

Bernhard Krieger und Emanuel Kaspar

Umlagerungsreaktionen beim Abbau der Dinor- Δ^4 -cholenon-(3)-säure-(22)

Aus dem Hauptlaboratorium der Schering AG, Berlin

(Eingegangen am 12. Oktober 1966)



Dinor- Δ^4 -cholenon-(3)-säure-(22) (1) läßt sich durch Jodierung unter Decarboxylierung in 20-Jod- Δ^4 -pregnenon-(3) (2) überführen. Anschließende Jodwasserstoff-Abspaltung führt zur Δ^{17} -Verbindung 3, aus der durch partielle Ozonisierung Δ^4 -Androstendion-(3.17) (4) resultiert. Die Jodierung und anschließende Jodwasserstoff-Abspaltung werden unter verschiedenen Bedingungen untersucht und die dabei erhaltenen Umlagerungsprodukte näher beschrieben.



Die von Barton und Mitarb.¹⁾ veröffentlichte Arbeit über die Anwendung einer abgewandelten Hunsdiecker-Reaktion veranlaßte uns zu weiteren Untersuchungen am Beispiel der Dinor- Δ^4 -cholenon-(3)-säure-(22) (1).

Die Jodierungen wurden unter vier verschiedenen Bedingungen ausgeführt:

A) Mit Blei(IV)-acetat in siedendem Tetrachlorkohlenstoff unter Bestrahlung mit sichtbarem Licht

B) Mit Quecksilber(II)-oxid in Methylenchlorid

a) bei Siedetemperatur

b) bei 10°

C) Mit Quecksilber(II)-oxid in siedendem Äthylenchlorid.

Unter Bedingung A entstanden das 20 β - und 20 α -Jod- Δ^4 -pregnenon-(3) (2), welche sich durch Dünnschichtchromatographie gut sichtbar machen ließen. Anschließende Jodwasserstoff-Abspaltung am Isomerengemisch mit DMF/LiBr/Li₂CO₃ ergab die *cis-trans*-Isomeren von $\Delta^{4,17}$ -Pregnadienon-(3) (3), nach Gaschromatographie im Verhältnis 1.7:1. Als das Hauptisomere konnte durch Kristallisation das erstmals von Butenandt²⁾ beschriebene *trans*- $\Delta^{4,17}$ -Pregnadienon-(3) abgetrennt werden. Die *trans*- Δ^{17} -Bindung ließ sich im IR durch ihre zwei charakteristischen Banden bei 810 und 825/cm³) und das Fehlen der Bande bei 795/cm (für *cis*-Bindung) bestimmen. Ozonisation des Isomerengemisches 3 mit einem Moläquivalent Ozon führte zu Δ^4 -Androstendion-(3.17) (4). Alle drei Stufen (1 → 2 → 3 → 4) verliefen in guten Aus-

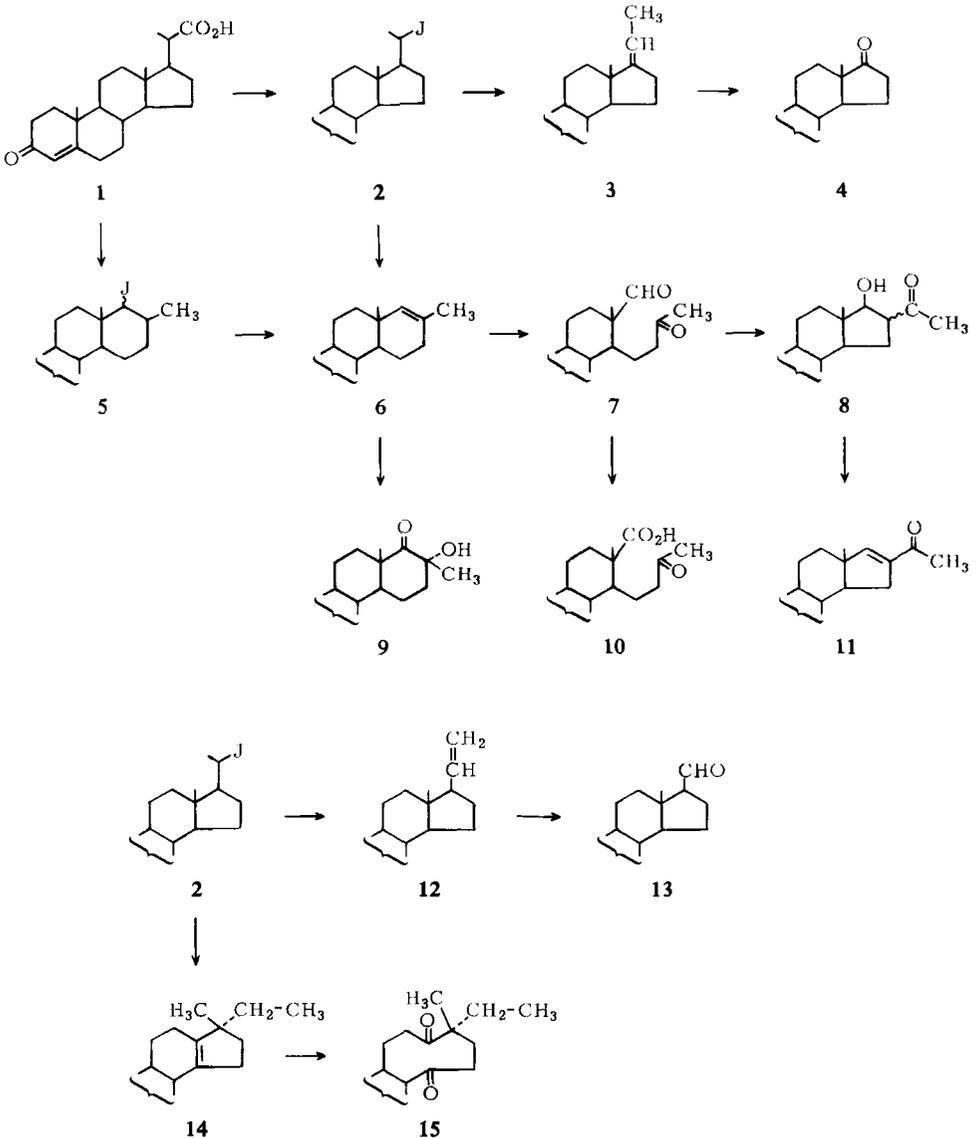
¹⁾ D. H. R. Barton und E. P. Serebryakov, Proc. chem. Soc. [London] 1962, 309.

