

Wolfgang Sucrow

## Über einige 3 $\beta$ -Hydroxy-16-alkyliden- $\Delta^5$ -androsteno-**(17)**

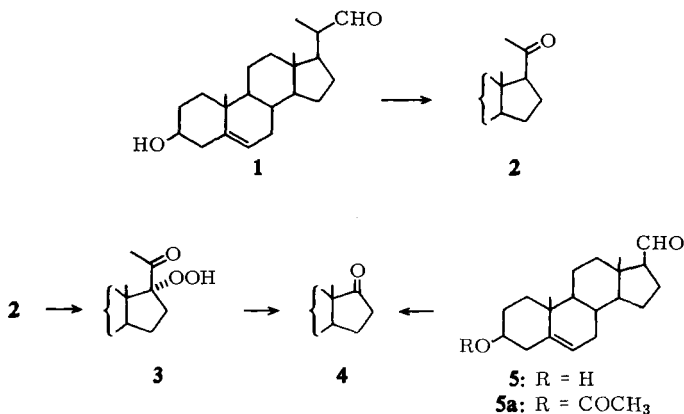
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 17. Januar 1968)

Bei der basenkatalysierten Autoxydation von 3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -ätiucholaldehyd (**5**) zu 3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -androsteno-**(17)** (**4**) entsteht nebenher das Aldolkondensationsprodukt **9** aus beiden, dessen Konstitution durch Ozonabbau bewiesen wird, ferner durch Vergleich der spektralen Eigenschaften mit denen einiger neuer 3 $\beta$ -Hydroxy-16-alkyliden- $\Delta^5$ -androsteno-**(17)** (**12**–**18**).

Wie unlängst am Beispiel einer neuen, vereinfachten Darstellungsmethode für Progesteron gezeigt werden konnte<sup>1)</sup>, verläuft der Abbau von 20-Formyl-steroiden (z. B. **1**) mit Sauerstoff und Kalium-tert.-butylat oder Kaliumhydroxid in tert.-Butylalkohol zu den 20-Ketonen (z. B. **2**) überraschend glatt.

Demnach war zu erwarten, daß die von *Siddall* und Mitarbb.<sup>2)</sup> beschriebene Darstellung von 3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -androsteno-**(17)** (**4**) aus Pregnenolon (**2**) über das 17 $\alpha$ -Hydroperoxid (**3**), für dessen Fragmentierung erhöhte Temperatur erforderlich ist, unter milderer Bedingungen vor sich gehen würde, wenn man vom 3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -ätiucholaldehyd (**5**) ausgeht.



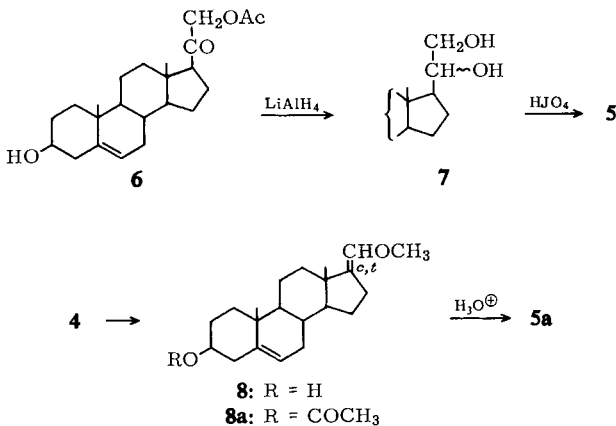
<sup>1)</sup> W. Sucrow, Chem. Ber. 100, 259 (1967).

<sup>2)</sup> J. B. Siddall, G. V. Baddeley und J. A. Edwards, Chem. and Ind. 1966, 25.

### Autoxydation von 3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -äti-choleinaldehyd

Diese Annahme bestätigt sich, doch werden zufriedenstellende Ausbeuten an **4** (67% ohne systematische Optimierung der Reaktionsbedingungen) nur dann erzielt, wenn man die Basenkonzentration während der Reaktion niedrig hält, indem man Kalium-tert.-butylat langsam der Lösung des Aldehyds **5** in tert.-Butylalkohol bei Gegenwart von Sauerstoff zusetzt.

3 $\beta$ -Hydroxy- bzw. 3 $\beta$ -Acetoxy- $\Delta^5$ -äti-choleinaldehyd wurde auf zwei verschiedenen Wegen dargestellt. 21-Acetoxy- $\Delta^5$ -pregnenolon (**6**) gibt bei Reduktion mit Lithiumalanat ein Triol **7**, das ohne weitere Reinigung mit Perjodsäure zu **5** gespalten werden kann (vgl. 1. c.<sup>3)</sup>). Weniger vorteilhaft wird 3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -androst-17-en-3-one-(17) (**4**) nach Wittig und Schlosser<sup>4)</sup> in mäßiger Ausbeute zum Gemisch *cis,trans*-isomerer 17-Methoxymethylen-Verbindungen **8** umgesetzt, deren Acetate sich chromatographisch trennen lassen. Vermutlich entspricht in **8a** wie bei den analogen 17-Äthyliden-Verbindungen<sup>5,6)</sup> das feldhöhere H<sub>3</sub>C-18-Signal ( $\delta$  0.80 ppm) der *trans*- und das feldniedere (0.88 ppm) der *cis*-Konfiguration.



Bei der sauren Hydrolyse erhält man aus beiden Isomeren oder ihrem Gemisch 3 $\beta$ -Acetoxy- $\Delta^5$ -äti-choleinaldehyd (**5a**), der mit dem acetylierten Produkt aus der anderen Darstellungsmethode identisch ist.

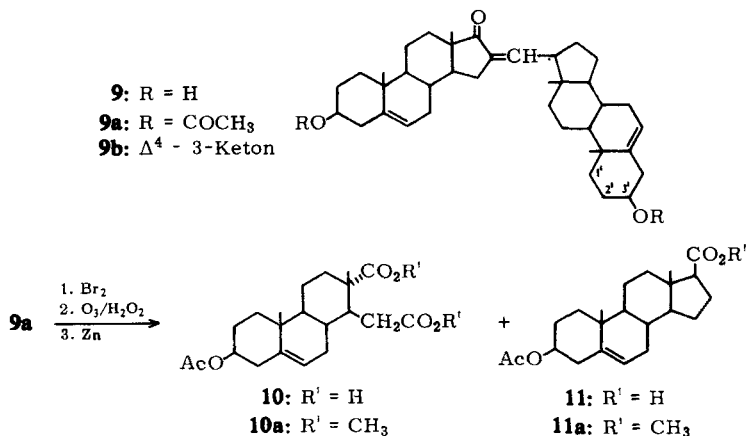
Gibt man in der bisher üblichen Weise<sup>1)</sup> 3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -äti-choleinaldehyd (**5**) zur Lösung von Kalium-tert.-butylat in tert.-Butylalkohol bei Gegenwart von Sauerstoff, so erhält man neben nur 50% Androst-17-en-3-one-(17) (**4**) ein polareres Produkt **9** (Molpeak *m/e* 572), dem aufgrund der im folgenden angegebenen Befunde die Struktur eines Aldolkondensationsprodukts aus schon gebildetem **4** und noch unumgesetztem **5** zugewiesen wird. Fügt man diese beiden Komponenten unter den Bedingungen der Reaktion, aber bei Ausschluß von Sauerstoff, zusammen, so erhält man **9** als Hauptprodukt. Die UV-Absorption bei 248 m $\mu$ , IR-Banden bei 1725 und 1646/cm sowie NMR- und Massenspektrum, auf die weiter unten eingegangen wird, sind in Einklang mit dieser Konstitution.

<sup>3)</sup> K. Miescher, F. Hunziker und A. Wettstein, *Helv. chim. Acta* **23**, 1367 (1940).

<sup>4)</sup> G. Wittig und M. Schlosser, *Chem. Ber.* **94**, 1373 (1961).

<sup>5)</sup> B. J. Magerlein, R. D. Birkenmeyer und F. Kagan, *J. org. Chemistry* **28**, 3474 (1963).

<sup>6)</sup> W. R. Benn und R. M. Dodson, *J. org. Chemistry* **29**, 1142 (1964).

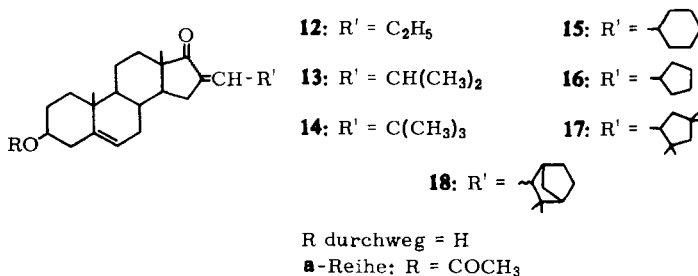


**9** bildet ein Diacetat (**9a**) mit entsprechenden spektralen Eigenschaften. Ozonspaltung von **9a** unter Schutz der Δ<sup>5</sup>-Doppelbindung mit Brom liefert bei oxydativer Aufarbeitung 3β-Acetoxy-16.17-seco-Δ<sup>5</sup>-androsten-disäure-(16.17) (**10**) (als Dimethylester **10a**<sup>7,8</sup>) charakterisiert) und 3β-Acetoxy-Δ<sup>5</sup>-ätiocholensäure (**11**) (als Methylester **11a**<sup>9</sup>) charakterisiert).

