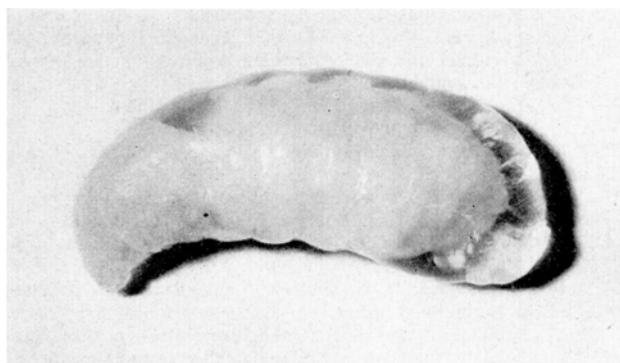


Bienenlarven kurz nach der Beendigung des Spinnens als junge Streckmaden vorsichtig aus den bedeckelten Wabenzellen und damit aus ihrem Kokon nimmt und sie im Brutschrank bei einer Temperatur von 34,5–35° C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 40–60% in flachen Glasschalen aufzieht. Bei allen Streckmaden beginnt in diesem Fall nach 12–24 h ganz normal eine Abscheidung von Exuvialflüssigkeit unter der sich allmählich abhebenden Cuticula. Parallel mit der nun einsetzenden Gliederung des Larvenkörpers nimmt sie rasch zu und erfolgt bei vielen Tieren so überaus reichlich, dass der Körper, vor allem am analen Ende, bald einmal von einem abnorm grossen transparenten Flüssigkeitssack umhüllt wird (Figur). Die Larvenexuvie wird aber häufig nicht abgestreift und die Entwicklung bleibt dann auf diesem Stadium der Metamorphose stehen. Durchsticht man jetzt die dünne, durchsichtige Larvenhaut auf der Dorsalseite zwischen Thorax und Abdomen oder terminal mit einer



In Verwandlung begriffene Drogenlarve mit grossem Exuvialflüssigkeitssack.

feinen Glaspipette, so lässt sich die klare, farblose Häutungsflüssigkeit ohne Schwierigkeit vollkommen rein absaugen. Eine Arbeiterinnenlarve liefert etwa 0,2–0,3 ccm, eine Drogenlarve 0,4–0,5 ccm Sekret. Allzulange darf man mit der Gewinnung der Exuvialflüssigkeit jedoch nicht warten, da sich die Larvenhaut nach 2–3 Tagen in der Regel zu bräunen und das Sekret sich zu trüben beginnt. Die Trübung ist vorwiegend auf das Eindringen von Fettkörperzellen in die Häutungsflüssigkeit zurückzuführen. Ich vermute, dass die Fermente der aufgestauten Exuvialflüssigkeit besonders auf der Ventralseite des Abdomens die neugebildete Cuticula auflösen und so die Infiltration bewirken.

Da man im Frühling und Sommer jedem normalen Bienenvolk ohne Mühe geeignete Arbeiterinnen- und Drogenlarven in grosser Zahl entnehmen kann, dürfte es nunmehr leicht sein, auf diese Weise eine genügende Menge Exuvialflüssigkeit für die biochemische Untersuchung zu gewinnen.

Summary. A simple method is described for obtaining the ecdysial fluid of the honeybee. For this purpose, full-grown worker and drone larvae are taken out of the cells and their cocoons as young prepupae shortly after termination of spinning. They are raised at a temperature of 34.5° to 35° C. The secretion of the moulting fluid begins 12 to 24 h later in all larvae which are ready to pupate. In larvae without a cocoon, the casting of the old cuticle does often not occur, or is incomplete. The secretion gathers abundantly in the body region under the larval skin and can be sucked off without difficulty with fine glass pipettes in a completely pure state for the biochemical analysis.

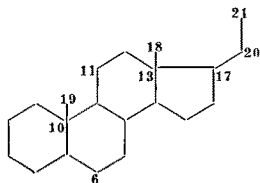
W. FYG

Bienenabteilung der Eidg. milchwirtschaftlichen Versuchsanstalt Liebefeld, Bern (Schweiz), 5. Juli 1961.

STUDIORUM PROGRESSUS

Neue Substitutionsreaktionen bei Steroiden^{1,2}

Die Einführung von funktionellen Gruppen und insbesondere von Sauerstofffunktionen in der Seitenkette und an den sekundären und tertiären Kohlenstoffatomen des Ringgerüsts von Steroiden bietet im allgemeinen keine grossen Schwierigkeiten. Sie kann in allen Fällen über



aktivierende Nachbargruppen wie Ketone, Doppelbindungen und dgl. erreicht werden. Anders liegen die Verhältnisse bei den angulären Methylgruppen C-18 und C-19, wo dieser Angriffsweg durch die quartäre Natur der Haftstellen C-10 und C-13 verschlossen ist. Gerade die 18- und 19-oxygenierten Steroide haben aber, einerseits im Zusammenhang mit der Partialsynthese von Aldosteron³, andererseits als Ausgangsstoffe für die Herstellung von 19-Nor-steroiden vermehrtes Interesse gewonnen. Reak-

tionen, die zur Substitution dieser nicht aktivierten Methylgruppen führen, sind insbesondere im organisch-chemischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule⁴, aber auch an andern Orten bearbeitet worden. So konnten 18- bzw. 19-substituierte Steroide, zum Beispiel durch Zersetzung von N-Chlor-20-aminosteroiden oder 21-Diazoverbindungen, durch Bestrahlung von 20-Ketonen, durch Spaltung von 6 β -⁵ oder 20-Bleialkoholaten^{4,6} und durch die von BARTON⁷ untersuchte photochemische Zersetzung von 6 β -, 11 β - und 20-Nitritestern hergestellt werden.

