

### 317. Reaktionen von Steroid-Hypoioditen VII<sup>1)</sup> 2). 3-Oxo-1,11 $\alpha$ -oxido- $\Delta^1$ -steroide

Über Steroide, 204. Mitteilung<sup>3)</sup>

von Ch. Meystre, J. Kalvoda, G. Anner und A. Wettstein

(5. X. 63)

Im Zusammenhang mit der Synthese von 18-oxygenierten Steroiden vom Typus des Aldosterons und von 19-Norsteroiden haben wir kürzlich über die Substitution der angulären Methylgruppen C-18 und C-19 bei 2 $\beta$ -<sup>4)</sup>, 4 $\beta$ -<sup>4)</sup>, 6 $\beta$ -<sup>5)</sup> <sup>6)</sup>, 11 $\beta$ -<sup>7)</sup> und 20-Hydroxy-steroiden <sup>5a)</sup> <sup>8)</sup> mit Hilfe der Hypoiodit-Reaktion berichtet (vgl. Fig.). In allen diesen Fällen handelt es sich um den Angriff eines Oxyradikals (B), das durch

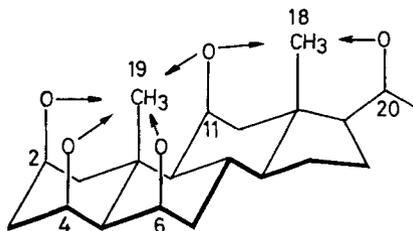


Fig.1

Homolyse eines intermediär gebildeten Hypoiodits (A) erzeugt wurde, an Wasserstoffatomen einer Methylgruppe. Es wurde dabei je nach der räumlichen Anordnung<sup>9)</sup> der Reaktionszentren im Zwischenprodukt (D), eine «einfache» oder «doppelte» Substitution und somit die Bildung von Tetrahydrofuran-Derivaten (E) oder von «hemiacetalartigen» Verbindungen (F) beobachtet.

Anders liegen die Verhältnisse beim Angriff eines auf gleiche Weise gebildeten Oxyradikals am *tertiär* gebundenen Wasserstoffatom einer Methingruppe. Wie wir

<sup>1)</sup> Herrn Professor KARL BERNHARD zum 60. Geburtstag gewidmet.

<sup>2)</sup> VI. Arbeit dieser Reihe: K. HEUSLER & J. KALVODA, *Helv.* **46**, 2020 (1963).

<sup>3)</sup> 203. Mitteilung: J. SCHMIDLIN & A. WETTSTEIN, *Helv.* **46**, 2799 (1963).

<sup>4)</sup> K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **45**, 2575 (1962).

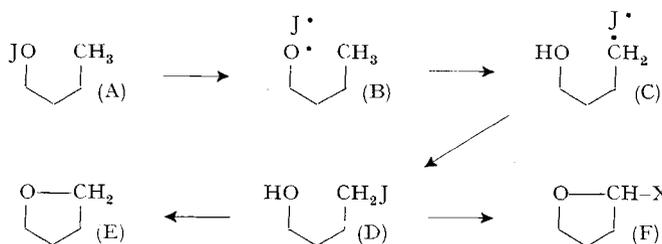
<sup>5)</sup> a) CH. MEYSTRE, K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Experientia* **17**, 475 (1961). – b) K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **45**, 2162 (1962).

<sup>6)</sup> K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, H. ÜBERWASSER, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Experientia* **18**, 464 (1962); H. ÜBERWASSER, K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **46**, 344 (1963); J. KALVODA, K. HEUSLER, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **46**, 1018 (1963).

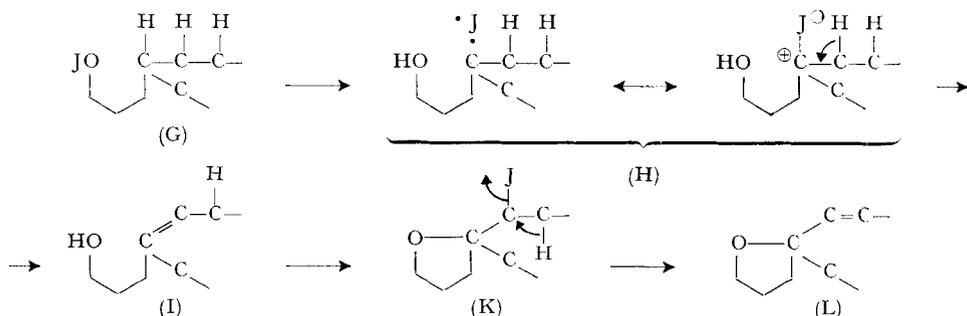
<sup>7)</sup> J. KALVODA, K. HEUSLER, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **46**, 618 (1963).

<sup>8)</sup> CH. MEYSTRE, K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **45**, 1318 (1962).

<sup>9)</sup> J. KALVODA, K. HEUSLER, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Gazz. chim. ital.* **93**, 140 (1963).



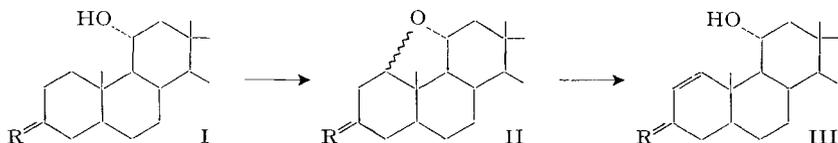
vor kurzem am Beispiel eines 4 $\alpha$ -Hydroxy-5 $\beta$ -steroids zeigen konnten<sup>10)</sup>, wird in diesem Falle aus dem Hypojodit (G) durch Homolyse zum entsprechenden Oxyradikal, Wasserstoffabstraktion, Oxydation des so gebildeten C-Radikals (H) und anschliessende Protonabspaltung zuerst der ungesättigte Alkohol (I) gebildet. Dann



lagert sich das aus der Hydroxygruppe in (I) durch Homolyse des entsprechenden Hypojodits erneut erzeugte Oxyradikal an die Doppelbindung an ((I)  $\rightarrow$  (K)), und schliesslich folgt als ionischer Vorgang die Eliminierung von Jodwasserstoff zum ungesättigten Äther (L).

Im folgenden berichten wir über den Verlauf von Hypojodit-Reaktionen, die mit einem Angriff des intermediär auftretenden Oxyradikals an *sekundär* gebundenem Wasserstoff einer Methylengruppe verbunden sind.

Den Anstoss zu unseren Untersuchungen gaben Resultate, die wir bereits früher<sup>11) 12)</sup> bei der Einwirkung von Blei(IV)-acetat auf 11 $\alpha$ -Hydroxy-steroiden I er-



hielten und die einen neuen Zugangsweg zu  $\Delta^1$ -3-Oxo-steroiden III eröffneten. Als Produkte traten dabei gesättigte 1,11 $\alpha$ -Äther vom Typus II auf. Da ein 11 $\alpha$ -Oxyradikal in einer intramolekularen Reaktion ohne Umlagerung des Gerüstes nur die C-1-Methylengruppe angreifen kann, war zu erwarten, dass auch die Hypojodit-

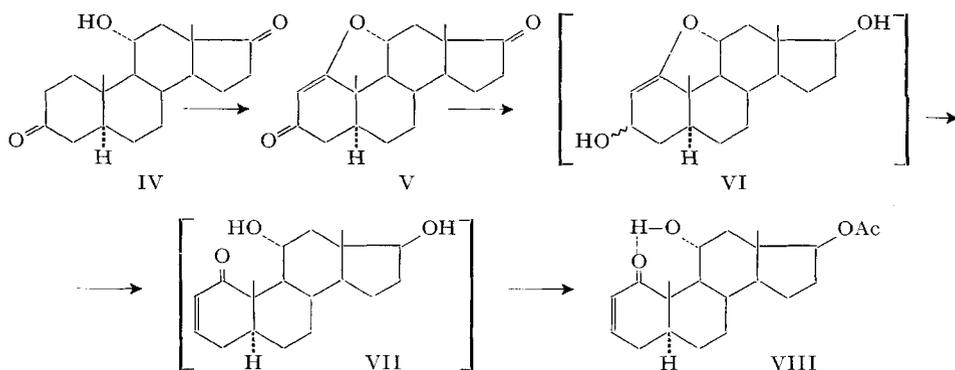
<sup>10)</sup> Vgl. 2).

