

Henry Laurent und Rudolf Wiechert

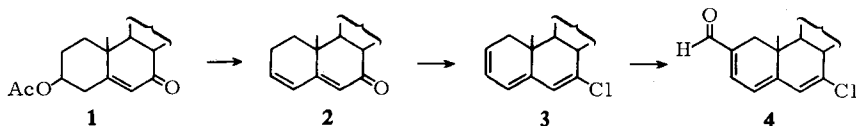
Synthese und Reaktionen von 3-Chlor-2-formyl-steroiden

Aus dem Hauptlaboratorium der Schering AG, Berlin

(Eingegangen am 25. Januar 1968)

Die Umsetzung von 3-Keto- $\Delta^{4,6}$ -steroiden **5** mit dem *Vilsmeier*-Reagens führt zu 3-Chlor-2-formyl- $\Delta^{2,4,6}$ -steroiden **7**, deren Struktur durch spektrale Daten, Bildung von Pyrazolen **8**, Überführung in 3-Alkoxy-2-formyl-steroiden **11**, **12** und **13** sowie oxydativen Abbau geklärt werden konnte. In der 19-Nor-Reihe entstehen neben entsprechenden 3-Chlor-2-formyl- $\Delta^{2,4,6}$ -19-nor-steroiden **15** 3-Chlor-2,4-diformyl- $\Delta^{1,3,5(10),6}$ -Verbindungen **16**. Das 6π -Elektronensystem von $\Delta^{2,4,6}$ -Steroiden **17** reagiert selektiv in 2-Stellung zu 2-Formyl- $\Delta^{2,4,6}$ -Verbindungen **18**.

Durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid/Dimethylformamid auf 3 β -Acetoxy- $\Delta^{5,7}$ -keto-steroiden **1** erhält man 7-Chlor-2-formyl- $\Delta^{2,4,6}$ -Verbindungen **4**¹⁾.

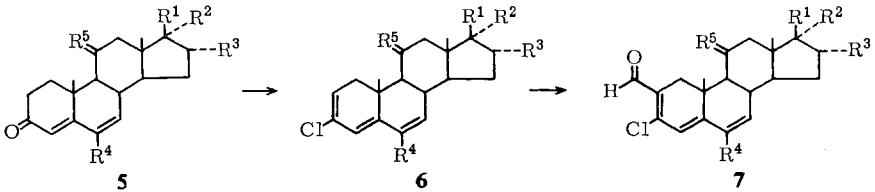


Unter dem Einfluß des *Vilsmeier*-Reagens wird aus **1** Essigsäure abgespalten und das $\Delta^{3,5,7}$ -Keton **2** in das 7-Chlor- $\Delta^{2,4,6}$ -trien **3** übergeführt, das schließlich in 2-Stellung formyliert wird.

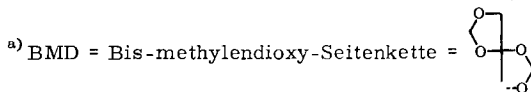
Wir haben in Fortsetzung dieser Arbeiten die Einwirkung des Formylierungsreagens auf 3-Keto- $\Delta^{4,6}$ -steroiden **5** untersucht. Man isoliert bei der Chromatographie der Reaktionsprodukte die 3-Chlor-2-formyl- $\Delta^{2,4,6}$ -Verbindungen **7** sowie die 3-Chlor- $\Delta^{2,4,6}$ -steroiden **6**, die zum Teil die isomeren 3-Chlor- $\Delta^{3,5,7}$ -steroiden enthalten.

Als Zwischenprodukte entstehen zunächst, wie man dünn-schichtchromatographisch zeigen kann, die 3-Chlor- $\Delta^{2,4,6}$ -triene **6**, die dann mit dem *Vilsmeier*-Reagens unter 2-Formylierung weiterreagieren. Behandelt man nämlich die als Nebenprodukt erhaltenen Verbindungen **6c** bzw. **6h** mit diesem Reagens, so kann man die Entstehung von **7c** und **7h** im Dünnschichtchromatogramm verfolgen.

¹⁾ H. Laurent, G. Schulz und R. Wiechert, Chem. Ber. 99, 3057 (1966).



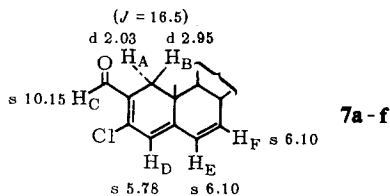
	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R ¹	OAc	OAc	COCH ₃	COCH ₂ OAc	C ₈ H ₁₇	BMD ^{a)}	BMD ^{a)}	COCH ₃	COCH ₃
R ²	H	CH ₃	OAc	OAc	H	H	H	OAc	OAc
R ³	H	H	H	H	H	H	H	CH ₃	H
R ⁴	H	H	H	H	H	H	H	CH ₃	Cl
R ⁵	H ₂	H ₂	H ₂	H ₂	H ₂	H ₂	O	H ₂	H ₂



Die 3-Chlor-2-formyl-steroide **7** sind — wie die 7-Chlor-2-formyl-steroide **4**¹⁾ — gelbe Verbindungen. Sie besitzen in Cyclohexan ein UV-Maximum bei 355 nm ($\epsilon = 15600-17100$) und ein weiteres, kürzerwelliges Maximum bei 234 nm ($\epsilon = 13400-15900$).

