

## GÜNTHER DREFAHL, KURT PONSOLD und HANS SCHICK

### Synthesen von Alkyliden-Steroiden durch Wittig-Reaktion

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Jena

(Eingegangen am 24. August 1964)

Die Synthese von 3-, 6- und 17-Alkyliden-Steroiden durch WITTIG-Reaktion wird beschrieben und der sterische Verlauf der Reaktion an Hand der Ergebnisse diskutiert.

Unsere Versuche zum Aufbau der Dioxyacetonsseitenkette der Nebennierenrindenhormone veranlaßten uns, die Anwendung der WITTIG-Reaktion<sup>1)</sup> auf dem Gebiet der cyclischen Steroidketone eingehender zu untersuchen.

Bereits 1957 wurde die WITTIG-Reaktion von F. SONDHEIMER und R. MECHOU-LAM<sup>2)</sup> zur Synthese einer Reihe von Methylensteroiden angewendet und in der Folgezeit von anderen Arbeitsgruppen zur Darstellung weiterer Methylensteroiden benutzt<sup>3,4)</sup>. Auch bei Synthesen in der Vitamin D-Reihe fand die WITTIG-Reaktion Anwendung<sup>1,5)</sup>.

Die Reaktion offenkettiger Steroidketone mit höheren Triphenylphosphin-alkylenen wurde verschiedentlich beschrieben<sup>5)</sup>. Dagegen wurde unseres Wissens nur eine Veröffentlichung bekannt, die die Reaktion cyclischer Steroidketone mit höheren Triphenylphosphin-alkylenen untersucht<sup>6)</sup>.

Der Aufbau von C<sub>21</sub>-Steroiden, ausgehend von 17-Keto-androstan-Derivaten mit Hilfe der WITTIG-Reaktion, erfordert als ersten Schritt die Einführung eines Äthyliden-Restes am C-Atom 17. Deshalb wurde zunächst untersucht, ob das Verfahren für die Synthese von Methylensteroiden auch auf die Synthese höherer Alkylidensteroiden übertragbar ist.

Setzt man in Analogie zu dem Verfahren von F. SONDHEIMER und R. MECHOU-LAM<sup>2)</sup> 5 $\alpha$ -Cholestanon-(3) mit Äthyliden-, Propyliden-, Isopropyliden- bzw. Butyliden-triphenylphosphoran — die man aus den entsprechenden Alkyltriphenylphosphonium-

Abhängigkeit der Ausbeuten an 3-Alkyliden-5 $\alpha$ -cholestanen bei der WITTIG-Synthese vom verwendeten Lösungsmittel

	% Ausb. (in THF)	% Ausb. (in DMSO)
3-Methylen-5 $\alpha$ -cholestan	66	88
3-Äthyliden-5 $\alpha$ -cholestan	55	83
3-Propyliden-5 $\alpha$ -cholestan	39	80
3-Isopropyliden-5 $\alpha$ -cholestan	—	71
3-Butyliden-5 $\alpha$ -cholestan	15	75

1) U. SCHÖLLKOPF, *Angew. Chem.* **71**, 260 [1959].

2) J. *Amer. chem. Soc.* **79**, 5029 [1957].

3) A. SCHUBERT und Mitarbb., *Pharmazie* **18**, 323 [1963].

4) G. MÜLLER, *Franz. Pat.* 1215 558 [1960], *C. A.* **55**, 24837h [1961].

5) L. A. JANOWSKAJA, *Fortschr. Chem. (russ.)* **30**, 813 [1961].

6) N. W. ATWATER, *Amer. Pat.* 2974 151 [1961], *C. A.* **55**, 16602a [1961].

bromiden und Phenyllithium bereitet — in siedendem Tetrahydrofuran um, so nimmt die Ausbeute der 3-Alkyliden-5 $\alpha$ -cholestane mit zunehmender Kettenlänge sehr stark ab (Tab. a).

Da nach l. c.<sup>2)</sup> 17-Methylen- $\Delta^5$ -androsthenol-(3 $\beta$ ) nur in 36-proz. Ausbeute darstellbar ist, mußte damit gerechnet werden, daß die Ausbeute für 17-Äthyliden- $\Delta^5$ -androsthenol-(3 $\beta$ ) noch weiter absinken würde. Es wurde deshalb nach Reaktionsbedingungen gesucht, unter denen auch die Einführung höherer Alkylidenreste mit hohen Ausbeuten gelingt.

Die Umsetzung von Steroidketonen mit Alkyltriphenylphosphoniumbromiden und Alkalialkoholaten in Äthanol erwies sich als ungeeignet. Sehr hohe Ausbeuten aber konnten erzielt werden bei Umsetzung von 5 $\alpha$ -Cholestanon-(3), 3 $\beta$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -cholestanon-(6), 3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -androsthenon-(17) und 3 $\beta$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -androstanon-(17) in Dimethylsulfoxid mit Alkyltriphenylphosphoniumbromiden und starken Basen wie Kalium-tert.-butylat, Kaliummethylat, Lithiumhydrid oder Kaliumamid.

Inzwischen wurde diese neue Ausführungsform der WITTIG-Reaktion auch von R. GREENWALD, M. CHAYKOVSKY und E. J. COREY<sup>7)</sup> beschrieben.