<sup>11)</sup> J. KALVODA, G. ANNER, D. ARIGONI, K. HEUSLER, H. IMMER, O. JEGER, M. L.J. MIHAILOVIĆ, K. SCHAFFNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* 44, 186 (1961).

<sup>12)</sup> K. HEUSLER, J. KALVODA, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* 46, 352 (1963).

Reaktion von 11 $\alpha$ -Hydroxy-steroiden selektiv zur Substitution in Stellung 1 führen würde.

Als nun das Hydroxyd-Ion IV, in Cyclohexan als Lösungsmittel, mit Blei(IV)-acetat und Jod unter Bestrahlung mit sichtbarem Licht erwärmt wurde, konnte nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches, Behandlung des anfallenden, teilweise jodhaltigen Rohproduktes mit Zink in Eisessig und anschließender Chromatographie neben einem amorphen Anteil in ca. 37-proz. Ausbeute eine kristalline hydroxylfreie Verbindung der Zusammensetzung C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> isoliert werden. Das erhaltene Produkt zeigt im UV.-Spektrum eine intensive Absorption bei 255 m $\mu$  und im IR.-Spektrum u. a. eine Doppelbande bei 6,11/6,30  $\mu$ , die einer substituierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketongruppierung zugeordnet werden mussten. Das Protonenresonanzspektrum<sup>13)</sup> der Verbindung wies auf die Anwesenheit von nur einem «Vinylproton» hin, das sich entsprechend seiner «chemischen Verschiebung» (317 Hz) in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe befinden muss. Die aus den analytischen und spektroskopischen Daten ableitbare Struktur V konnte durch chemische Umsetzungen weiter gestützt werden.

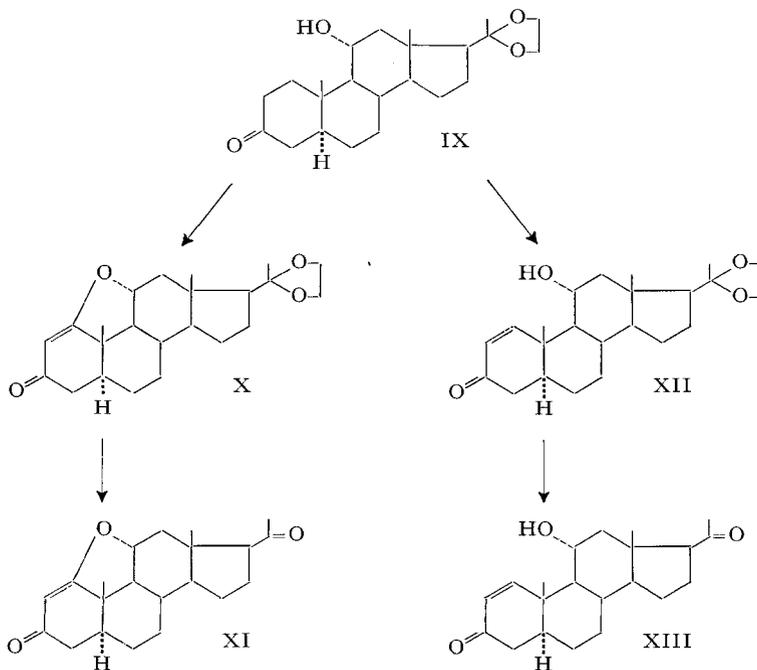


Die Reduktion von V mit Lithiumaluminiumhydrid ergab das nicht in reiner Form isolierte Diol VI, das im IR.-Spektrum eine der Enolgruppierung entsprechende Bande bei 6,00  $\mu$  aufwies und bei der Chromatographie an Silicagel unter Hydrolyse und Eliminierung von Wasser in das Dihydroxyketon VII überging. Die letztere Verbindung wurde in Form ihres Monoacetats VIII charakterisiert. Dieses weist im UV.-Spektrum ein Absorptionsmaximum bei 230 m $\mu$  ( $\epsilon = 7850$ ) und im IR.-Spektrum, neben den zu erwartenden Carbonylfrequenzen, eine der stark «wasserstoffgebundenen» 11 $\alpha$ -Hydroxygruppe entsprechende Bande bei 2,95  $\mu$  auf. Das Protonenresonanzspektrum ist in vollkommenem Einklang mit der Struktur VIII<sup>14)</sup>.

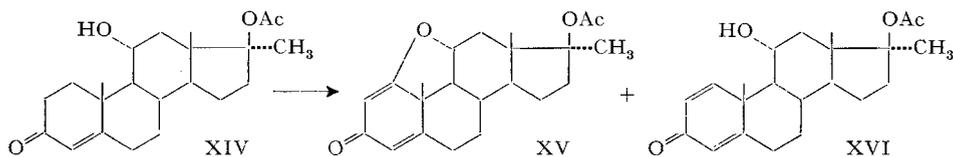
<sup>13)</sup> Die Protonenresonanzspektren wurden durchwegs in Deuteriochloroform bei 60 Megahertz aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in Hz angegeben und auf das Signal des (internen) Tetramethylsilans als Nullpunkt der Skala bezogen. Nähere Angaben vgl. Experiment. Teil.

<sup>14)</sup> Durch Doppelresonanzversuche, deren Interpretation wir Herrn Dr. R. F. ZÜRCHER verdanken, konnte eine Kopplung der beiden Protonen in 2- und 3-Stellung mit denen der C-4-Methylen-Gruppe und zwischen dem Proton der Hydroxylgruppe und dem 11 $\beta$ -Wasserstoff nachgewiesen werden. Das Signal des Protons der Hydroxygruppe tritt als scharfes Dublett bei 290/297 Hz auf.

Analog dem Diketon IV verhielt sich bei der Hypojodit-Reaktion auch das Hydroxyketon IX: Die IR.- und UV.-Spektren des zu ca. 40% entstandenen Monoketals X und des daraus durch Entketalisierung erhaltenen Diketoäthers XII zeigen die beim Androstan-Analogen V beobachteten charakteristischen Absorptionen, und die NMR.-Spektren beider Verbindungen stehen im Einklang mit den postulierten Strukturen. Neben dem cyclischen Äther X konnte bei der Hypojodit-Reaktion in ca. 17-proz. Ausbeute ein kristallines  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Hydroxyketon gefasst werden. Diesem schreiben wir auf Grund analytischer und spektraler Daten<sup>15)</sup> und der Überführung in das Hydroxy-diketon XIII die Konstitution XII zu.



