

KLAUS IRMSCHER, WOLFGANG BEERSTECHE, HARALD METZ,  
RUDOLF WATZEL und KARL-HEINZ BORK

**Darstellung von 7 $\alpha$ -Hydroxy- und 7 $\alpha$ -Methoxy-  
testosteron-Derivaten**

Aus dem Forschungslaboratorium der E. Merck AG, Darmstadt

(Eingegangen am 11. Juni 1964)

6 $\alpha$ .7 $\alpha$ -Epoxy-testosterone oder 6 $\beta$ -Brom-7 $\alpha$ -hydroxy-testosterone lassen sich mit Lithium in flüssigem Ammoniak in hoher Ausbeute zu 7 $\alpha$ -Hydroxy-testosteronen reduzieren. Mikrobiologische Hydroxylierung von Testosteron und 17 $\alpha$ -Methyl-testosteron mit *Curvularia lunata* oder *Cunninghamella blakesleeana* führt ebenfalls zu den 7 $\alpha$ -Hydroxyderivaten. 7-Brom-5-dehydro-3-epi-androsteron-benzoat läßt sich durch Behandlung mit Methanol und Aluminiumoxid methoxylieren; die Umwandlung des 7 $\alpha$ -Methoxyderivates in 7 $\alpha$ -Methoxy-testosteron-Derivate wird beschrieben.

In 7 $\alpha$ -Stellung substituierte Testosteron-Derivate haben in letzter Zeit als anabole Steroide mit geringer androgener Nebenwirkung Bedeutung gewonnen. Insbesondere haben 7 $\alpha$ -Methyl-<sup>1)</sup> und 7 $\alpha$ -Mercapto-testosterone <sup>2)</sup> Eingang in die Therapie gefunden. Die Synthese der den letzteren analogen 7 $\alpha$ -Hydroxy-Verbindungen erschien uns daher erstrebenswert.

Nach C. W. GREENHALGH, H. B. HENBEST und E. R. H. JONES<sup>3)</sup> kann 7 $\alpha$ -Hydroxy-cholesterylacetat über drei Stufen in den Tetrahydropyranyläther von 7 $\alpha$ -Hydroxy- $\Delta^4$ -cholestenon-(3) übergeführt werden, der jedoch bei der Hydrolyse Wasser abspaltet und nur nach H. DANIELSSON<sup>4)</sup> auf dem verlustreichen Umweg über die 3-Hydroxy-Verbindung in das 7 $\alpha$ -Hydroxy- $\Delta^4$ -3-keto-steroid umgewandelt werden kann. A. L. NUSSBAUM, G. BRABAZON, T. L. POPPER und E. P. OLIVETO<sup>5)</sup> debromierten 6 $\beta$ -Brom-7 $\alpha$ -hydroxy-4-en-3-keto-steroid der Corticosteroid-Reihe in geringer Ausbeute mit Zink. Ferner konnten sie 6 $\alpha$ .7 $\alpha$ -Epoxy- $\Delta^{1,4}$ -3-keto-steroid mit Chrom(II)-acetat zu den 7 $\alpha$ -Hydroxy-steroiden reduzieren.

Die Anwendung der letztgenannten Verfahrensweise auf 6 $\alpha$ .7 $\alpha$ -Epoxy-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (Ia)<sup>6)</sup> lieferte das bisher unbekannte 7 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (IIa) in nur 7,5-proz. Ausbeute. In der Reduktion mit Lithium in flüssigem Ammoniak fanden wir eine präparativ weit befriedigendere Reduktionsmethode, die IIa in hoher Ausbeute ergab. Entsprechend konnte aus 6 $\alpha$ .7 $\alpha$ -Epoxy-testosteron (Ib)<sup>7)</sup> 7 $\alpha$ -Hydroxy-testosteron (IIb) erhalten werden.

17-Ester des 6 $\alpha$ .7 $\alpha$ -Epoxy-testosterons (Ic)<sup>6)</sup>, d) überstanden die Reduktion bei kurzen Reaktionszeiten und knappem Lithiumüberschuß im wesentlichen ohne Ver-

<sup>1)</sup> J. A. CAMPBELL und J. C. BABCOCK, J. Amer. chem. Soc. **81**, 4069 [1959].

<sup>2)</sup> J. M. KRÄMER, K. BRÜCKNER, K. IRMSCHER und K.-H. BORK, Chem. Ber. **96**, 2803 [1963]; H.-G. KRAFT und K. BRÜCKNER, Arzneimittelforsch. **14**, 328 [1964]; H.-G. KRAFT und H. KIESER, ebenda **14**, 330 [1964].

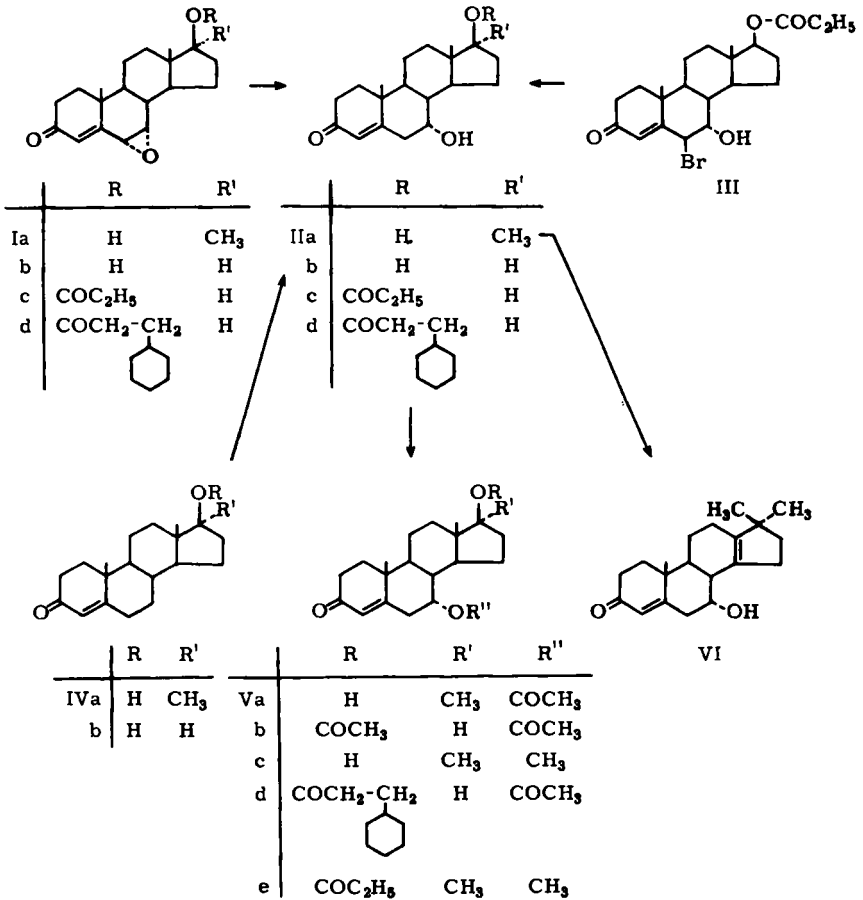
<sup>3)</sup> J. chem. Soc. [London] **1952**, 2375.