Die Ausbeuten sind auch bei Einführung größerer Alkylidenreste sehr hoch und anstelle der teuren lithiumorganischen Verbindung kann mit billigen Basen gearbeitet werden. Als Base besonders geeignet erwies sich eine Lösung von Kaliumamid in Dimethylsulfoxid, deren Alkaligehalt acidimetrisch bestimmt wurde. Diese Lösung konnte innerhalb von 14 Tagen ohne wesentliches Absinken der Ausbeuten verwendet werden.

Wurden 3 $\beta$ -Acetoxy-Steroide mit Alkyliden-triphenylphosphoranen in Dimethylsulfoxid umgesetzt, so wurden die Acetoxy-Gruppen abgespalten. Dieser Befund steht im Einklang mit der Literatur<sup>2,5,8)</sup>.

Die Umsetzung von 5 $\alpha$ -Cholestanon-(3) mit entsprechenden Alkyltriphenylphosphoniumbromiden und Kalium-tert.-butylat in Dimethylsulfoxid führte mit Ausbeuten, die stets über 70% lagen, zu 3-Methylen-, 3-Äthyliden-, 3-Propyliden-, 3-Isopropyliden- bzw. 3-Butyliden-5 $\alpha$ -cholestan (vgl. Tab.). Bei 3-Äthyliden-, 3-Propyliden- und 3-Butyliden-5 $\alpha$ -cholestan war mit dem Auftreten von *cis-trans*-Isomeren zu rechnen. Dies zeigte sich in der Tat an den Schmelzpunkten der durch fraktionierte Kristallisation gewonnenen Einzelfractionen. Beim 3-Butyliden-5 $\alpha$ -cholestan gelang es, zwei weitgehend einheitliche Fractionen mit einer großen Schmelzpunktsdifferenz zu isolieren, die als *cis-trans*-Isomere anzusehen sind.

Die Struktur der noch unbekanntenen 3-Alkyliden-5 $\alpha$ -cholestane konnte durch oxydativen Abbau mit Kaliumpermanganat in Aceton zu 5 $\alpha$ -Cholestanon-(3) bewiesen werden; die Doppelbindung lag also an der zu erwartenden Stelle. Die Struktur von 6-Methylen- bzw. 6-Äthyliden-5 $\alpha$ -cholestanol-(3 $\beta$ ) wurde durch Abbau der Alkylidenseitenkette mit Kaliumpermanganat in Aceton bewiesen.

Bei der Umsetzung von 3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -androsthenon-(17) bzw. 3 $\beta$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -androstanon-(17) mit Methyltriphenylphosphoniumbromid und Kalium-tert.-butylat oder Kaliumamid in Dimethylsulfoxid wurden 17-Methylen- $\Delta^5$ -androsthenol-(3 $\beta$ )<sup>2)</sup>

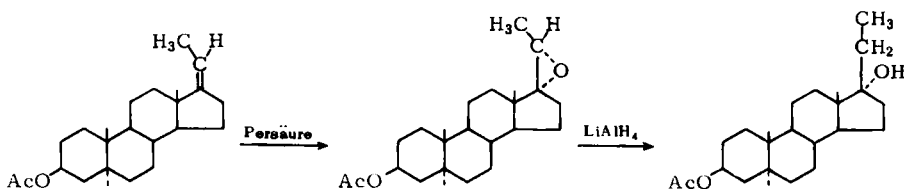
7) J. org. Chemistry **28**, 1128 [1963].

8) S. TRIPPETT, Advances in Organic Chemistry, Methods and Results **1**, 83 [1960].

bzw. 17-Methylen-5 $\alpha$ -androstanol-(3 $\beta$ )<sup>2)</sup> in sehr guten Ausbeuten erhalten. Dagegen ergaben die beiden Steroidketone mit Äthyltriphenylphosphoniumbromid unter den gleichen Reaktionsbedingungen zwei Verbindungen, die zwar die erwartete Zusammensetzung besaßen, in ihren physikalischen Daten aber nicht mit *trans*-3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^{5.17(20)}$ -pregnadien<sup>9,10)</sup> bzw. *trans*-3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^{17(20)}$ -5 $\alpha$ -pregnen<sup>11)</sup> übereinstimmten. Durch eine Reihe von Reaktionsfolgen gelang es zu beweisen, daß die Verbindungen mit *cis*-konfigurierter 17(20)-Doppelbindung erhalten worden waren.

So führte die Hydrierung des *cis*-3 $\beta$ -Acetoxy- $\Delta^{5.17(20)}$ -pregnadiens und des *cis*-3 $\beta$ -Acetoxy- $\Delta^{17(20)}$ -5 $\alpha$ -pregnens genau wie die Hydrierung von authentischem *trans*-3 $\beta$ -Acetoxy- $\Delta^{5.17(20)}$ -pregnadien<sup>9)</sup> in Eisessig in Gegenwart von Platindioxid zu dem bekannten 3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ -pregnan<sup>12)</sup>. Diese Reaktion beweist, daß die durch WITTIG-Reaktion erhaltenen Verbindungen das unveränderte Pregnangerüst enthalten.