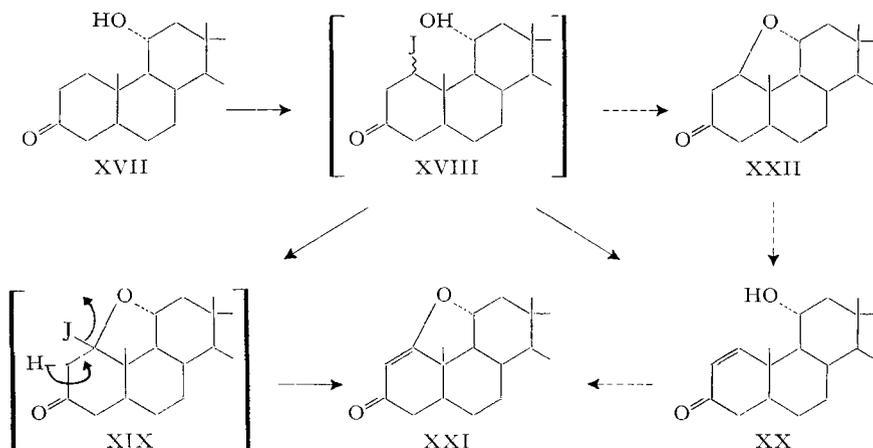
Im Verlaufe unserer Untersuchungen zeigte es sich, dass die beschriebene Reaktion auch auf  $\Delta^4$ -3-Oxo-Verbindungen übertragbar ist, wobei in Analogie zu den oben beschriebenen Beispielen in Stellung 1 ungesättigte Äther, in diesem Falle 3-Oxo-1,11 $\alpha$ -oxido- $\Delta^{1,4}$ -steroiddiene, entstehen. So liefert das 11 $\alpha$ -Hydroxyketon



<sup>15)</sup> Ausser dem UV.- und IR.-Spektrum spricht auch das NMR.-Spektrum, insbesondere die Übereinstimmung der berechneten und experimentell gefundenen «chemischen Verschiebungen» der beiden angulären Methylgruppen der Verbindung (49,0 und 69,0 Hz, bzw. 49,6 und 68,5 Hz), für die Struktur XI. – Zur Methode vgl. R. F. ZÜRCHER, *Helv.* 44, 1380 (1961); 46, 2054 (1963).

XIV unter den Bedingungen der Hypojodit-Reaktion einen hydroxylfreien Äther  $C_{22}H_{28}O_4$  und eine Hydroxy-Verbindung  $C_{22}H_{30}O_4$ , denen auf Grund ihrer spektralen Daten<sup>16)</sup> die Strukturen XV, bzw. XVI zugeordnet werden.

Die in allen obigen Versuchen vorzugsweise gebildeten 3-Oxo-1,11 $\alpha$ -oxido- $\Delta^1$ -steroidoide stellen formell Produkte einer «doppelten» Substitution der C-1-Methylengruppe dar. Da beim Angriff an einer Methylgruppe (s. oben) im Falle einer «doppelten» Substitution hemiacetalartige Verbindungen gebildet werden, ist es naheliegend, auch für die Substitution der C-1-Methylengruppe Zwischenprodukte vom Typus (F) (= XIX) zu postulieren. Diese würden dann unter Eliminierung des zur 3-Oxo-Gruppe  $\beta$ -ständigen Jodatoms in die Enoläther XXI übergehen.



Die ersten Stufen der Hypojoditreaktion müssten, in Analogie zu allen bisher bekannten Umsetzungen dieser Art, zu Jodhydrinen XVIII (entsprechend (D)) führen, die im weiteren in die Jodäther XIX<sup>17)</sup> übergehen. Dieser zweite Schritt wäre durch die abermalige Erzeugung eines Oxyradikals in 11 $\alpha$ -Stellung und die nachfolgende Abstraktion des am C-1 noch vorhandenen Wasserstoffatoms eingeleitet (vgl. (M)) und durch einen oxydativen Ringschluss<sup>4)</sup> abgeschlossen. Eine andere mögliche Variante dieser zweiten Stufe ist die in (N) angedeutete direkte Wechselwirkung des 11 $\alpha$ -Oxyradikals mit dem räumlich benachbarten Jodatom an C-1, die eine Parallele zu dem für die Hypojoditreaktion von 2 $\beta$ -Hydroxysteroiden postulierten Reaktionsweg<sup>4)</sup> darstellt.

Das Jodhydrin-Zwischenprodukt XVIII könnte aber auch unter Abspaltung von Jodwasserstoff direkt einen Alkohol vom Typus XX liefern. Der Umstand, dass 3-Oxo-11 $\alpha$ -hydroxy- $\Delta^1$ -steroidoide tatsächlich als Nebenprodukte der Hypojodit-

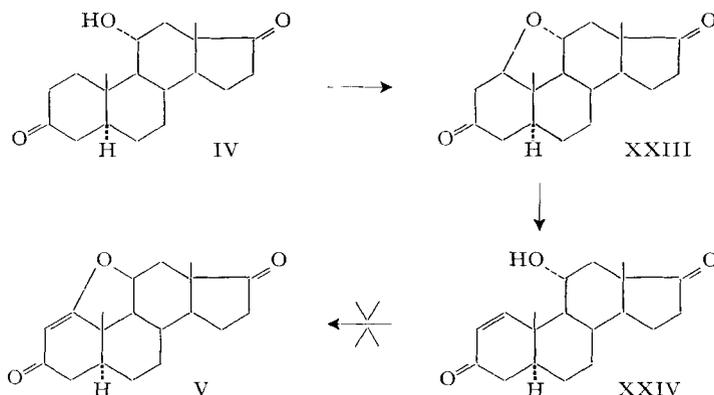
<sup>16)</sup> Das UV.-Spektrum des Äthers XV zeigt einen etwas unerwarteten Verlauf der Absorptionskurve, da neben dem ersten Maximum bei 243  $m\mu$  ( $\epsilon = 14900$ ) ein zweites bei 282  $m\mu$  ( $\epsilon = 5600$ ) auftritt. Da die Verbindung nach dem Protonenresonanzspektrum und dem Dünnschichtchromatogramm einheitlich ist, dürfte die zweite Absorption einem zusätzlichen, durch die Doppelbindung in 4,5-Stellung stabilisierten Übergang entsprechen.

<sup>17)</sup> Die räumliche Lage des Jodatoms in Stellung 1 wird von der Konfiguration in Stellung 5 des Gerüsts abhängen (vgl. dazu <sup>14)</sup>). Bei 5 $\alpha$ -Steroiden würde das Jod wahrscheinlich die 1 $\alpha$ -Lage einnehmen.

reaktion gefasst worden sind, lässt formell einen zweiten Reaktionsweg offen, in dem diese Verbindungen als Zwischenprodukte der ungesättigten Äther XXI auftreten. So könnte sich, nach einer erneuten Ausbildung eines  $11\alpha$ -Oxyradikals in XX, dieses an die  $\Delta^1$ -Doppelbindung anlagern und primär zu Jodäthern von Typus (K) führen, die ihrerseits unter Jodwasserstoffabspaltung in XXI übergehen würden.



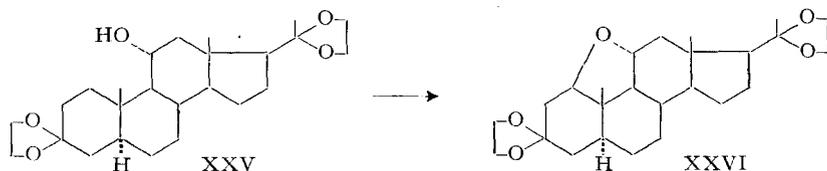
Um die Möglichkeit des Übergangs von XX in XXI auszuschliessen, behandelten wir den aus IV durch Einwirkung von Blei(IV)-acetat und anschliessend von Basen (IV  $\rightarrow$  XXIII  $\rightarrow$  XXIV) zugänglichen ungesättigten Alkohol XXIV mit Blei(IV)-