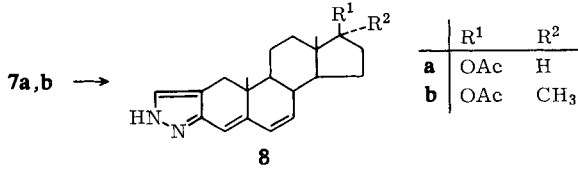
Im IR-Spektrum der Verbindungen **7** findet man die ν CO- (1650/cm) und die ν CH-Schwingung (2745/cm) der Aldehydgruppe, sowie drei scharfe Banden bei 1615, 1585 und 1535/cm, die dem 2-Formyl- $\Delta^{2,4,6}$ -System zuzuordnen sind. Die Bande bei 1535/cm ist ebenso intensiv wie die ν CO-Bande bei 1650/cm.

Im NMR-Spektrum von **7a-f** erkennt man das aldehydische Proton H_C bei $\delta = 10.15$ ppm, das Singulett des olefinischen Protons H_D bei $\delta = 5.78$ ppm, ein Singulett bei $\delta = 6.10$ ppm, das aus den beiden übereinanderliegenden Signalen der Protonen H_E und H_F besteht, sowie ein AB-System mit $\delta_A = 2.03$ und $\delta_B = 2.95$ ppm, das durch geminale Kopplung von H_A und H_B zustande kommt ($J = 16.5$ Hz). Die Protonen der 19-CH₃-Gruppe erscheinen bei $\delta = 0.93$ ppm.



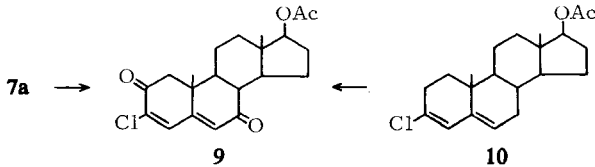
Ein weiterer Beweis für die vicinale Stellung der Chlor- und Formyl-Funktion konnte durch die Überführung der Verbindungen **7a** und **7b** in die Pyrazole **8** erbracht werden. Diese bilden sich beim Erhitzen der Formylsteroide **7a** und **7b** mit Hydrazinhydrat in Essigsäure²⁾.

2) R. Sciaky und F. Mancini, Tetrahedron Letters [London] 1965, 137.

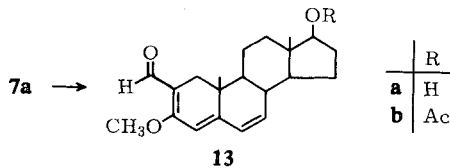
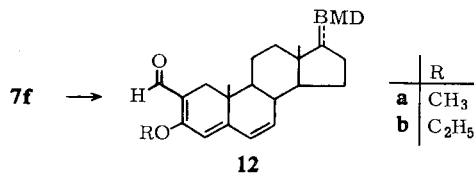
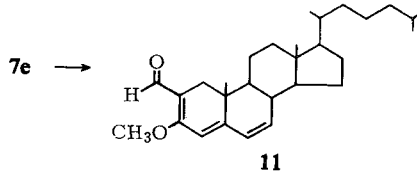


Die UV-Spektren der Verbindungen **8** stimmen mit den Literatur-Werten³⁾ entsprechender, aber auf anderem Wege dargestellter, $\Delta^{4,6}$ -Steroid[3.2-c]-1'H-pyrazole überein.

Die Formylgruppe wird aus **7a** durch Chromtrioxid in Aceton abgespalten, wobei gleichzeitig die 7-Stellung oxydativ angegriffen wird.



Das so erhaltene 3-Chlor- $\Delta^{3,5,2,7}$ -diketon **9** wurde kürzlich auch von *Yasuda* und *Mori*⁴⁾ durch tert.-Butylchromat-Oxydation des 3-Chlor- $\Delta^{3,5}$ -diens **10** dargestellt.



³⁾ R. O. Clinton, A. J. Manson, F. W. Stonner, H. C. Neumann, R. G. Christiansen, R. L. Clarke, J. H. Ackerman, D. F. Page, J. W. Dean, W. B. Dickinson und C. Carabateas, J. Amer. chem. Soc. **83**, 1478 (1961).

⁴⁾ K. Yasuda und H. Mori, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **15**, 179 (1967).