²⁾ A. Butenandt und J. Schmidt-Thome, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 882 (1936).

³⁾ H. Hirschmann, J. Amer. chem. Soc. 74, 5357 (1952).

beuten, so daß damit ein neuer Verfahrensweg zum Abbau von Ergosterin⁴⁾ zum Androstendion gefunden wurde.

Unter Bedingung B a) entstand ein Jodierungsprodukt, das im Dünnschichtchromatogramm (DC) einheitlich erschien. Nach Jodwasserstoff-Abspaltung waren



⁴⁾ Die Dinor- Δ^4 -cholenon-(3)-säure-(22) wurde von M. E. Herr und F. W. Heyl, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3627. (1952), aus dem Dinor- Δ^4 -cholenon-(3)-al-(22) und dieser aus Ergosterin nach D. A. Shepherd, R. A. Donia, J. Allan Campbell, B. A. Johnson, R. P. Holysz, G. Slomp jr., J. E. Stafford, R. L. Pederson und A. C. Ott, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1212 (1955), hergestellt.

im Gaschromatogramm (GC) wieder wie unter Bedingung A zwei Substanzen erkennbar, jetzt aber im Verhältnis 5,8:1. Aus diesem Gemisch konnte man durch fraktionierte Kristallisation neben **3** auch die D-Homo-Verbindung **6** isolieren. Durch Spektren (NMR, IR) und Überführung mit OsO_4 /*N*-Methyl-morpholinoxid-peroxid^{4a)} in das bekannte Hydroxyketon **9**⁵⁾ konnte die Konstitution von **6** bewiesen werden. Darüber hinaus konnte durch partielle Ozonisation die Doppelbindung von **17** nach **17a** aufgespalten werden (Aldehyd **7**). **7** war leicht autoxydabel und ging in die Säure **10** über. Unterwarf man **7** der Aldolkondensation, so bildete sich **8**, das nach NMR zu ca. 83% aus der 16 β -Acetyl- und zu ca. 17% aus der 16 α -Acetylverbindung bestand. Durch Wasserabspaltung erhielt man hieraus die bereits von *Fajkos* beschriebene Δ^{16} -Acetylverbindung **11**⁶⁾.

Führte man die Jodierung nach Bedingung B b), also bei mildereren Temperaturen, aus, so konnte man ein Produkt isolieren, das den theoretischen Jodgehalt hatte und im DC ebenfalls einheitlich erschien. Das hieraus erhaltene Jodwasserstoff-Abspaltungsprodukt zeigte im GC zwei Substanzpeaks. Das Peakverhältnis war jetzt 24:1. Das Ozonisationsprodukt bestand zu 3 Teilen aus **4** und zu 2 Teilen aus **7**. Da nach Bedingung A mit anschließender Jodwasserstoff-Abspaltung und Ozonisation **7** nicht nachweisbar war, muß bei der Jodierung nach B b) **5** als Zwischenprodukt aufgetreten sein. Andererseits ließ sich aber auch aus **2** durch Behandlung mit Quecksilber(II)-oxid **6** herstellen.

Nach Bedingung C enthielt das Rohprodukt nur noch ca. 4% Jod, welches wie oben mittels DMF/LiBr/Li₂CO₃ vollständig abgespalten werden konnte. Aus diesem neuen Rohprodukt ließ sich zunächst durch Filtration über Kieselgel zu etwa 20% ein Substanzgemisch aus mindestens zwei Verbindungen abtrennen, deren Konstitution nicht untersucht wurde. Weitere ca. 10% bestanden aus Verharzungsprodukten. Die restlichen ca. 70% erschienen im DC einheitlich, enthielten aber neben den schon unter Bedingung B beschriebenen Verbindungen **3** und **6** noch **12** und **14**. Durch Säulenchromatographie an mit Silbernitrat imprägniertem Kieselgel⁷⁾ ließ sich das Gemisch auftrennen. Die Hauptkomponente war **14**, wohingegen **3** zum geringsten Teil enthalten war.