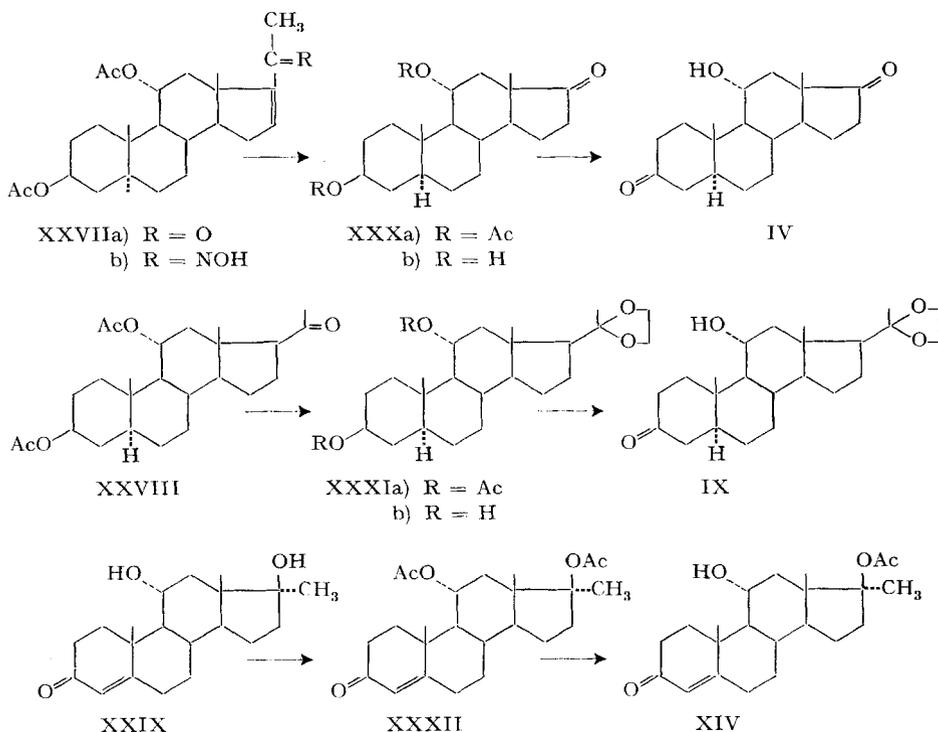
acetat und Jod unter den Standardbedingungen der Hypojodit-Reaktion. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches und seine chromatographische Reinigung lieferte als Hauptprodukt jodhaltige Verbindungen unbekannter Konstitution, ohne dass der Enoläther V, der nach dem genannten Reaktionsweg entstehen sollte, nachgewiesen werden konnte.

Auf einem weiteren Reaktionsweg könnte schliesslich das Jodhydrin XVIII in einem ionischen Vorgang unter Jodwasserstoff-Abspaltung primär in den gesättigten Äther XXII übergehen. Dieser  $\beta$ -Ketoäther dürfte dann bei der Chromatographie unter Ringöffnung ebenfalls den Alkohol XX liefern. Einen Hinweis dafür, dass dieser Übergang möglich ist, lieferte die Umsetzung des Hydroxy-diketals XXV<sup>11)</sup> mit Blei(IV)-acetat und Jod. Aus dem komplexen Reaktionsgemisch wurde nämlich in ca. 40-proz. Ausbeute das bekannte Oxidodiketal XXVI<sup>11)</sup> isoliert. Die mit Säure und Base nachbehandelten Mutterlaugen enthielten höchstens Spuren des Enoläthers XI, der durch Entketalisierung und Abspaltung von Jodwasserstoff aus einem, dem Jodäther XIX entsprechenden Diketal hätte entstehen können. Im Gegensatz zu den freien 3-Oxo-Verbindungen scheint hier die Hypojodit-Reaktion überwiegend ein Produkt der «einfachen» Substitution zu liefern. Der Grund für

diesen auffallenden Unterschied liegt möglicherweise in der sterischen Hinderung der  $\alpha$ -Seite durch die axiale (C-3)-O-Bindung der Ketalgruppierung. Diese Hinderung könnte bewirken, dass bereits in der ersten Stufe der Reaktion das Jodatom sich



dem C-1 nicht bis auf den normalen Kohlenstoff-Jod-Bindungsabstand nähern kann. Es würde dann lediglich zur Bildung eines Radikal-, bzw. Ionenpaars kommen (vgl. den Übergang (G)  $\rightarrow$  (H) beim Angriff an tertiär gebundenen H-Atomen), der die Cyclisation zum Äther XXVI folgen würde.



Die für die beschriebenen Versuche dienenden Ausgangsstoffe IV, IX und XIV wurden nach bekannten Methoden auf dem oben angegebenen Wege aus den bereits beschriebenen Verbindungen XXVII<sup>18)</sup>, XXVIII<sup>18)</sup> und XXIX<sup>19)</sup> hergestellt.

<sup>18)</sup> C. DJERASSI, E. BATRES, J. J. ROMO & G. ROSENKRANZ, J. Amer. chem. Soc. 74, 3634 (1952).

<sup>19)</sup> S. H. EPPSTEIN, P. D. MEISTER, H. M. LEIGH, D. H. PETERSON, H. C. MURRAY, L. M. REINEKE & A. WEINTRAUB, J. Amer. chem. Soc. 76, 3174 (1954).

Experimenteller Teil<sup>20)</sup>

*3,17-Dioxo-1,11 $\alpha$ -oxido- $\Delta^1$ -5 $\alpha$ -androgen (V)*: Eine Suspension von 6 g Blei(IV)-acetat und 2 g Calciumcarbonat in 250 ml Cyclohexan wurde zum Sieden erhitzt. Dann setzte man 350 mg Jod und 1 g 11 $\alpha$ -Hydroxy-diketon IV zu, belichtete und erhitzte zugleich weiter mit einer 250-Watt-Lampe 1 Std. unter Rückfluss. Die entfärbte, abgekühlte Suspension nutschte man ab und wusch den Rückstand mit Essigester nach. Die Essigester-Lösung wurde nacheinander mit einer Natriumthiosulfat-Kaliumjodid-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den Rückstand von 1,28 g löste man in 20 ml Eisessig, versetzte die Lösung portionsweise mit total 4 g Zink-Pulver und schüttelte sie 20 Min. bei 18–20°. Die Suspension wurde dann abgenutscht und mit Aceton gewaschen. Die erhaltene Lösung engte man im Vakuum ein, löste den Rückstand in Essigester auf, wusch die Essigester-Lösung nacheinander mit verd. Salzsäure, Wasser, verd. Soda-Lösung und Wasser, trocknete und dampfte sie im Vakuum ein. Den Rückstand (840 mg) chromatographierte man an 26 g Aluminiumoxid (Akt. II). Die Benzol- und Benzol-Äther-(1:3)-Fraktionen (375 mg) wurden vereinigt und aus Aceton-Isopropyläther-Gemisch umkristallisiert. Man erhielt 320 mg 3,17-Dioxo-1,11 $\alpha$ -oxido- $\Delta^1$ -5 $\alpha$ -androgen (V) vom Smp. 220–225° (sublimiert ab ca. 200°). IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,73; 6,11; 6,30; 8,53; 8,83 und 9,12  $\mu$ . UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$  = 255 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 20500). NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei 317 Hz/s (2-H), 280 Hz/m (11 $\beta$ -H), 65 Hz/s (19-CH<sub>3</sub>) und 58,5 Hz/s (18-CH<sub>3</sub>).  $[\alpha]_D^{25}$  = +124° ( $c$  = 0,900).