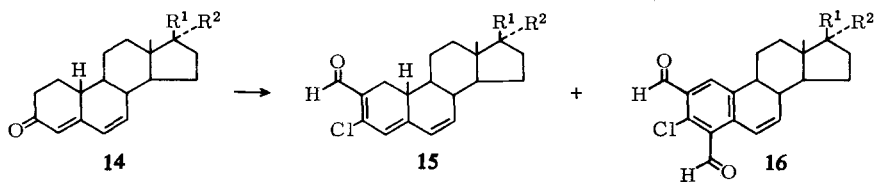
Während 3-Chlor-2-formyl- Δ^2 -steroiden durch Erhitzen mit Natriumäthylat, wie *Sciaky* und *Pallini*⁵⁾ fanden, in 2-Hydroxymethylen-3-keto-steroiden übergeführt werden, erhält man aus den 3-Chlor-2-formyl- $\Delta^{2,4,6}$ -steroiden, z. B. **7e** und **7f**, mit Natriummethylat oder Natriumäthylat bereits bei Raumtemperatur in glatter Reaktion die 3-Alkoxy-2-formyl- $\Delta^{2,4,6}$ -Verbindungen **11** und **12**.

Die Substitution des 3-Chloratoms, z. B. in Verbindung **7a**, durch das Methoxid-Ion findet auch bei Erhitzen mit Kaliumhydroxid in wasserhaltigem Methanol statt. Unter gleichzeitiger Verseifung der 17-Acetoxy-Gruppe erhält man die 2-Formylverbindung **13a**, die durch Acetanhydrid/Pyridin in das 17-Acetat **13b** übergeführt wird.

Obwohl die nucleophile Substitution von Halogenen in einfachen Vinylhalogeniden bekanntlich schwierig ist, findet man dennoch zahlreiche Berichte in der Literatur⁶⁾, in denen die Substitution eines vinyllischen Halogenatoms beschrieben ist. Leicht findet Substitution in Verbindungen mit elektronenanziehenden Substituenten in der β -Position zum Halogen statt. So reagiert der *cis*- und *trans*- β -Chlor-crotonsäure-äthylester in einer bimolekularen Reaktion in äthanolischer Lösung mit Thioäthoxid-, Thiophenoxid-, Äthoxid- und Phenoxid-Ionen⁷⁾.

Bei den 3-Chlor-2-formyl-steroiden **7** liegen infolge der elektronenanziehenden Formylgruppe ähnliche Verhältnisse vor. Der Angriff des Alkoxid-Ions sollte hier, in Analogie zur Annahme von *Miller* und *Yonan*⁶⁾, senkrecht zur Doppelbindungsebene erfolgen.

Bei der Übertragung der Formylierungsreaktion auf die 19-Nor-Reihe erhält man neben den 3-Chlor-2-formyl-19-nor-steroiden **15** noch weitere stärker polare Reaktionsprodukte, denen nach UV-, IR-, NMR- und Massenspektroskopie die Struktur **16** zugeschrieben werden kann.



	R ¹	R ²
a	OAc	H
b	COCH ₃	OAc

In den NMR-Spektren der Verbindungen **16** findet man zwei Aldehydgruppen-Signale bei $\delta = 10.7$ und 10.5 ppm, beide NMR-Signale sind nicht aufgespalten, ein aromatisches Proton bei $\delta = 7.95$ ppm (Halbwertsbreite 2.5 Hz) und zwei olefinische H-Atome, die vicinal an einer Doppelbindung stehen bei $\delta = 7.40$ und 6.40 ppm

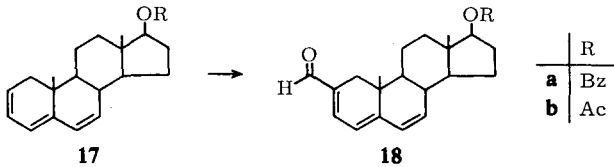
⁵⁾ *R. Sciaky* und *U. Pallini*, *Tetrahedron Letters* [London] **1964**, 1839.

⁶⁾ *S. I. Miller* und *P. K. Yonan*, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 5931 (1957).