¹ Vorgetragen von CH. MEYSTRE am 23. 9. 61 anlässlich der Sommerversammlung der Schweiz. Chem. Gesellschaft in Biel (vgl. *Chimia* 15, (1961), im Druck).

² Über Steroide 180. Mitteilung. 179. Mitt. vgl. A. WETTSTEIN, *Exper.* 17, 329 (1961).

³ Vgl. K. HEUSLER, J. KALVODA, CH. MEYSTRE, P. WIELAND, G. ANNER, A. WETTSTEIN, G. CAINELLI, D. ARIGONI und O. JEGER, *Helv. chim. Acta* 44, 502 (1961) und frühere Literatur daselbst.

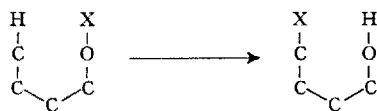
⁴ K. SCHAFFNER, D. ARIGONI und O. JEGER, *Exper.* 16, 169 (1960).

⁵ A. BOWERS, L. C. IBANEZ, E. CABEZAS und H. J. RINGOLD, *Chem. and Ind.* 1960, 1299.

⁶ Vgl. G. CAINELLI, B. KAMBER, J. KELLER, M. Lj. MIHAJLOVIC, D. ARIGONI und O. JEGER, *Helv. chim. Acta* 44, 518 (1961).

⁷ (a) D. H. R. BARTON, J. M. BEATON, L. E. GELLER und M. M. PECHET, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 2640 (1960). – (b) D. H. R. BARTON und J. M. BEATON, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 2641 (1960). – (c) A. L. NUSSBAUM, F. E. CARLON, E. P. OLIVETO, E. TOWNLEY, P. KARASAKALIAN und D. H. R. BARTON, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 2973 (1960).

Schon BARTON^{7a} hat darauf hingewiesen, dass die letztere Reaktion nach dem Schema



verlaufen dürfte und dass an Stelle von X = NO auch andere Gruppen, zum Beispiel Halogene, treten könnten. Die kürzliche Mitteilung über die analog verlaufende photochemische Umlagerung von tertiären Hypochloriten der Steroidreihe⁸ veranlasst uns, über einige in den letzten zwei Jahren in unseren Laboratorien durchgeführten Untersuchungen zu berichten⁹.

Bleialkoholate, die durch Einwirkung von Bleitetraacetat auf 20-Hydroxy-pregnane entstehen, liefern bei der thermischen Zersetzung Nebenprodukte, welche das Entstehen eines 20-Sauerstoffradikals als Zwischenprodukt der Umwandlung in 18,20-Äther äusserst wahrscheinlich machten⁶. Obwohl der genaue Verlauf der Reaktion noch nicht abgeklärt ist, konnte vermutet werden, dass vor dem Ringschluss zum Äther Zwischenprodukte mit C-Radikalcharakter¹⁰ auftreten, die sich unter Umständen mit «Radikalfängern» nachweisen lassen. Wir wählten zu diesem Zweck Jod, das sich in atomarer Form äusserst schnell mit Radikalen verbindet¹¹. Jod reagiert aber in der Wärme auch mit dem Reagens Bleitetraacetat zum Beispiel in Cyclohexan (insbesondere unter Belichtung mit Licht von einer Wellenlänge um 520 mμ, das heisst im Gebiet der Hauptabsorptionsbande von Jod) unter Bildung von Bleidiacetat, Kohlendioxyd und Methyljodid¹², die nachgewiesen werden konnten. Als Zwischenprodukt könnte Acetylhypojodit auftreten. Letzteres dürfte aber in unserem Fall auch mit dem 20-Hydroxy-pregnan reagieren unter Bildung eines 20-Hypojodits. Dieses Zwischenprodukt wäre identisch mit dem bei der Reaktion des Bleialkohols mit Jod zu erwartenden Hypojodit¹³ und würde ein 20-Sauerstoff-Radikal¹⁷ bilden, wie es auch aus dem Bleialkoholat durch thermische, homolytische Spaltung entsteht. *Der eigentliche Reaktionsverlauf bis zur Ausbildung des Sauerstoff-Radikals wäre also für unsere Problemstellung von untergeordneter Bedeutung.*

In Bestätigung dieser Annahme erhielten wir weitgehend die gleichen Reaktionsprodukte bei der Umsetzung von Steroidalkoholen in apolaren Lösungsmitteln mit Jod zusammen mit einem der Reagentien Bleitetraacetat, Quecksilber-II-acetat, Silberacetat, N-Jod- oder N-Bromsuccinimid. Die Umsetzungen mit Blei-IV- und Quecksilber-II-acetat lieferten im allgemeinen höhere Ausbeuten als diejenigen mit den anderen Reagentien. Die Reaktionen wurden bei ca. 80° durchgeführt (Cyclohexan oder Tetrachlorkohlenstoff beim Siedepunkt). In gewissen Fällen scheint die Zersetzung durch atomares Jod, welches durch Bestrahlen der Reaktionslösung mit sichtbarem Licht entsteht, katalysiert zu werden²⁰.

Die ersten Versuche wurden am 3β-Acetoxy-20β-hydroxy-5α-pregnan²¹ (Ia) durchgeführt. Beim Erhitzen von Ia mit überschüssigem Bleitetraacetat und Jod im Molverhältnis 1:1 bei Tageslicht entstand ein Rohprodukt, welches ein sehr labiles Jodatom enthielt und durch Natriumacetat in wässrigem Eisessig in ein jodfreies, rohes Hydroxyacetat überging. Letzteres liess sich zu einem hydroxylfreien Diacetat C₂₅H₃₈O₅ acetylieren oder mit Chromtrioxyd-Pyridin zum Laktone der Formel IIIa oxydieren²². Für die labile Jodverbindung, das Hydroxyacetat und das Diacetat, ergeben sich somit die Formeln IIa, b und c.