Die Epoxidierung des *cis*-3 $\beta$ -Acetoxy- $\Delta^{17(20)}$ -5 $\alpha$ -pregnens mit Monoperphthalsäure ergab ein Epoxid, das mit Lithiumaluminiumhydrid zu dem bekannten 3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ -pregnanol-(17 $\alpha$ )<sup>13)</sup> reduziert werden konnte. Dies zeigt, daß die durch WITTIG-Reaktion dargestellte Verbindung eine Doppelbindung enthält, die vom Kohlenstoffatom 17 ausgeht.



Die Hydroxylierung von *cis*-3 $\beta$ -Acetoxy- $\Delta^{17(20)}$ -5 $\alpha$ -pregnen mit OsO<sub>4</sub> in Äther lieferte das als Reichsteins Substanz O bekannte 5 $\alpha$ -Pregnantriol-(3 $\beta$ .17 $\alpha$ .20S)<sup>14,15)</sup>. Abgesehen von der Bildung eines Nebenproduktes, das in einer Ausbeute von weniger als 5% isoliert wurde, verlief diese Hydroxylierung einheitlich.

Der oxydative Abbau des 5 $\alpha$ -Pregnantriols-(3 $\beta$ .17 $\alpha$ .20S) mit Perjodsäure<sup>15)</sup> führte schließlich zu 3 $\beta$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -androstanon-(17).

Diese Reaktionsfolge beweist endgültig, daß die aus 3 $\beta$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -androstanon-(17) und Äthyliden-triphenylphosphoran erhaltene Verbindung das noch unbekannte *cis*-3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^{17(20)}$ -5 $\alpha$ -pregnen ist, denn Reichsteins Substanz O kann nur durch Hydroxylierung dieser Verbindung entstehen.

Auf Grund der analogen Darstellung erscheint es gerechtfertigt, die aus 3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -androstenon-(17) und Äthyliden-triphenylphosphoran gewonnene Verbindung als *cis*-3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^{5.17(20)}$ -pregnadien anzusehen.

<sup>9)</sup> A. BUTENANDT, J. SCHMIDT-THOMÉ und H. PAUL, Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 1112 [1939].

<sup>10)</sup> R. FISCHER, G. LARDELLI und O. JEGER, Helv. chim. Acta **33**, 1335 [1950].

<sup>11)</sup> M. DVOLAITZKY und J. JACQUES, Bull. Soc. chim. France **1963**, 2793.

<sup>12)</sup> E. P. OLIVETO, L. WEBER und E. B. HERSHBERG, J. Amer. chem. Soc. **76**, 4482 [1954].

<sup>13)</sup> T. REICHSTEIN und C. MEYSTRE, Helv. chim. Acta **22**, 728 [1939].

<sup>14)</sup> H. REICH, M. SUTTER und T. REICHSTEIN, Helv. chim. Acta **23**, 170 [1940].

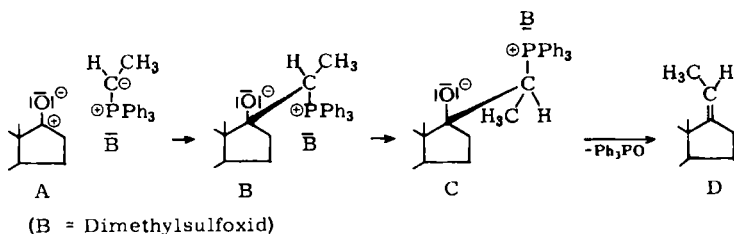
<sup>15)</sup> M. STEIGER und T. REICHSTEIN, Helv. chim. Acta **21**, 546 [1938].

Die Bildung der *cis*-Verbindungen bei der Umsetzung von  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -andronon-(17) bzw.  $3\beta$ -Hydroxy- $5\alpha$ -androstanon-(17) mit Äthyliden-triphenylphosphoran in Dimethylsulfoxid erscheint zunächst überraschend, da bei der Umsetzung von  $5\alpha$ -Cholestanon-(3) mit unsymmetrischen Alkyliden-triphenylphosphoranen in Dimethylsulfoxid *cis*- und *trans*-Alkyliden- $5\alpha$ -cholestane in vergleichbaren Mengen isoliert werden konnten.

Unsere Befunde stehen aber in guter Übereinstimmung mit den Auffassungen von L. D. BERGELSON und M. M. SCHEMJAKIN<sup>16)</sup> über den sterischen Ablauf der WITTIG-Reaktion.

Nach diesen Autoren treten dipolare aprotische Lösungsmittelmoleküle mit dem positiven Phosphoratom des Ylids in Wechselwirkung und solvatisieren es. Diese Wechselwirkung soll zu einer Abschwächung der positiven Ladung am Phosphor führen und bewirken, daß sich im Übergangszustand der WITTIG-Reaktion das Sauerstoff- und Phosphoratom möglichst weit voneinander entfernen (B). Die übrigen Substituenten sollen sich dabei so anordnen, daß die Wechselwirkungen möglichst gering sind.

Da die Abspaltung des Triphenylphosphinoxids aber nur bei Nahstellung der austretenden Gruppen erfolgt, führt die erforderliche Drehung von  $180^\circ$  um die neugeknüpfte C—C-Bindung zu einer Anordnung (C), aus der die *cis*-Verbindung (D) entstehen muß.