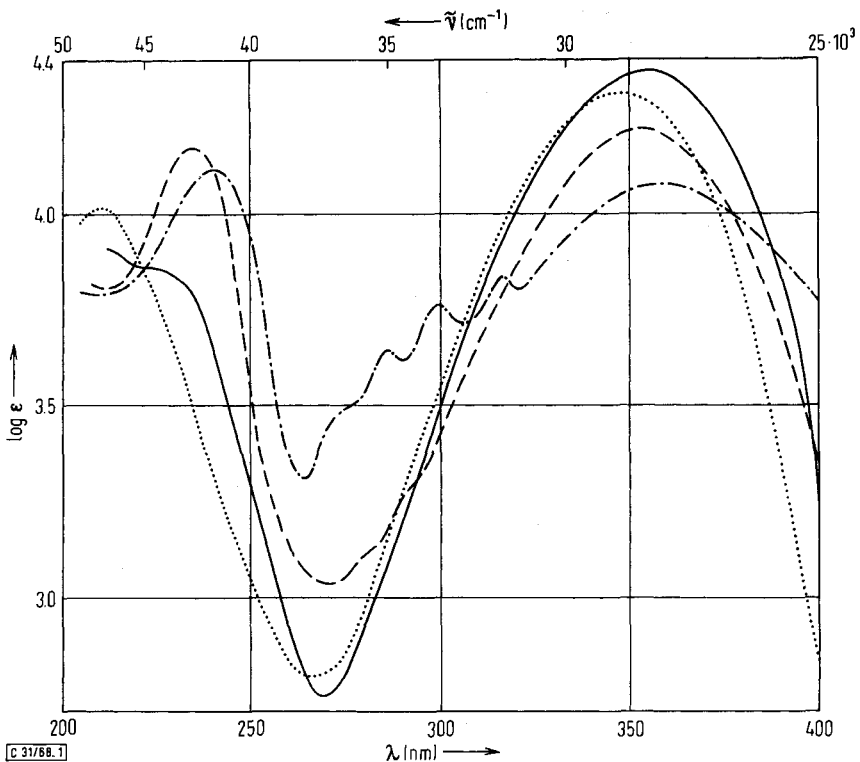
⁷⁾ ^{7a)} *D. E. Jones* und *C. A. Vernon*, *Nature* [London] **176**, 791 (1955); ^{7b)} *D. E. Jones*, *R. O. Morris*, *C. A. Vernon* und *R. F. M. White*, *J. chem. Soc.* [London] **1960**, 2349.

(AB-System mit $J = 10$ Hz). Die Entstehung der 2,4-Diformyl-steroiden **16** könnte man durch Dehydrierung von **15** und anschließende Formylierung des aromatischen A-Rings in 4-Stellung erklären.

Die 3-Chlor-2-formyl-steroiden **7** und die 7-Chlor-2-formyl-steroiden **4** gehen durch Formylierung aus den entsprechenden 3-Chlor- bzw. 7-Chlor- $\Delta^{2,4,6}$ -trienen hervor. Offensichtlich hat die Stellung der Chloratome keinen wesentlichen Einfluß auf diese Reaktion. Deshalb sollte es möglich sein, das 6π -Elektronensystem einfacher $\Delta^{2,4,6}$ -Triene **17** an den Stellen mit größter Elektronendichte, C-2 und C-7, elektrophil durch das *Vilsmeier*-Reagens anzugreifen.

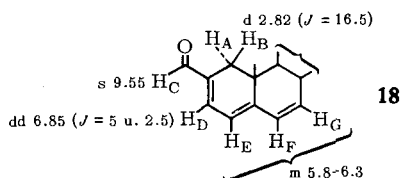


Der tatsächliche Angriff findet, da die 7-Stellung der Steroide sterisch gehindert ist, ausschließlich am C-Atom 2 statt. Die Struktur der Verbindungen **18** ergibt sich eindeutig aus den spektroskopischen Daten.



UV-Spektren der Verbindungen **4** (—), **7a-f** (---), **13** (· · ·) und **18b** (· · ·) in Cyclohexan

Im NMR-Spektrum von **18** findet man das charakteristische Singulett des Aldehyd-Protons H_C bei $\delta = 9.55$ ppm sowie das doppelt aufgespaltene Signal des Protons H_D an C-3 bei $\delta = 6.85$ ppm, das mit H_E ($J = 5$ Hz) und H_A ($J = 2.5$ Hz) koppelt.



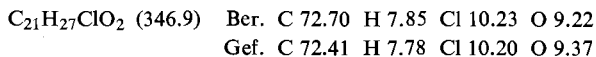
Im Bereich zwischen $\delta = 5.8$ und 6.3 ppm liegt ein komplexes Signal der Intensität 3, das den Protonen H_E , H_F und H_G zuzuordnen ist. Weiterhin beobachtet man auch hier ein Dublett für H_B bei $\delta = 2.82$ ppm ($J = 16.5$ Hz), das durch geminale Kopplung mit H_A zustande kommt, H_A selbst ist verdeckt. Das Signal der C-19-Protonen erscheint bei $\delta = 0.90$ ppm.

Beschreibung der Versuche

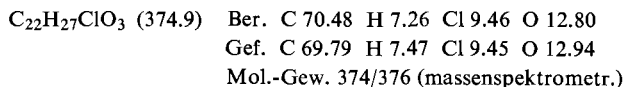
Die Schmelzpunkte wurden im Apparat nach Dr. Tottoli bestimmt und sind unkorrigiert. Die spezif. Drehungen wurden in 1 proz. Lösung in Chloroform bei 20° gemessen. Zur Aufnahme der IR-Spektren dienten getemperte KBr-Tabletten. Die NMR-Spektren wurden mit dem Varian A-60 in Deuteriochloroform aufgenommen, Tetramethylsilan als interner Standard. Die Massenspektren nahm man mit einem Atlas CH_4 -Gerät auf. Die Chromatographien wurden an der 50–100fachen Menge Kieselgel mit einem linearen Aceton-Pentan-Gradienten vorgenommen.