Dehydrierung von **9** nach Oppenauer führt in schlechter Ausbeute zum Δ<sup>4,4'</sup>-Triketon **9b**, in dem die UV-Bande bei 244 mμ gegenüber **9** und **9a** etwa dreifache Extinktion aufweist.

### 16-Alkyliden-androstenolone

Um Vergleichsmaterial für die spektralen Eigenschaften von **9** zu gewinnen, wurde Androstenonon (**4**) unter den Bedingungen der gezielten Darstellung von **9** mit einigen anderen aliphatischen Aldehyden zu den 16-Alkyliden-androstenolonen **12** bis **18** kondensiert, die auch als Acetate charakterisiert wurden (**12a** bis **18a**). Verzweigte Aldehyde wie Isobutyraldehyd, Pivalin-, Cyclopentyl- und Cyclohexylaldehyd geben gute Ausbeuten, wenn man sie im Überschuß einsetzt. Im Falle des Pivalinaldehyds wird gezeigt, daß mindestens 3 Äquivalente Aldehyd zur Erzielung der optimalen Ausbeute erforderlich sind. Die Kondensation mit Propionaldehyd verläuft dagegen mit schlechter Ausbeute.

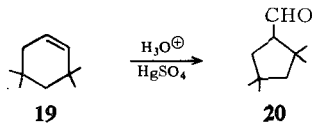


<sup>7)</sup> H. Hirschmann, J. biol. Chemistry **150**, 363 (1943).

<sup>8)</sup> P. Wieland und K. Miescher, Helv. chim. Acta **31**, 211 (1948).

<sup>9)</sup> L. Ruzicka, E. Hardegger und C. Kauter, Helv. chim. Acta **27**, 1164 (1944).

Im Unterschied zu den Carbonylbanden der IR-Spektren zeigen die UV-Banden Verschiebungen, welche vom Charakter des Restes R' abhängig sind. Mit 240 m $\mu$  absorbieren die 16-Alkylden-androstenolone mit offenkettigem R' (**12** bis **14**) um 8 m $\mu$  kürzerwellig als das Disteroid-Kondensationsprodukt **9**, während die Cycloalkylmethylen-Verbindungen (**15**, **16**) eine Mittelstellung einnehmen. Sterisch anspruchsvolle Reste wie im Kondensationsprodukt **17** aus 2.2.4.4-Tetramethyl-cyclopentylaldehyd (**20**), der nach der Methode von *Yale* und *Hearne*<sup>10)</sup> aus 3.3.5.5-Tetramethylcyclohexen-(1) (**19**)<sup>11)</sup> erhalten und als Dinitrophenylhydrazon charakterisiert wurde,



oder im Kondensationsprodukt **18** mit Camphenilanaldehyd (unbestimmter Konfiguration)<sup>12)</sup> bewirken deutliche Annäherung an die Bandenlage in **9**. Mit den Wellenlängen steigen auch die Extinktionen von  $\epsilon = 13000$  auf  $\epsilon = 17000$  in charakteristischer Weise an (s. Tab.).

UV-Banden und Extinktionen von 16-Alkylden-androstenolonen

|           | $\lambda_{\text{max}}$ [m $\mu$ ] | $\epsilon$ |
|-----------|-----------------------------------|------------|
| <b>12</b> | 240                               | 13100      |
| <b>13</b> | 240                               | 13000      |
| <b>14</b> | 240.5                             | 13100      |
| <b>15</b> | 244                               | 14600      |
| <b>16</b> | 244                               | 15200      |
| <b>17</b> | 246.5                             | 16600      |
| <b>18</b> | 247.5                             | 15500      |
| <b>9</b>  | 248                               | 16900      |

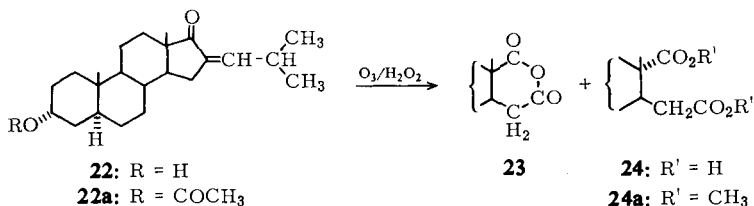
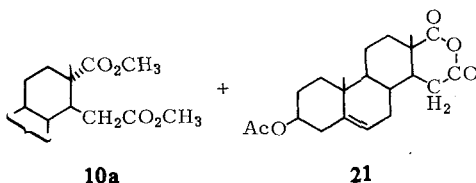
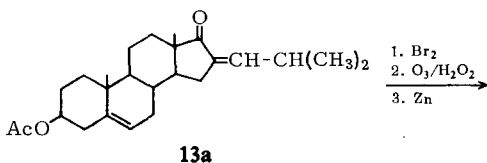
Analog zu **9a** erhält man auch aus z. B. **13a** bei der Ozonspaltung die Seco-disäure **10** als Anhydrid (**21**)<sup>7,13)</sup> und als Dimethylester **10a**. Wesentlich bessere Ausbeuten gibt freilich die Ozonspaltung am Acetat des Kondensationsproduktes **22** aus 3 $\alpha$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -androstanon-(17) und Isobutyraldehyd, da hier der Schutz der Doppelbindung entfällt. Man erhält 3 $\alpha$ -Acetoxy-16.17-sec-5 $\alpha$ -androstan-disäure-(16.17) (**24**) in Form des Anhydrids **23** und der freien Säure (als Dimethylester **24a** charakterisiert).

<sup>10)</sup> *Shell Development Co.*, (Erf. *H. L. Yale* und *G. W. Hearne*) Amer. Pat. 2429501; C. A. **42**, 1966 (1948).

<sup>11)</sup> *G. Chiurdoglu* und *A. Maguestiau*, Bull. Soc. chim. Belges **63**, 357 (1954); C. A. **50**, 199 (1956).

<sup>12)</sup> *W. Hückel* und *H. Rohrer*, Chem. Ber. **91**, 198 (1958).

<sup>13)</sup> *A. Wettstein*, *H. Fritzsche*, *F. Hunziker* und *K. Miescher*, Helv. chim. Acta **24**, 332 E (1941).



### Diskussion der NMR-Spektren

Im  $H^1$ -NMR-Spektrum sind die wesentlichen gemeinsamen Merkmale von **9** und **12** bis **18** die Methylsingulets bei  $\delta$  0.90 und 1.05 ppm für die 18- und 19-CH<sub>3</sub>-Gruppen und Multipletts für die 4-CH<sub>2</sub>-Gruppe bei 2.3 ppm, für das axiale H an C-3 bei 3.5 ppm (4.5 bei den Acetaten) und für das olefinische H an C-6 bei 5.4 ppm. Die Signale wechselnder Multiplizität für das olefinische Alkylden-H und die unterschiedlich gut aufgelösten Multipletts der beiden allylischen H an C-15 sollen ausführlicher diskutiert werden.

Die Schwankungen der  $\beta$ -Alkylden-H-Signale zwischen 6.4 und 6.6 ppm lassen keinen Zusammenhang mit der Natur des Restes R' erkennen, doch entsprechen Werte um 6.5 ppm der Lage von Olefinprotonen in vergleichbaren Verbindungen mit *trans*-konfigurierter Enon-Gruppierung wie etwa in den 17-Äthyliden-16-ketosteroiden<sup>6,14</sup> oder dem  $\Delta^8$ -Octalon<sup>15</sup>. Sie steht auch in Einklang mit dem nach l. c.<sup>16</sup> für die *trans*-Konfiguration berechneten Wert von 6.54 ppm. Für die einheitliche *trans*-Konfiguration aller Produkte spricht auch, daß in den NMR-Spektren der Rohprodukte keine Anhaltspunkte für das Vorhandensein von Isomeren gefunden wurden.

Die Signal-Aufspaltung der H-Atome an C-15 lassen sich in Anlehnung an die Verhältnisse bei den Secosäureanhydriden **21** und **23** (vgl. l. c.<sup>17</sup>) verstehen, bei denen eine allylische Kopplung entfällt und H-15 $\alpha$  bei 3.0 ppm besonders klar als Doppel-

<sup>14</sup>) C. Beard, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz und C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. **86**, 269 (1964).