Diese Auffassungen vom sterischen Ablauf der WITTIG-Reaktion erwiesen sich bei der stereospezifischen Synthese ungesättigter Fettsäuren als sehr fruchtbar<sup>16)</sup>. Als Lösungsmittel zur Synthese *cis*-konfigurierter Fettsäuren wurde Dimethylformamid verwendet.

Dimethylsulfoxid steht in vielen Eigenschaften dem Dimethylformamid sehr nahe, und so steht die von uns beobachtete Bildung von *cis*- $\Delta^{17(20)}$ -Pregnen-Derivaten aus  $17$ -Keto-androstan-Derivaten und Äthyliden-triphenylphosphoran in Dimethylsulfoxid in guter Übereinstimmung mit den Auffassungen von L. D. BERGELSON und M. M. SCHEMJAKIN<sup>16)</sup>. Wenn bei der Umsetzung von  $5\alpha$ -Cholestanon-(3) mit asymmetrischen Alkyliden-triphenylphosphoranen in Dimethylsulfoxid *cis*- und *trans*-Isomere der 3-Alkyliden- $5\alpha$ -cholestane in vergleichbaren Mengen entstehen, so liegt das daran, daß die unmittelbare Umgebung der Carbonylgruppe des  $5\alpha$ -Cholestanons-(3) nicht genügend asymmetrisch ist. Beide Nachbarkohlenstoffatome C-2 und -4 sind sekundär. Erst die dann auf beiden Seiten folgenden Kohlenstoffatome 1 und 5 sind

<sup>16)</sup> Angew. Chem. 76, 113 [1964]; Angew. Chem. internat. Edit. 3, 250 [1964].

unterschiedlich substituiert. Für die Richteffekte in dem diskutierten Übergangszustand sind aber offensichtlich die unmittelbar benachbarten Kohlenstoffatome verantwortlich. Bei der Carbonylgruppe der 17-Keto-androstan-Derivate dagegen weisen die unmittelbar benachbarten Kohlenstoffatome 13 und 16 als quartäre bzw. sekundäre C-Atome der Umgebung der C-17-Carbonylgruppe eine ausgeprägte Asymmetrie zu und bedingen so den augenfälligen Richteffekt bei der WITTIG-Reaktion.

Für das durch WITTIG-Reaktion in Dimethylsulfoxid dargestellte 6-Äthyliden-5 $\alpha$ -cholestanol-(3 $\beta$ ) nehmen wir auf Grund der geschilderten Erfahrungen ebenfalls vorzugsweise *cis*-Konfiguration an.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Drehwerte wurden — soweit nicht anders angegeben — in Chloroform bestimmt: Meßgenauigkeit  $\pm 3^\circ$ ;  $c = 1$ . Alle Verbindungen wurden durch IR-Spektren charakterisiert, die mit dem Ultrarotspektrophotometer UR 10 von Zeiss Jena aufgenommen wurden.

#### 3-Alkyliden-5 $\alpha$ -cholestane

*Allgemeine Arbeitsvorschrift:* Zu 3.9 mMol *Alkyltriphenylphosphoniumbromid* wurden unter Argon 3.9 mMol *Kalium-tert.-butylat* in 5 ccm Dimethylsulfoxid getropft. Durch leichtes Schwenken wurde das Phosphoniumsalz in Lösung gebracht. Zu der so bereiteten intensiv gelben bis tiefroten *Ylid-Lösung* wurden 500 mg (1.3 mMol) *5 $\alpha$ -Cholestanon-(3)*<sup>17)</sup> in 5 ccm absol. Benzol hinzugefügt. Die Mischung wurde 1 Stde. auf 60° erwärmt, nach weiteren 12 Stdn. mit zerstoßenem Eis und 50 ccm 10-proz. Natriumchloridlösung zersetzt, ausgeäthert, der Äther mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand bestand aus dem *3-Alkyliden-5 $\alpha$ -cholestan* und Phosphorverbindungen. Durch Chromatographie an 20 g neutralem Aluminiumoxid (Aktivität I) mit Benzol wurde das *3-Alkyliden-5 $\alpha$ -cholestan* abgetrennt und anschließend aus Äther unter Zusatz von Methanol umkristallisiert. Nach dieser Vorschrift wurden dargestellt:

*3-Methylen-5 $\alpha$ -cholestan:* Aus *Methyltriphenylphosphoniumbromid*<sup>1)</sup> und *5 $\alpha$ -Cholestanon-(3)*. Ausb. 440 mg (88%), Schmp. 65–66°,  $[\alpha]_D^{25}$ : +19° (Lit.<sup>2)</sup>; Schmp. 64–65°,  $[\alpha]_D$ : +24°.

*3-Äthyliden-5 $\alpha$ -cholestan:* Aus *Äthyltriphenylphosphoniumbromid*<sup>1)</sup> und *5 $\alpha$ -Cholestanon-(3)*. Durch fraktionierte Kristallisation aus Äther/Methanol-Gemischen wurden 270 mg vom Schmp. 56–57°, 110 mg vom Schmp. 52–55° und 50 mg vom Schmp. 45–47° erhalten. Gesamtausb. 83%. Analysenprobe: Schmp. 56–57°,  $[\alpha]_D^{25}$ : +15°.