Die Elementaranalysen wurden in unserem Analytischen Kontroll-Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dipl.-Ing. J. Huber ausgeführt. Für die Aufnahme und Diskussion der Spektren danken wir Herrn Dr. G. Schulz und Herrn Dr. G. Cleve, für präparative Mitarbeit Fräulein V. Olschanowsky.

3-Chlor-17 β -acetoxy- $\Delta^{2,4,6}$ -androstatrien (6a) und *3-Chlor-17 β -acetoxy- $\Delta^{2,4,6}$ -androstatrien-aldehyd-(2) (7a)*: Eine Lösung von 3.50 g *17 β -Acetoxy- $\Delta^{4,6}$ -androstadienon-(3) (5a)*⁸⁾ in 70 ccm *Dimethylformamid* wird mit 3.5 ccm $POCl_3$ versetzt und 2 Stdn. auf 70° erwärmt. Man fällt mit verd. Natriumacetatlösung, filtriert den Niederschlag ab, löst ihn in Methylchlorid, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über Na_2SO_4 und verdampft das Lösungsmittel i. Vak. Der Rückstand wird chromatographiert. 1.6–1.9% Aceton/Pentan eluieren 880 mg **6a** vom Schmp. 170 – 183° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: -56° ; UV: $\epsilon_{295} = 10500$, $\epsilon_{304} = 12000$, $\epsilon_{311} = 10700$ (Methanol).



2.1–2.0% Aceton/Pentan eluieren 808 mg **7a** vom Schmp. 154 – 155° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: -98° ; UV: $\epsilon_{234} = 15400$, $\epsilon_{354} = 16300$ (Cyclohexan).



3-Chlor-17 β -acetoxy-17 α -methyl- $\Delta^{2,4,6}$ -androstatrien-aldehyd-(2) (7b): 4.0 g *17 β -Acetoxy-17 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -androstadienon-(3) (5b)*⁹⁾ werden analog **5a** umgesetzt. Das Rohprodukt

⁸⁾ R. E. Schaub und M. J. Weiss, J. org. Chemistry **26**, 3915 (1961).

⁹⁾ V. Schwarz, Collect. czechoslov. chem. Commun. **26**, 1958 (1961).

wird chromatographiert. 2.4–3.2% Aceton/Pentan eluieren 1.05 g **7b** vom Schmp. 168.5 bis 170° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: -42° ; UV: $\epsilon_{234} = 15000$, $\epsilon_{356} = 15800$ (Cyclohexan).

$C_{23}H_{29}ClO_3$ (388.9) Ber. C 71.03 H 7.51 Cl 9.12 O 12.34
Gef. C 70.93 H 7.54 Cl 9.00 O 12.55

3-Chlor-17-acetoxy- $\Delta^{2,4,6}$ -pregnatrienon-(20) (**6c**) und 3-Chlor-17-acetoxy-20-oxo- $\Delta^{2,4,6}$ -pregnatrien-aldehyd-(2) (**7c**): 3.0 g 17-Acetoxy- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-dion-(3.20) (**5c**)¹⁰ werden analog **5a** umgesetzt. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 2.3–3.6% Aceton/Pentan eluieren 1.36 g **6c**, das nach dem NMR-Spektrum 25% 3-Chlor-17-acetoxy- $\Delta^{3,5,7}$ -pregnatrienon-(20) enthält. Schmp. 170–180° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: -79° ; UV: $\epsilon_{303} = 13900$, $\epsilon_{317} = 14000$, $\epsilon_{333} = 7490$ (Methanol).

$C_{23}H_{29}ClO_3$ (388.9) Ber. C 71.03 H 7.51 Cl 9.12 O 12.34
Gef. C 70.74 H 7.48 Cl 9.01 O 12.88

4.3–5.3% Aceton/Pentan eluieren 636 mg **7c** vom Schmp. 221–221.5° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: -136° ; UV: $\epsilon_{234} = 15400$, $\epsilon_{355} = 17000$ (Cyclohexan).

$C_{24}H_{29}ClO_4$ (416.9) Ber. C 69.14 H 7.01 Cl 8.50 O 15.35
Gef. C 68.72 H 7.05 Cl 8.34 O 15.78

3-Chlor-17,21-diacetoxy-20-oxo- $\Delta^{2,4,6}$ -pregnatrien-aldehyd-(2) (**7d**): 2.0 g 17,21-Diacetoxy- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-dion-(3.20) (**5d**)¹¹ werden analog **5a** umgesetzt. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 9.0–12.4% Aceton/Pentan eluieren 640 mg **7d** vom Schmp. 226–230° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: -76° ; UV: $\epsilon_{234} = 14700$, $\epsilon_{354} = 15600$ (Cyclohexan).

