. JEGER, *Helv.* 42, 1124 (1959); K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, P. WIELAND, G. ANNER, A. WETTSTEIN, G. CAINELLI, D. ARIGONI & O. JEGER, *Experientia* 16, 21 (1960); L. VELLUZ, G. MULLER, R. BARDONESCHI & A. POITTEVIN, *C. r. hébd. Séances Acad. Sci.* 250, 725 (1960).

^{6a)} Nach Niederschrift dieser Arbeit erschien eine Mitteilung von P. F. BEAL & J. E. PIKE, *Chemistry & Ind.* 1960, 1505, worin die Behandlung von 11 β -Hydroxy-18, 20 β -oxido-Steroiden mit Blei(IV)-acetat beschrieben wird, die zur Ausbildung von 11 β , 18; 18, 20 β -Dioxido-Derivaten führt.

⁷⁾ A. BOWERS, L. C. IBÁÑEZ, M. ELENA CABEZAS & H. J. RINGOLD, *Chemistry & Ind.* 1960, 1299.

⁸⁾ H. IMMER, M. Lj. MIHAILOVIĆ, K. SCHAFFNER, D. ARIGONI & O. JEGER, *Experientia* 16, 530 (1960).

⁹⁾ Vgl. K. SCHAFFNER, D. ARIGONI & O. JEGER, *Experientia* 16, 169 (1960).