Die gleiche Reaktionsfolge liess sich auch am Δ⁵-3,3-Aethylendioxy-11α-acetoxy-20β-hydroxypregnen (VII)²³

durchführen. Durch Behandlung des rohen Jodacetals VIIIa mit Natriumacetat und Dimethylformamid und milde Verseifung mit Kaliumkarbonat erhielt man das rohe Hemiacetal VIIIb, welches bei der Oxydation mit Chromsäure-Pyridin das Laktone IX²⁴ in einer Ausbeute von 60–65% (bezogen auf VII) lieferte.

Die oben beschriebenen Reaktionen stellen eine *direkte Umwandlung der C-18-Methylgruppe in eine Aldehyd- bzw. Carboxylgruppe* dar.

In analoger Weise ging die 11α-Acetoxy-Verbindung Ib²⁵ mit überschüssigem Bleitetraacetat und Jod in das rohe Jodacetal IIe über, das durch Oxydation mit Silber-

⁸ M. AKHTAR und D. H. R. BARTON, J. Amer. chem. Soc. **83**, 2213 (1961).

⁹ Experimentelle Angaben werden in Helv. chim. Acta veröffentlicht.

¹⁰ Eine Ätherbildung durch Radikalsubstitution, ausgehend von einem O-Radikal unter Ausstossung eines Wasserstoffatoms, ist energetisch ungünstig und unseres Wissens nie nachgewiesen worden. Äther können sich aus Sauerstoffradikalen durch Kombination mit einem C-Radikal bilden^{11,12}. Auch die Substitution mit einem C-Radikal unter gleichzeitiger Spaltung einer Peroxybindung kann zum Äther führen¹³.

¹¹ P. GRAY und A. WILLIAMS, Chem. Rev. **59**, 239 (1959).

¹² P. R. STORY, J. Amer. chem. Soc. **82**, 2085 (1960).

¹³ H. E. DE LA MARE und F. F. RUST, J. Amer. chem. Soc. **81**, 2691 (1959).

¹⁴ A. PERRET und R. PERROT, Helv. chim. Acta **28**, 558 (1945). – G. S. HAMMOND und L. M. SOFFER, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3737, 4711 (1950). – DELOS F. DETAR und R. C. LAMB, J. Amer. chem. Soc. **81**, 122 (1959).

¹⁵ R. G. JOHNSON und R. K. INGHAM, Chem. Rev. **56**, 219 (1956).

¹⁶ Alkylhypojodite sind bisher, im Gegensatz zu Acylhypojoditen (J. W. H. OLDHAM und A. R. UBBELOHDE, J. Chem. Soc. **1941**, 368), nicht isoliert worden; es finden sich aber in der Literatur verschiedene Reaktionen, bei denen sie als Zwischenprodukte postuliert werden können (vgl. M. ANBAR und D. GINSBURG, Chem. Rev. **54**, 925 (1954)), insbesondere die Reaktion von Alkoholen mit Quecksilberoxyd und Jod.

¹⁷ Die Zersetzung von tertiären Alkylhypochloriten zur Herstellung von Alkoxyradikalen ist wohl bekannt [vgl. ¹¹ und ¹⁸ sowie neuerdings (a) F. D. GREENE, J. Amer. chem. Soc. **81**, 2688 (1959). – (b) F. D. GREENE, M. L. SAVITZ, H. H. LAU, F. D. OSTERHOLTZ und W. N. SMITH, J. Amer. chem. Soc. **83**, 2197 (1961). – (c) C. WALLING und B. B. JACKNOW, J. Amer. chem. Soc. **82**, 6108, 6113 (1960). – (d) M. AKHTAR und D. H. R. BARTON⁸].

Bei sekundären und primären Alkylhypochloriten ist der Zerfall in Carbonylverbindungen die Hauptreaktion¹⁹. Es scheint sich dabei eher um einen heterolytischen Zerfall zu handeln. Die bei der Zersetzung von Peroxyden, Nitriten oder Nitraten zu sekundären und primären Alkoxyradikalen gebildeten Carbonylverbindungen werden auf Disproportionierungsreaktionen und nur in Ausnahmefällen auf die Ausstossung eines Wasserstoffatoms zurückgeführt²¹. Da zur Disproportionierung eine Kollision zweier Moleküle notwendig ist, tritt diese Reaktion gegenüber dem intramolekularen Entzug von Wasserstoff zurück (vgl. ⁷).

¹⁸ C. WALLING, *Free Radicals in Solution* (J. Wiley and Sons Inc., New York 1957).

¹⁹ C. WALLING und A. PADWA, J. Amer. chem. Soc. **83**, 2207 (1961).

²⁰ Vgl. F. W. LAMPE und R. M. NOYES, J. Amer. chem. Soc. **76**, 2140 (1954).

²¹ W. KLYNE und D. H. R. BARTON, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1500 (1949).

²² IIIa ist inzwischen auch von D. H. R. BARTON^{7a} und von L. LÄBLER (Coll. Czech. chem. Comm. **26**, 724 (1961)) beschrieben worden.

²³ K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND und A. WETTSTEIN, Helv. chim. Acta **44**, 179 (1961).