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> (300,40) Ber. C 75,97 H 8,05% Gef. C 76,23 H 8,30%

*1-Oxo-11 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^2$ -5 $\alpha$ -androgen (VIII)*: 300 mg 3,17-Dioxo-1,11 $\alpha$ -oxido- $\Delta^1$ -5 $\alpha$ -androgen (V) wurden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst. Der Lösung gab man 150 mg Lithium-aluminiumhydrid zu und rührte die Suspension 20 Min. bei 20°. Hierauf versetzte man das auf 0° abgekühlte Gemisch vorsichtig mit einer Lösung von 4,2 g Ammoniumsulfat in 6 ml Wasser. Die Tetrahydrofuran-Lösung wurde dann von festen Anteilen abdekantiert und der Rückstand noch 2mal mit Essigester gewaschen. Die vereinigten klaren Lösungen dampfte man im Vakuum ein, wobei als Rückstand 300 mg eines Gemisches der Verbindungen VI und VII erhalten wurden. Das Gemisch chromatographierte man an 10 g Silicagel (mit 5% Wasser) und eluierte zuerst mit Methylenchlorid, dann mit Methylenchlorid-*t*-Butanol-Gemisch-(9:1). Die letzteren Fraktionen enthielten 220 mg eines amorphen Produktes, das zur Hauptsache aus VII bestand. Dieses versetzte man mit 0,5 ml Pyridin und 1 ml Acetanhydrid, liess die erhaltene Lösung 15 Std. bei 25° stehen, versetzte sie dann mit Eis, extrahierte die erhaltene Suspension mit Essigester, wusch die Essigester-Lösungen nacheinander mit verd. Salzsäure, Wasser, verd. Soda-Lösung und Wasser, trocknete und dampfte sie im Vakuum ein. Der erhaltene Rückstand wurde aus Isopropyläther umkristallisiert und gab 110 mg 1-Oxo-11 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^2$ -5 $\alpha$ -androgen (VIII) vom Smp. 174–176°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,95; 5,79; 6,02 und 8,09  $\mu$ . UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$  230 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 7850). NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei ca. 405 Hz/m (3-H), um 355 Hz/m (2-H), 293 Hz/d/J = 7 Hz (-O-H), um 275 Hz/m (17 $\alpha$ -H), um 220 Hz/m (11 $\beta$ -H), um 132 Hz/m (4-CH<sub>2</sub>), 121 Hz/s (-O-CO-CH<sub>3</sub>), 74 Hz/s (19-CH<sub>3</sub>) und 52 Hz/s (18-CH<sub>3</sub>).  $[\alpha]_D^{20}$  = +135° ( $c$  = 1,019). C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> (346,45) Ber. C 72,80 H 8,73% Gef. C 72,74 H 8,75%

*3-Oxo-20,20-äthylendioxy-1,11 $\alpha$ -oxido- $\Delta^1$ -5 $\alpha$ -pregnen (X) und 3-Oxo-11 $\alpha$ -hydroxy-20,20-äthylendioxy- $\Delta^1$ -5 $\alpha$ -pregnen (XII)*: Eine kurz aufgekochte Suspension von 12,00 g vorgetrocknetem Blei(IV)-acetat und 4,00 g Calciumcarbonat in 500 ml Cyclohexan wurde mit 1,40 g Jod und 2,00 g Hydroxyketon IX unter Rühren und Bestrahlen mit einer 500-Watt-Lampe 1 Std. gekocht. Die nur noch leicht rosarot gefärbte abgekühlte Mischung filtrierte man von anorganischen Anteilen ab, wusch das Filtrat nacheinander mit 200 ml einer 10-proz. Natriumthiosulfatlösung und dreimal mit je 150 ml Wasser, extrahierte die Waschwässer mit Äther nach, trocknete die organischen

<sup>20)</sup> Die Smp. wurden unter dem Mikroskop oder im Flüssigkeitsbad in einer offenen Kapillare bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-double-beam-Instrument, Mod. 221, in Methylenchlorid aufgenommen. Die Drehungen wurden im 1-dm-Rohr in Chloroform bei den Hg-Linien bestimmt und der  $[\alpha]_D$ -Wert durch Interpolation ermittelt. Die UV.-Spektren wurden in Äthanol-Lösung aufgenommen. In den Angaben über NMR.-Spektren stehen die Buchstaben *s*, *d*, *q* und *m* für Singlett, Dublett, Quartett und Multiplett (vgl. ferner<sup>13)</sup>).

Lösungen mit Natriumsulfat und dampfte sie bei ca. 35° Badtemperatur im Wasserstrahlvakuum ein. Das so erhaltene Rohprodukt (2,05 g) wurde dann in Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch gelöst und an 30facher Gewichtsmenge neutralen Aluminiumoxids (Akt. II) chromatographiert. Mit gleichem Lösungsmittel wurden 310 mg eines aromatisch riechenden Öls (Umsetzungsprodukte des Lösungsmittels) eluiert. Mit Benzol folgten in den ersten Fraktionen 375 mg amorpher, teilweise jodhaltiger Gemische, die nicht näher untersucht wurden. Die späteren Benzol-Fractionen wie auch die Benzol-Essigester-(9:1)-Eluate enthielten total 815 mg eines kristallinen Produktes, aus dem durch Umlösen aus Methylchlorid-Äther-Petroläther 605 mg des Enoläthers X vom Smp. 177–179° gewonnen werden konnten. Zur Analyse gelangte eine aus Methylchlorid-Äther umkristallisierte Probe, die bei 180–181° schmolz. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 6,15; 6,30 (Schulter); 7,50; 8,53; 8,75; 8,82; 9,08; 9,48; 9,90; 10,54; 11,65 und 11,91  $\mu$ . UV.-Spektrum:  $\lambda_{max} = 256 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 21900$ ). NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei: 315 Hz/s (2-H), um 280 Hz/m (1 $\beta$ -H), um 238 Hz/m (–O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–O–), 77,3 Hz/s (21-CH<sub>3</sub>), 62,4 Hz/s (19-CH<sub>3</sub>) und 51,8 Hz/s (18-CH<sub>3</sub>).  $[\alpha]_D^{20} = +60^\circ$  ( $c = 0,627$ ).

C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 74,46 H 8,79%

Mit Benzol-Essigester-(4:1)-Gemisch konnten schliesslich 365 mg Hydroxyketon XII vom Smp. 221–223° eluiert werden. Dieses schmolz nach dreimaligem Umlösen aus Methylchlorid-Äther konstant bei 224–225°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,77; 5,98; (6,24); 9,27; 9,43; 9,58; 9,75; 10,55 und 11,37  $\mu$ . UV.-Spektrum:  $\lambda_{max} = 231 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 11550$ ). NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei 501 Hz/d/J = 11 Hz/ (1-H), 349 Hz/d/J = 11 Hz/ (2-H), um 237 Hz/m (–O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–O–), 78,0 Hz/s (21-CH<sub>3</sub>), 68,5 Hz/s (19-CH<sub>3</sub>) und 49,6 Hz/s (18-CH<sub>3</sub>).  $[\alpha]_D^{20} = +13^\circ$  ( $c = 0,782$ ).

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,66 H 9,27%

Die leicht jodhaltigen Mutterlaugen (100 mg) von XI wurden in Methanol (10 ml) gelöst und unter Zugabe von 600 mg Zinkpulver 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Die anschliessende Aufarbeitung (Filtration und Eindampfen der Lösung im Wasserstrahlvakuum) und Chromatographie des Rohproduktes an Aluminiumoxid lieferten neben 35 mg XII 32 mg Diketon XIII, das nach dreimaligem Umlösen aus Methylchlorid-Äther-Petroläther bei 193–195° schmolz. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,77; 5,87; 5,97; 6,23; 9,48; 9,60; 9,80; 10,57 und 11,38  $\mu$ . UV.-Spektrum:  $\lambda_{max} = 231 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 11600$ ).  $[\alpha]_D^{20} = +75^\circ$  ( $c = 0,305$ ).

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,26 H 9,21%

3,20-Dioxo-1,11 $\alpha$ -oxido- $\Delta^1$ -5 $\alpha$ -pregnen (XI): 100 mg Ketal X wurden in 5,0 ml Essigsäure-Wasser-(3:1)-Gemisch bei 90° gelöst und nach Zugabe von 500 mg Zinkstaub 30 Min. bei gleichbleibender Temperatur gerührt. Die abgekühlte Lösung filtrierte man von anorganischen Anteilen ab, wusch den Rückstand erschöpfend mit Äther und wenig Methylchlorid und schüttelte die vereinigten Filtrate nacheinander mit Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und erneut mit Wasser, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Das erhaltene rohe Diketon XI (83 mg) wurde dreimal aus Methylchlorid-Aceton umgelöst und schmolz bei 239–240°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,85; 6,13; 6,30 (Schulter); 7,22; 7,34; 7,49; 8,30; 8,52; 8,75; 8,81; 9,08; 11,66 und 11,91  $\mu$ . UV.-Spektrum:  $\lambda_{max} = 256 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 21900$ ). NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei 317 Hz/s (2-H), 280 Hz/q (1 $\beta$ -H), 129 Hz/s (21-CH<sub>3</sub>), 62 Hz/s (19-CH<sub>3</sub>) und 46 Hz/s (18-CH<sub>3</sub>).  $[\alpha]_D^{20} = +120^\circ$  ( $c = 0,285$ ).