Die Δ^{20} -Verbindung **12** ließ im IR folgende charakteristischen Banden erkennen: 1640 (w-m) ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$); 996 (m) (CH wag); 913/cm (ms) (CH₂ wag)⁸⁾; darüber hinaus eine schwache Bande bei 3090 neben einer bei 3030/cm, die nach *Bellamy*⁹⁾ einer R-CH=CH₂-Gruppe zuzuordnen sind. Das Molekulargewicht von 298 war das gleiche wie bei **3**, **6** und **14**.

Die Ozonisation ergab den Aldehyd **13**, dessen Δ^4 -3-Ketosystem intakt war und im IR die Bande bei 2750/cm, im NMR bei 9.8 ppm das Aldehydproton erkennen ließ.

^{4a)} *Upjohn Co.* (Erf. *F. H. Lincoln jr.* und *P. Schneider*) D.A.S. 1 137 437 [EP 869511], C. 1962, 10572.

⁵⁾ *J. van Euw* und *T. Reichstein*, *Helv. chim. Acta* **24**, 879 (1941).

⁶⁾ *J. Fajkos* und *F. Sorm*, *Chem. Listy* **51**, 579 (1957), C. A. **51**, 10554d (1957).

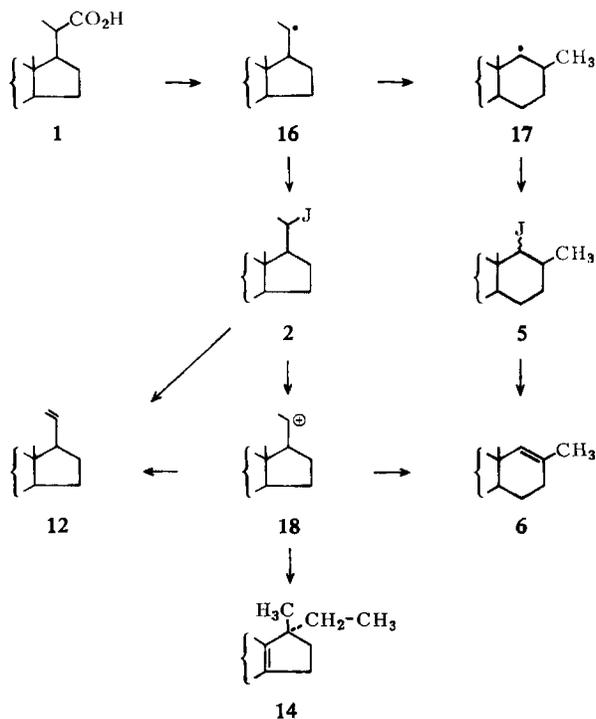
⁷⁾ *B. de Vries*, *Chem. and Ind.* **1962**, 1049.

⁸⁾ *W. Neudert* und *H. Roepke*, *Steroid-Spektrenatlas*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1965.

⁹⁾ *L. J. Bellamy*, *The Infra-red Spectra of Complex Molecules*, 3. Aufl., S. 43, Verlag Methuen and Co. Ltd., London 1962.

Die $\Delta^{13(14)}$ -Verbindung **14** hatte nach dem Massenspektrum ebenfalls das Molekulargewicht 298 und spaltete dabei leicht $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ab. Das NMR-Spektrum gestattete folgende Aussage: Die Verbindung enthält nur ein olefinisches Proton an C-4 ($\delta = 5.75$ ppm). Außer dem Signal der 19- CH_3 -Gruppe ($\delta = 1.18$ ppm) sind noch die Signale zweier weiterer CH_3 -Gruppen erkennbar, ein Singulett bei $\delta = 0.97$ und ein Triplett bei $\delta = 0.75$ ppm. Nach *Caspi* und *Piatak*¹⁰ liegt das Signal der CH_3 -Gruppe an C-17 im 17.17-Dimethyl-18-nor- $\Delta^{4,13(14)}$ -androstadienon-(3) bei $\delta = 0.95$ ppm.

Im IR war außer der Δ^4 -Bande keine weitere Doppelbindungsbande erkennbar, obwohl die Ozonisation eine zweite feststellen ließ. Daraus mußte auf eine nicht peripher gelegene (geringe Intensität) Doppelbindung geschlossen werden¹¹). Das Ozonisationsprodukt **15** enthielt nach der Verbrennungsanalyse zwei zusätzliche Sauerstoffatome, ohne daß im NMR bzw. IR eine Aldehydfunktion bzw. die C-H-Schwingung bei 2750/cm erkennbar waren. Massenspektrometrisch wurde ein Molekulargewicht von 330 gefunden. Das Δ^4 -3-Ketosystem von **15** war intakt. Damit war die Konstitution von **14** bewiesen. Diese $\Delta^{13(14)}$ -Verbindung ist bei Raumtemperatur ein zähflüssiges Öl. Bei Vergleich der Dreiding-Modelle der hier beschriebenen Verbindungen fiel auf, daß das Modell der öligen Verbindung **14** in sich wesentlich leichter verdrehbar war als die Modelle der anderen Verbindungen.



¹⁰) E. Caspi und D. M. Piatak, *Canad. J. Chem.* **41**, 2294 (1963).