<sup>15</sup>) H. O. House und H. W. Thompson, J. org. Chemistry **26**, 3729 (1961).

<sup>16</sup>) C. Pascual, J. Meier und W. Simon, Helv. chim. Acta **49**, 164 (1966).

<sup>17</sup>) L. A. Freiberg, J. Amer. chem. Soc. **89**, 5297 (1967).

dublett mit  $J_{15\alpha,15\beta} = 19$  Hz und  $J_{14\alpha,15\alpha} = 5$  bis 6 Hz zu erkennen ist. Das Doppeldublett von H-15 $\beta$  bei 2.4 ppm mit der geminalen Kopplung wie oben und  $J_{14\alpha,15\beta} = 12$  Hz ist z. T. verdeckt, während H-14 $\alpha$  überhaupt nicht erkannt werden kann.

In den 16-Alkylden-androstenolen ergibt sich ein ganz ähnliches Bild, da C-15 offenbar envelop-artig über die Ebene des Ringes D hochgeklappt ist. Dadurch wird H-15 $\alpha$  fast in die Ebene der Alkylden-Doppelbindung gehoben, während H-15 $\beta$  darüber zu stehen kommt. H-15 $\alpha$  wird so zu tieferen Feldern verschoben (ca. 2.6 ppm) und hebt sich klar aus dem Berg der übrigen Protonen heraus. Im 16-[2.2-Dimethylpropyliden]-androstenolon (**14**) ist diese Verschiebung besonders stark (2.78 ppm). Da auch H-15 $\beta$  hier relativ klar erkennbar ist, sollen die Verhältnisse an diesem Molekül diskutiert werden.

H-15 $\alpha$  bildet ein Doppeldublett ( $J_{15\alpha,15\beta} = 15.5$  Hz,  $J_{14\alpha,15\alpha} = 6.5$  Hz), das durch die allylische Kopplung (1.9 Hz) weiter aufgespalten ist. H-15 $\beta$  (2.14 ppm bei **14**) bildet ebenfalls ein Dublett-Dublett-Dublett, doch fallen zufolge der Kopplungen ( $J_{\text{geminal}}$  wie oben,  $J_{14\alpha,15\beta} = 12.5$  Hz,  $J_{\text{allyl}} = 3.0$  Hz) die 8 zu erwartenden Signale zu einem Septett zusammen. Alle Kopplungskonstanten sind mit den am Dreiding-Modell beobachteten Winkeln vereinbar.

Wie üblich, ist auch die allylische Kopplung von H-15 $\alpha$  in der Ebene der Doppelbindung merklich kleiner als die von H-15 $\beta$ , das aus dieser Ebene herausragt. Weniger wahrscheinlich ist eine umgekehrte Zuordnung von H-15 $\alpha$  und H-15 $\beta$ , bei der Ring D entgegen dem Augenschein am Modell so verdrillt werden müßte, daß H-15 $\beta$  in die Ebene der Doppelbindung gelangt und die dann *cis*-koplanare Anordnung von H-14 $\alpha$  und H-15 $\alpha$  zur Kopplungskonstanten von 15.5 Hz führen müßte.

Im NMR-Spektrum von **9** sind alle besprochenen Signale vorhanden, doch in den Feinheiten weniger klar erkennbar. Zu den Methylsingulets des Androstenolonteils bei 0.90 und 1.05 ppm gesellen sich noch die von H<sub>3</sub>C-18' und H<sub>3</sub>C-19' bei 0.72 und 1.01 ppm. Erwartungsgemäß besitzen die Multipletts bei 2.3, 3.5 und 5.4 ppm doppelte Intensität.

Die Signale der angulären Methylgruppe in den Secodisäure-Derivaten lassen sich richtig zuordnen (s. Versuchsteil), wenn man beachtet, daß in der  $\Delta^5$ - und in der 5 $\alpha$ -Reihe die gleichen Inkremente gegenüber den jeweiligen 16-Isobutyliden-Verbindungen (**13a** und **22a**) erhalten werden müssen (Dimethylester: H<sub>3</sub>C-18 +0.24, H<sub>3</sub>C-19 -0.08 ppm; Anhydride: H<sub>3</sub>C-18 +0.34, H<sub>3</sub>C-19 -0.04 ppm).

## Diskussion der Massenspektren

Bei den Massenspektren zeigen sich kaum Parallelen zu den von *Djerassi* ge deuteten Fragmentierungsmechanismen eines 17-Furfuryliden-17a-oxo-D-homosteroids<sup>18)</sup> oder der unsubstituierten Androstanon-(17)<sup>19)</sup>. CO-Eliminierung wird bei **9** und **12**–**17** praktisch nicht beobachtet, und der Basispeak des Furfuryliden-trimethylcyclopentanons<sup>18)</sup> aus Seitenkette und 2C des Fünfringes wird bei den 16-Alkylden-androstenolen zwar angetroffen, ist aber im unteren Bereich der Spektren mit ca. 10% des Basispeaks nicht charakteristisch.

<sup>18)</sup> R. L. N. Harris, F. Komitsky und C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. **89**, 4775 (1967).

<sup>19)</sup> L. Tökés, R. T. LaLonde und C. Djerassi, J. org. Chemistry **32**, 1012 (1967).

Die beobachteten Peaks sind in Einklang mit den Strukturen von **9** und **12–17**. Basispeak bei **12–17** ist der Molpeak. Daneben beobachtet man die üblichen Fragmentierungen zu M minus Methyl und M minus Wasser, die durch metastabile Peaks mit dem Molpeak verbunden sind. Außer einem Peak bei M minus 31 (Abspaltung von Methyl und Wasser) besitzen alle Verbindungen einen schwächeren bei M minus 51 (Abspaltung von Methyl und 2 Wasser), der in Analogie zu den Fragmenten M minus Methyl und 1 Wasser beim Androstanon<sup>19)</sup> und 8-Methyl-hydrindanon-(1)<sup>20)</sup> steht. Ebenso beobachtet man die für  $3\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -steroiden typischen Fragmente bei M minus 85 (C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O) und M minus 111 (C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>O), deren Entstehung kürzlich von *Knights*<sup>21)</sup> diskutiert wurde.

Charakteristische Peaks konstanter Massenzahl liegen bei *m/e* 299 (M minus Alkylteil der Seitenkette) und *m/e* 281 (299 minus Wasser, *m\** 264.1), ferner *m/e* 231 (M minus C-15 bis C-17 mit Seitenkette und ein H) und bei 213 (231 minus Wasser, *m\** 196.5); diese und ein Peak bei *m/e* 299 entsprechen offenbar den von *Djerassi* beim Androstanon<sup>19)</sup> diskutierten Fragmenten *m/e* 217 und 215. Schließlich weisen alle Verbindungen ein Fragment bei unterschiedlicher Lage auf, das summenmäßig aus dem Ring D einschließlich Seitenkette, CH<sub>3</sub>-18 und einem aus dem Restmolekül abstrahierten H besteht (ca. 20% des Basispeaks).

Diese bei den Vergleichsverbindungen beobachteten Fragmente finden sich zum großen Teil auch im Massenspektrum des Disteroids **9**, das jedoch sehr viele Peaks aufweist. Das Spektrum des Diketons **9b** ist dagegen relativ einfach, läßt sich aber nicht auf der Basis der  $3\beta$ -Hydroxy-steroiden diskutieren (s. Versuchsteil).

Herrn Prof. Dr. F. Bohlmann danke ich für die stete Förderung meiner Arbeit, der Schering AG Berlin für die Überlassung von Ausgangsteroiden und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung durch Sachbeihilfen.

## Beschreibung der Versuche

Wenn nicht anders angegeben, wurden die UV-Spektren in Äthanol mit dem Beckman DK 1, die IR-Spektren in KBr mit dem Beckman IR 9, die NMR-Spektren in Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als innerem Standard mit dem Varian HA 100, die Massenspektren im MS 9 der Firma AEI mit Direkteinlaß bei 70 eV und 150–200° in der Ionenquelle und die optischen Drehungen in Chloroform mit dem Zeiss LEP A 1 gemessen. Die  $[\alpha]_D$ -Werte sind extrapoliert. Die Schmelzpunkte wurden auf dem Leitz-Heiztischmikroskop bestimmt. Zur Dünnschichtchromatographie diente Kieselgel G nach E. Stahl mit Chloroform/10% Essigsäure-äthylester als Laufmittel. Die Analysen verdanke ich der mikroanalytischen Abteilung unter der Leitung von Frau Dr. U. Faass, die Massenspektren Herrn Dr. D. Schumann. Fräulein A. Reimerdes danke ich für geschickte experimentelle Mitwirkung bei der Durchführung dieser Arbeit.