C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> (328,44) Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 77,00 H 8,69%

3-Oxo-1,11 $\alpha$ -oxido-17 $\alpha$ -methyl-17 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^1$ -<sup>4</sup>-androstadien (XV) und 3-Oxo-11 $\alpha$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-17 $\beta$ -acetoxy-androstadien (XVI): Eine Suspension von 12 g Blei(IV)-acetat und 4 g Calciumcarbonat in 500 ml Cyclohexan wurde zum Sieden erhitzt. Dann setzte man 1,4 g Jod und 2 g 3-Oxo-11 $\alpha$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-17 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^1$ -androstadien (XIV) zu und erhitze bei gleichzeitigem Bestrahlen mit einer 250-Watt-Lampe unter Rückfluss. Nach 25 Min. Kochzeit kühlte man die weiss gewordene Suspension ab, nutschte sie ab und wusch den Rückstand mit Essigester nach. Die erhaltene Essigester-Lösung wurde nacheinander mit einer Lösung von Natriumthiosulfat und Kaliumjodid, dann Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den Rückstand von 2,74 g löste man in 40 ml Eisessig und schüttelte die Lösung unter Zugabe kleiner Portionen von total 8 g Zinkpulver 20 Min. bei 20°. Dann wurde die Suspension abgentscht und mit Aceton nachgewaschen. Die erhaltene Lösung engte man im Vakuum ein, löste den Rückstand

in Essigester auf und wusch die Essigester-Lösung nacheinander mit verd. Salzsäure, Wasser, verd. Sodälösung und Wasser, trocknete und dampfte sie im Vakuum ein. Die als Rückstand erhaltenen 2,34 g chromatographierte man an 60 g Aluminiumoxid (Akt. II). Es wurde zuerst mit Benzol, dann Äther eluiert. Aus den eingedampften Äther-Eluaten erhielt man 530 mg eines kristallinen Produktes. Dieses lieferte nach Umkristallisieren aus Äther-Isopropyläther-Gemisch 180 mg 3-Oxo-1,11 $\alpha$ -oxido-17 $\alpha$ -methyl-17 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^1,4$ -androstadien (XV) vom Smp. 250–258°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,77; 6,00; 6,19; 8,11; 8,76 und 8,85  $\mu$ . UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$  243, 282 m $\mu$  ( $\epsilon = 14900, 5600$ ). NMR.-Spektrum: Signale u. a. bei: 356 Hz/s (4-H), 329 Hz/d/J = 2 Hz/ (2-H), um 285 Hz/m (11 $\beta$ -H), 120-Hz/s (–O–CO–CH<sub>3</sub>), 87 Hz/s (17 $\alpha$ -CH<sub>3</sub>), 77 Hz/s (19-CH<sub>3</sub>) und 58,5 Hz/s (18-CH<sub>3</sub>).  $[\alpha]_D^{25} = +84^\circ$  ( $c = 0,936$ ).

C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> (356,44) Ber. C 74,13 H 7,92% Gef. C 73,82 H 7,91%

Der Rückstand der weiteren Methylenchlorid-Eluate (980 mg) gab aus Äther-Isopropyläther-Gemisch umkristallisiert 661 mg 3-Oxo-11 $\alpha$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-17 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^1,4$ -androstadien (XVI) vom Smp. 175–176°; IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,78; 5,78; 6,01; 6,16; 6,24 und 8,12  $\mu$ . UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$  248 m $\mu$  ( $\epsilon = 18100$ ).  $[\alpha]_D^{25} = -12^\circ$  ( $c = 0,999$ ).

C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> (358,46) Ber. C 73,71 H 8,44% Gef. C 73,86 H 8,44%

3,17-Dioxo-1,11 $\alpha$ -oxido-5 $\alpha$ -androstan (XXIII): Eine Suspension von 12 g Bleitetraacetat, 4 g Calciumcarbonat und 2 g 3,17-Dioxo-11 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -androstan (IV) in 300 ml Methylcyclohexan wurde 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen nutschte man die unlöslichen Teile ab, wusch sie mit Essigester nach und schüttelte die erhaltene Essigester-Lösung nacheinander mit einer Lösung von Natriumthiosulfat und Kaliumjodid, dann Wasser, trocknete und dampfte sie im Vakuum ein, wobei als Rückstand 2,94 g des rohen Oxido-diketons XXIII erhalten wurden. Zur Reinigung chromatographierte man das Rohprodukt an 30 g Silicagel (mit 5% Wasser). Aus dem Rückstand der eingedampften Methylenchlorid-Eluate liessen sich beim Umlösen aus Äther und aus Methylenchlorid-Äther 360 mg reines XXIII erhalten. Es schmolz bei 175°, erstarrte wieder und schmolz schliesslich bei 195°. Für die Analyse wurde es 2 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet, enthielt aber immer noch etwas Lösungsmittel. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,74 und 5,85  $\mu$ .  $[\alpha]_D^{25} = +84^\circ$  ( $c = 1,000$ ).

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> (302,39) Ber. C 75,46 H 8,67% Gef. C 74,92 H 8,66%

3,17-Dioxo-11 $\alpha$ -hydroxy- $\Delta^1$ -5 $\alpha$ -androsten (XXIV): 2,94 g rohes Oxido-diketon XXIII wurden in 150 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 2 g Kaliumcarbonat in 10 ml Wasser versetzt. Nach 1 Std. Kochen unter Rückfluss engte man die Lösung im Vakuum ein und schüttelte den Rückstand mit Essigester aus. Die Essigester-Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den Rückstand von 1,6 g chromatographierte man an 30 g Silicagel (mit 5% Wasser). Die mit Methylenchlorid (das 4 bis 8% Aceton enthielt) eluierten Fraktionen wurden vereinigt und aus feuchtem Benzol umkristallisiert. Man erhielt 610 mg 3,17-Dioxo-11 $\alpha$ -hydroxy- $\Delta^1$ -5 $\alpha$ -androsten (XXIV). Die aus Methylenchlorid-Äther-Gemisch umkristallisierte reine Verbindung schmolz bei 167–169°, erstarrte wieder zu dicken Prismen und schmolz erneut bei 184°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,76; 5,74; 5,96 und 6,12  $\mu$ .  $[\alpha]_D^{25} = +68^\circ$  ( $c = 0,998$ ).

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> (302,29) Ber. C 75,46 H 8,67% Gef. C 75,58 H 8,50%

Umsetzung von 3,17-Dioxo-11 $\alpha$ -hydroxy- $\Delta^1$ -5 $\alpha$ -androsten (XXIV) mit Blei(IV)-acetat und Jod: Eine Suspension von 1,2 g Blei(IV)-acetat und 0,4 g Calciumcarbonat in 40 ml Cyclohexan erhitzte man unter Rückfluss. Hierauf wurden 140 mg Jod und 200 mg XXIV zugegeben. Die Suspension kochte man dann bei gleichzeitiger Bestrahlung mit einer 250-Watt-Lampe unter Rückfluss. Nach 30 Min. kühlte man das weiss gewordene Reaktionsgemisch ab, filtrierte es und wusch den Rückstand mit Essigester nach. Die erhaltene Essigester-Lösung wurde nacheinander mit einer Natriumthiosulfat-Kaliumjodid-Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand von 260 mg chromatographierte man an 6 g Aluminiumoxid (Akt. II). Aus den Benzol-Eluaten erhielt man beim Eindampfen 70 mg Rückstand. Dieser lieferte beim Umlösen aus Aceton-Äther Prismen vom Smp. 195–200° (u. Zers.). IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 3,65; 5,74; 5,80; 5,95; (6,32); 8,10; 8,50; 9,50 und 11,95  $\mu$ . Die unbekannte Verbindung enthielt nach Dünnschicht-Chromatogramm ca. 10% einer Verunreinigung. (Die Analyse lieferte folgende Werte: C 50,34; H 5,20; J 33,52%.) Weder in den Mutterlaugen noch in den nachfolgenden amorphen Chromatogrammfraktionen konnte das Oxidodion V nachgewiesen werden.