<sup>4)</sup> Acta chem. scand. **15**, 242 [1961].

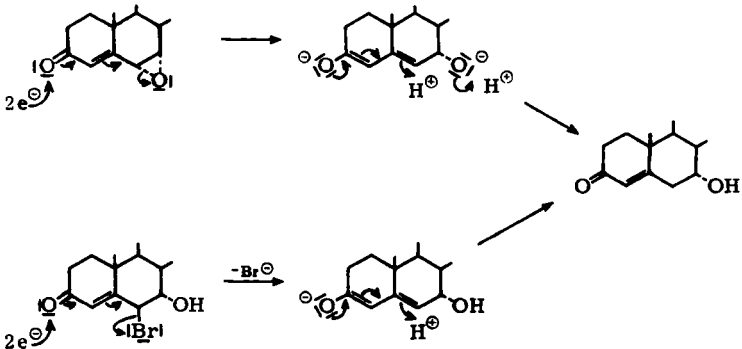
<sup>5)</sup> J. Amer. chem. Soc. **80**, 2722 [1958].

<sup>6)</sup> E. MERCK AG (Erf. K. BRÜCKNER), D. A. S. 1075 114 [1960], C. **1961**, 1659.

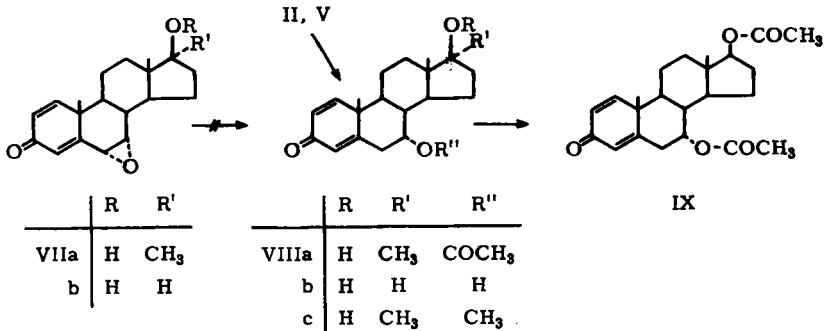
<sup>7)</sup> G. D. SEARLE & Co. (Erf. F. B. COLTON), Amer.-Pat. 2738 348 [1956], C. **1957**, 12846.



seifung der Estergruppe. 6-Brom-7 $\alpha$ -hydroxy-testosteron-17-propionat (III) ließ sich mit Lithium in flüssigem Ammoniak ebenfalls zu IIc debromieren. Beide Reaktionen verlaufen offenbar als 2-Elektronen-Reduktion nach folgendem Schema:



Eine Stütze für diesen Mechanismus bildet der Befund, daß sich die 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Epoxy-1-dehydro-testosterone VII praktisch nicht zu den 7 $\alpha$ -Hydroxy-steroiden VIII reduzieren ließen. Offenbar ist das als Zwischenprodukt notwendige  $\Delta^{1.3.5}$ -Trienol-(3)-at-System energetisch zu wenig begünstigt.



Dagegen gelang die Darstellung der  $\Delta^{1.4}$ -Dienone-(3) VIII glatt durch mikrobiologische 1-Dehydrierung von II mit *Corynebacterium simplex*.

Die aus I auf eindeutige Weise dargestellten Proben von IIa und IIb erleichterten das Auffinden dieser Produkte bei Versuchen zur mikrobiologischen Hydroxylierung von 17 $\alpha$ -Methyl-testosteron (IVa) und Testosteron (IVb). In den Organismen *Curvularia lunata* (Wakker) *Boedijn* (CBS) und *Cunninghamella blakesleeana* Lendner wurden Stämme gefunden, die IIa und b glatt bildeten. Das von G. RAO<sup>8)</sup> isolierte 7-Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-testosteron stimmte mit unserer Substanz in den Daten nicht überein. Bei dem Produkt von RAO dürfte es sich daher um 7 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-testosteron handeln.

Während die 7 $\alpha$ -Hydroxy-testosteron-Derivate glatt verestert werden konnten (Va, b, d; IX), war die Umsetzung von IIa mit Methyljodid, die mit Silberoxyd als Katalysator zu Vc führte, stets von beträchtlicher Dehydratisierung zu 6-Dehydro-17 $\alpha$ -methyl-testosteron begleitet. Silbertetrafluoroborat und Silberperchlorat, die als nicht basische Methylierungskatalysatoren infrage gekommen wären, bildeten dagegen in Gegenwart von Calciumsulfat überraschenderweise aus IIa ein anderes Dehydratisierungsprodukt, dem aufgrund der UV-Absorption ( $\lambda_{\max}$  240–242 m $\mu$ ) und des Kernresonanzspektrums (s. Versuchsteil) die Konstitution VI zukommt und dessen Bildung durch eine KÄGI-MIESCHER-Umlagerung<sup>9)</sup> erklärt werden kann.

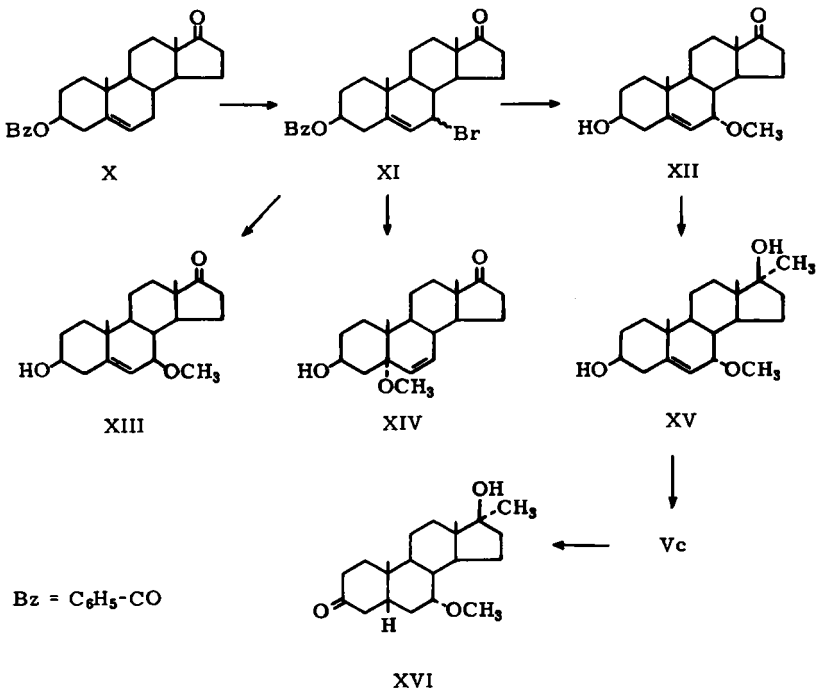
Da nach C. W. GREENHALGH et al.<sup>3)</sup> die 7-Tetrahydropyranloxy-Gruppe bei der Oxydation von  $\Delta^5$ -3-Hydroxy-steroiden zu  $\Delta^4$ -3-Keto-steroiden nicht so leicht eliminiert wird wie eine 7-Hydroxygruppe, war zu erhoffen, daß 7 $\alpha$ -Methoxy-testosterone auf diesem für 7 $\alpha$ -Hydroxy-testosterone nicht in Betracht kommenden Wege besser zugänglich sein würden.