### *3\beta*-Hydroxy- $\Delta^5$ -ätiocolinaldehyd (**5**)

a) Man tropfte die Lösung von 1.0 g *21-Acetoxy-pregnenolon* (**6**) in 20 ccm absol. THF bei 0° zum Gemisch von 200 mg *Lithiumalanat* und 30 ccm THF. Anschließend wurde 1½ Std. gekocht, überschüssiges Alanat durch Äthanol zerstört und mit CHCl<sub>3</sub> und verd. Schwefelsäure aufgearbeitet. Das nach Eindampfen i. Vak. verbleibende rohe *Glykolgemisch* (**7**) wurde in 40 ccm Pyridin, nach Zusatz von 140 ccm Äthanol und 2.0 g *Natriumperjodat* in 7.5 ccm

<sup>20)</sup> B. Zeeh, G. Jones und C. Djerassi, Chem. Ber. **100**, 3204 (1967).

<sup>21)</sup> B. A. Knights, J. Gas Chromatography **5**, 273 (1967).

1.35 *n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 14 Stdn. unter Stickstoff gerührt. Dann zog man den Alkohol i. Vak. ab, arbeitete mit Äther und Wasser auf und kristallisierte den Rückstand aus Petroläther/Benzol. 600 mg (74%), Schmp. 152–160°. Nach Sublimation i. Hochvak.  $[\alpha]_D^{25}$ : –15.6° (*c* = 0.79). *Acetat 5a* durch Behandeln mit *Acetanhydrid* und *Pyridin*, aus Petroläther (73% d. Th.) Schmp. 138–141° (vgl. dagegen l. c.<sup>3</sup>).

b) *cis*- und *trans*-3 $\beta$ -Acetoxy-17-methoxymethylen- $\Delta^5$ -androsten (**8a**): Zu 8.0 g *Methoxy-methyl-triphenyl-phosphoniumchlorid* in 50 ccm absol. THF tropfte man bei –20° 12.0 ccm einer 1.25 *m* Lösung von *Butyllithium* in Petroläther und rührte 15 Min. bei 0°. Dann wurde die Lösung von 1.7 g *Androstenolon (4)* in 30 ccm THF zugetropft und 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Aufarbeitung mit Äther und Wasser erhielt man ein Öl, das 6 Stdn. lang mit 20 ccm *Pyridin* und 10 ccm *Acetanhydrid* behandelt wurde. Anschließende Chromatographie des Rückstandes an 200 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, neutral, Akt.-St. III, mit Petroläther ergab 595 mg *Enoläther-acetat*-Gemisch (28%), aus dem bei abermaliger Chromatographie an 60 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Fraktionen mit reiner *cis*- und reiner *trans*-Form neben viel Gemisch herausgeschnitten wurden.

*cis*-Form (?): aus Methanol Schmp. 142–144°,  $[\alpha]_D^{25}$ : –79.6° (*c* = 1.12).

IR (CCl<sub>4</sub>): –OAc 1733;  $\text{>C=CH-OCH}_3$  1688/cm.

NMR: H<sub>3</sub>C-18 s  $\delta$  0.88; H<sub>3</sub>C-19 s 1.03; –OAc s 2.01; CH<sub>3</sub>O – s 3.43;  $\text{>C=CH-C}$  m 5.38;  $\text{>C=CH-O}$  t 5.70 ppm (*J* = 2 Hz).

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> (358.5) Ber. C 77.05 H 9.56 Gef. C 77.01 H 9.54

*trans*-Form (?): aus Methanol Schmp. 155–158°,  $[\alpha]_D^{25}$ : –49.2° (*c* = 0.92).

IR (CCl<sub>4</sub>): –OAc 1734;  $\text{>C=CH-OCH}_3$  1690/cm.

NMR: H<sub>3</sub>C-18 s  $\delta$  0.80; H<sub>3</sub>C-19 s 1.03; –OAc s 2.01; –OCH<sub>3</sub> s 3.53;  $\text{>C=CH-C}$  m 5.38;  $\text{>C=CH-O}$  t 5.67 ppm (*J* = 2.5 Hz).

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> (358.5) Ber. C 77.05 H 9.56 Gef. C 77.24 H 9.54

3 $\beta$ -Acetoxy- $\Delta^5$ -ätiolenaldehyd (**5a**): 250 mg *cis,trans-8a* wurden in Lösung mit 10 ccm Dioxan und 2.5 ccm 2 *n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 30 Min. im Bad von 65° gerührt. Nach Aufarbeitung mit Äther und Wasser und Chromatographie mit Benzol an 30 g Kieselgel erhielt man 186 mg **5a** (88%). Aus Petroläther Schmp. 139–142° (vgl. dagegen l. c.<sup>3</sup>),  $[\alpha]_D^{25}$ : –18.3° (*c* = 1.15).

IR: –CHO 2730, 1725; –OAc 1735/cm.

NMR: H<sub>3</sub>C-18 s  $\delta$  0.78; H<sub>3</sub>C-19 s 1.03; –OAc s 2.02;  $\text{>CH-O}$  m 4.2–4.8;  $\text{>CH=CH}$  m 5.37; –CHO d 9.78 ppm (*J* = 1.7 Hz).

C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub> (344.5) Ber. C 76.70 H 9.36 Gef. C 76.80 H 9.36

#### *Androstenolon (4) aus 5*

a) Zur Lösung von 150 mg **5** in 25 ccm tert.-Butylalkohol tropfte man in 5 Min. unter Rühren in einer *Sauerstoff-Atmosphäre* die Lösung von 500 mg *Kalium-tert.-butylat* in 50 ccm tert.-Butylalkohol. Man rührte noch 20 Min. unter O<sub>2</sub>, arbeitete mit Äther und verd. Schwefelsäure auf, chromatographierte den Rückstand mit Benzol/10% Essigester an 15 g Kieselgel und eluierte 96 mg **4** (67%). Mit Benzol/20% Essigester wurden dann 19 mg **9** eluiert (s. unten, 13%). Nach Kristallisation aus Petroläther und Hochvakuumsublimation hatte **4** den Schmp. 144–147°,  $[\alpha]_D^{25}$ : 9.6° (*c* = 1.11 in Äthanol).

b) 150 mg **5** in 12.5 ccm tert.-Butylalkohol gab man zur Lösung von 175 mg *Kalium-tert.-butylat* im gleichen Volumen tert.-Butylalkohol und rührte 20 Min. unter O<sub>2</sub>. Nach Aufarbeitung und Chromatographie wie oben erhielt man 73 mg **4** (51%) und 47 mg des polaren Nebenproduktes **9** (s. unten, 33%).

Im Dünnschichtchromatogramm (DC) hat das Ausgangsmaterial **5** *R<sub>F</sub>* 0.35, *Androstenolon (4)* *R<sub>F</sub>* 0.28 und das Nebenprodukt **9** *R<sub>F</sub>* 0.10.



*3 $\beta$ -Hydroxy-16-[3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -androstenyl-(17)-metylen]- $\Delta^5$ -androstenon-(17)* (9): In einer Stickstoffatmosphäre gab man zur Lösung von 175 mg *Kalium-tert.-butylat* in 20 ccm tert.-Butylalkohol je 75 mg *Androstenolon* (4) und *3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -ätiocolinaldehyd* (5) und rührte 30 Min. Nach Aufarbeitung mit verd. Schwefelsäure und Chloroform chromatographierte man an 20 g Kieselgel und eluierte mit Benzol/10–20% Essigester 120 mg 9 (84%). Dieses zeigte auch nach mehrfacher Kristallisation aus Essigester kein klares Schmelzverhalten. Die farblosen, durchsichtigen Prismen wurden bei 150–170° opak und schmolzen unscharf zwischen 245 und 265°. Auf der Kofler-Bank war der Schmp. scharf bei 256°, die Schmelze erstarrte rasch und schmolz dann bis 280° nicht wieder.  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-122^\circ$  ( $c = 1.02$ ). UV: s. Tab.

IR:  $-\text{OH}$  3420;  $-\text{CO}-\text{C}=\text{CH}-$  1725, 1646/cm.

NMR:  $\text{H}_3\text{C}-18'$  s  $\delta$  0.72;  $\text{H}_3\text{C}-18$  s 0.91;  $\text{H}_3\text{C}-19'$  s 1.01;  $\text{H}_3\text{C}-19$  s 1.04; H-15 $\alpha$  ddd 2.59 ( $J_{15\alpha, 15\beta} = 15.5$ ,  $J_{14\alpha, 15\alpha} = 6.5$ ,  $J_{15\alpha, 20'} = 1.9$  Hz);  $\text{>CH}-\text{O}$  m 3.3–3.7 (2H);  $=\text{CH}-6$  m 5.37 (2H);  $=\text{CH}-20'$  breites d 6.56 ppm ( $J$  ca. 9.5 Hz).