*3,3;20,20-Bis-äthylendioxy-1 $\beta$ ,11 $\alpha$ -oxido-5 $\alpha$ -pregnan (XXVI)*: 6,0 g vorgetrocknetes Blei(IV)-acetat und 2,0 g Calciumcarbonat wurden in 250 ml Cyclohexan suspendiert und 10 Min. auf 80° erwärmt. Das auf ca. 60° abgekühlte Gemisch versetzte man dann mit 1,20 g Jod und 1,00 g Hydroxydiketal XXV und kochte es 40 Min. unter Rühren und Bestrahlen mit einer 500-Watt-Lampe. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde durch Celit filtriert, der Nutschenrückstand zweimal mit je 100 ml Cyclohexan nachgewaschen, das rosarot gefärbte Filtrat dreimal mit je 100 ml Natriumbiosulfat und zweimal mit Wasser ausgeschüttelt, das Waschwasser mit Äther nachextrahiert, die organische Lösung getrocknet und im Wasserstrahlvakuum unter Zugabe von 1 ml Pyridin eingedampft. Aus dem so erhaltenen gelblich gefärbten, nach IR.-Spektrum hydroxyfreien Rohprodukt (2,10 g) konnten durch direkte Kristallisation 243 mg Oxidodiketal XXVI isoliert werden. Dieses schmolz nach zweimaligem Umlösen aus Äther-Petroläther (180 mg) bei 206–208° und erwies sich nach Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit einem authentischen Präparat<sup>11)</sup> als identisch.

Der gelb gefärbte Mutterlaugenrückstand, der mehr als zur Hälfte Umsetzungsprodukte des Lösungsmittels enthielt, wurde in 20 ml Dimethylformamid gelöst und die Lösung mit 2,0 g Kaliumacetat unter Stickstoff 2 Std. bei 100° gerührt. Die Aufarbeitung des abgekühlten Reaktionsgemisches (durch Eingießen in Wasser, Abfiltrieren des ausgefallenen Produktes, Auflösen des Rückstandes in Äther, Auswaschen der ätherischen Lösung mit Wasser, Trocknen und Eindampfen) lieferte 840 mg bräunlichen Schaum, der an 30facher Gewichtsmenge Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert wurde. Neben teilweise noch jodhaltigen Anteilen eluierte man weitere 158 mg des Cyclisationsproduktes XXVI, das mit dem oben isolierten Produkt und dem Vergleichspräparat identisch war.

Die amorphen Fraktionen wurden vereinigt, in 15 ml 67-proz. Essigsäure gelöst und 30 Min. auf 80° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 430 mg eines Rohproduktes, das erneut an Aluminiumoxid chromatographiert wurde. Es konnte dabei kein kristallines Produkt erhalten werden. Die Fraktionen stellten nach IR.-Spektrum und Dünnschicht-Chromatogramm Gemische mehrerer Verbindungen dar (u. a. möglicherweise 3,11,20-Trioxo- $\Delta^1$ -5 $\alpha$ -pregnen).

*3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -Diacetoxy-20-oximino- $\Delta^{16}$ -5 $\alpha$ -pregnen (XXVIIb)*: 30 g 3 $\beta$ -11 $\alpha$ -Diacetoxy-20-oxo- $\Delta^{16}$ -5 $\alpha$ -pregnen (XXVIIa) wurden mit 11,4 ml Pyridin und 600 ml Methanol übergossen. Die Suspension erhitzte man unter Rückfluss bis zur vollständigen Lösung, setzte dann 10 g Hydroxylaminhydrochlorid zu und kochte weitere 20 Min. Hierauf wurden 350 ml des Methanols abdestilliert. Die restliche Lösung dampfte man im Vakuum ein, nahm den Rückstand in Essigester auf, wusch die Essigester-Lösung mit Wasser, trocknete und dampfte sie im Vakuum ein. Es blieben 33,4 g rohes Oxim XXVIIb zurück, das für die weiteren Umsetzungen genügend rein war.

*3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -Diacetoxy-17-oxo-5 $\alpha$ -androstan (XXXa)*: Eine Lösung von 26 g des rohen Oxims XXVIIb in 38 ml Pyridin, 200 ml Toluol und 1,3 ml Wasser kühlte man auf –5° ab und versetzte sie vorsichtig unter Rühren mit 10 ml Phosphoroxychlorid, wobei die Temperatur nicht über +5° anstieg. Die Lösung wurde dann 1 Std. bei 25° gerührt, hierauf unterhalb 30° mit einer Lösung von 30 ml konz. Schwefelsäure in 80 ml Wasser tropfenweise versetzt und weiter 1 Std. bei 25° gerührt. Die wässrige Schicht wurde dann im Scheidetrichter abgetrennt und 2mal mit Toluol ausgeschüttelt. Die Toluol-Lösungen wurden mit Wasser gewaschen, mit Natriumcarbonat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den erhaltenen Rückstand von 20,5 g löste man in 90 ml Isopropanol, behandelte die heisse Lösung mit etwas Kohle und liess die klare, abfiltrierte Lösung sich abkühlen, wobei das 3 $\beta$ -11 $\alpha$ -Diacetoxy-17-oxo-5 $\alpha$ -androstan (XXXa) auskristallisierte. Die Kristalle wurden abgenutscht, mit Isopropanol und dann Pentan gewaschen und im Vakuum getrocknet: 11,95 g vom Smp. 145–146°. Aus den Mutterlaugen erhielt man noch 3 g des gleichen Diacetats vom Smp. 132–135°.  $[\alpha]_D^{20} = +10^\circ$  ( $c = 1,008$ ).



*3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -Dihydroxy-17-oxo-5 $\alpha$ -androstan (XXXb)*: 10 g Diacetat XXXa versetzte man mit 200 ml Methanol und 50 ml 10-proz. Kalilauge und kochte die Suspension 2 Std. unter Rückfluss. Die nun klare Lösung wurde mit Wasser verdünnt und im Vakuum eingeeengt. Den Rückstand schüttelte man mit Essigester aus, wusch die Essigester-Lösungen mit Wasser, trocknete und eengte sie im Vakuum ein. Die Dihydroxy-Verbindung XXXb kristallisierte aus Essigester erst

nach Zugabe von einigen Tropfen Wasser. Sie wurde abgenutscht, mit Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet: 7,6 g Kristalle vom Smp. 92–95°. Die aus 50-proz. Methanol umkristallisierte Analysenprobe schmolz bei ca. 93–103°. Entsprechend den erhaltenen Analysenwerten enthielt sie noch Spuren Lösungsmittel.  $[\alpha]_D^{20} = +53^\circ$  ( $c = 1,043$ )

$C_{19}H_{30}O_3$  (306,43) Ber. C 74,47 H 9,87% Gef. C 73,20 H 9,57%

*3,17-Dioxo-11 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -androstan (IV)*: 16,32 g Dihydroxy-Verbindung XXXb wurden in 80 ml Dimethylformamid und 17 ml Pyridin gelöst und bei 0° innerhalb 1 Std. mit 17 g N-Bromsuccinimid in Portionen versetzt. Die Lösung liess man 24 Std. bei 20° stehen, verdünnte sie dann mit Essigester, nutschte das gebildete Succinimid ab, wusch es mit Essigester nach und schüttelte die Essigester-Lösungen nacheinander mit Natriumthiosulfat-Lösung, Kaliumjodid-Lösung, verd. Salzsäure und Wasser, trocknete und dampfte sie im Vakuum ein. Den in Methylenchlorid gelösten Rückstand filtrierte man an 20 g Aluminiumoxid (Akt. II). Der Rückstand der im Vakuum eingedampften Methylenchlorid-Lösungen, aus Aceton-Isopropyläther-Gemisch umkristallisiert, lieferte 11,2 g 3,17-Dioxo-11 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -androstan (IV) vom Smp. 185–187°. Die nochmals umkristallisierte Analysenprobe schmolz bei 194–195°.  $[\alpha]_D^{20} = +66^\circ$  ( $c = 1,021$ )