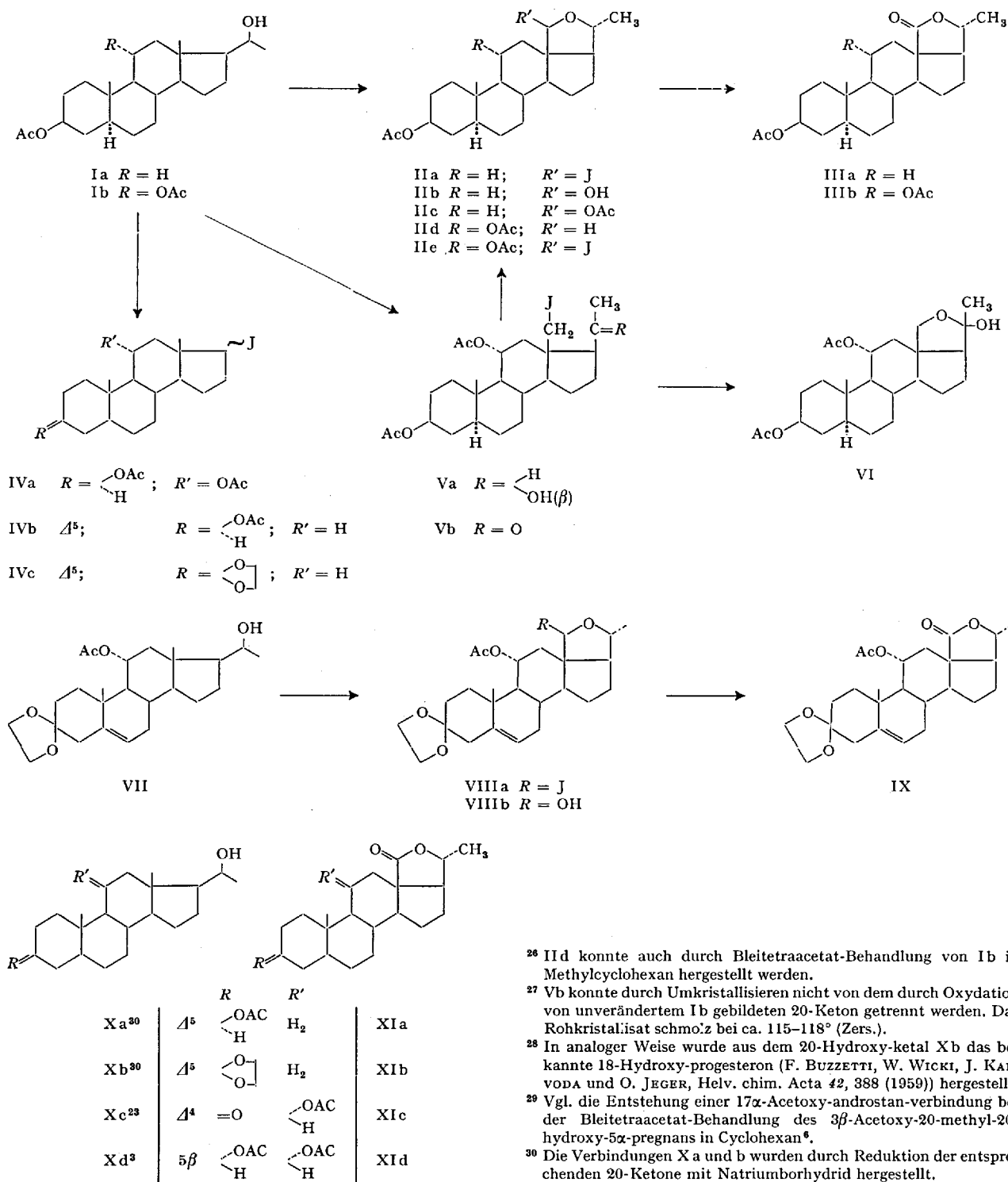
²⁴ Die Struktur dieser Verbindung ist durch die Umwandlung in Aldosteron-Zwischenprodukte gesichert (vgl. K. HEUSLER, P. WIELAND und A. WETTSTEIN, Helv. chim. Acta **44**, 1374 (1961)).

²⁵ Hergestellt durch katalytische Hydrierung des entsprechenden 20-Ketons (C. DJERASSI, E. BATRES, J. ROMO und G. ROSENKRANZ, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3634 (1952)) mit Platin in Eisessig: F. 165–166°; [α]_D²⁵ = –31° (in Chloroform).

chromat und Chromsäure-Schwefelsäure in Aceton das Laktone IIIb in 70–80% Gesamtausbeute lieferte. Reduzierte man bei der Behandlung von Ib mit Bleitetraacetat die Reaktionszeit soweit, dass nur ein Teil von Ib umgesetzt wurde, so entstand ein Rohprodukt, welches das Jodhydrin Va enthielt; es liess sich nämlich einerseits mit Silberacetat in den Äther IId²⁶, andererseits mit Chromsäure-Schwefelsäure in das kristallisierte Jodketon Vb²⁷ und durch anschliessende Behandlung mit Silberacetat in wässrigem Dimethylformamid in das hemiketalisierte

Hydroxyketon VI überführen²⁸. Bei Verwendung von Quecksilber-II-acetat oder Silberacetat und Jod wurde aus Ib nach Oxydation neben den Produkten IId, IIIb und Vb stets auch eine stabile Jodverbindung isoliert, welcher auf Grund der Analyse die Struktur IVa zukommen dürfte²⁹.

Ähnlich wie Ia, Ib und VII wurden unter anderem auch die 20 β -Hydroxy-Verbindungen Xa-d in Ausbeuten von 45–80% in die entsprechenden 18,20-Laktone XIa-d übergeführt.



²⁶ IId konnte auch durch Bleitetraacetat-Behandlung von Ib in Methylcyclohexan hergestellt werden.

²⁷ Vb konnte durch Umkristallisieren nicht von dem durch Oxydation von unverändertem Ib gebildeten 20-Keton getrennt werden. Das Rohkristallisat schmolz bei ca. 115–118° (Zers.).