$C_{26}H_{31}ClO_6$ (475.0) Ber. C 65.75 H 6.58 Cl 7.46 O 20.21
Gef. C 65.83 H 6.57 Cl 7.61 O 20.25

3-Chlor- $\Delta^{2,4,6}$ -cholestatrien (**6e**) und 3-Chlor- $\Delta^{2,4,6}$ -cholestatrien-aldehyd-(2) (**7e**): 4.0 g $\Delta^{4,6}$ -Cholestadienon-(3) (**5e**)¹² werden analog **5a** umgesetzt. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 0.1% Aceton/Pentan eluieren 1.92 g **6e** vom Schmp. 81–84° (Methanol/Methylenchlorid). $[\alpha]_D$: -53° ; UV: $\epsilon_{305} = 13100$, $\epsilon_{314} = 11900$, $\epsilon_{333} = 5190$ (Methanol).

$C_{27}H_{41}Cl$ (401.1) Ber. C 80.85 H 10.31 Cl 8.84 Gef. C 80.96 H 10.36 Cl 8.84

1.3–1.4% Aceton/Pentan eluieren 540 mg **7e** vom Schmp. 161–163° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: -86° ; UV: $\epsilon_{234} = 14900$, $\epsilon_{356} = 16500$ (Cyclohexan).

$C_{28}H_{41}ClO$ (429.1) Ber. C 78.37 H 9.63 Cl 8.27 O 3.73
Gef. C 78.56 H 9.87 Cl 8.25 O 3.86

3-Chlor-17,20;20,21-bis-methylendioxy- $\Delta^{2,4,6}$ -pregnatrien (**6f**) und 3-Chlor-17,20;20,21-bis-methylendioxy- $\Delta^{2,4,6}$ -pregnatrien-aldehyd-(2) (**7f**): 4.0 g 17,20;20,21-Bis-methylendioxy- $\Delta^{4,6}$ -pregnadienon-(3) (**5f**)¹³ werden analog **5a** umgesetzt. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 1.8–2.1% Aceton/Pentan eluieren 1.65 g **6f**, das nach dem NMR-Spektrum 12% 3-Chlor-17,20;20,21-bis-methylendioxy- $\Delta^{3,5,7}$ -pregnatrien enthält. Schmp. 184–191° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: -141° ; UV: $\epsilon_{295} = 10700$, $\epsilon_{303} = 12500$, $\epsilon_{316} = 10800$ (Methanol).

$C_{23}H_{29}ClO_4$ (405.0) Ber. C 68.22 H 7.22 Cl 8.75 O 15.81
Gef. C 68.34 H 7.13 Cl 8.69 O 15.87

¹⁰ R. Sciaky, Gazz. chim. ital. **91**, 545 (1961).

¹¹ E. J. Agnello und G. D. Laubach, J. Amer. chem. Soc. **82**, 4293 (1960).

¹² A. Nickon und J. F. Bagli, J. Amer. chem. Soc. **83**, 1498 (1961).

¹³ **5f**: Schmp. 218–220°. Aus 17,20;20,21-Bis-methylendioxy- Δ^4 -pregnenon-(3) (R. E. Beyler, F. Hoffman, R. M. Moriarty und L. H. Sarett, J. org. Chemistry **26**, 2421 (1961)) durch Bromierung und Dehydrobromierung.

2.4–3.3% Aceton/Pentan eluieren 1.05 g **7f** vom Schmp. 219–221° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: –145°; UV: $\epsilon_{234} = 15100$, $\epsilon_{356} = 16800$ (Cyclohexan).

$C_{24}H_{29}ClO_5$ (433.0) Ber. C 66.58 H 6.75 Cl 8.19 O 18.48
Gef. C 66.89 H 6.80 Cl 7.90 O 18.31

3-Chlor-17.20; 20.21-bis-methylendioxy- $\Delta^{2.4.6}$ -pregnatrienon-(11) (**6g**) und 3-Chlor-17.20; 20.21-bis-methylendioxy-11-oxo- $\Delta^{2.4.6}$ -pregnatrien-aldehyd-(2) (**7g**): Das Gemisch aus 100 ccm Dimethylformamid und 15 ccm $POCl_3$ läßt man 30 Min. bei Raumtemp. stehen, gibt 5.0 g **17.20**; 20.21-Bis-methylendioxy- $\Delta^{4.6}$ -pregnadien-dion-(3.11) (**5g**)¹⁴ hinzu und erhitzt 2 Stdn. auf 70°. Nach dem Abkühlen wird in Natriumacetat enthaltendes Eiswasser gegossen, das ausgefällte Produkt abgesaugt, in Methylenchlorid gelöst, die Lösung mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird chromatographiert. 3.8–4.8% Aceton/Pentan eluieren 424 mg **6g** vom Schmp. 190–200° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: +48°; UV: $\epsilon_{296} = 9910$, $\epsilon_{305} = 11300$, $\epsilon_{313} = 10200$ (Cyclohexan).