$C_{19}H_{28}O_3$  (304,41) Ber. C 74,96 H 9,27% Gef. C 74,83 H 9,11%

*3 $\beta$ -11 $\alpha$ -Diacetoxy-20,20-äthylendioxy-5 $\alpha$ -pregnan (XXXIa)*: 29,60 g Diacetoxyketon XXVIII wurden in 700 ml Benzol gelöst und nach Zugabe von 100 ml Äthylenglykol und 700 mg *p*-Toluolsulfosäure 14 Std. am Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Das abgekühlte Reaktionsgemisch goss man auf eiskalte Natriumhydrogencarbonat-Lösung, verdünnte mit Äther, wusch die organische Schicht zweimal mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 10mal mit je 150 ml Wasser, extrahierte die Waschwasser mit Äther nach, trocknete die organischen Lösungen und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt (32,20g) lieferte nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 22,15 g Ketal XXXIa vom Smp. 184–186°. Aus der Mutterlauge konnten weitere 4,50 g desselben Produktes gewonnen werden. Eine dreimal aus gleichem Lösungsmittel-Gemisch umgelöste Probe schmolz bei 186–187°. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 5,80; 8,08; 8,85; 9,55; 9,75 und 10,50  $\mu$ .  $[\alpha]_D^{20} = -9^\circ$  ( $c = 0,978$ ).

$C_{27}H_{42}O_6$  (462,61) Ber. C 70,10 H 9,15 Gef. C 70,39 H 9,39%

*3-Oxo-11 $\alpha$ -hydroxy-20,20-äthylendioxy-5 $\alpha$ -pregnan (IX)*: Zu einer auf 0° abgekühlten, stark gerührten Suspension von 10,0 g Lithiumaluminiumhydrid in 700 ml Tetrahydrofuran wurde eine Lösung von 22,10 g Diacetat XXXIa in 250 ml Tetrahydrofuran zugepft. Dann kochte man das Gemisch 2 Std. unter Rückfluss, kühlte es ab, zersetzte unter Eiskühlung das überschüssige Reduktionsmittel durch vorsichtige Zugabe von 57 ml Essigester, fügte 35 ml einer ges. Natriumsulfat-Lösung und schliesslich 85,0 g wasserfreies Natriumsulfat zu. Die von anorganischen Anteilen abfiltrierte Lösung lieferte beim Eindampfen im Wasserstrahl-Vakuum 14,0 g<sup>21)</sup> rohes Diol XXXIb, das nach einmaligem Umlösen aus Chloroform-Alkohol bei 140–149° schmolz und ohne Reinigung direkt weiterverarbeitet wurde. (Die gleiche Verbindung wurde auch z. B. durch Auflösen von 1,0 g XXXIa in 20 ml heisser 5-proz. methanol-wässriger (9:1)-Kalilauge, Stehenlassen während 15 Std. und Ausfällen durch Zugabe von Wasser erhalten.)

10,0 g Diol XXXIb wurden in einem Gemisch von 160 ml Methylenchlorid und 4,0 ml Pyridin gelöst und bei ca. 0° mit einer kalten Lösung von 7,00 g N-Bromacetamid in 10,0 ml Pyridin versetzt. Nach 15 Std. bei ca. 4° verdünnte man das Gemisch mit ca. 500 ml Äther, wusch die Lösung 2mal mit 4-proz. Natriumsulfit-Lösung und mit Wasser, trocknete und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Nach einmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther erhielt man 8,28 g reines Hydroxyketon IX vom Smp. 137–138°.  $[\alpha]_D^{20} = +14^\circ$  ( $c = 0,714$ ).

$C_{23}H_{36}O_4$  (376,52) Ber. C 73,36 H 9,64% Gef. C 73,50 H 9,53%

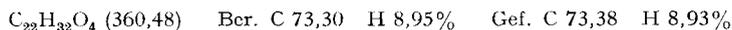
*3-Oxo-11 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diacetoxy-17 $\alpha$ -methyl- $\Delta^4$ -androsten (XXXII)*: 50 g 11 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyltestosteron (XIX) wurden in 250 ml Pyridin und 250 ml Acetanhydrid gelöst. Die Lösung kochte man 4 Std. unter Rückfluss und dampfte sie dann im Rotationsverdampfer, zuletzt unter Wasserzusatz im Vakuum bei 80° ein. Der Rückstand wurde in 2 l Essigester aufgenommen. Diese Lösung

<sup>21)</sup> Die Nachextraktion des Nutschenrückstandes mit Chloroform lieferte ca. 5,0 g eines Gemisches, das nur noch wenig von XXXIb enthielt.

wusch man nacheinander mit verd. Salzsäure, Wasser, verd. Soda-Lösung und Wasser, trocknete und engte sie im Vakuum ein, wobei das Diacetat XXXII auskristallisierte. Das abgetrennte Diacetat wurde mit Isopropyläther gewaschen und im Vakuum getrocknet: 24,4 g Kristalle vom Smp. 222–226°. Der Rückstand der im Vakuum eingedampften Mutterlaugen wurde in Isopropyläther aufgenommen, wobei weitere 18,4 g des gleichen Diacetats vom Smp. 220–226° auskristallisierten. Die reine nochmals aus gleichem Lösungsmittel umkristallisierte Verbindung schmolz bei 227–232°.  $[\alpha]_D^{20} = +64^\circ$  ( $c = 1,007$ ).



*3-Oxo-11 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -acetoxy-17 $\alpha$ -methyl- $\Delta^4$ -androsten (XIV)*: 12 g Diacetat XXXII wurden mit 480 ml Methanol und einer Lösung von 6 g Kaliumhydroxid in 48 ml Wasser versetzt. Die Suspension rührte man 20 Std. bei 17–18°, wobei die Kristalle vollständig in Lösung gingen. Dann wurde die Lösung mit 6 ml Eisessig versetzt und im Vakuum eingedampft. Den in Essigester aufgenommenen Rückstand wusch man nacheinander mit verd. Sodalösung und Wasser. Die Essigester-Lösung trocknete und dampfte man im Vakuum ein. Der Rückstand von 10,76 g wurde an 100 g Silicagel mit 5% Wasser chromatographiert. Die ersten Fraktionen enthielten noch etwas reines Diacetat XXXII, dann Gemische von Diacetat und Monoacetat und zuletzt reines Monoacetat XIV. Die vereinigten Monoacetat-Fraktionen gaben beim Umkristallisieren aus Aceton-Äther 5,55 g eines reines Produktes vom Smp. 201–203°.  $[\alpha]_D^{20} = +70^\circ$ . ( $c = 0,963$ ).



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

#### SUMMARY

The homolytic cleavage of 11-hypiodites of 3-oxo-11 $\alpha$ -hydroxy-steroids, generated from the corresponding hydroxy compounds by treatment with lead tetraacetate and iodine, has been investigated. The main reaction products are enol ethers containing the 3-oxo-1,11 $\alpha$ -oxido- $\Delta^1$ -grouping.

It is thus shown that in these cases in which an unactivated methylene group (C-1) is attacked, double substitution occurs. Possible reaction pathways for this transformation are discussed in terms of the general mechanism of the hypiodite reaction.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,  
Pharmazeutische Abteilung