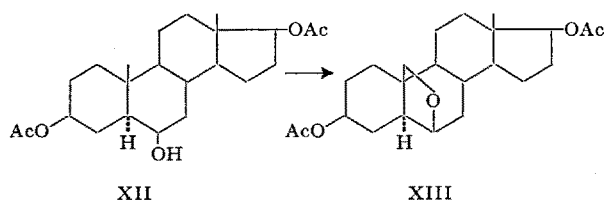
²⁸ In analoger Weise wurde aus dem 20-Hydroxy-ketal Xb das bekannte 18-Hydroxy-progesteron (F. BUZZETTI, W. WICKI, J. KALVODA und O. JEGGER, *Helv. chim. Acta* **42**, 388 (1959)) hergestellt.

²⁹ Vgl. die Entstehung einer 17 α -Acetoxy-androstan-Verbindung bei der Bleitetraacetat-Behandlung des 3 β -Acetoxy-20-methyl-20-hydroxy-5 α -pregnans in Cyclohexan⁶.

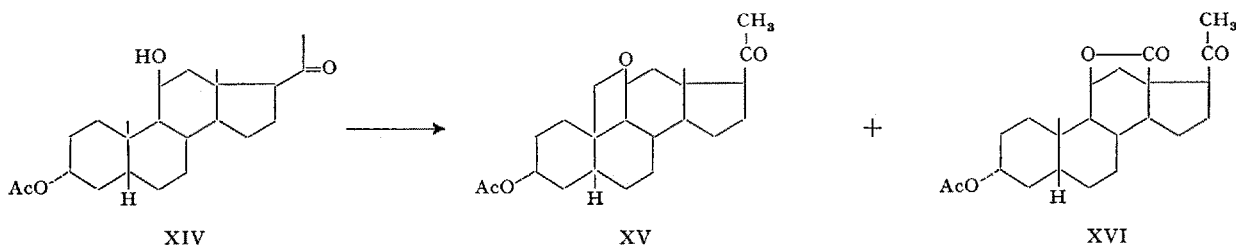
³⁰ Die Verbindungen Xa und b wurden durch Reduktion der entsprechenden 20-Ketone mit Natriumborhydrid hergestellt.

Über weitere Umwandlungen dieser Verbindungen, insbesondere über ihre Bedeutung für die Synthese von Aldosteron, soll später berichtet werden.

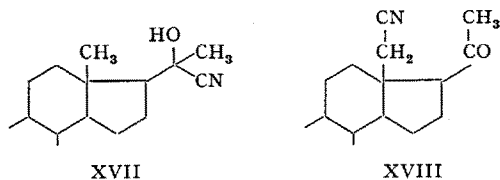
Im folgenden wurde anstelle von 20 β -Hydroxy-Steroiden das Verhalten von 6 β -Hydroxy- und 11 β -Hydroxy-Derivaten untersucht. Ausgehend von 3 β ,17 β -Diacetoxy-6 β -hydroxy-5 α -androstan (XII)³¹ konnte durch Oxydation mit allen eingangs genannten Reagentien in Gegenwart von Jod³² als Reaktionsprodukt in Ausbeuten bis zu 90% das 3 β ,17 β -Diacetoxy-6 β ,19-oxido-5 α -androstan (XIII) gewonnen werden. Trotz der Anwesenheit von überschüssigem Jod liess sich hier kein halogenhaltiges Zwischenprodukt isolieren. Verbindung XIII ist mit dem aus XII durch Bleitetraacetat-Behandlung in Benzol⁵ gewonnenen Reaktionsprodukt identisch.



Das 3 α -Acetoxy-11 β -hydroxy-20-oxo-5 β -pregnan (XIV)³³ verhielt sich ähnlich wie XII. Es lieferte bei der Behandlung mit Bleitetraacetat und Jod als Hauptprodukt (in ca. 35% Ausbeute) den 11 β ,19-Äther XV^{34,36} neben einer kleinen Menge (ca. 5%) des Laktons XVI. Die Konstitution von XVI liess sich durch eine unabhängige Synthese aus dem 18,20 Lakton XIX sicherstellen. Auch bei der Umwandlung von XIV konnte also kein jodhaltiges Zwischenprodukt isoliert werden, obwohl die Entstehung des Laktons XVI zeigt, dass in untergeordnetem Masse auch von der 11 β -Hydroxygruppe aus dieselbe Reaktionsfolge ablaufen kann wie bei 20-Hydroxy-Verbindungen³⁷.

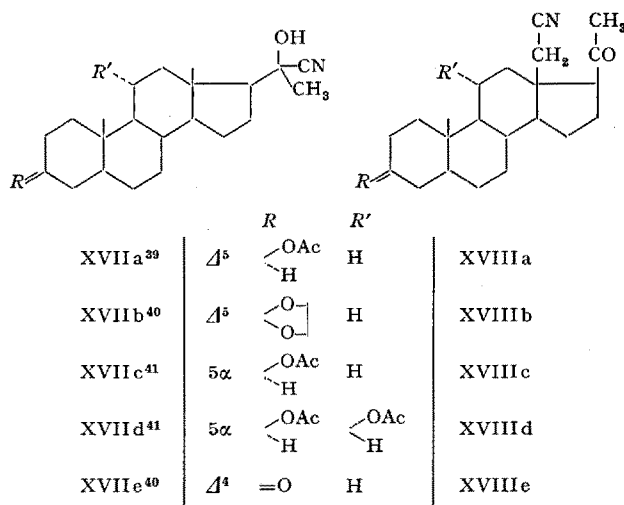


Eine besonders interessante Reaktion beobachteten wir bei der Behandlung von 20-Cyanhydrinen vom Typus XVII mit Jod und den oben erwähnten Schwermetallsalzen. Hier konnten keine dem Jodhydrin Va oder Jodacetal IIe entsprechende Verbindungen nachgewiesen



werden, hingegen erfolgte eine intramolekulare Substitution³⁸ durch die Cyanidgruppe unter Bildung von Produkten von Typus XVIII. Die Struktur der Endprodukte ergab sich aus den analytischen Daten und vor allem aus den Kernresonanzspektren, in denen das Signal der C-18-Methylgruppe fehlte. Die Reaktion wurde an folgenden

Beispielen ausgeführt, wobei die Cyanoketone in Ausbeuten bis 50% erhalten wurden.