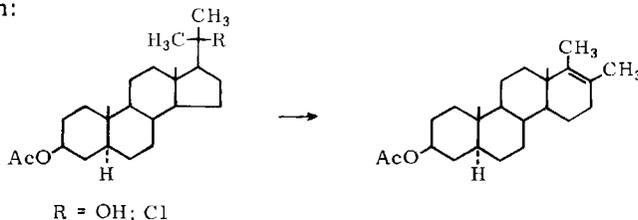
¹¹) l. c.⁸), S. 279.

Die relativ zahlreichen Reaktionsprodukte lassen sich durch folgende Zwischenprodukte erklären: Da es sich in unserem Falle bei der Bildung von **2** wohl um eine abgewandelte Hunsdiecker-Reaktion handelt, welche über Radikale zu deuten ist¹²⁾, dürfte sich zunächst das instabile Radikal **16** bilden. (Für eine radikalische Reaktion sprechen z. B. die deutliche Reaktionsbeschleunigung durch Licht und die Bildung zweier Isomeren im Verhältnis 1 : 1.) **16** stabilisiert sich mit Jod zu **2**, oder aber lagert sich im Falle der Anwesenheit von Quecksilber(II)-oxid teilweise zu **17** um, welches **5** bildet.

6 dürfte sich aus **2** mit Quecksilber(II)-oxid als Katalysator bei längerer Nachreaktion über das Kation **18** bilden. Die ebenfalls hier entstehende Verbindung **14** könnte man aus **18** durch eine Hydridverschiebung von C-17 \rightarrow C-20 und Methylgruppenwanderung von C-13 \rightarrow C-17 erklären. Die letztlich hier nachgewiesene Verbindung **12** wird durch Jodwasserstoff-Abspaltung entstanden sein.

3 gibt bei Behandlung mit HgO kein Umlagerungsprodukt.

Umlagerungen ähnlicher Art, wie sie hier von **2** nach **6** gefunden wurden, beschreiben *Uskokovic* und Mitarbb.¹³⁾ an 20-substituierten Dinor-allocholonen unter sauren Bedingungen:



Im Falle R = Cl fungiert Kieselgel zusammen mit den Chlorid-Ionen als Lewis-Säure und liefert quantitativ die D-Homo-Verbindung. 5 α -Pregnandiol-(3 β .20 β) ist nach *Uskokovic* stabil.

Wir danken den Herren Dr. *Neudert*, Dr. *Schulz* und Dr. *Cleve* für die Durchführung und Interpretation von IR-, NMR-, MS- und UV-Messungen, dem Analytischen Labor (Bergkamen) unter Leitung von Herrn Dr. *Herold* für die Durchführung der Verbrennungsanalysen und Herrn Dr. *Homburg* für anregende Diskussionen.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden im Apparat nach Tottoli bestimmt und sind unkorrigiert. Das Dünnschichtchromatogramm (DC) entwickelte man aufsteigend mit Gemischen von Cyclohexan/Essigester im Verhältnis 7 : 3, sofern nicht anders angegeben, an Kieselgel HF₂₅₄ der Fa. Merck. Für die Säulenchromatographie wurde neutrales Kieselgel von Merck unverändert benutzt. Die quantitativen DC wurden wie folgt durchgeführt: Markierung der Flecke unter UV-Licht, auskratzen, eluieren und Messung der Extinktionen im UV, Vergleich mit entsprechenden Standards. Die Lösungsmittel für UV waren Methanol, für NMR CDCl₃, für Drehung CHCl₃. Der innere Standard für NMR war Tetramethylsilan. Zur Messung wurden folgende Geräte benutzt: Varian A 60 (NMR), Perkin Elmer Modell 21 (IR) und Beckman DK 1 (UV).

¹²⁾ R. G. Johnson, Chem. Reviews **56**, 219 (1956).

¹³⁾ M. Uskokovic, M. Gut und R. J. Dorfmann, J. Amer. chem. Soc. **82**, 3668 (1960).

1) 20-Jod- Δ^4 -pregnenon-(3) (2) (Bedingung A der Jodierung): 4.0 g Dinor- Δ^4 -cholenon-(3)-säure-(22) (1), 5.2 g Blei(IV)-acetat, 200 ccm absol. Tetrachlorkohlenstoff und 1 ccm Pyridin werden in einem Dreihalskolben unter Stickstoff und Bestrahlung mit einer 500-Watt-Glühbirne 5 Min. zum Sieden erhitzt. Sodann gelangt in diese siedende Lösung innerhalb 20 Min. ein Gemisch von 1.5 g Jod in 100 ccm absol. Tetrachlorkohlenstoff. Die letzten ccm der Jodlösung werden nicht mehr entfärbt.

Nach Abkühlung setzt man 5 ccm Äthylenglykol zu, wäscht 1mal mit Natriumthiosulfatlösung, 2mal mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft i. Vak. bei 50° Badtemp. zur Trockne ein: 5.2 g gelbe Kristalle. Im DC sind 2 gleich starke Flecke erkennbar, die nach Belichtung gelb werden. Diese gelben Flecke lassen sich mit Stärke blau färben. Jodgehalt 26.9%. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol betrug der Schmp. 151–152° (Zers.). DC wie Rohprodukt. $[\alpha]_D^{25}$: +72°.