5-Dehydro-3-epi-androsteron-benzoat (X) wurde mit *N*-Brom-succinimid in 7-Stellung bromiert (XI). Der direkte Austausch des Broms gegen Methoxyl war wegen der Gefahr einer Dehydrobromierung in der Wahl des basischen Katalysators stark ein-

<sup>8)</sup> Dtsch. Apotheker-Ztg. 102, 1090 [1962]; Dissertat. G. RAO, Univ. Jena 1962.

<sup>9)</sup> Vgl. E. CASPI und D. M. PIATAK, Chem. and Ind. 1962, 1984; Canad. J. Chem. 41, 2294 [1963].

geengt; in Methanol und Aluminiumoxid wurde ein Reaktionsmedium gefunden, das den Austausch praktisch ohne Bildung von Dienen ermöglichte. Nach Verseifung ließ sich das Reaktionsgemisch chromatographisch in drei Komponenten auftrennen, deren Konstitution aufgrund der Kernresonanzspektren zugeordnet werden konnte. Die Substanzen XII und XIII besaßen sekundäre Methoxygruppen (H neben OCH<sub>3</sub> bei  $\delta = 3.4$  ppm) und waren daher die erwarteten epimeren 7-Methoxy-Derivate. Von diesen koppelte nur in XII der Wasserstoff an C-7 mit dem olefinischen Wasserstoff an C-6; folglich war für XII ein quasi-äquatorialer Wasserstoff an C-7 und somit eine 7 $\alpha$ -ständige Methoxygruppe anzunehmen. Für XIII verblieb die Konfiguration des 7 $\beta$ -Methoxy-Derivates. Das dritte Produkt enthielt 2 olefinische Protonen ( $\delta = 5.42$ ; 5.58; 5.70; 5.86 ppm), dagegen eine tertiäre Methoxygruppe, so daß dieser Substanz die Konstitution der allylisomeren 5-Methoxy-6-dehydro-Verbindung XIV zukommt. Die sterische Anordnung der Methoxygruppe ließ sich aus der Lage und Gestalt des dem Wasserstoff an C-3 zugehörigen Signals ableiten ( $\delta = 3.8$  ppm; breit); danach befindet sich die 3 $\beta$ -ständige Hydroxylgruppe in äquatorialer Stellung an einem A/B *trans*-verknüpften Androstan-Molekül, so daß XIV eine 5 $\alpha$ -ständige Methoxygruppe besitzt<sup>10</sup>).



Methylsubstitution von XII mit Hilfe einer Grignard-Reaktion führte zu XV, das bei der Oxydation nach OPPENAUER in Vc überging. Eliminierung zum 6-Dehydro-17 $\alpha$ -methyl-testosteron wurde als Nebenreaktion bei der Oxydation beobachtet. Die

<sup>10</sup> Y. KAVAZOA, Y. SATO, T. OKAMOTO und K. TSUDA, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] 11, 328 [1963].

Hydrierung von Vc mit Palladium/Calciumcarbonat in Pyridin<sup>11)</sup> lieferte überwiegend das 4.5 $\beta$ -Dihydro-Derivat XVI. Beweisend für die *cis*-Verknüpfung der Ringe A und B war der negative Cotton-Effekt von XVI. Interessanterweise ist die Rotationsdispersionskurve von XVI fast zu einer Kurve ohne Extremwerte abgeflacht. Die Anwendung der Oktantenregel<sup>12)</sup> zeigt, daß die 7 $\alpha$ -Methoxygruppe einen positiven Beitrag beisteuert, der den negativen Cotton-Effekt der 7-unsubstituierten Verbindung<sup>13)</sup> fast völlig kompensiert. Für das 5 $\alpha$ -Isomere von XVI wäre ein stark positiver Cotton-Effekt zu erwarten gewesen.

Die Untersuchung der synthetisierten Substanzen auf anabole und androgene Wirksamkeit an kastrierten Ratten, ausgeführt von Herrn Dr. H.-G. Kraft, wies die 7 $\alpha$ -Hydroxy- und 7 $\alpha$ -Acetoxy-testosteron-Derivate als nur schwache Anabole aus. Die 7 $\alpha$ -Methoxy-17 $\alpha$ -methyl-testosteron-Derivate, insbesondere Vc selbst, zeigten dagegen brauchbare myotrope Aktivitäten mit einem ausgezeichneten Verhältnis von anaboler zu androgener Wirksamkeit.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die UV-Absorptionsspektren wurden in Äthanol gemessen, die spezif. Drehungen in Chloroform, soweit nicht anders vermerkt. Die Kernresonanzspektren (NMR) wurden mit einem Varian A-60-Spektrometer in Deuteriochloroform aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm vom Signal des Tetramethylsilans aus gezählt. Die Ziffern in Klammern geben die Gerüst-C-Atome an, an denen die betreffenden Protonen gebunden sind. Die Analysen wurden im analytischen Laboratorium der Firma E. Merck AG unter Leitung von Dr. M. HOCHENEGGER durchgeführt.

#### 7 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (IIa) aus Ia

a) Zu einer Aufschlammung von 8.9 g *Chrom(II)-acetat* in 160 ccm Aceton und 40 ccm ausgekochtem Wasser wurde in einer CO<sub>2</sub>-Atmosphäre tropfenweise unter Rühren eine Lösung von 1.92 g Natriumacetat in 60 ccm ausgekochtem Wasser und 15 ccm Eisessig gegeben, gefolgt von einer Lösung von 3 g 6 $\alpha$ .7 $\alpha$ -Epoxy-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (Ia) in 500 ccm Aceton. Nach 6stdg. Rühren bei Raumtemperatur wurde mit 1.6 l Essigester verdünnt und das Gemisch mit gesätt. Natriumchloridlösung, 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne eingengt. Aus dem Rückstand wurde das polarere Reaktionsprodukt durch präparative Schichtchromatographie<sup>14)</sup> an 4 Platten 20  $\times$  100 cm abgetrennt; es wurde mit Chloroform/Methanol (95 : 5) 4mal, dann in einer zweiten Trennung auf 1 Platte 3mal mit Chloroform/Methanol (9 : 1) aufsteigend chromatographiert. Dabei wurden 450 mg einheitliches IIa erhalten, die bei Umkristallisation aus Aceton/Cyclohexan 250 mg kristallisiertes IIa ergaben. Eine analytische Probe schmolz bei 190°;  $[\alpha]_D^{25}$ : +65°;  $\lambda_{\max}$  242 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 14700. Nach 19stdg. Stehenlassen in *n*/10 methanol. KOH  $\lambda_{\max}$  244 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 8200;  $\lambda_{\max}$  285 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 8350. IR (KBr): 3500, 3000, 1660, 1620, 1460, 1380, 1280, 1240/cm.