$C_{23}H_{27}ClO_5$ (418.9) Ber. C 65.95 H 6.50 Cl 8.46 O 19.09
Gef. C 65.54 H 6.64 Cl 8.38 O 18.95

8.0–12.0% Aceton/Pentan eluieren 584 mg **7g** vom Schmp. 258–262° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: +144°; UV: $\epsilon_{231} = 15900$, $\epsilon_{350} = 16200$ (Cyclohexan).

$C_{24}H_{27}ClO_6$ (446.9) Ber. C 64.50 H 6.09 Cl 7.93 O 21.48
Gef. C 64.21 H 6.27 Cl 7.93 O 21.28

3-Chlor-17-acetoxy-6.16 α -dimethyl- $\Delta^{2.4.6}$ -pregnatrienon-(20) (**6h**) und 3-Chlor-17-acetoxy-20-oxo-6.16 α -dimethyl- $\Delta^{2.4.6}$ -pregnatrien-aldehyd-(2) (**7h**): 3.0 g 17-Acetoxy-6.16 α -dimethyl- $\Delta^{4.6}$ -pregnadien-dion-(3.20) (**5h**)¹⁵ werden analog **5a** 30 Min. bei 90° umgesetzt. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 2.3–2.8% Aceton/Pentan eluieren 1.03 g **6h** vom Schmp. 187–197° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: –79°; UV: $\epsilon_{295} = 10700$, $\epsilon_{306} = 12600$, $\epsilon_{314} = 11500$ (Methanol).

$C_{25}H_{33}ClO_3$ (417.0) Ber. C 72.01 H 7.98 Cl 8.50 O 11.51
Gef. C 71.63 H 8.17 Cl 8.54 O 11.84

3.5–4.5% Aceton/Pentan eluieren 450 mg **7h** vom Schmp. 195–196° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: –107°; UV: $\epsilon_{236} = 14300$, $\epsilon_{355} = 17100$ (Cyclohexan).

$C_{26}H_{33}ClO_4$ (445.0) Ber. C 70.17 H 7.48 Cl 7.97 O 14.38
Gef. C 69.59 H 7.55 Cl 7.92 O 14.82

3.6-Dichlor-17-acetoxy-20-oxo- $\Delta^{2.4.6}$ -pregnatrien-aldehyd-(2) (**7i**): 5.0 g 6-Chlor-17-acetoxy- $\Delta^{4.6}$ -pregnadien-dion-(3.20) (**5i**)^{10,16} werden analog **5g** 30 Min. bei 70° umgesetzt. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 5.2–8.4% Aceton/Pentan eluieren 2.30 g **7i** vom Schmp. 201–202.5° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: –70°; UV: $\epsilon_{236} = 13400$, $\epsilon_{351} = 16200$ (Cyclohexan).

$C_{24}H_{28}Cl_2O_4$ (451.4) Ber. C 63.85 H 6.25 Cl 15.72 O 14.18
Gef. C 64.02 H 6.93 Cl 15.57 O 14.16

17 β -Acetoxy- $\Delta^{4.6}$ -androstadieno[3.2-c]-1'-H-pyrazol (**8a**): Eine Lösung von 1.0 g **7a** in 33 ccm konz. Essigsäure wird mit 10 ccm Hydrazinhydrat versetzt und 20 Stdn. bei 90° gerührt. Man gießt in Eiswasser, das Natriumacetat enthält, filtriert die ausgefällte Substanz ab und nimmt in Methylenchlorid auf. Die Lösung wird mit Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak.

¹⁴) Merck & Co., Inc. (Erf. R. E. Beyler und L. H. Sarett), D. A. S. 1076 128, C. 1961, 12935.

¹⁵) ^{15a}) R. P. Graber und M. B. Meyers, J. org. Chemistry 26, 4774 (1961); ^{15b}) B. Ellis, S. P. Hall, V. Petrow und D. M. Williamson, J. chem. Soc. [London] 1962, 22.

¹⁶) K. Brückner, B. Hampel und U. Johnsen, Chem. Ber. 94, 1225 (1961).

eingengt. Der Rückstand wird durch präparative Schichtchromatographie gereinigt. Entwicklung: 1 mal Chloroform, 2 mal 1% Methanol/Chloroform. Ausb. 481 mg **8a** vom Schmp. 199–202° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: –153°; UV: $\epsilon_{225} = 8380$, $\epsilon_{231} = 7660$, $\epsilon_{287} = 18100$, $\epsilon_{296} = 21500$, $\epsilon_{307} = 16000$ (Methanol).