C<sub>29</sub>H<sub>50</sub> (398.7) Ber. C 87.36 H 12.64 Gef. C 87.34 H 12.78

*3-Propyliden-5 $\alpha$ -cholestan:* Aus *n-Propyltriphenylphosphoniumbromid*<sup>1)</sup> und *5 $\alpha$ -Cholestanon-(3)*. Durch fraktionierte Kristallisation aus Äther unter Zusatz von Methanol erhielt man 360 mg vom Schmp. 58–59° und 60 mg vom Schmp. 45–47°. Gesamtausb. 80%. Analysenprobe: Schmp. 58–59°,  $[\alpha]_D^{25}$ : +16°.

C<sub>30</sub>H<sub>52</sub> (412.7) Ber. C 87.30 H 12.70 Gef. C 87.47 H 12.72

*3-Isopropyliden-5 $\alpha$ -cholestan:* Aus *Isopropyltriphenylphosphoniumbromid*<sup>18)</sup> und *5 $\alpha$ -Cholestanon-(3)*. Ausb. 380 mg (71%) (Äther/Methanol), Schmp. 95–97°;  $[\alpha]_D^{25}$ : +14°.

C<sub>33</sub>H<sub>52</sub> (412.7) Ber. C 87.30 H 12.70 Gef. C 87.30 H 12.68

<sup>17)</sup> L. F. FIESER und X. A. DOMINGUEZ, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1704 [1953].

<sup>18)</sup> U. H. M. FAGERLUND und D. R. IDLER, J. Amer. chem. Soc. **79**, 6473 [1959].

*3-Butyliden-5 $\alpha$ -cholestan-3*): Aus *n*-Butyltriphenylphosphoniumbromid<sup>19)</sup> und *5 $\alpha$ -Cholestanon-(3)*. Durch sorgfältige fraktionierte Kristallisation aus Methanol/Äther-Gemischen wurde eine Frakt. vom Schmp. 80–82° und eine Frakt. vom Schmp. 47–49° erhalten. Gesamtausb. 410 mg (75%). Höherschmelzende Form:  $[\alpha]_D^{25}$ : +15°.

C<sub>31</sub>H<sub>54</sub> (426.8) Ber. C 87.25 H 12.75 Gef. C 87.41 H 12.51

Niedrigschmelzende Form:  $[\alpha]_D^{25}$ : +15°.

C<sub>31</sub>H<sub>54</sub> (426.8) Ber. C 87.25 H 12.75 Gef. C 87.06 H 12.49

*6-Alkyliden-5 $\alpha$ -cholestanole-(3 $\beta$ )*

*Allgemeine Arbeitsvorschrift*: Zu 3.9 mMol Alkyltriphenylphosphoniumbromid wurden unter Argon 3.9 mMol Kalium-*tert*-butylat oder Kaliumamid<sup>20)</sup> in 5 ccm Dimethylsulfoxid getropft. Nach Auflösen des Phosphoniumsalzes wurden zu der intensiv gefärbten Lösung 520 mg (1.3 mMol) *3 $\beta$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -cholestanon-(6)*<sup>21)</sup> in 5 ccm Benzol gegeben. Nach 12 Stdn. bei Raumtemp. wurde das Reaktionsgemisch 3 Stdn. auf 60° erwärmt, mit zerstoßbarem Eis und 50 ccm 10-proz. Natriumchloridlösung zersetzt, ausgeäthert, der Äther mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Man löste zur Acetylierung in 5 ccm Pyridin und 5 ccm Acetanhydrid, ließ 12 Stdn. stehen, ätherte nach Zersetzen mit Eis erneut aus, wusch mit 2*n* HCl, Wasser, 10-proz. Natriumcarbonatlösung und wieder mit Wasser, trocknete mit Magnesiumsulfat und dampfte ein.

Zur Abtrennung der Phosphorverbindungen wurde der Rückstand an 20 g neutralem Aluminiumoxid (Aktivität I) chromatographiert. Mit Tetrachlorkohlenstoff ließ sich zuerst das *6-Alkyliden-5 $\alpha$ -cholestanol-(3 $\beta$ )-acetat* eluieren, das noch einmal durch präparative Dünnschichtchromatographie<sup>20)</sup> an neutralem Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe I) gereinigt wurde. Nach dieser Vorschrift wurden dargestellt:

*6-Methylen-5 $\alpha$ -cholestanol-(3 $\beta$ )-acetat*: Aus Methyltriphenylphosphoniumbromid und *3 $\beta$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -cholestanon-(6)*. Nach präparativer Dünnschichtchromatographie an Aluminiumoxid (Benzol) aus Äthanol Ausb. 75%, Schmp. 123–125°,  $[\alpha]_D^{25}$ : –11° (Lit.<sup>4)</sup>: Schmp. 128°,  $[\alpha]_D^{25}$ : –6° (*c* = 0.5)).