C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> (318.5) Ber. C 75.4 H 9.5 Gef. C 75.1 H 9.5

<sup>11)</sup> N. N. SUVOROV und Z. A. YAROSLAVTSEVA, J. Gen. Chem. USSR **31**, 1270 [1961], C. A. **55**, 23 593f [1961].

<sup>12)</sup> W. MOFFIT, R. B. WOODWARD, A. MOSCOVITZ, W. KLYNE und C. DJERASSI, J. Amer. chem. Soc. **83**, 4013 [1961].

<sup>13)</sup> C. DJERASSI und W. CLOSSON, J. Amer. chem. Soc. **78**, 3761 [1956].

<sup>14)</sup> H. HALPAA, Chemie-Ing.-Techn. **35**, 488 [1963].

b) In eine Lösung von 240 mg *Lithium* in 260 ccm trockenem, flüssigem Ammoniak wurde unter Rühren eine Lösung von 6.0 g *Ia* in 40 ccm absol. Tetrahydrofuran eingetropft. Nach 30 Min. wurde mit 70 ccm gesätt. wäßriger Ammoniumchloridlösung zersetzt, das Ammoniak verdunstet und mit Chloroform und Wasser wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde an einer Kieselgelsäule (0.05–0.2 mm) chromatographiert, wobei Chloroform Ausgangsmaterial und unpolares Nebenprodukt eluierte, während *IIa* mit Chloroform/Aceton (2:1) von der Säule kam (5 g). Umkristallisation aus Aceton/Cyclohexan gab 3.97 g kristallisiertes *IIa*. Eine analytische Probe wurde durch präparative Schichtchromatographie (Chloroform/Methanol (9:1), 2mal aufsteigend) und nochmalige Umkristallisation hergestellt. Schmp. 190°. Die Substanz war nach IR-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm identisch mit dem nach a) bereiteten Material.

*7 $\alpha$ -Hydroxy-testosteron (IIb) aus Ib*: 10.0 g *6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Epoxy-testosteron (Ib)* wurden wie vorstehend mit 550 mg *Lithium* in 400 ccm flüssigem Ammoniak und 70 ccm Tetrahydrofuran reduziert. Chromatographie an 300 g Kieselgel gab 6.9 g *IIb* aus der Chloroform/Aceton(2:1)-Fraktion, die aus Aceton 4.55 g kristallisiertes *IIb* vom Schmp. 208–211° lieferten. Eine analytische Probe schmolz bei 216–218°;  $[\alpha]_D^{25}$ : +88°;  $\lambda_{\max}$  242.5 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 17200. NMR: 0.78 (18); 1.19 (19); 3.66 (17); 3.91 (7); 5.73 (4). IR (KBr): 3380, 2940, 2880, 1650, 1605, 1420, 1270, 1070, 950/cm.

$C_{19}H_{28}O_3$  (304.4) Ber. C 75.0 H 9.3 Gef. C 74.6 H 9.3

*7 $\alpha$ -Hydroxy-testosteron-17-propionat (IIc) aus Ic*: 2.7 g *6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Epoxy-testosteron-17-propionat (Ic)* wurden, wie oben beschrieben, mit 100 mg *Lithium* reduziert, wobei jedoch schon nach 5 Min. mit Ammoniumchlorid zersetzt wurde. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an 80 g Kieselgel aufgetrennt. Benzol/Chloroform (1:4) eluierte 600 mg Ausgangsmaterial, Chloroform 1.03 g *IIc* und Chloroform/Aceton (4:1) schließlich 700 mg *7 $\alpha$ -Hydroxy-testosteron (IIb)*. Das so gereinigte *IIc* lieferte aus Aceton 570 mg farblose Kristalle vom Schmp. 231°;  $[\alpha]_D^{25}$ : +71°;  $\lambda_{\max}$  242 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 15600. NMR: 0.84 (18); 1.12 (Triplet, CH<sub>3</sub> im Propionylrest); 1.19 (19); 3.98 (7); 4.7 (17); 5.8 (4). IR (KBr): 3570, 2980, 2950, 1735, 1660, 1615, 1355, 1230, 1195/cm.

$C_{22}H_{32}O_4$  (360.5) Ber. C 73.3 H 9.0 Gef. C 73.3 H 9.1

Die Mutterlauge ergab weitere 130 mg *IIc* vom Schmp. 230°.

*6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Epoxy-testosteron-17-[ $\beta$ -cyclohexyl-propionat] (Id)*: 10.0 g *6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Epoxy-testosteron (Ib)* wurden in 33 ccm absol. Pyridin und 200 ccm absol. Benzol unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung von 6.8 g  $\beta$ -Cyclohexyl-propionylchlorid in 66 ccm absol. Benzol versetzt. Nach Aufbewahren bei Raumtemperatur über Nacht wurde in Wasser gegossen, mit Benzol extrahiert, die organische Phase nacheinander mit verd. Salzsäure, Wasser, 10-proz. Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene gebracht. Umkristallisation aus Äther ergab 10.95 g *Id* vom Schmp. 151°;  $[\alpha]_D^{25}$ : +44°;  $\lambda_{\max}$  240–241 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 14800. IR (KBr): 2940, 2870, 1720, 1680, 1620, 1450, 1195, 1160, 880/cm.

$C_{28}H_{40}O_4$  (440.6) Ber. C 76.3 H 9.2 Gef. C 76.4 H 9.2

Die Mutterlauge lieferte noch 1.02 g *Id* vom Schmp. 144°.

*7 $\alpha$ -Hydroxy-testosteron-17-[ $\beta$ -cyclohexyl-propionat] (IId)*: 11.97 g *Id* wurden mit 390 mg *Lithium* in flüssigem Ammoniak reduziert und nach 5 Min. mit Ammoniumchlorid zersetzt. Das bei der Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt gab bei der Chromatographie an 350 g Kieselgel aus dem Benzol/Chloroform(1:9)-Eluat 2.6 g Ausgangsmaterial und aus dem Chloroform/Aceton(9:1)-Eluat 5.6 g *IId*, die aus Aceton 3.57 g farblose Kristalle vom Schmp. 184° liefer-

ten;  $[\alpha]_D^{25}$ : +80°;  $\lambda_{\max}$  242 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 15 800. IR (KBr): 3400, 2930, 2860, 1720, 1640, 1605, 1445, 1275, 1235, 1225, 1205, 1180/cm.