UV: λ_{\max} 242 m μ , ϵ = 17000.

C₂₁H₃₁JO (426.4) Ber. C 59.15 H 7.33 J 29.76 Gef. C 59.36 H 7.56 J 29.67

Die Substanz ist hitzeempfindlich. In Lösung von z. B. Kohlenwasserstoffen und Chloroform tritt bei Tageslicht Violettfärbung auf.

2) Δ^4 .17-Pregnadienon-(3) (3): 4.9 g 2 werden bei Raumtemp. in 25 ccm trockenem Dimethylformamid (DMF) mit 5 g Lithiumbromid und 1.3 g Lithiumcarbonat versetzt und unter N₂ 1½ Stdn. unter kräftigem Rühren auf 120° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 250 ccm Eiswasser versetzt, vom Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gut nachgewaschen. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingedampft: 3.9 g gelbliche Kristalle. Das DC zeigt außer Verharzungsprodukten nur einen Fleck. Nach quantitativem DC ist das Rohprodukt 88-proz. an 3. Das Gaschromatogramm (GC) (2000 × 2, 8 mm Glassäule; Chr. W 80–100 mesh; 2% NGSU; 215°; 1.4 atü He) zeigt zu 90% 2 Substanzen im Verhältnis 1.7:1 (RZ 18 bzw. 20 Min.). Durch oftmaliges Umkristallisieren mit Aceton bzw. Diisopropyläther war ein 97-proz. Produkt (Hauptisomeres nach GC) vom Schmp. 136–137° erhältlich (Lit. 2): Schmp. 135°.

IR: Banden bei 810, 825 (schwach), 1620 (mittel), 1670 (stark), 3018/cm (schwach).

UV: λ_{\max} 242 m μ , ϵ = 16500.

C₂₁H₃₀O (298.5) Ber. C 84.51 H 10.13 Gef. C 85.02 H 10.46

3) Δ^4 -Androstendion-(3.17) (4): 1.0 g rohes 3 wird in 95 ccm absol. Methylenchlorid und 5 ccm Methanol bei –60° mit 150 mg Ozon umgesetzt. Nach Zugabe von 1 g Zink und 15 ccm Eisessig wird 1 Stde. gerührt, wobei die Lösung Raumtemp. erreicht. Vom Zink wird abfiltriert, neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Es resultieren 960 mg hellgelbe Kristalle. Im DC (3:7) ist ein Hauptfleck und mehrere Schatten erkennbar. Der Hauptfleck hat den gleichen R_F -Wert wie authent. Δ^4 -Androstendion-(3.17) (4) und nach Ansprühen mit Schwefelsäure die gleiche charakteristische grünblaue Farbe.

GC (2000 × 2, 8 mm Glassäule; Glassport M 60–80 mesh; 3.0 atü He; 1% APW; 220 bis 280°; 20°/Min.): Hauptsubstanz 85.3%, RZ = 11.4 Min. RZ identisch mit Vergleich. Aus Methanol Schmp. 162–164°. Misch-Schmp. (1:1 mit Standard) keine Depression. IR-Spektren identisch.

4) 17-Methyl-D-homo- Δ^4 .17(17a)-androstadienon-(3) (6) (Bedingung B a) der Jodierung): 5.0 g 1, 3.2 g rotes Quecksilber(II)-oxid und 220 ccm absol. Methylenchlorid werden zum Sieden erhitzt und innerhalb 45 Min. mit einer Lösung aus 3.7 g Jod in 100 ccm Methylen-

chlorid versetzt. Nach Abkühlung wird vom Rückstand abfiltriert, mit Natriumthiosulfatlösung, dann mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingedampft (6.1 g, Jodgehalt 27.1%). Das DC zeigt, anders als im Versuch 1), einen Hauptfleck. Das Jodisomere des Versuches 1) mit dem größeren R_F -Wert ist nur als Schatten erkennbar. Dieses Rohprodukt wird sofort den Jodwasserstoff-Abspaltungsbedingungen des Versuches 2) unterworfen. Es resultieren nach der dort gegebenen Aufarbeitung 4.3 g Rohprodukt, welches mit Benzol über die 20fache Menge Kieselgel filtriert wird. Die im DC einheitlichen Fraktionen werden gesammelt und ergeben 3.85 g. Das GC (Bedingungen wie Versuch 2)) zeigt zu 96% die zwei Substanzpeaks des Versuches 2) im Verhältnis 5.8:1. Durch fraktionierte Kristallisation aus Aceton, wobei unterschiedliche Kristallformen per Hand aussortiert werden, wird neben dem unter 2) beschriebenen $\Delta^{4,17}$ -Pregnenon-(3) (3) 6 vom Schmp. 145–147° isoliert.

IR (KBr): Banden bei 830 (schwach-mittel), 1625 (mittel), 1680 (stark), 3020/cm (schwach).
UV: λ_{\max} 242 m μ , ϵ = 16500.

NMR: H-4 5.75; H-17a 5.17; CH₃ an C-17 1.60; 19-CH₃ 1.18; 18-CH₃ 0.87 ppm.

Das GC zeigt zu 97% den Substanzpeak mit der Retentionszeit 18 Min.