C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O<sub>2</sub> (442.7) Ber. C 81.39 H 11.38 Gef. C 81.29 H 11.23

*6-Methylen-5 $\alpha$ -cholestanol-(3 $\beta$ )*: 200 mg des *Acetats* wurden mit 10 ccm 3-proz. methanol. Kaliumhydroxid-Lösung 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Zusatz von Wasser wurde das ausgefällte Material aus Aceton unter Zusatz von Wasser umkristallisiert. Ausb. 80%, Schmp. 120–122°,  $[\alpha]_D^{25}$ : +10° (Lit.<sup>22)</sup>: Schmp. 110–113°).

C<sub>28</sub>H<sub>48</sub>O (400.7) Ber. C 83.93 H 12.08 Gef. C 83.93 H 11.89

*6-Äthyliden-5 $\alpha$ -cholestanol-(3 $\beta$ )* aus Äthyltriphenylphosphoniumbromid und *3 $\beta$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -cholestanon-(6)*. Nach präparativer Dünnschichtchromatographie (Benzol) wurde *6-Äthyliden-5 $\alpha$ -cholestanol-(3 $\beta$ )-acetat* als Öl erhalten, das sich nicht zur Kristallisation bringen ließ.

Zur Verseifung wurde das Öl mit 15 ccm 3-proz. methanol. Kaliumhydroxid-Lösung 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Versetzen mit Wasser, Ausäthern und Abdampfen des Äthers blieb ein Öl zurück, das aus Aceton unter Zusatz von Wasser umkristallisiert wurde. Ausb. 50%, Schmp. 116–118°,  $[\alpha]_D^{25}$ : +18°.

C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>O (414.7) Ber. C 83.99 H 12.16 Gef. C 84.04 H 12.25

<sup>19)</sup> M. GRAYSON und P. T. KEOUGH, J. Amer. chem. Soc. **82**, 3919 [1960].

<sup>20)</sup> G. DREFAHL, K. PONSOLD und H. SCHICK, Chem. Ber. **97**, 3529 [1964].

<sup>21)</sup> R. M. DODSON und B. RIEGEL, J. org. Chemistry **13**, 424 [1948].

<sup>22)</sup> R. A. MICHELI und T. H. APPLEWHITE, J. org. Chemistry **27**, 345 [1962].

*Allgemeine Arbeitsvorschrift für den oxydativen Abbau von Alkyliden-Steroiden  
mit Kaliumpermanganat*

50 mg 3-Methylen-5 $\alpha$ -cholestan in 5 ccm absol. Aceton wurden mit 50 mg Kaliumpermanganat und 50 mg wasserfreiem Natriumcarbonat 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Zusatz von Äther wurde filtriert, zur Trockne eingedampft und der Rückstand durch präparative Dünnschichtchromatographie an Aluminiumoxid gereinigt.

Das isolierte Produkt wurde durch Vergleich der  $R_F$ -Werte und IR-Spektren mit 5 $\alpha$ -Cholestanon-(3) identifiziert. Nach dieser Vorschrift wurden auch 3-Äthyliden-, 3-Propyliden-, 3-Isopropyliden- und 3-Butyliden-5 $\alpha$ -cholestan (höher und niedriger schmelzende Form) sowie 6-Methylen- und 6-Äthyliden-5 $\alpha$ -cholestanol-(3 $\beta$ )-acetat zu 5 $\alpha$ -Cholestanon-(3) bzw. 3 $\beta$ -Acetoxy-cholestanon-(6) abgebaut.

*17-Alkyliden-androstan-Derivate*

*Allgemeine Arbeitsvorschrift:* In einem 100-ccm-Zweihalskolben wurden 3.5 mMol 3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -androstenon-(17) oder 3 $\beta$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -androstanon-(17) durch leichtes Erwärmen in 20 ccm absol. Dimethylsulfoxid gelöst. Dann wurden 17.5 mMol Alkyltriphenylphosphoniumbromid und unter Umschwenken tropfenweise die Lösung von 17.5 mMol Kalium-tert.-butylat oder Kaliumamid<sup>20)</sup> in Dimethylsulfoxid unter Argon dazugegeben. Unter Gelb- oder Rotfärbung und Erwärmung ging das Phosphoniumsalz in Lösung. Nach 12stdg. Stehenlassen wurde 3 Stdn. auf 60° erhitzt, abgekühlt, mit Eis und 20-proz. Natriumchloridlösung zersetzt, ausgeäthert, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Zur Acetylierung wurde der Rückstand in 10 ccm Pyridin gelöst und mit 10 ccm Acetanhydrid 12 Stdn. stehengelassen. Nach Zersetzen mit Eis wurde ausgeäthert, mit verd. Salzsäure (1 : 4), Wasser, 10-proz. Natriumcarbonatlösung und wieder Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft.

Zur Abtrennung der Phosphorverbindung wurde der Rückstand an 40 g Aluminiumoxid chromatographiert. Mit Tetrachlorkohlenstoff ließen sich zuerst die 17-Alkyliden-Verbindungen eluieren, die durch präparative Dünnschichtchromatographie<sup>20)</sup> an neutralem Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe I) in Benzol von noch vorhandenen Phosphorverbindungen befreit und schließlich umkristallisiert wurden. Nach dieser Vorschrift wurden dargestellt:

17-Methylen- $\Delta^5$ -androstenol-(3 $\beta$ )-acetat aus 3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -androstenon-(17) und Methyltriphenylphosphoniumbromid. Aus Methanol Ausb. 75%, Schmp. 103–105°,  $[\alpha]_D^{18}$ : –82° (Lit.<sup>23)</sup>: Schmp. 95–96°,  $[\alpha]_D^{25}$ : –80°.