C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub> (442.6) Ber. C 76.0 H 9.6 Gef. C 76.0 H 9.7

Aus der Mutterlauge wurde noch 1 g II d vom Schmp. 183° erhalten. Chloroform/Aceton (1:1) eluierte 7 $\alpha$ -Hydroxy-testosteron (II b).

6 $\beta$ -Brom-7 $\alpha$ -hydroxy-testosteron-17-propionat (III): Eine Lösung von 500 mg 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Epoxy-testosteron-propionat (Ic) in 30 ccm Chloroform wurde mit 12 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure 1 Stde. bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Äther ergab 500 mg III vom Schmp. 131–134°, nach Umkristallisation aus Äther/Petroläther 400 mg vom Schmp. 140–142°;  $[\alpha]_D^{20}$ : +13° (in Dioxan);  $\lambda_{\max}$  247–248 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 14800. IR (KBr): 3400, 2880, 1730, 1675, 1610, 1350, 1340, 1275, 1230, 1190, 1075, 1022, 763/cm.

C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>BrO<sub>4</sub> (439.4) Ber. C 60.1 H 7.1 Br 18.2 Gef. C 59.9 H 7.3 Br 18.3

7 $\alpha$ -Hydroxy-testosteron-17-propionat (IIc) aus III: 2.0 g III wurden mit 80 mg Lithium in 100 ccm flüssigem Ammoniak und 16 ccm absol. Tetrahydrofuran reduziert und nach 30 Min. mit Ammoniumchloridlösung zersetzt. Das nach der Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wurde in 30 ccm Benzol auf 50 g Kieselgel aufgezogen. Elution mit Benzol/Äther (1:2) ergab IIc; nach Umkristallisation aus Aceton 300 mg vom Schmp. 228–230°; UV- und IR-Spektrum stimmten mit denen des aus Ic dargestellten Materials überein. Aus den Äther/Aceton-(9:1)-Eluaten resultierten 400 mg 7 $\alpha$ -Hydroxy-testosteron (II b) vom Schmp. 212–215°.

1-Dehydro-7 $\alpha$ -hydroxy-testosteron (VIIIb): In einem Kleinfärmerter wurden 12 l einer Nährlösung aus 0.1% Hefeextrakt (pH 6.8) mit 800 ccm einer Submerskultur von *Corynebacterium simplex* beimpft. Die Kultur wurde unter Rühren und Belüften bei 28° bebrütet und nach 10 Stdn. mit einer Lösung von 3.6 g IIb in 200 ccm Methanol versetzt. Die dünnschichtchromatographisch verfolgte Umsetzung war nach etwa 5 Stdn. beendet. Die Fermentationsbrühe wurde dreimal mit je 12 l Chloroform extrahiert, der Extrakt eingeeengt, mit Aktivkohle behandelt, filtriert, und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Anreiben des Rückstandes mit 250 ccm Äther gab 1.6 g kristallisiertes VIIIb; nach Umkristallisation aus Aceton/Äther 0.9 g vom Schmp. 245°;  $[\alpha]_D^{20}$ : –6°;  $\lambda_{\max}$  244.5 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 15 300. IR (KBr): 3470, 3340, 2940, 1650, 1610, 1600, 1060/cm.

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> (302.4) Ber. C 75.5 H 8.7 O 15.9 Gef. C 75.5 H 8.8 O 16.1

7 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (IIa) aus IVa

a) 12 l einer Nährlösung aus 3% Saccharose, 2.5% Malzextrakt, 0.1% Hefeextrakt, 0.2% Natriumnitrat, 0.1% Kaliumdihydrogenphosphat, 0.1% Diammoniumhydrogenphosphat, 0.05% Magnesiumsulfat und 0.01% Eisen(II)-sulfat wurden mit 600 ccm einer Submerskultur von *Curvularia lunata* (Wakker) *Boedijn* (CBS) beimpft. Die Kultur wurde bei 28° unter Belüftung und Rühren bebrütet und erhielt nach 24 Stdn. einen Zusatz von 6.0 g 17 $\alpha$ -Methyl-testosteron (IV a) in 200 ccm Methanol. Die dünnschichtchromatographisch verfolgte Umsetzung war nach 17 Stdn. beendet, Nach dreimaliger Extraktion mit je 12 l Chloroform wurde der Extrakt i. Vak. abgedampft, der Rückstand mit Petroläther behandelt und der ungelöste Anteil durch doppelte präparative Schichtchromatographie an 7 Kieselgelplatten mit Chloroform/Methanol (95:5) (jeweils 5 mal aufsteigend) aufgetrennt. Elution mit Chloroform/Methanol (1:1) und Umkristallisation aus Aceton/Cyclohexan gab 2.4 g IIa vom Schmp. 190°, nach UV- und IR-Spektrum sowie Dünnschichtchromatogramm identisch mit der aus Ia dargestellten Substanz.

b) 12 l einer Nährlösung aus 2% Malzextrakt und 0.2% Pepton wurden mit einer Submerskultur von *Cunninghamella blakesleeana* Lendner beimpft, bei 28° bebrütet und nach reichlichem Anwachsen mit einer methanolischen Lösung von 6.0 g *IVa* versetzt. Nach 16.5 Stdn. wurde wie oben aufgearbeitet und gereinigt. Ausb. 1.85 g *IIa*, das nach Umkristallisation aus Aceton/Cyclohexan bei 190° schmolz.

*7 $\alpha$ -Hydroxy-testosteron (IIb) aus IVb*: 5 g *Testosteron (IVb)* wurden analog *IVa* mit *Curvularia lunata* (Wakker) *Boedijn* hydroxyliert. Nach 15 Stdn. war die Umsetzung beendet. Chloroformextraktion und präparative Schichtchromatographie lieferte 4 g reines *IIb*, das aus Aceton umkristallisiert wurde. Eine analytische Probe schmolz bei 216–218°, nach UV- und IR-Spektrum identisch mit der aus *Ib* dargestellten Substanz.

*7 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-testosteron-7-acetat (Va)*: 5.0 g *IIa* wurden mit 12 ccm absol. Pyridin und 12 ccm *Acetanhydrid* über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Der Ansatz wurde mit Chloroform und Wasser aufgearbeitet und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Benzol/Chloroform (1:1) wurde eine geringe Menge *Diacetat* eluiert, mit Chloroform 3.8 g *Va*. Nach Umkristallisation aus Äther 2.81 g vom Schmp. 165°;  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-18^\circ$ ;  $\lambda_{\max}$  238 m $\mu$ ,  $\epsilon = 16800$ . IR: 3600, 3000, 1730, 1670, 1620, 1380, 1260, 1230, 1190, 1155, 1020, 940/cm.