Massenspektrum:  $m/e$  572 ( $\text{M}^+$ ); 554 ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}$ ); 552 (?); 539 ( $\text{M}-\text{CH}_3-\text{H}_2\text{O}$ ); 537 (?); 536 ( $\text{M}-2\text{H}_2\text{O}$ ); 521 ( $\text{M}-\text{CH}_3-2\text{H}_2\text{O}$ ); ferner 341, 327, 325, 309, 272, 254, 239, 229, 211. Oberhalb  $m/e$  500 sind alle Peaks sehr schwach. Der intensivste Peak ist  $m/e$  44, danach 91. Temperatur in der Ionenquelle 380°.

*Diacetat von 9* (9a): Mit *Acetanhydrid* und *Pyridin*, Kristalle aus Essigester (71%), Schmp. 254–256°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-122^\circ$  ( $c = 1.05$ ).

IR:  $-\text{OAc}$ ,  $-\text{CO}-\text{C}$  1730;  $\text{>C}=\text{CH}-$  1645/cm. UV: 249  $\mu$  ( $\epsilon = 17300$ ).

NMR:  $-\text{OAc}$  s  $\delta$  2.01;  $\text{>CH}-\text{O}$  m 4.4–4.8 ppm, sonst wie bei 9.

$\text{C}_{43}\text{H}_{60}\text{O}_5$  (657.0) Ber. C 78.62 H 9.21 Gef. C 78.80 H 9.24

*16-[3-Oxo- $\Delta^4$ -androstenyl-(17)-metylen]- $\Delta^4$ -androstendion-(3.17)* (9b): Zur siedenden Lösung von 130 mg 9 in 6.5 ccm Cyclohexanon gab man die Lösung von 3.26 g *Aluminiumtriisopropylat* in 13 ccm Xylol und kochte 2 Min. Nach Aufarbeitung mit Äther und Wasser wurden die wasserdampfgefährlichen Bestandteile abgetrieben. Man chromatographierte den Rückstand an 30 g Kieselgel und eluierte mit Benzol/15% Essigester 90 mg eines im DC einheitlichen Öls ( $R_F$  0.20), das aus Äther zögernd kristallisierte. Schmp. 230–236°.

IR:  $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}$  (5-Ring) 1722, 1648;  $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}$  (6-Ring) 1675, 1618/cm. UV: 244  $\mu$  ( $\epsilon = 45800$ ).

Massenspektrum:  $m/e$  568 ( $\text{M}^+$ , 100%); 553 ( $\text{M}-\text{CH}_3$ ,  $m^*$  538.4, 17%); 540 (? , 1.7%); 535 ( $\text{M}-\text{CH}_3-\text{H}_2\text{O}$ , 1.4%); 445 (? , 1.3%); 325 (Spaltung Ring D Aldehydteil ?, 13%); 310 ( $325-\text{CH}_3$ ,  $m^*$  295.7, 11%); 299 (? , 8%); 295 (? , 6%); 283 (Spaltung zentrale Doppelbindung ?, 16%); 270 (20%); 269 (17%); 244 (19%); 229 (25%); 227 (16%).

$\text{C}_{39}\text{H}_{52}\text{O}_3$  (568.8) Ber. C 82.35 H 9.21 Gef. C 82.12 H 9.17

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 3 $\beta$ -Hydroxy-16-alkyliden- $\Delta^5$ -androstenone-(17)*: Unter Stickstoff gab man 300 mg *3 $\beta$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -androstenon-(17)* (4) und 1 ccm des *Aldehyds* zur Lösung von 500 mg *Kalium-tert.-butylat* in 50 ccm tert.-Butylalkohol und rührte 30 bis 40 Min. Anschließend wurde mit verd. Schwefelsäure und Äther aufgearbeitet und der Rückstand mit Benzol/10% Essigester an 30 g Kieselgel chromatographiert. DC-Kontrolle im System Chloroform/10% Essigester. Einige Rohprodukte konnten durch bloße Kristallisation gereinigt werden.

*3 $\beta$ -Acetoxy-16-propyliden- $\Delta^5$ -androstenon-(17)* (12a): Der *Propionaldehyd* wurde wegen seiner besonderen Empfindlichkeit dem Reaktionsgemisch langsam zugetropft. Bei der Chromatographie erhielt man eine ölige Fraktion von 210 mg, die nach DC und IR relativ viel 12 enthielt ( $R_F$  0.37). Man acetylierte diese und erhielt durch wiederholte Kristallisation aus Methanol 15 mg reines 12a. Schmp. 143–145°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-79.5^\circ$  ( $c = 0.30$ ).

IR:  $-\text{OAc}$ ,  $-\text{CO}-\text{C}$  1735;  $\text{>C}=\text{CH}-$  1650/cm. UV: 240  $\mu$  ( $\epsilon = 12500$ ).

NMR: H<sub>3</sub>C-18 s  $\delta$  0.89; H<sub>3</sub>C-19 s 1.06; H<sub>3</sub>C-3' t 1.05 ( $J = 7.5$  Hz); -OAc s 2.02; H-15 $\alpha$  ddd 2.55 ( $J_{15\alpha,15\beta} = 15$ ,  $J_{14\alpha,15\alpha} = 6.5$ ,  $J_{15\alpha,1'}$  ca. 2Hz);  $\text{>CH-O}$  m 4.4–4.8; =CH-6 m 5.41; =CH-1' breites t 6.58 ppm ( $J = 7.5$  Hz).

C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> (370.5) Ber. C 77.80 H 9.25 Gef. C 77.83 H 9.25

3 $\beta$ -Hydroxy-16-propyliden- $\Delta^5$ -androst-17-en-3-one (12): 40 mg kristallines **12a** wurden mit Kaliumcarbonat in Methanol/Wasser verseift. 30 mg Kristalle, aus Äther Schmp. 180–185°,  $[\alpha]_D^{20} = -81.5^\circ$  ( $c = 0.35$ ). UV: s. Tab.

IR: -OH 3520; -CO-C=CH- 1710, 1642/cm.

Massenspektrum:  $m/e$  328 (M<sup>+</sup>, 100%); 313 (M-CH<sub>3</sub>, 16%); 310 (M-H<sub>2</sub>O, 21%); 299 (M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 8%); 295 (M-CH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O, 24%); 281 (299-H<sub>2</sub>O, 5%); 277 (M-CH<sub>3</sub>-2H<sub>2</sub>O, 8%); 271 (? , 5%); 243 (M-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O, 9%); 231 (M-C-15 bis C-17, Seitenkette und 1H, 8%); 229 (s. oben, 9%); 217 (M-C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>O, 17%); 213 (231-H<sub>2</sub>O, 22%); 137 (Ring D mit H<sub>3</sub>C-18 und Seitenkette und 1H; 30%).

3 $\beta$ -Hydroxy-16-isobutyliden- $\Delta^5$ -androst-17-en-3-one (13): Kondensation mit Isobutyraldehyd ergab 294 mg **13** (82%),  $R_F$  0.38, Kristalle aus Methanol und Petroläther, Schmp. 170–174°,  $[\alpha]_D^{20} = -75.4^\circ$  ( $c = 1.05$ ). UV: s. Tab.

IR: -OH 3460; -CO-C=CH- 1720, 1645/cm.

Massenspektrum:  $m/e$  342 (M<sup>+</sup>, 100%); 327 (M-CH<sub>3</sub>, 21%); 324 (M-H<sub>2</sub>O, 18%); 309 (M-CH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O, 22%); 299 (M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, 13%); 291 (M-CH<sub>3</sub>-2H<sub>2</sub>O, 8%); 281 (299-H<sub>2</sub>O, 8%); 257 (M-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O, 11%); 231 (M-C-15 bis C-17, Seitenkette und 1H und M-C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>O, 35%); 229 (s. oben, 14%); 213 (231-H<sub>2</sub>O, 30%); 151 (Ring D mit H<sub>3</sub>C-18, Seitenkette und 1H, 36%).

Acetat **13a**: Kristalle aus Petroläther (92% d. Th.), Schmp. 175–178°,  $[\alpha]_D^{20} = -85.5^\circ$  ( $c = 1.13$ ).

IR: -OAc 1735; -CO-C=CH- 1718, 1650/cm. UV: 239.5 m $\mu$  ( $\epsilon = 13500$ ).

NMR: H<sub>3</sub>C-18 s  $\delta$  0.88; H<sub>3</sub>C-19 s 1.06; (H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>C d 1.03 ( $J = 6$  Hz); -OAc s 2.02; H-15 $\alpha$  ddd 2.55 ( $J_{15\alpha,15\beta} = 15.5$ ,  $J_{14\alpha,15\alpha} = 6.7$ ,  $J_{15\alpha,1'}$  = 2.3 Hz);  $\text{>CH-O}$  m 4.4–4.8; =CH-6 m 5.41; =CH-1' ddd 6.42 ppm ( $J_{1',2'} = 9.6$ ,  $J_{15\alpha,1'}$  = 2.3,  $J_{15\beta,1'}$  = 2.7 Hz).