C₂₁H₃₀O (298.5) Ber. C 84.51 H 10.13 O 5.36 Gef. C 84.04 H 10.43 O 5.96

5) 17-Methyl-D-homo- Δ^4 -androsthenol-(17a)-dion-(3,17a) (9): 1.0g 6, 61ccm tert.-Butylalkohol und 1.6 ccm Pyridin werden bei Raumtemp. unter N₂ gelöst und nach 25 Min. mit 40 mg OsO₄ versetzt. Nach weiteren 30 Min. werden 1.2 g N-Methyl-morpholinoxid-peroxid zugesetzt. Nach 2 $\frac{1}{2}$ Std. ist im DC (3:7) kein Ausgangsprodukt erkennbar. Mit 25 ccm 5-proz. Na₂SO₃-Lösung wird zersetzt und in Eiswasser gefällt. Mit Methylenchlorid wird extrahiert, getrocknet und aufgearbeitet. 1 g Rohprodukt wird ausgewogen. Im DC (3:7) ist 9 als Hauptsubstanz und 3 weitere schwache Flecke erkennbar. Durch Chromatographie an der 40fachen Menge Kieselgel werden mit Methylenchlorid/Essigester (9:1) 450 mg kristallisiertes im DC einheitliches 9 isoliert. Aus Diisopropyläther Schmp. 157–158°. Misch-Schmp. mit authent. Material⁵⁾ (1:1): 157–160°. Die IR-Spektren stimmen völlig überein.

6) 17-Methyl-D-homo-17,17a-seco- Δ^4 -androstendion-(3,17)-al-(17a) (7): 68.5 g eines Gemisches aus 3 und 6, hergestellt nach Versuch 4), werden in 100 ccm Methylenchlorid und 100 ccm Methanol bei –60° wie unter Versuch 3) ozonisiert und das Ozonid reduziert. Nach der dort beschriebenen Aufarbeitung werden 50 g eines hellbraunen Öles ausgewogen. Das DC (3:7) zeigt etwa 3 Teile 4 und 2 Teile 7. Nach mehrmaliger Chromatographie an Kieselgel (wobei große Teile des Aldehyds zur Säure oxydiert werden) werden 6 g eines rohen Aldehyds isoliert. Aus Methanol Schmp. 106–108°.

IR (KBr): Banden bei 1743, 1677, 1620/cm.

NMR: Aldehyd-H 9.46; H-4 5.78; COCH₃ 2.11; 19-CH₃ 1.20; 18-CH₃ 1.11 ppm.

C₂₁H₃₀O₃ (330.5) Ber. C 76.33 H 9.15 O 14.52 Gef. C 76.00 H 9.17 O 14.55

7) 17-Methyl-D-homo-17,17a-seco- Δ^4 -androstendion-(3,17)-säure-(17a) (10): 4 g einer zur Trockne eingedampften Mutterlauge des Aldehyds 7 (Versuch 6)), 50 ccm Eisessig, 1 g CrO₃ und 2 ccm Wasser werden über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Es wird in Wasser gegossen, mit Methylenchlorid extrahiert und wie üblich durch Ausziehen mit Natronlauge in Säure und Neutralteil getrennt. Die Säure 10 wird aus Diisopropyläther/Aceton umkristallisiert: Schmp. 146–147°.

IR (in Chlf.): Banden bei 1710, 1660, 1620/cm.

C₂₁H₃₀O₄ (346.5) Ber. C 72.80 H 8.73 Gef. C 72.70 H 8.90

8) *16-Acetyl- Δ^4 -androst-enol-(17 β)-on-(3)* (**8**): 10.0 g eines wie bei Versuch 6) hergestellten Gemisches aus **4** und **7** werden in 550 ccm Äthanol mit 15 ccm Natriumäthylatlösung (113 mg Na in 100 ccm Äthanol) versetzt. Mittels DC wird der Fortgang der Kondensation kontrolliert (eine Probe der Originallösung wird verdünnt, auf die DC-Platte aufgetragen und 20 Min. mit Cyclohexan/Essigester (3:7) entwickelt). Nach 2, 3, 5 und 7 Stdn. werden jeweils 5 ccm Natriumäthylatlösung nachgegeben. Nach 9 Stdn. wird in Wasser gegossen, mit Methylchlorid extrahiert und wie üblich aufgearbeitet. 9.5 g Rohprodukt werden ausgewogen und über eine Säule mit der 20fachen Menge neutralen Kieselgels chromatographiert. Mit Methylchlorid und 5–20% Essigester werden *Androstendion 4* und Mischfraktionen eluiert. Mit 40% Essigester bzw. reinem Essigester werden 3.2 g **8** eluiert, die (aus Diisopropyläther) bei 135–140° schmelzen.

IR (KBr): Banden bei 3460; Maxima im C=O-Gebiet bei 1700 (unscharf); 1620/cm.

NMR: H-4 5.75; H-17 3.75, Dublett ($J = 9$ Hz); COCH₃ 2.25; 19-CH₃ 1.20; 18-CH₃ 0.87 ppm (16 β -Verb.) und 0.65 (16 α -Verb.).