$C_{22}H_{32}O_4$  (360.5) Ber. C 73.3 H 9.6 Gef. C 73.1 H 9.0

*1-Dehydro-7 $\alpha$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-testosteron-7-acetat (VIIIa)*: 5.0 g *Va* wurden analog *IIb* mit *Corynebacterium simplex* dehydriert. Nach 7stdg. Reaktionszeit wurde mit Chloroform extrahiert, der Extrakt konzentriert, filtriert und i. Vak. abgedampft. Beim Verreiben des Rückstandes mit Äther resultierten 4.25 g kristallisiertes *VIIIa* vom Schmp. 214–216°; nach Umkristallisation aus 100 ccm Essigester 3.9 g vom Schmp. 219–220°;  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-90^\circ$ ;  $\lambda_{\max}$  244 m $\mu$ ,  $\epsilon = 15400$ . IR (KBr): 3450, 1730, 1660, 1620, 1605, 1240/cm.

$C_{22}H_{30}O_4$  (358.5) Ber. C 73.5 H 8.4  $1COCH_3$  12.0 Gef. C 73.7 H 8.4  $COCH_3$  13.1

*7 $\alpha$ -Hydroxy-testosteron-7.17-diacetat (Vb)*: 3.7 g *IIb* wurden in 16 ccm absol. Pyridin und 16 ccm *Acetanhydrid* über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Der Ansatz wurde in 1.5 l Wasser eingerührt, das ausgefallene *Vb* abfiltriert, getrocknet und aus Aceton umkristallisiert. 3.9 g vom Schmp. 186°;  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+7^\circ$ ;  $\lambda_{\max}$  238 m $\mu$ ,  $\epsilon = 17700$ . NMR: 0.83 (18); 1.23 (19); 2.01 (7-OAc); 2.05 (17-OAc); 4.65 (17); 5.06 (7); 5.72 (4). IR (KBr): 2880, 1730, 1665, 1620, 1380, 1270, 1230, 1038, 1023/cm.

$C_{23}H_{32}O_5$  (388.5) Ber. C 71.1 H 8.3 Gef. C 71.2 H 8.4

*7 $\alpha$ -Hydroxy-testosteron-7-acetat-17- $[\beta$ -cyclohexyl-propionat] (Vd)*: 1.7 g *IIc* wurden wie vorstehend acetyliert. Nach üblicher Aufarbeitung mit Chloroform und Wasser wurde das Rohprodukt an 60 g Kieselgel chromatographiert. Mit Benzol/Chloroform (4:1) wurde *Vd* eluiert; nach Umkristallisation aus Petroläther 1.3 g vom Schmp. 90–91°;  $\lambda_{\max}$  238 m $\mu$ ,  $\epsilon = 16500$ . NMR: 0.82 (18); 1.20 (19); 2.02 (7-OAc); 4.65 (17); 5.03 (7); 5.71 (4). IR (KBr): 2930, 1725, 1665, 1615, 1240, 1230, 1180, 1025/cm.

$C_{30}H_{44}O_5$  (484.6) Ber. C 74.3 H 9.2 Gef. C 74.0 H 9.2

*1-Dehydro-7 $\alpha$ -hydroxy-testosteron-7.17-diacetat (IX)*: 3.0 g *VIIIb* wurden in 30 ccm absol. Pyridin und 30 ccm *Acetanhydrid* über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Der Ansatz wurde in Wasser gegeben, mit Äther extrahiert, der Extrakt nacheinander mit 2n HCl, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Aus konzentrierter Ätherlösung kristallisierten 2.3 g *IX* vom Schmp. 220–224°. Eine analytische Probe schmolz bei 224–226°;  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-41^\circ$ ;  $\lambda_{\max}$  242 m $\mu$ ,  $\epsilon = 17200$ . IR (KBr): 1740, 1670, 1635, 1610, 1250/cm.

$C_{23}H_{30}O_5$  (386.5) Ber. C 71.6 H 7.9  $2COCH_3$  22.3 Gef. C 72.1 H 7.8  $COCH_3$  21.5



7 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-testosteron-7-methyläther (*Vc*) aus *IIa*: 5.0 g *IIa* in 11 ccm Dimethylformamid wurden mit 7.3 g Silberoxyd und 8.9 g Methyljodid versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und mit Methylenchlorid und Wasser aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde an 160 g Kieselgel chromatographiert, wobei mit Benzol/Chloroform (1:4) 630 mg 6-Dehydro-17 $\alpha$ -methyl-testosteron eluiert wurden, dann 500 mg Gemisch aus *IIa* mit *Vc* und schließlich 150 mg *Vc*, die aus Äther umkristallisiert wurden: 35 mg vom Schmp. 159–161°;  $[\alpha]_D^{25}$ : +19°;  $\lambda_{\max}$  243 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 15700. NMR: 0.89 (18); 1.20 (19); 1.24 (17-CH<sub>3</sub>); 3.30 (OCH<sub>3</sub>); 3.39 (7); 5.81 (4). IR (CCl<sub>4</sub>/CS<sub>2</sub>): 3610, 1673, 1621, 1094/cm.

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub> (332.5) Ber. C 75.9 H 9.7 I OCH<sub>3</sub> 9.3 Gef. C 75.7 H 9.8 OCH<sub>3</sub> 9.3

Mit Chloroform/Aceton (7:3) kam 1.5 g Ausgangsmaterial von der Säule.

7 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-testosteron-7-methyläther-17-propionat (*Ve*): 2.0 g *Vc* wurden in 20 ccm trockenem Pyridin und 7.7 ccm Propionsäureanhydrid gelöst und 4 Stdn. auf 130° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch unter Eiskühlung in 200 ccm 5-proz. Salzsäure eingerührt, die Fällung abgesaugt, intensiv mit Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet. Nach dem Umlösen aus Äther/Methanol wurden 1.2 g reines *Ve* erhalten. Schmp. 210–211°;  $[\alpha]_D^{20}$ : +25°;  $\lambda_{\max}$  242.5 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 15500. IR (CCl<sub>4</sub>/CS<sub>2</sub>): 1731, 1675, 1621, 1196, 1095/cm.

C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> (388.5) Ber. C 74.2 H 9.3 I OCH<sub>3</sub> 8.0 Gef. C 74.3 H 9.4 OCH<sub>3</sub> 8.0

1-Dehydro-7 $\alpha$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-testosteron-7-methyläther (*VIIIc*): Ein Kleinfärmerter mit 15 l Nährlösung (0.1% Hefeextrakt in 1/30 m Phosphatpufferlösung nach SÖRENSEN, pH 6.8) wurde mit 800 ccm einer Submerskultur von *Corynebacterium simplex* beimpft und bei 28° unter Rühren stark belüftet. Nach etwa 6 Stdn. wurden 7.5 g *Vc* in 300 ccm Methanol zugesetzt. Die Umsetzung wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und war nach ca. 12 Stdn. beendet. Die Kulturlösung wurde 3mal mit je 15 l Chloroform ausgerührt, der Extrakt eingengt und über eine Kieselgelsäule gereinigt. Nach Umkristallisation aus Äther wurden 3.4 g reines *VIIIc* erhalten. Schmp. 128.5–130°;  $[\alpha]_D^{20}$ : –80°;  $\lambda_{\max}$  245 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 14900. IR (CCl<sub>4</sub>/CS<sub>2</sub>): 1667, 1633, 1609, 1093/cm.