C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub> (384.6) Ber. C 78.08 H 9.44 Gef. C 77.98 H 9.40

3 $\beta$ -Hydroxy-16-[2,2-dimethyl-propyliden]- $\Delta^5$ -androst-17-en-3-one (14): Die Kondensation mit Trimethylacetaldehyd<sup>22</sup> ergab 250 mg **14** (67%),  $R_F$  0.38, aus Aceton und Essigester Schmp. 231–233°,  $[\alpha]_D^{20} = -63.4^\circ$  ( $c = 1.03$ ). UV: s. Tab.

IR: -OH 3480; -CO-C=CH- 1718, 1642/cm.

NMR: H<sub>3</sub>C-18 s  $\delta$  0.88; H<sub>3</sub>C-19 s 1.05; (H<sub>3</sub>C)<sub>3</sub>C s 1.14; H-15 $\alpha$  und H-15 $\beta$  s. theoret. Teil;  $\text{>CH-O}$  m 3.3–3.7; =CH-6 m 5.40; H-1' dd 6.60 ppm.

Massenspektrum:  $m/e$  356 (M<sup>+</sup>, 100%); 341 (M-CH<sub>3</sub>, 21%); 338 (M-H<sub>2</sub>O, 7%); 323 (M-CH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O, 9%); 313 (? , 3%); 305 (M-CH<sub>3</sub>-2H<sub>2</sub>O, 5%); 299 (M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, 7%); 281 (299-H<sub>2</sub>O, 5%); 271 (M-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O, 3%); 245 (M-C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>O, 9%); 231 (M-C-15 bis C-17, Seitenkette und 1H, 9%); 213 (231-H<sub>2</sub>O, 21%); 165 (Ring D mit H<sub>3</sub>C-18, Seitenkette und 1H, 16%).

Die Menge Trimethylacetaldehyd kann bis auf 270 mg (3 Äquivv.) gesenkt werden, ohne daß größere Anteile unumgesetztes **4** im Produkt enthalten sind (DC) oder die Ausb. sinkt.

Acetat **14a**: 97%, aus Methanol Schmp. 164–167°,  $[\alpha]_D^{20} = -70.6^\circ$  ( $c = 1.03$ ).

IR: -OAc, -CO- 1730;  $\text{>C=CH-}$  1640/cm. UV: 240.5 m $\mu$  ( $\epsilon = 12800$ ).

C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub> (398.6) Ber. C 78.35 H 9.61 Gef. C 78.47 H 9.68

<sup>22</sup>) Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. VII/1, S. 68, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1954.

3 $\beta$ -Hydroxy-16-cyclohexylmethylen- $\Delta^5$ -androstenon-(17) (**15**): Kondensation mit Formylcyclohexan<sup>23</sup>) ergab 318 mg **15** (79%),  $R_F$  0.42. Aus Essigester Schmp. 185–190°,  $[\alpha]_D^{20}$ : –76.7° ( $c = 0.69$ ). UV: s. Tab.

IR: –OH 3440; –CO–C=CH– 1720, 1648/cm.

Massenspektrum:  $m/e$  382 ( $M^+$ , 100%); 367 ( $M-CH_3$ , 20%); 364 ( $M-H_2O$ , 7%); 349 ( $M-CH_3-H_2O$ , 8%); 331 ( $M-CH_3-2H_2O$ , 3%); 299 ( $M-C_6H_{11}$ , 8%); 297 ( $M-C_5H_9O$ , 2%); 281 (299– $H_2O$ , 3%); 271 ( $M-C_7H_{11}O$ , 7%); 244 (? , 2%); 231 ( $M-C-15$  bis C-17, Seitenkette und 1H, 18%); 229 (s. oben, 11%); 213 (231– $H_2O$ , 22%); 191 (Ring D mit  $H_3C-18$ , Seitenkette und 1H, 17%).

Acetat **15a**: 95% Kristalle, aus Petroläther Schmp. 171–173°,  $[\alpha]_D^{20}$ : –86.8° ( $c = 0.93$ ).

IR: –OAc 1740; –CO–C=CH– 1725, 1650/cm. UV: 244.5  $m\mu$  ( $\epsilon = 14500$ ).

NMR ( $^{16}$ )=CH– $\langle 1'$ ):  $H_3C-18$  s  $\delta$  0.88;  $H_3C-19$  s 1.05; –OAc s 2.02; H-15 $\alpha$  ddd 2.57 ( $J_{15\alpha,15\beta} = 15.2$ ,  $J_{14\alpha,15\alpha} = 6.7$ ,  $J_{15\alpha,7'} = 1.9$  Hz);  $\rangle CH-O$  m 4.4–4.8; =CH-6 m 5.42; =CH-7' ddd 6.44 ppm ( $J_{1',7'} = 9.5$ ,  $J_{7',15\alpha} = 1.9$ ,  $J_{7',15\beta} = 2.9$  Hz).

$C_{28}H_{40}O_3$  (424.6) Ber. C 79.20 H 9.50 Gef. C 79.05 H 9.69

3 $\beta$ -Hydroxy-16-cyclopentylmethylen- $\Delta^5$ -androstenon-(17) (**16**): Kondensation mit Formylcyclopentan<sup>24</sup>) ergab 310 mg **16** (81%),  $R_F$  0.44. Aus Essigester Schmp. 193–198°,  $[\alpha]_D^{21}$ : –79.3° ( $c = 1.07$ ). UV: s. Tab.

IR: –OH 3440; –CO–C=CH– 1720, 1642/cm.

Massenspektrum:  $m/e$  368 ( $M^+$ , 100%); 353 ( $M-CH_3$ , 18%); 350 ( $M-H_2O$ , 8%); 335 ( $M-CH_3-H_2O$ , 8%); 317 ( $M-CH_3-2H_2O$ , 2%); 299 ( $M-C_5H_9$ , 8%); 283 ( $M-C_5H_9O$ , 3%); 281 (299– $H_2O$ , 2%); 257 ( $M-C_7H_{11}O$ , 10%); 231 ( $M-C-15$  bis C-17, Seitenkette und 1H, 19%); 229 (s. oben, 9%); 213 (231– $H_2O$ , 18%); 177 (Ring D mit  $H_3C-18$ , Seitenkette und 1H, 18%).

Acetat **16a**: 95% Kristalle, aus Methanol Schmp. 194–197°,  $[\alpha]_D^{21}$ : –89.8° ( $c = 1.01$ ). UV: 244  $m\mu$  ( $\epsilon = 15400$ ).

IR: –OAc 1734; –CO–C=CH– 1720, 1644/cm.

NMR ( $^{16}$ )=CH– $\langle 6'$ ):  $H_3C-18$  s  $\delta$  0.90;  $H_3C-19$  s 1.07; –OAc s 2.03; H-15 $\alpha$  ddd 2.59 ( $J_{15\alpha,15\beta} = 15$ ,  $J_{14\alpha,15\alpha} = 6.5$ ,  $J_{15\alpha,6'} = 2$  Hz);  $\rangle CH-O$  m 4.4–4.8; =CH-6 m 5.43; =CH-6' ddd 6.55 ppm ( $J_{1',6'} = 9.5$ ,  $J_{15\alpha,6'} = 2$ ,  $J_{15\beta,6'} = 3$  Hz).

$C_{27}H_{38}O_3$  (410.6) Ber. C 78.98 H 9.33 Gef. C 78.94 H 9.33

2.2.4.4-Tetramethyl-1-formylcyclopentan (**20**): Zum Gemisch von 100 ccm Wasser, 1.57 ccm konz. Schwefelsäure und 27.0 g  $HgSO_4$  gab man unter Stickstoff bei 55° 5.0 g 3.3.5.5-Tetramethylcyclohexen-(1) (**19**)<sup>11</sup>) und rührte 1 Stde. bei 60–70°. Da beim anschließenden Abdestillieren (Badtemp. 130°) die ersten Anteile gegenüber l. c.<sup>24</sup>) nur wenig Carbonyl im IR zeigten (1719/cm), wurden sie in das Reaktionsgemisch zurückgegeben. Im schließlich aufgefangenen Destillat enthielt die organische Phase (4 ccm) noch eine nicht näher bestimmte Menge Ausgangsmaterial.

Dinitrophenylhydrazon von **20**: 1.0 ccm des vorangehenden Produktes wurden mit 200 mg Dinitrophenylhydrazin in Äthanol/Schwefelsäure zu 350 mg eines Gemisches umgesetzt, in dem neben dem DNP von **20** ( $R_F$  0.52 in Petroläther/40% Benzol) auch ein geringerer Anteil einer unpolaren Verunreinigung ( $R_F$  0.66) enthalten war. Ein Teil dieses Gemisches wurde durch präparative DC im genannten System getrennt. Man erhielt das reine DNP von **20**, Schmp. 128°.