C₂₁H₃₀O₃ (330.5) Ber. C 76.33 H 9.15 O 14.52 Gef. C 76.37 H 9.5 O 14.33

9) *16-Acetyl- Δ^4 ,16-androstadienon-(3)* (**11**): 400 mg **8** (chromatographiertes Produkt aus Versuch 8)), 200 mg *p-Toluolsulfonsäure* und 60 ccm absol. Benzol werden 2¹/₂ Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei mittels DC der Fortschritt der Reaktion verfolgt wird (siehe unter 8)). Nach 1¹/₂ Stdn. werden noch 10 mg *p-Toluolsulfonsäure* zugesetzt. Die übliche Aufarbeitung der Reaktionslösung ergibt 400 mg braune Kristalle, aus Methanol bzw. Aceton Schmp. 198–198.5° (Lit.⁶): 199–200°).

UV: λ_{\max} 242 m μ , $\epsilon = 27200$.

IR (KBr): Banden bei 1685; 1670; 1625; 1600/cm.

C₂₁H₂₈O₂ (312.5) Ber. C 80.73 H 9.03 O 10.24 Gef. C 80.24 H 9.24 O 10.58

10) *Indirekter Nachweis der 17a-Jodverbindung 5 (Bedingung B b) der Jodierung)*

a) 4.0 g *Dinor-säure 1*, 2.5 g Quecksilber(II)-oxid (rot) und 120 ccm Methylchlorid werden in einem mit Wassermantel versehenen Kolben bei +10° unter Bestrahlung mit einer 500-Watt-Lampe innerhalb 2 Stdn. mit einer Lösung aus 3 g *Jod* in 80 ccm Methylchlorid versetzt. Nach der unter 4) gegebenen Aufarbeitung werden 5.4 g Jodierungsprodukt mit 25.5% Jodgehalt isoliert. Aus Methanol wird so lange umkristallisiert bis das Produkt 29.67% Jod enthält (ber. 29.76%). Der Schmp. liegt jetzt zwischen 135 und 137°. Die Substanz besteht im DC aus einem Fleck.

UV: λ_{\max} 242 m μ , $\epsilon = 17500$.

C₂₁H₃₁JO (426.4) Ber. C 59.15 H 7.33 J 29.76 O 3.75
Gef. C 59.45 H 7.66 J 29.57 O 3.85

400 mg dieses Produktes liefern bei der Jodwasserstoff-Abspaltung analog Versuch 2) 260 mg blaßgelbe Kristalle, einheitlich im DC, aus Diisopropyläther Schmp. 133–135°.

UV: λ_{\max} 242 m μ , $\epsilon = 16000$.

GC: 96% Substanzpeaks mit niedriger RZ, 4% Substanzpeaks mit höherer RZ.

Dieses Produkt wird analog Versuch 3) ozonisiert. Das DC des Reaktionsproduktes besteht aus 3 Teilen **4** und 2 Teilen **7** wie bei Versuch 6).

b) Setzt man ein nach der Bedingung A hergestelltes Jodierungsprodukt **2** der gleichen Jodwasserstoff-Abspaltung und Ozonisation aus, so erhält man ausschließlich das *Androstendion 4*.

11) a) *Bedingung C der Jodierung*: 15 g *Dinor-säure 1*, 13 g Quecksilber(II)-oxid, 200 mg Azo-bis-isobutyronitril und 1200 ccm absol. Äthylenchlorid werden unter kräftigem Rühren mit einer 500-Watt-Glühbirne zum Sieden erhitzt; sodann gibt man in die Suspension 11.3 g *Jod* in 350 ccm Äthylenchlorid innerhalb von 25 Min. und kocht weitere 45 Stdn. (In einem Vergleichsansatz war durch Probennahmen festgestellt worden, daß diese Zeit zu einer weitgehenden HJ-Abspaltung erforderlich war.) Die Reaktionslösung wird gekühlt, von Quecksilbersalzen abfiltriert, mit Natriumthiosulfatlösung und Wasser gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. 13.9 g Rohprodukt werden ausgewogen, Jodgehalt 4%. Dieses Produkt liefert bei der Jodwasserstoff-Abspaltung nach Versuch 2) 12.1 g braunes Öl, das man über die 20fache Menge Kieselgel filtriert. Mit Methylenechlorid bzw. Methylenechlorid + 5% Essigester werden 8.4 g eines Gemisches aus **3**, **6**, **12** und **14** isoliert. 2.3 g werden mit Methylenechlorid + 5% Essigester eluiert und bestehen aus einem Gemisch von mindestens 2 unbekannt Substanzen. Daraus waren 207 mg eines im DC einheitlichen Produktes durch Kristallisation mit Diisopropyläther erhältlich.

Der Rest der Filtration waren stark polare Verharzungsprodukte.

b) 6 g des unter a) erhaltenen Substanzgemisches (im DC in verschiedenen Systemen einheitlich) aus **3**, **6**, **12** und **14** werden über eine Säule aus 500 g neutralem Kieselgel + 50 g Silbernitrat, beginnend mit Cyclohexan, chromatographiert. Mit insgesamt 7.5 l Cyclohexan mit steigenden Mengen Benzol, dann Methylenechlorid wird keine Substanz eluiert. Mit Benzol/Methylenechlorid (1 : 1) werden 1.5 g **14**, dann 0.7 g **14** + **3**, dann 0.1 g **3**, dann 0.7 g **3** + **6**, dann 0.9 g **6** isoliert. Methylenechlorid + 10% bzw. 20% bzw. 30% Essigester bringt dann noch 1.8 g eines Gemisches aus **6** und **12**. Dieses wird nochmals über die 10fache Menge analoges Kieselgel/Silbernitrat chromatographiert, wobei 180 mg reines **12** isoliert werden.