Die physikalischen Daten der neuen Verbindungen sind in der Tabelle zusammengestellt.

³¹ D. L. GARMAISE und C. W. SHOPPEE, J. Chem. Soc. 1953, 245.

³² Das unterschiedliche Verhalten der 20 β - und 11 β -Hydroxyverbindungen mit Bleitetraacetat allein und unter Jodzusatzt deutet darauf hin, dass auch bei XII die Reaktion in Gegenwart von Jod nicht dieselbe ist wie ohne Jod (vgl. die Ausbeuteunterschiede).

³³ E. P. OLIVETO, T. CLAYTON und E. B. HERSHBERG, J. Amer. chem. Soc. 75, 486 (1953).

³⁴ Die Konstitution XV ziehen wir derjenigen des isomeren 11 β ,18-Äthers vor, da letztere auf Grund des NMR-Spektrums³⁵ unwahrscheinlich ist. Ein direkter Beweis ist noch erforderlich. Möglicherweise enthält der nichtkristallisierte Teil des hydroxylfreien Reaktionsproduktes auch den 11 β ,18-Äther sowie in Spuren das zu XVI isomere 11 β ,19-Lakton.

³⁵ Aufnahme und Interpretation dieser Spektren verdanken wir Herrn Dr. R. F. ZÜRCHER in unsern physikalischen Laboratorien.

³⁶ Mit Bleitetraacetat allein bildet sich (durch heterolytischen Zerfall des Bleiesters) das 11-Keton (vgl. 27); bei 11 β -Hydroxy-18,20-äthern erhält man hingegen die 11 β ,18;18,20-Bisoxidoverbindungen (P. F. BEAL und J. E. PIKE, Chem. and Ind. 1960, 1505).

³⁷ Unter den angewandten Reaktionsbedingungen bleiben die 6 β ,19- und 18,20-Äther unangegriffen.

³⁸ Als Nebenreaktion wurde auch hier die 17,20-Bindung gespalten, wie die Bildung der 17-Jodide IVb und IVc zeigte.

³⁹ L. H. SARETT, J. Amer. chem. Soc. 70, 1454 (1948).

⁴⁰ A. ERCOLI und P. DE RUGGIERO, Gazzetta chim. ital. 84, 312 (1954).

⁴¹ Diese Cyanhydrine wurden in der üblichen Weise aus den entsprechenden 20-Ketonen hergestellt.

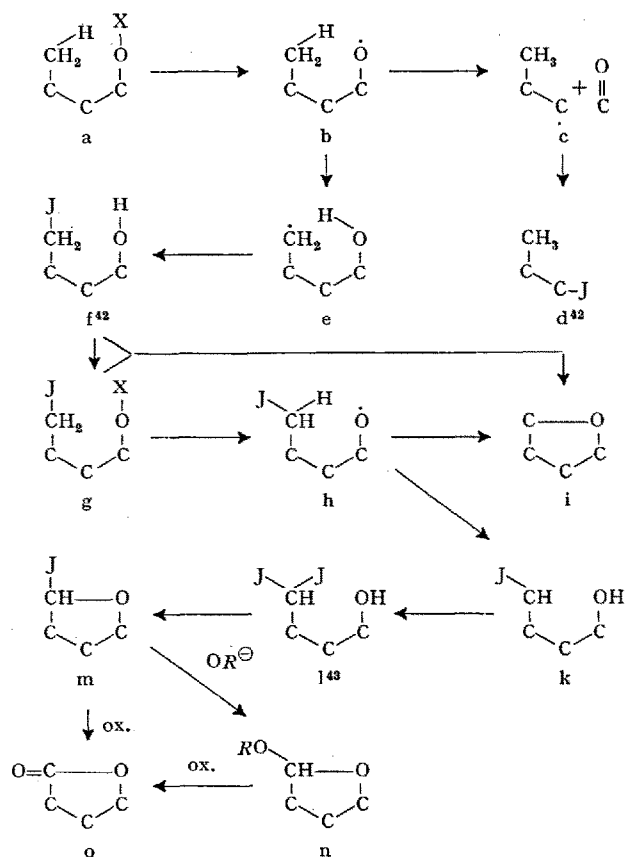
Eigenschaften der hergestellten neuen Verbindungen^a