17-Methylen- $\Delta^5$ -androstenol-(3 $\beta$ ): 200 mg des Acetats wurden in 10 ccm 3-proz. methanol. Kaliumhydroxid-Lösung 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde mit Wasser ausgefällt und aus Methanol unter Zusatz von Wasser umkristallisiert. Ausb. 85%, Schmp. 133–134°,  $[\alpha]_D^{18}$ : –84° (Lit.<sup>2)</sup>: Schmp. 132–133°,  $[\alpha]_D^{20-25}$ : –66°.

cis-3 $\beta$ -Acetoxy- $\Delta^5$ .17(20)-pregnadien aus 3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -androstenon-(17) und Äthyltriphenylphosphoniumbromid. Aus Methanol unter Zusatz von Wasser Ausb. 60%, Schmp. 89–91°,  $[\alpha]_D^{20}$ : –74°.

$C_{23}H_{34}O_2$  (342.5) Ber. C 80.65 H 10.01 Gef. C 80.80 H 10.19

cis-3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ .17(20)-pregnadien: 200 mg des Acetats wurden 15 Min. mit 10 ccm 3-proz. methanol. Kaliumhydroxid-Lösung unter Rückfluß gekocht. Nach Ausfällen mit Wasser wurde aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 85%, Schmp. 136–138°,  $[\alpha]_D^{20}$ : –76°.

$C_{21}H_{32}O$  (300.5) Ber. C 83.94 H 10.73 Gef. C 83.89 H 10.76

<sup>23)</sup> S. A. JULIA und H. HEUSSER, Helv. chim. Acta 35, 2080 [1952].

*17-Methylen-5 $\alpha$ -androstanol-(3 $\beta$ )-acetat* aus *3 $\beta$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -androstanon-(17)* und *Methyltriphenylphosphoniumbromid*. Aus wäbr. Methanol Ausb. 80%, Schmp. 104–106°,  $[\alpha]_D^{20}$ : –2° (Lit.<sup>10</sup>); Schmp. 104–105°,  $[\alpha]_D^{25}$ : 4  $\pm$  2° (Dioxan).

*17-Methylen-5 $\alpha$ -androstanol-(3 $\beta$ )*: 200 mg des *Acetats* wurden 15 Min. mit 10 ccm 3-proz. methanol. *Kaliumhydroxid*-Lösung unter Rückfluß gekocht. Das nach Zusatz von Wasser ausfallende Produkt wurde aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 85%, Schmp. 142–144°,  $[\alpha]_D^{20}$ : +10° (Lit.<sup>2</sup>); Schmp. 144–145°,  $[\alpha]_D^{25}$ : +12°.

*cis-3 $\beta$ -Acetoxy- $\Delta^{17(20)}$ -5 $\alpha$ -pregnen* aus *3 $\beta$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -androstanon-(17)* und *Äthyltriphenylphosphoniumbromid*. Aus Methanol Ausb. 60%, Schmp. 107–109°,  $[\alpha]_D^{20}$ : +10°.

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub> (344.5) Ber. C 80.18 H 10.53 Gef. C 80.44 H 10.68

*cis-3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^{17(20)}$ -5 $\alpha$ -pregnen*: 200 mg des *Acetats* wurden in 10 ccm 3-proz. methanol. *Kaliumhydroxid*-Lösung 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Zusatz von Wasser wurde das ausgefällte Produkt aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 85%, Schmp. 152–154°,  $[\alpha]_D^{20}$ : +9°.

C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O (302.4) Ber. C 83.41 H 11.33 Gef. C 83.71 H 11.49

*3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ -pregnan*: 100 mg *trans-3 $\beta$ -Acetoxy- $\Delta^{5.17(20)}$ -pregnadien*<sup>9)</sup> wurden in Gegenwart von 20 mg Platindioxid in 5 ccm Eisessig bei Normaldruck hydriert. Nach Beendigung der *Wasserstoff*-Aufnahme wurden 50 ccm Äther zugefügt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat gründlich mit 10-proz. Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Aus Methanol Ausb. 60%, Schmp. 113–115° (Lit.<sup>12</sup>); 115–115.4°.

Unter gleichen Bedingungen lieferten *cis-3 $\beta$ -Acetoxy- $\Delta^{5.17(20)}$ -pregnadien* und *cis-3 $\beta$ -Acetoxy- $\Delta^{17(20)}$ -5 $\alpha$ -pregnen* *3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ -pregnan* vom Schmp. 113–115°. Durch Vergleich der IR-Spektren (CS<sub>2</sub>) konnte die Identität der drei Hydrierungsprodukte bestätigt werden.

*17 $\alpha$ .20 S-Epoxy-5 $\alpha$ -pregnanol-(3 $\beta$ )-acetat*: 345 mg (1.00 mMol) *cis-3 $\beta$ -Acetoxy- $\Delta^{17(20)}$ -5 $\alpha$ -pregnen* und 2.00 mMol *Monoperphthalsäure* in 10 ccm Äther wurden 24 Stdn. bei 0° stehengelassen. Nach Zusatz von 50 ccm Äther wurde mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Nach präparativer Dünnschichtchromatographie (Benzol) aus Methanol Ausb. 50%, Schmp. 166 bis 168°,  $[\alpha]_D^{20}$ : –12°.