<sup>23</sup>) P. Sabatier und A. Mailhe, Ann. Chimie [8] **10**, 527 (1907).

<sup>24</sup>) O. Grummitt, J. Liska und G. Greull, Org. Syntheses **44**, 26 (1964).

NMR (CCl<sub>4</sub>): H<sub>3</sub>C-4 s 0.99, 1.10, 1.15, 1.16; H<sub>2</sub>C-3 s 1.53; H<sub>2</sub>C-5 dd 1.68 (1 H,  $J = 7$  und 12.5 Hz) und t 1.91 (1 H, breite Signale,  $J$  ca. 12 Hz); HC-1 dt 2.71 ( $J$  ca. 7 und ca. 12 Hz); —N=CH— d 7.50 ( $J = 6.4$  Hz); arom. H d 7.85 (1 H,  $J = 10$  Hz), dd 8.22 (1 H,  $J = 2.5$  und 10 Hz), d 8.97 (1 H,  $J = 2.5$  Hz); —NH— s 10.99 ppm.

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (334.4) Ber. C 57.47 H 6.63 N 16.76 Gef. C 57.41 H 6.51 N 16.92

3 $\beta$ -Hydroxy-16-[2.2.4.4-tetramethyl-cyclopentylmethylene]- $\Delta^5$ -androst-1-en-17-one-(17) (17): Kondensation mit dem oben beschriebenen Gemisch von 20 ergab nach Kristallisation aus Äther 293 mg 17 (66%), das im DC einheitlich war ( $R_F$  0.44). Kristalle aus Essigester, Schmp. 241–243°,  $[\alpha]_D^{25}$ : —81.0° ( $c = 1.11$ ). UV: s. Tab.

IR: —OH 3520; —CO—C=CH— 1710, 1642/cm.

NMR (<sup>16</sup>)=CH—(1'): H<sub>3</sub>C-18 s  $\delta$  0.91; H<sub>3</sub>C-19 s 1.05; weitere H<sub>3</sub>C-4 s 0.91, 0.95, 1.05, 1.10; H-15 $\alpha$  ddd 2.51 ( $J_{15\alpha,15\beta} = 15.5$ ,  $J_{14\alpha,15\alpha} = 6.5$ ,  $J_{15\alpha,6'} = 2$  Hz); >CH—O m 3.3–3.7; =CH-6 m 5.39; =CH-6' ddd 6.53 ppm ( $J_{1',6'} = 10.5$ ,  $J_{15\alpha,6'} = 2$ ,  $J_{15\beta,6'} = 3$  Hz).

Massenspektrum:  $m/e$  424 (M<sup>+</sup>, 100%); 409 (M—CH<sub>3</sub>, 21%); 406 (M—H<sub>2</sub>O, 3%); 391 (M—CH<sub>3</sub>—H<sub>2</sub>O, 3%); 381 (? , 2%); 373 (M—CH<sub>3</sub>—2H<sub>2</sub>O, 2%); 368 (M—C<sub>4</sub>H<sub>8</sub> ?, 7%); 353 (368—CH<sub>3</sub>,  $m^*$  338.6, 2%); 339 (M—C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O, 3%); 327 (M—C<sub>7</sub>H<sub>13</sub> ?, 19%); 325 (? , 17%); 314 (? , 10%); 301 (? , 15%); 299 (M—C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>, 3%); 283 (301—H<sub>2</sub>O,  $m^*$  266.1, 8%); 281 (299—H<sub>2</sub>O, 2%); 267 (? , 4%); 265 (? , 4%); 231 (M—C-15 bis C-17, Seitenkette und 1H, 15%); 229 (s. oben, 7%); 213 (231—H<sub>2</sub>O, 17%); 124 (C<sub>9</sub>H<sub>16</sub> ?, 17%).

Acetat 17a: 97% Kristalle, aus Methanol Schmp. 208–210°,  $[\alpha]_D^{25}$ : —89.0° ( $c = 1.46$ ).

IR: —OAc 1730; —CO—C=CH— 1720, 1648/cm. UV: 246 m $\mu$  ( $\epsilon = 16$  300).

C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>O<sub>3</sub> (466.7) Ber. C 79.78 H 9.94 Gef. C 79.84 H 9.63

Kondensation mit Camphenilanaldehyd<sup>12</sup>) zu 18: Camphenilanaldehyd (Sdp.<sub>12</sub> 87–90°) wurde aus (+)-Camphen (Sdp.<sub>98</sub> 87°,  $[\alpha]_D^{25}$ : 49.0°,  $c = 4.47$  in Benzol) durch Epoxydieren<sup>25</sup>) und anschließende Isomerisierung mit Schwefelsäure<sup>12</sup>) dargestellt und in der üblichen Weise umgesetzt. Chromatographie an Kieselgel gab 371 mg einer im DC einheitlichen ( $R_F$  0.44), öligen Substanz. UV des Rohproduktes 247 m $\mu$  ( $\epsilon = 14000$ ). Man kristallisierte mehrfach aus Äther und Methanol, ohne daß sich das auch bei 9 beschriebene Schmelzverhalten änderte: opak bei 125°, Schmp. unscharf bei 202–206°. UV: s. Tab.

IR: —OH 3560; —CO—C=CH— 1725, 1646/cm.

NMR (<sup>16</sup>)=CH—(1'): H<sub>3</sub>C-18 s  $\delta$  0.90; H<sub>3</sub>C-19 s 1.05; (H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>C s 1.03, s 1.10; H-15 $\alpha$  ddd 2.56 ( $J_{15\alpha,15\beta} = 15$ ,  $J_{14\alpha,15\alpha} = 6.5$ ,  $J_{15\alpha,8'} = 2.2$  Hz); >CH—O m 3.3–3.7; =CH-6 m 5.40; =CH-8' ddd 6.75 ppm ( $J_{1',8'} = 9$ ,  $J_{15\alpha,8'} = 2.2$ ,  $J_{15\beta,8'} = 3.1$  Hz).

C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>O<sub>2</sub> (422.7) Ber. C 82.41 H 10.02 Gef. C 82.42 H 10.03

3 $\alpha$ -Hydroxy-16-isobutyliden-5 $\alpha$ -androst-1-en-17-one-(17) (22): Man kondensierte 3 $\alpha$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -androst-1-en-17-one-(17) mit Isobutyraldehyd, wie oben beschrieben, und erhielt 238 mg 22 (70%),  $R_F$  0.44. Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 190–194°,  $[\alpha]_D^{25}$ : —7.5° ( $c = 1.13$ ).

IR: —OH 3460; —CO—C=CH— 1730, 1712, 1645/cm. UV: 240 m $\mu$  ( $\epsilon = 13100$ ).

NMR: H<sub>3</sub>C-19 s  $\delta$  0.82; H<sub>3</sub>C-18 s 0.86<sup>26</sup>); (H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>C d 1.03 ( $J = 6.8$  Hz); H-15 $\alpha$  ddd 2.54 ( $J_{15\alpha,15\beta} = 15.5$ ,  $J_{14\alpha,15\alpha} = 6.5$ ,  $J_{15\alpha,1'} = 2.0$  Hz), überlagert von H-5 $\alpha$  m (zusammen 2H); >CH—O m 4.04 ( $W_{1/2} = 7$  Hz); =CH— ddd 6.41 ppm ( $J_{1',2'} = 9.8$ ,  $J_{15\alpha,1'} = 2.0$ ,  $J_{15\beta,1'} = 3.0$  Hz).

<sup>25</sup>) W. J. Hickinbottom und D. G. M. Wood, J. chem. Soc. [London] 1953, 1906.

<sup>26</sup>) R. F. Zürcher, Helv. chim. Acta 46, 2054 (1963).

Massenspektrum:  $m/e$  344 ( $M^+$ , 100%); 329 ( $M-CH_3$ , 34%); 326 ( $M-H_2O$ , 11%); 313 (? , 12%); 311 ( $M-CH_3-H_2O$ , 7%); 301 ( $M-C_3H_7$ , 10%); 293 ( $M-CH_3-2H_2O$ , 4%); 287 (? , 9%); 283 ( $301-H_2O$ , 6%); 269 ( $M-C_3H_9O$  ?, 2%); 257 (? , 2%); 255 (? , 2%); 251 (? , 2%); 233 ( $M-C-15$  bis  $C-17$ , Seitenkette und 1H, 16%); 215 ( $233-H_2O$ , 35%); 151 (Ring D mit  $H_3C-18$ , Seitenkette und 1H, 12%).