No.	Bruttoformel	Smp.	Krist. aus	[α] _D ^b	Zusammensetzung	
					% C	% H
IIc	C ₂₅ H ₃₆ O ₅	141–144°	Petroläther	+ 41°	71,98 (71,74)	9,15 (9,15)
IId	C ₂₅ H ₃₆ O ₅	141–142°	Äther-Petroläther	– 22°	71,72 (71,74)	8,97 (9,15)
IIIb	C ₂₅ H ₃₆ O ₅	216–218°	Äther	– 24°	69,10 (69,42)	8,35 (8,39)
IVa	C ₂₃ H ₃₀ O ₄ J	212–214°	Äther	+ 19°	55,12 (54,98)	6,87 (7,02)
IVb	C ₂₁ H ₃₁ O ₃ J	182–187°	Methylenchlorid-Isopropyläther	– 7°	57,12 (57,01)	7,08 (7,06)
IVc	C ₂₁ H ₃₁ O ₃ J	238–240°	Methylenchlorid-Äther	+ 19°	56,84 (57,01)	6,97 (7,06)
VI	C ₂₅ H ₃₆ O ₅	160–161°	Methylenchlorid-Petroläther	+ 18°	69,16 (69,09)	8,60 (8,81)
IX	C ₂₅ H ₃₆ O ₅	235–238°	Methylenchlorid-Äther	– 34°	69,64 (69,74)	7,92 (7,96)
XIa	C ₂₅ H ₃₆ O ₄	200–205°	Methylenchlorid-Äther	– 49°	74,36 (74,16)	8,54 (8,66)
XIb	C ₂₅ H ₃₆ O ₄	220–223°	Hexan	+ 21°	73,92 (74,16)	8,82 (8,66)
XIc	C ₂₅ H ₃₆ O ₅	190–192°	Aceton-Äther	+ 74°	71,24 (71,48)	7,67 (7,82)
XId	C ₂₅ H ₃₆ O ₅	226–229°	Äther	0°	68,85 (69,42)	8,25 (8,39)
XV	C ₂₅ H ₃₆ O ₄	160–164°	Äther-Petroläther	+ 74°	73,60 (73,76)	9,13 (9,15)
XVI	C ₂₅ H ₃₆ O ₅	196–198°	Methylenchlorid-Äther	+ 73°	70,83 (71,10)	8,05 (8,30)
XVIIIa	C ₂₄ H ₃₂ O ₃ N	145–146°	Methylenchlorid-Isopropyläther	+ 14°	74,94 (75,16)	8,59 (8,67)
XVIIIb	C ₂₄ H ₃₂ O ₃ N	200–202°	Methylenchlorid-Methanol	+ 32°	75,18 (75,16)	8,57 (8,67)
XVIIIc	C ₂₄ H ₃₂ O ₃ N	168–169°	Methylenchlorid-Petroläther	+ 65°	74,69 (74,76)	9,24 (9,15)
XVIIId	C ₂₆ H ₃₇ O ₃ N	209–211°	Methylenchlorid-Petroläther	+ 29°	70,45 (70,40)	8,23 (8,41)
XVIIIe	C ₂₆ H ₃₇ O ₃ N	135–137°	Aceton-Äther	+ 198°	77,72 (77,84)	8,58 (8,61)

^a Alle Verbindungen weisen ein mit ihrer Struktur im Einklang stehendes IR-Spektrum auf.

^b Die optischen Drehungen wurden durch Interpolation der bei den Hg-Linien (in Chloroform; konz. ca. 1) gemessenen Werte erhalten.

Alle beschriebenen Substitutionsreaktionen scheinen über Radikale nach dem eingangs erwähnten Schema zu verlaufen, welches nun, auf diese Reaktionen bezogen, wie folgt dargestellt werden kann (X = Jod oder Pb(OAc)₃):



Ob bei einem stetigen Angebot an J⁺ bzw. Pb(OAc)₃ aus **f** entweder **i** oder **k** gebildet wird, scheint von den sterischen Voraussetzungen abzuhängen. Sind in **f**, **g** und

h das Sauerstoffatom und die CH₂-J-Gruppe in einer für den Ringschluss günstigen Lage fixiert (6 β -OH und 19-CH₂J, 11 β -OH und 18-CH₂J) tritt hauptsächlich Ätherbildung ein. Für die Substitution dürfte ausserdem die bevorzugte Konstellation der CH₂J-Gruppe von Bedeutung sein, die das etwas unterschiedliche Verhalten der 6 β - und 11 β -Hydroxyverbindungen erklären kann⁴⁴.

Die 5-Ring-Äther sind aus den durch Photolyse von tertiären Alkylhypochloriten hergestellten δ -Chloroalkoholen in den meisten Fällen durch Basenbehandlung in einer S_N2-Reaktion erhalten worden^{8,17a,19,45}, wie dies auch als Schlußstufe der Hofmann-Löffler-Freitag-Reaktion⁴⁶ angenommen wird. Für die beobachteten Ring-schlüsse **f** → **i** und **l** → **m** muss auch eine Radikalsubstitution in Betracht gezogen werden, wobei das Jod als Jodatomen abgespalten würde (**h** → **i**). Diese Reaktion findet eine gewisse Parallele in den von Rust^{13,47} beobachteten Ätherbildungen aus einem C-Radikal unter gleichzeitiger Spaltung einer Peroxybildung, und in der Racemisierung von Alkyljodiden mit Jodatomen⁴⁸.

Bei der Nitrilübertragung XVII → XVIII erfolgt die Stabilisierung des zuerst gebildeten 18-C-Radikals durch Wanderung der Nitrilgruppe nach folgendem Schema:

⁴² Bei der Reaktion sekundärer Alkohole mit Bleitetraacetat ohne Jodzusatzt könnte an Stelle von Jod ein Acetoxyradikal treten (vgl. die Bildung einer 17 α -Acetoxyverbindung⁶ aus einem fragmentierten Produkt analog **c**). Versuche zum Nachweis einer **f** entsprechenden Acetoxyverbindung als Zwischenprodukt dieser Reaktion sind im Gange.

⁴³ Dieses Zwischenprodukt ist nicht gesichert und nur in Analogie zum Übergang **e** → **f** formuliert.

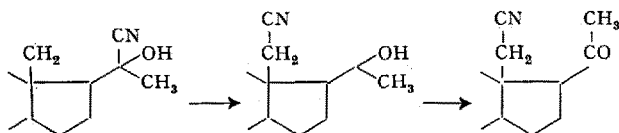
⁴⁴ Eine Diskussion der energetischen Verhältnisse und sterischen Voraussetzungen der Reaktionen soll im Zusammenhang mit der ausführlichen Beschreibung der Versuche erfolgen.

⁴⁵ GREENE^{17a} beschreibt allerdings einen Fall, wo anscheinend auch ohne Basenbehandlung ein Äther entsteht.

⁴⁶ E. J. COREY und W. R. HERTLER, J. Amer. chem. Soc. **82**, 1657 (1960).

⁴⁷ E. R. BELL, F. F. RUST und W. E. VAUGHAN, J. Amer. chem. Soc. **72**, 337 (1950).