c) *Konstitutionsnachweis der hier isolierten Substanzen*

α) *17 β -Methyl-17 α -äthyl-18-nor- Δ^4 .13(14)-androstadienon-(3) (14)*: Die ölige Fraktion wird im Kugelrohr destilliert. Die Substanz mit Sdp.₁ 220–230° war im DC einheitlich und wurde wie folgt analysiert:

Massenspektrum (MS): Die Verbindung spaltet leicht $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ab unter Bildung eines Fragments der Massenzahl 269 (intensivster Peak). Weiterer starker Peak bei *m/e* 145.

NMR: H-4 5.75; 19-CH₃ 1.18; CH₃ an C-17 0.97; CH₃-CH₂ 0.75 ppm, Triplett (*J* = 7 Hz).

IR (als Flüssigkeitsfilm): Banden bei 1680, 1620/cm.

UV: λ_{max} 239 m μ , ϵ = 15900.

C₂₁H₃₀O (298.5) Ber. C 84.51 H 10.13

Gef. C 83.82 H 10.2 Mol.-Gew. 298 (massenspektrometr.)

Ozonisation: 200 mg **14** werden wie unter 3) ozonisiert. 200 mg im DC (3 : 7) einheitliches Rohprodukt werden isoliert. Aus Diisopropyläther Schmp. 120.5–121.5°. Diese im DC einheitliche Substanz **15** wurde wie folgt analysiert:

MS: 330, 312, 302, 284, 273, 261, 260 und 232.

NMR: H-4 5.75; 19-CH₃ 1.25; CH₃ an C-17 1.07; CH₃-CH₂ 0.80 ppm, Triplett (*J* = 7 Hz).

IR (KBr): Banden bei 1705, 1685, 1620/cm.

UV: λ_{max} 238 m μ , ϵ = 16100.

C₂₁H₃₀O₃ (330.5) Ber. C 76.33 H 9.15 O 14.52

Gef. C 75.95 H 9.30 O 14.74 Mol.-Gew. 330 (massenspektrometr.)

β) *Δ^4 .17-Pregnadienon-(3) (3)*: Nachweis durch Vergleich mit der unter 2) hergestellten Verbindung sowie Ozonisation zu 4.

γ) 17-Methyl-D-homo- $\Delta^{4,17(17a)}$ -androstadienon-(3) (6): Nachweis durch Vergleich mit der unter 4) hergestellten Verbindung sowie Ozonisation zu 7.

δ) $\Delta^{4,20}$ -Pregnadienon-(3) (12): Die Fraktion kommt aus Diisopropyläther mit Schmp. 113–116°. Diese im DC einheitliche Substanz wurde wie folgt analysiert:

Mol.-Gew.: 298 (massenspektrometr.).

MS: 298, 283, 269, 256, 229, 201, 187, 175, 148, 124, 121, 91, 79.

IR (KBr): Banden bei 3090, 3030, 1665, 1640, 1610, 995, 914/cm.

Ozonisation: 105 mg obiger Umkristallisation von 12 werden analog Versuch 3) ozonisiert. 106 mg 13 werden isoliert und aus Isopropylalkohol umkristallisiert: Schmp. 140–142°.

NMR: 9.80 Dublett ($J = 1.5$ Hz); H-4 5.75; 19-CH₃ 1.22; 18-CH₃ 0.82 ppm.

IR (KBr): Banden bei 2750, 1715, 1662, 1618/cm.

UV: λ_{\max} 241 m μ , $\epsilon = 16300$.

C₂₀H₂₈O₂ (300.4) Ber. C 79.96 H 9.39 O 10.65 Gef. C 79.40 H 9.64 O 10.93

12) Indirekter Nachweis der Bildung von 17-Methyl-D-homo- $\Delta^{4,17(17a)}$ -androstadienon-(3) (6) aus dem Jodpregnenon 2: 3.0 g 2 (hergestellt analog Bedingung A), 1.55 g Quecksilber(II)-oxid (rot), 0.3 g Azo-bis-isobutyronitril und 170 ccm Äthylenchlorid werden 16 Stdn. unter Rückfluß gekocht, sodann wird analog Vorschrift 4) aufgearbeitet. Das Rohprodukt enthält noch 9% Jod und wird der Jodwasserstoff-Abspaltung analog Versuch 2) unterworfen. Dieses Rohprodukt wird über die 40fache Menge Kieselgel chromatographiert. Die im DC einheitlichen, den Substanzen 3, 6, 12 bzw. 14 entsprechenden Fraktionen, welche mit Benzol/Methylenchlorid (3:1) eluiert werden, ergeben vereinigt 1.6 g und werden entsprechend Vorschrift 3) ozonisiert. Von den 1.6 g Rohprodukt wurde ein DC angefertigt und durch Vergleich des R_F -Wertes mit der unter Versuch 6) hergestellten Substanz diese zu etwa 30% nachgewiesen (R_F von 7 = 5.6, von 13 = 9, von 4 = 7.3, von 15 = 7.3).

[431/66]