Acetat **22a**: 92% Kristalle, aus Petroläther Schmp. 167–170°,  $[\alpha]_D^{25}$ : 5.0° ( $c = 0.96$ ). IR:  $-OAc$ ,  $-CO-C=CH-$  1730, 1712, 1645/cm. UV: 241  $\mu$  ( $\epsilon = 13100$ ). NMR:  $\text{>CH-O}$  m  $\delta$  5.02 ppm, sonst wie bei **22**.

$C_{25}H_{38}O_3$  (386.6) Ber. C 77.68 H 9.91 Gef. C 77.64 H 10.13

Ozonspaltung von  $3\alpha$ -Acetoxy-16-isobutyliden-5 $\alpha$ -androstanon-(17) (**22a**): Die Lösung von 108 mg **22a** in 3.5 ccm Essigester und 3.5 ccm Eisessig wurde bei  $-10^\circ$  4.3 Min. lang mit einem Ozon-Strom von 22 mg  $O_3$ /Min. behandelt. Man setzte 0.6 ccm 9proz. Wasserstoffperoxid zu und ließ über Nacht stehen. Dann wurde mit Äther verdünnt, der Hauptteil der Essigsäure mit Wasser fortgewaschen und der saure Anteil mit 3proz. Natronlauge extrahiert. Man veresterte die freigesetzte Säure mit Diazomethan und mit Acetanhydrid/Pyridin und chromatographierte an 5 g  $Al_2O_3$ . Mit Petroläther/2% Äther eluierte man 66 mg (58%)  $3\alpha$ -Acetoxy-16.17-seco-5 $\alpha$ -androstan-disäure-(16.17)-dimethylester (**24a**). Kristalle aus Methanol und Petroläther, Schmp. 108–111°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-27.2^\circ$  ( $c = 1.01$ ).

IR ( $CCl_4$ ):  $-CO_2CH_3$ ,  $-OAc$  1750/cm.

NMR:  $H_3C-19$  s  $\delta$  0.75;  $H_3C-18$  s 1.10;  $-OAc$  s 2.03; H-5 m 2.1–2.5;  $-CO_2CH_3$  s 3.63, s 3.65;  $\text{>CH-O}$  m 5.01 ppm ( $W_{1/2} = 6.5$  Hz).

$C_{23}H_{36}O_6$  (408.5) Ber. C 67.62 H 8.88 Gef. C 67.97 H 9.00

Anhydrid **23**: Aus dem Neutralteil, 36 mg (36%), Kristalle aus Äther, Schmp. 184–186°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-53.1^\circ$  ( $c = 0.61$ ).

IR:  $-CO-O-CO-$ ,  $-OAc$  1808, 1762, 1742, 1731 (Sch.), 1720 (Sch.)/cm.

NMR:  $H_3C-19$ , s  $\delta$  0.79;  $H_3C-18$  s 1.20;  $-OAc$  s 2.04; H-5 m um 2.2; H-15 $\beta$  dd 2.38 ( $J_{15\alpha,15\beta} = 19.0$ ,  $J_{14\alpha,15\beta} = 12.2$  Hz); H-15 $\alpha$  dd 3.00 ( $J_{15\alpha,15\beta} = 19.0$ ,  $J_{14\alpha,15\alpha} = 5.7$  Hz);  $\text{>CH-O}$  m 5.02 ppm ( $W_{1/2} = 7$  Hz).

Massenspektrum:  $m/e$  302 ( $M-CH_3CO_2H$ , 100%); 287 ( $302-CH_3$ , 27%); 276 ( $M-CO_2COCH_2$ , 12%); 274 ( $302-CO$ , 5%); 261 ( $276-CH_3$ , 4%); 260 ( $302-CO_2$ , 4%); 248 ( $M-C-1$  bis  $C-4$  ?, 20%); 216 ( $276-CH_3CO_2H$ , 66%); 201 ( $216-CH_3$ , 37%).

$C_{21}H_{30}O_5$  (362.5) Ber. C 69.59 H 8.34 Gef. C 70.03 H 8.39

Ozonspaltung von  $3\beta$ -Acetoxy-16-isobutyliden- $\Delta^5$ -androstenon-(17) (**13a**): Man versetzte 110 mg **13a** in 3.5 ccm Essigester und 3.5 ccm Eisessig bei  $0^\circ$  mit 0.9 ccm einer 4.7proz. Lösung von Brom in  $CH_2Cl_2$  (90% d. ber. Menge Brom). Anschließend wurde die farblose Lösung bei  $-15^\circ$  4 Min. lang mit 22 mg  $O_3$ /Min. ozonisiert. Nach 10 Min. bei Raumtemp. setzte man 0.3 ccm einer 18proz. Wasserstoffperoxid-Lösung zu und ließ über Nacht stehen. Anschließend wurde 30 Min. mit Zinkpulver geschüttelt, filtriert und wie oben aufgearbeitet. Aus dem sauren Anteil erhielt man nach Veresterung und Chromatographie 29 mg  $3\beta$ -Acetoxy-16.17-seco- $\Delta^5$ -androsten-disäure-(16.17)-dimethylester (**10a**) (25%), aus Methanol und Petroläther Schmp. 153–155°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-78.9^\circ$  ( $c = 1.23$ ) (Lit. 7,8); Schmp. 156–157°,  $[\alpha]_D$ :  $-88^\circ$ .

IR:  $-CO_2CH_3$  1745;  $-OAc$  1728/cm.

NMR:  $H_3C-19$  s  $\delta$  0.98;  $H_3C-18$  s 1.11;  $-OAc$  s 2.00;  $-CO_2CH_3$  s 3.62, s 3.63;  $\text{>CH-O}$  m 4.4–4.8;  $\text{>C=CH-}$  m 5.33 ppm.

Aus dem Neutralteil erhielt man nach Reacetylierung 44 mg *Anhydrid* **21** (43%), aus Äther Schmp. 182–185° (Lit. 7,13): 186–192°, vgl. auch l. c. 17).

IR:  $-\text{CO}_2\text{CO}-$ ,  $-\text{OAc}$  1807, 1760, 1742 (Sch.), 1718/cm.

NMR:  $\text{H}_3\text{C}-19$  s  $\delta$  1.02;  $\text{H}_3\text{C}-18$  s 1.22;  $-\text{OAc}$  s 2.02; H-15 $\beta$  (halbverdeckt durch  $-\text{CH}_2-4$ ) dd 2.41 ( $J_{15\alpha,15\beta} = 18.7$ ,  $J_{14\alpha,15\beta} = 12.2$  Hz); H-15 $\alpha$  dd 2.98 ( $J_{15\alpha,15\beta} = 18.7$ ,  $J_{14\alpha,15\alpha} = 5.2$  Hz);  $\text{>CH}-\text{O}$  m 4.4–4.8;  $\text{>C}=\text{CH}-$  m 5.37 ppm.

Massenspektrum:  $m/e$  300 (M- $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ , 100%); 285 (300- $\text{CH}_3$ , 20%); 272 (300-CO, 2%); 258 (? , 4%); 243 (? , 3%); 228 (300- $\text{C}_2\text{O}_3$ , 3%); 214 (300- $\text{CO}_2\text{COCH}_2$ , 20%); 199 (214- $\text{CH}_3$ , 70%). Temp. in der Ionenquelle 250°.

*Ozonspaltung von 9a*: Zur Lösung von 65 mg **9a** in 2 ccm Essigester und 2 ccm Eisessig gab man bei 0° 0.55 ccm 4.7proz. Brom-Lösung in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und ozonisierte 1.3 Min. lang bei  $-15^\circ$  mit 22 mg  $\text{O}_3/\text{Min}$ . Man arbeitete wie oben auf und erhielt aus dem sauren Anteil nach Veresterung mit Diazomethan und Acetanhydrid/Pyridin 25 mg eines Estergemisches, aus dem man bei Chromatographie an 3 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  mit Petroläther 4 mg 3 $\beta$ -Acetoxy- $\Delta^5$ -ätiocolensäure-methylester (**11a**)<sup>9</sup> und mit Petroläther/3% Äther 10 mg **10a** eluierte.

**11a** wurde aus Methanol kristallisiert, Schmp. 140–150°, und erwies sich mit einem authent. Vergleichspräparat (Schmp. 147–152°) identisch.

DC:  $R_F$  0.63 (beide) in Petroläther/25% Äther und 0.71 (beide) in Chloroform.

IR:  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OAc}$  1745/cm, auch sonst beide übereinstimmend.

**10a** wurde aus Methanol und Petroläther kristallisiert und erwies sich in Schmp. und IR als mit **10a** aus **13a** übereinstimmend.

DC:  $R_F$  0.42 (beide) in Petroläther/25% Äther (zweimal) und  $R_F$  0.68 (beide) in Chloroform/10% Essigester.

[16/68]