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub> (360.5) Ber. C 76.62 H 10.07 Gef. C 76.39 H 10.20

*3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ -pregnanol-(17 $\alpha$ )*: 130 mg *17 $\alpha$ .20 S-Epoxy-5 $\alpha$ -pregnanol-(3 $\beta$ )-acetat* in 20 ccm absol. Äther wurden unter Argon innerhalb von 10 Min. zu der gerührten Suspension von 130 mg *Lithiumalanat* in 20 ccm absol. Äther getropft und anschließend wurde 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach vorsichtiger Zugabe von 10 ccm Essigester wurde mit verd. Salzsäure zersetzt, ausgeäthert, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Zur Acetylierung wurde der Rückstand in 5 ccm Pyridin gelöst und nach Zugabe von 3 ccm *Acetanhydrid* 12 Stdn. stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung und präparativer Dünnschichtchromatographie (Benzol/Essigester 9:1) aus Methanol unter Zusatz von Wasser Ausb. 50%, Schmp. 172–174°,  $[\alpha]_D^{20}$ : –21° (Lit.<sup>13</sup>); Schmp. 174–178° (korr.),  $[\alpha]_D^{20}$ : –20  $\pm$  2° (c = 1 in Aceton)).

C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub> (362.6) Ber. C 76.20 H 10.56 Gef. C 76.50 H 10.43

*5 $\alpha$ -Pregnantriol-(3 $\beta$ .17 $\alpha$ .20 S)-diacetat-(3.20)*: 300 mg *Osmiumtetroxid* wurden durch leichtes Umschwenken in 10 ccm absol. Äther gelöst. Dazu wurden 300 mg *cis-3 $\beta$ -Acetoxy- $\Delta^{17(20)}$ -5 $\alpha$ -pregnen* (Schmp. 107–109°) gefügt. Nach 10 Min. war bereits ein fester, dunkler Bodensatz ausgefallen. 24 Stdn. später wurde der Äther abdestilliert, nach Zugabe von 15 ccm



heißem Äthanol, 2.5 ccm 2*n* NaOH und 2 ccm 30-proz. Formaldehydlösung 10 Min. kräftig geschüttelt, 40 Min. unter Rückfluß gekocht, abgekühlt und filtriert. Man versetzte das dunkle Filtrat mit 0.2 ccm Eisessig, engte i. Vak. stark ein, schüttelte nach Zugabe von 50 ccm 10-proz. Natriumchloridlösung 6mal mit Essigester aus, wusch den Extrakt mit Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte i. Vak. ein. Der Rückstand wurde mit 6 ccm Pyridin und 3 ccm *Acetanhydrid* bei Raumtemp. acetyliert, das farblose Acetylierungsprodukt nach 12 Stdn. in bekannter Weise aufgearbeitet, durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt und aus Methanol unter Zusatz von Wasser umkristallisiert. Ausb. 80%, Schmp. 243–245°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-29^\circ$  (Aceton) (Lit.<sup>15</sup>): Schmp. 250° (korr.),  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-30 \pm 2^\circ$  (Aceton)).

C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub> (420.6) Ber. C 71.39 H 9.59 Gef. C 71.51 H 9.73

Als Nebenprodukt konnten aus dem präparativen Dünnschichtchromatogramm lediglich 10 mg einer etwas stärker polaren Verbindung isoliert werden, die nicht weiter untersucht wurde.

*5 $\alpha$ -Pregnantriol-(3 $\beta$ .17 $\alpha$ .20S)*: 100 mg des *Acetats* wurden in 5 ccm 3-proz. methanol. *Kaliumhydroxid*-Lösung 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde tropfenweise Wasser hinzugefügt, bis die Lösung in der Hitze gerade trübe wurde, nach Abkühlen das auskristallisierte Produkt abgesaugt und aus Methanol unter Zusatz von Wasser umkristallisiert. Ausb. 85%, Schmp. 221–223°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-10^\circ$  (Methanol) (Lit.<sup>15</sup>): Schmp. 222–223° (korr.),  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-12.55 \pm 2^\circ$  (Methanol)).

C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub> (336.5) Ber. C 74.95 H 10.79 Gef. C 74.75 H 10.91

*3 $\beta$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -androstanon-(17)*: 20 mg *5 $\alpha$ -Pregnantriol-(3 $\beta$ .17 $\alpha$ .20S)* in 4 ccm Methanol wurden mit der Lösung von 40 mg *Perjodsäure* in 1 ccm Wasser und 0.25 ccm 3*n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> vereinigt. Nach 48 Stdn. wurde mit 10-proz. Natriumcarbonatlösung neutralisiert, mit Wasser verdünnt, ausgeäthert, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Aus Methanol unter Zusatz von Wasser Ausb. 50%, Schmp. 172–174° (Lit.<sup>15</sup>): 176–177° (korr.). Die Identität wurde IR-spektroskopisch gesichert.