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> (330.5) Ber. C 76.3 H 9.2 I OCH<sub>3</sub> 9.4 Gef. C 76.2 H 9.2 OCH<sub>3</sub> 9.3

#### 17.17-Dimethyl- $\Delta^4$ ,13-androstadienol-(7 $\alpha$ )-on-(3) (*VI*)

a) 10.0 g *IIa* in 170 ccm Nitromethan wurden mit 8 g Calciumsulfat versetzt. Bei 0° wurde unter Rühren eine Lösung von 9.2 g Silberfluoroborat in 35 ccm Nitromethan eingetroffen und das Ganze 3 Stdn. bei 0° gerührt. Dann wurde filtriert, mit Chloroform verdünnt und mit eiskalter gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die wäbr. Phasen wurden mit Chloroform nachextrahiert, die organischen Phasen vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das Rohprodukt (7.75 g) wurde an Kieselgel chromatographiert. Mit Benzol/Chloroform (1:1) wurden zunächst 1.55 g unpolare Nebenprodukte, danach 5.5 g *VI* eluiert. Nach Umkristallisation aus Äther resultierten 4.7 g reines *VI* vom Schmp. 176°;  $[\alpha]_D^{25}$ : +40°;  $\lambda_{\max}$  240–241 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 16200. NMR: 1.01 (17,17); 1.18 (19); 4.27 (7); 5.89 (4). IR (KBr): 3440, 2950, 2900, 1660, 1610, 1420, 1360, 1240, 1210, 1025, 850/cm.

C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> (300.4) Ber. C 80.0 H 9.4

Gef. C 79.9 H 9.4 Mol.-Gew. 326 (nach Beckmann in Benzol)

b) Eine Lösung von 6.2 g Silberperchlorat in 60 ccm Nitromethan wurde bei 0° mit 3.2 g *IIa* und 2.5 g Calciumsulfat versetzt und 2 Stdn. gerührt. Nach Aufarbeitung wie vorstehend wurden 2.8 g Rohprodukt erhalten, das in Benzol/Chloroform (2:3) an Kieselgel chromatographiert wurde. Nach 1 g unpolaren Nebenprodukten wurden 1.06 g *VI* eluiert, die nach Umkristallisation aus Äther 770 mg farblose Kristalle vom Schmp. 176° sowie 110 mg vom

Schmp. 175° ergaben. Dünnschichtchromatogramm, UV- und IR-Spektrum stimmten mit denen von nach a) hergestelltem Material überein.

7 $\xi$ -Brom- $\Delta^5$ -androstenol-(3 $\beta$ )-on-(17)-benzoat (XI): 100 g  $\Delta^5$ -Androstenol-(3 $\beta$ )-on-(17)-benzoat (X) in 4.8 l Tetrachlorkohlenstoff wurden mit 49.4 g *N*-Brom-succinimid und 5 g Benzoylperoxyd versetzt. Unter Belichtung mit 4 Argaphot-Lampen à 500 Watt wurde ca. 1 Stde. bei 45–50° intensiv gerührt. Nach Abkühlung wurde vom entstandenen Succinimid abfiltriert und das Filtrat i. Vak. zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in ca. 300 ccm Aceton aufgenommen, gekühlt und das kristallisierte XI abgesaugt. Ausb. 75 g vom Schmp. 142°;  $[\alpha]_D^{20}$ : –172.2° (Chlf.).

$C_{26}H_{31}BrO_3$  (471.4) Ber. C 66.2 H 6.6 Br 17.0 Gef. C 66.0 H 6.8 Br 17.3

7 $\alpha$ -Methoxy- $\Delta^5$ -androstenol-(3 $\beta$ )-on-(17) (XII), 7 $\beta$ -Methoxy- $\Delta^5$ -androstenol-(3 $\beta$ )-on-(17) (XIII) und 5 $\alpha$ -Methoxy- $\Delta^6$ -androstenol-(3 $\beta$ )-on-(17) (XIV): 75 g frisch bereitetes XI wurden in 3.75 l Methanol mit 1.5 kg basischem Aluminiumoxyd 18 Stdn. bei 50° geschüttelt. Danach wurde vom Aluminiumoxyd abgesaugt, mit Chloroform/Methanol nachgewaschen und das Filtrat i. Vak. zur Trockene (ca. 75 g) eingengt. Zur Verseifung des 3-Benzoats wurde in ca. 750 ccm Methanol aufgenommen und mit 75 g KOH 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Danach wurde i. Vak. auf die Hälfte des Ausgangsvolumens eingengt, mit ca. 2.5 l Wasser verdünnt und 3mal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroform-Extrakte wurden mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zum Rückstand eingengt (45 g).

Zur Isomerentrennung wurde dieser Rückstand in wenig Chloroform aufgenommen und über eine ca. 3 m lange Kieselsäule (1.25 kg SiO<sub>2</sub>, Korngröße 0.2–0.5 mm) chromatographiert, wobei man 50 Fraktionen zu je 2 l auffing:

Frakt. 1–24: Benzol/Chloroform (8:2)

Frakt. 25–28: Benzol/Chloroform (7:3)

Frakt. 29–35: Benzol/Chloroform (6:4)

Frakt. 36–46: Benzol/Chloroform (4:6)

Frakt. 47–50: Chloroform

Die Trennung der 7-Methoxy- $\Delta^5$ -androstenol-(3)-one-(17) (XII, XIII) von 5 $\alpha$ -Methoxy- $\Delta^6$ -androstenol-(3)-on-(17) (XIV) wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt ( $R_F$  XIV >  $R_F$  XII, XIII).

Die Fraktt. 8–16 wurden vereinigt, i. Vak. zur Trockene eingengt (ca. 6.0 g) und aus Äther unter Zusatz von Kohle 2mal umkristallisiert. Ausb. 3.75 g XIV vom Schmp. 160 bis 162°;  $[\alpha]_D^{20}$ : +58°. NMR: 0.91 (18, 19); 3.12 (OCH<sub>3</sub>); ca. 3.8 (3); Quartett 5.42; 5.58; 5.70; 5.86 (6,7). IR (CCl<sub>4</sub>/CS<sub>2</sub>): 3610, 1741, 1640, 1078, 1028/cm.