⁴⁸ R. A. HERRMANN und R. M. NOYES, J. Amer. chem. Soc. **78**, 5764 (1956).



Es scheint, dass auch andere Gruppen an C-20 mit einem 18-C-Radikal Reaktionen eingehen können⁴⁹.

Alle hier beschriebenen Reaktionen lassen sich also auf ein einziges Schema zurückführen und es scheint, dass dabei die Art und Weise, wie die Sauerstoffradikale gebildet werden (durch Zersetzung von Bleialkoholaten, Photolyse von Nitriten oder von Hypohalogeniten, ja sogar durch Bestrahlung von Carbonylverbindungen), von untergeordneter Bedeutung ist. Auch Stickstoffradikale zeigen weitgehend dieselben Reaktionen⁴⁹. Der folgende Schritt besteht dann immer in einem intramolekularen Entzug von Wasserstoff vom δ -Kohlenstoffatom, falls die sterischen Voraussetzungen für eine solche Reaktion günstig sind.

Unsere Versuche zeigen erneut in eindrucklicher Weise, dass intramolekulare Radikalreaktionen oft in sehr guten Ausbeuten durchgeführt werden können, besonders bei sterisch fixierten Molekülen, und dass sich damit neue synthetische Möglichkeiten eröffnen.

Summary. The intramolecular substitution of the angular methyl groups in steroids by attack of O-radicals derived from 6 β -, 11 β -, and 20-alcohols is discussed. Irrespective of their genesis, these radicals abstract a hydrogen atom from one of the said methyl groups, suitably oriented in δ -position. The C-radicals thus formed give different products depending on the neighbouring groups.

It is shown that 20-hydroxy-18-C-radicals combine with iodine atoms, to give 18-iodides which can be further substituted through radicals to give potential 18-oxo-compounds in high yield. In the case of 20-cyanohydrines, the intramolecular reaction of the 18-C-radical with the cyano groups gives rise to the new 18-cyano-20-oxo-steroids.

With 6 β - and 11 β -O-radicals single substitution in 19-position predominates, since the steric arrangement of the primary product favours the intramolecular ether formation over a second substitution reaction.

A general reaction scheme for these transformations is proposed.

CH. MEYSTRE, K. HEUSLER, J. KALVODA,
P. WIELAND, G. ANNER und A. WETTSTEIN

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Pharmazeutische Abteilung, Basel, 17. Juli 1961.

⁴⁹ Unveröffentlichte Versuche.

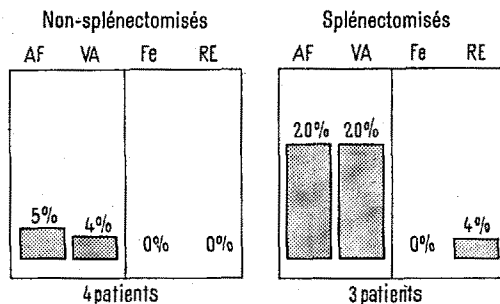
CORRIGENDA

R. SCHINDLER: *Fortschritte und Ergebnisse der Zellkulturmethodik*. Exper. vol. XVII, fasc. 3, p. 97 (1961). Durch ein Missverständnis ist der ursprünglich richtig lautende Satz des Verf. (p. 104, 4. Absatz, Zeile 8) bei der Drucklegung abgeändert worden. Es muss heissen: «Jedoch ist meines Wissens eine solche Desoxyribonukleinsäure-induzierte, genetische Transformation an Säugerzellen nicht beschrieben worden.»

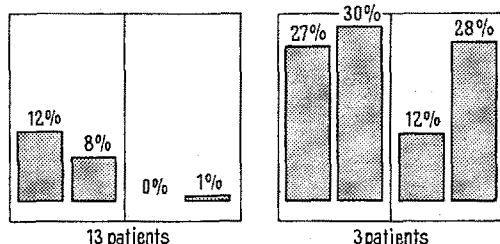
6. Schweizerische elektronenmikroskopische Tagung. A. GAUTIER: *Etude systématique des altérations cellulaires au microscope électronique: application aux érythropathies*. Exper. vol. XVII, fasc. 9, p. 428. Die Legenden der

beiden Figuren wurden verwechselt, sie sollten folgendermassen lauten:

Sujets normaux et patients atteints d'affections diverses (mais pas de Thalassémie).



Patients atteints de Thalassémie (minime, mineure ou majeure).



(Statistique portant sur 4754 érythrocytes)

Fréquence des altérations constatée dans les érythrocytes de 23 patients.

CONGRESSUS

Belgique

Symposium International de Chimie Organique

Bruxelles, 11–14 juin 1962.

A l'occasion du 75^e anniversaire de sa fondation, la Société Chimique de Belgique organise à Bruxelles, du 11 au 14 juin 1962, un *Symposium International de Chimie Organique consacré à l'Etude des Produits Naturels, à l'exclusion des Stéroïdes et des Polypeptides*.

Les travaux de ce Congrès qui se tiendra sous les auspices de l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (I. U. P. A. C.), seront répartis en 5 Sections, de la manière suivante:

- (1) Détermination de la structure de produits naturels nouveaux.
- (2) Méthodes d'investigation structurale – Apports nouveaux.
- (3) Synthèses et réactions chimiques (à l'exclusion des réactions de dégradation).
- (4) Hypothèses biogénétiques.
- (5) Mode d'action des produits naturels intervenant dans les processus biologiques.

Il est en outre prévu 7 conférences plénières, soit 5 dont le sujet se rapportera successivement à chacune des Sections, une conférence d'ouverture et une de clôture du Congrès.

Secrétariat du Symposium: Mr. Florent MARTIN, D. Sc., 68, rue Berkendael, Bruxelles 6.