$C_{20}H_{30}O_3$  (318.4) Ber. C 75.4 H 9.4 1 OCH<sub>3</sub> 9.7 Gef. C 75.4 H 9.4 OCH<sub>3</sub> 9.8

Die Fraktt. 19–46 wurden vereinigt und i. Vak. zur Trockene (ca. 26.0 g) eingengt. Dieser Rückstand wurde aus Äther mehrfach fraktioniert kristallisiert. Ausb. 13.0 g XII vom Schmp. 150–152°;  $[\alpha]_D^{20}$ : –11°. NMR: 0.88 (18); 1.03 (19); 3.43 (OCH<sub>3</sub>); ca. 3.75 (7); Dublett 5.81; 5.89 (6). IR (CCl<sub>4</sub>/CS<sub>2</sub>): 3610, 1739, 1664, 1085, 1054/cm.

$C_{20}H_{30}O_3$  (318.4) Ber. C 75.4 H 9.4 1 OCH<sub>3</sub> 9.7 Gef. C 75.5 H 9.7 OCH<sub>3</sub> 9.8

Bei der fraktionierten Kristallisation von XII reichert sich in den ätherischen Mutterlaugen XIII an, das durch wiederholtes Fraktionieren in reiner Form erhalten wurde. Ausbeute 3.3 g vom Schmp. 160.5–161°;  $[\alpha]_D^{20}$ : +95°. NMR: 0.90 (18); 1.09 (19); 3.37 (OCH<sub>3</sub>); ca. 3.65 (7); 5.56 (6). IR (CCl<sub>4</sub>/CS<sub>2</sub>): 3610, 1736, 1667, 1095, 1053/cm.

$C_{20}H_{30}O_3$  (318.4) Ber. C 75.4 H 9.4 1 OCH<sub>3</sub> 9.7 Gef. C 75.6 H 9.5 OCH<sub>3</sub> 9.7

*7 $\alpha$ -Methoxy-17 $\alpha$ -methyl- $\Delta^5$ -androstendiol-(3 $\beta$ .17 $\beta$ ) (XV)*: Einer Suspension von 19.5 g *Magnesiumspänen* in 150 ccm absol. Äther ließ man unter Rühren und Außenkühlung eine Lösung von 53.0 ccm *Methyljodid* in 725 ccm absol. Äther innerhalb von 40 Min. zutropfen und kochte noch ca. 30 Min. unter Rückfluß. In die abgekühlte Lösung wurde innerhalb von 30 Min. eine Lösung von 13.0 g *XIII* in 400 ccm absol. Äther eingetropt und anschließend noch 1½ Stdn. bei Raumtemperatur gerührt und weitere 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsprodukt langsam in eine Mischung von Eis und 725 g Ammoniumchlorid eingerührt, nach Trennung der Schichten der wäbr. Teil noch 3mal mit je 350 ccm Äther ausgeschüttelt. Die ätherischen Extrakte wurden vereinigt, 2mal mit Natriumhydrogencarbonatlösung und danach mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die ätherische Lösung wurde i. Vak. auf etwa 250 ccm eingengt, gekühlt und das ausgefallene Kristallinat abgesaugt. Ausb. 7.6 g *XV*. Durch chromatographische Reinigung und Umlösung aus Äther wurde reinstes *XV* erhalten. Schmp. 151–152°;  $[\alpha]_D^{20}$ : –190°. IR (CHCl<sub>3</sub>): 3610, 1080, 1050/cm.

C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> (334.5) Ber. C 75.4 H 10.3 1 OCH<sub>3</sub> 9.3 Gef. C 75.2 H 10.4 OCH<sub>3</sub> 9.1

*7 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-testosteron-7-methyläther (Vc) aus XV*: In einem Gemisch von 775 ccm trockenem Benzol und 76 ccm *Cyclohexanon* wurden 7.6 g *XV* gelöst, 200 ccm Benzol abdestilliert und 12.9 g *Aluminiumisopropylat*, gelöst in 50 ccm absol. Benzol, zugefügt. Es wurde 1.5 Stdn. unter Rückfluß gekocht und danach durch Wasserdampfdestillation alles Benzol und Cyclohexanon bzw. Cyclohexanol abgetrieben. Der Rückstand der Wasserdampfdestillation wurde 3mal mit Chloroform extrahiert, die vereinigten Chloroformextrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zum Rückstand eingengt (ca. 7.8 g), der an Kieselgel (300 g, Korngröße 0.2–0.5 mm) chromatographiert wurde. Man eluierte in 50 Fraktionen zu je 500 ccm:

Frakt. 1–3 : Benzol

Frakt. 4–5 : Benzol/Chloroform (14:1)

Frakt. 6–10: Benzol/Chloroform (13:2)

Frakt. 11–21: Benzol/Chloroform (12:3)

Frakt. 22–32: Benzol/Chloroform (11:4)

Frakt. 33–38: Benzol/Chloroform (9:6)

Frakt. 39–46: Benzol/Chloroform (7:8)

Frakt. 47–50: Benzol/Chloroform (3:12)

Die Trennung von *Vc* von Nebenprodukten — vorwiegend 6-Dehydro-17 $\alpha$ -methyl-testosteron — wurde dünn-schichtchromatographisch verfolgt.

Die Frakt. 1–31, vereinigt und i. Vak. zum Rückstand eingengt, enthielten 2.0 g Nebenprodukte.

Die Frakt. 33–48 wurden ebenfalls vereinigt und i. Vak. eingengt. Im Rückstand wurde *Vc* erhalten, das aus Äther umkristallisiert werden kann. Ausb. 3.9 g vom Schmp. 159–161°. Die Substanz war nach Dünn-schichtchromatogramm, spezif. Drehung, Misch-Schmp., UV- und IR-Spektrum identisch mit aus *Ila* hergestelltem Material.

*7 $\alpha$ -Methoxy-17 $\alpha$ -methyl-5 $\beta$ -androstanol-(17 $\beta$ )-on-(3) (XVI)*: 2.73 g *Vc* wurden in 30 ccm über Raney-Nickel geschütteltem Pyridin mit 0.3 g vorreduziertem Pd/CaCO<sub>3</sub> (10-proz.) bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach etwa 2 Stdn. war die berechnete Menge (184 ccm) *Wasserstoff* aufgenommen. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die Pyridinlösung i. Vak. zum Rückstand eingengt, dieser in Aceton aufgenommen und in ca. 600 ccm Wasser eingerührt. Die Fällung wurde abgesaugt und aus Aceton/Wasser umkristallisiert. Ausb. 1.7 g *XVI* vom Schmp. 146–147°;  $[\alpha]_D^{20}$ : –13°. RD-Spektrum:  $[\alpha]_{318}^{20}$ : –270°;  $[\alpha]_{293}^{20}$ : –100° ( $c = 0.1$ , in Dioxan). IR (CCl<sub>4</sub>/CS<sub>2</sub>): 3610, 1715, 1087/cm.

C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> (334.5) Ber. C 75.4 H 10.3 1 OCH<sub>3</sub> 9.3 Gef. C 75.1 H 10.3 OCH<sub>3</sub> 9.1