$C_{22}H_{28}N_2O_2$ (352.5) Ber. C 74.96 H 8.01 N 7.95 O 9.08
Gef. C 73.85 H 8.37 N 7.92 O 9.74

17 β -Acetoxy-17 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -androstadieno[3.2-c]-1'-H-pyrazol (8b): Eine Lösung von 200 mg **7b** in 7 ccm konz. Essigsäure wird mit 0.7 ccm *Hydrazinhydrat* versetzt und 1 Stde. bei 110° gerührt. Aufarbeitung wie bei **8a** liefert ein Rohprodukt, das zweimal aus Aceton/Hexan umkristallisiert wird. Ausb. 110 mg **8b** vom Schmp. 254–256°. $[\alpha]_D$: –138°; UV: $\epsilon_{225} = 8690$, $\epsilon_{231} = 7750$, $\epsilon_{288} = 19200$, $\epsilon_{296} = 22600$, $\epsilon_{307} = 16800$ (Methanol).

$C_{23}H_{30}N_2O_2$ (366.5) Ber. C 75.37 H 8.25 N 7.65 O 8.73
Gef. C 75.37 H 8.62 N 7.61 O 8.61
Mol.-Gew. 366 (massenspektrometr.)

3-Chlor-17 β -acetoxy- $\Delta^{3,5}$ -androstadien-dion-(2.7) (9): Man löst 800 mg **7a** in 160 ccm über $KMnO_4$ destilliertem Aceton, setzt 4.6 ccm *Jones-Reagens*¹⁷⁾ hinzu und rührt 45 Min. bei Raumtemp. Danach wird die Lösung mit 5 ccm Methanol versetzt und in Eiswasser eingerührt. Die ausgefällte Substanz wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, i. Vak. getrocknet und aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 215 mg **9** vom Schmp. 258–261°. $[\alpha]_D$: –300°; UV: $\epsilon_{292} = 19600$, $\epsilon_{301} = 23600$, $\epsilon_{311} = 19500$ (Methanol).

$C_{21}H_{25}ClO_4$ (376.9) Ber. C 66.92 H 6.68 Cl 9.42 O 16.98
Gef. C 66.88 H 7.10 Cl 9.07 O 16.95
Mol.-Gew. 376/378 (massenspektrometr.)

3-Methoxy- $\Delta^{2,4,6}$ -cholestatrien-aldehyd-(2) (11): 250 mg **7e** in 15 ccm Tetrahydrofuran werden mit einer Lösung von 590 mg *Natriummethylat* in 5 ccm Methanol versetzt. Nach 30 Min. fällt man mit Wasser, saugt ab und trocknet i. Vak. Aus Aceton erhält man 151 mg **11** vom Schmp. 210–211°. $[\alpha]_D$: +41°; UV: $\epsilon_{240} = 12800$, $\epsilon_{352} = 10700$ (Cyclohexan).

$C_{29}H_{44}O_2$ (424.7) Ber. C 82.01 H 10.45 O 7.54 Gef. C 81.05 H 10.07 O 8.59

3-Methoxy-17.20;20.21-bis-methylenedioxy- $\Delta^{2,4,6}$ -pregnatrien-aldehyd-(2) (12a): 250 mg **7f** werden analog **7e** mit *Natriummethylat* umgesetzt. Ausb. 166 mg vom Schmp. 268–269° (Methanol/Methylenchlorid). $[\alpha]_D$: –31°; UV: $\epsilon_{238} = 12700$, $\epsilon_{352} = 10900$ (Cyclohexan).

$C_{25}H_{32}O_6$ (428.5) Ber. C 70.06 H 7.53 O 22.41 Gef. C 69.27 H 7.65 O 23.17

3-Äthoxy-17.20;20.21-bis-methylenedioxy- $\Delta^{2,4,6}$ -pregnatrien-aldehyd-(2) (12b): 250 mg **7f** in 2 ccm Tetrahydrofuran werden mit einer Lösung von 750 mg *Natriumäthylat* in 5 ccm Äthanol versetzt. Nach 30 Min. fällt man mit Wasser, saugt ab, wäscht und trocknet. Aus Aceton/Hexan erhält man 168 mg **12b** vom Schmp. 230.5–232°. $[\alpha]_D$: –19°; UV: $\epsilon_{241} = 12900$, $\epsilon_{348} = 10700$ (Cyclohexan).

$C_{26}H_{34}O_6$ (442.6) Ber. C 70.56 H 7.74 O 21.70
Gef. C 70.24 H 7.87 O 21.75 Mol.-Gew. 442 (massenspektrometr.)

17 β -Hydroxy-3-methoxy- $\Delta^{2,4,6}$ -androstatrien-aldehyd-(2) (13a): Eine Lösung von 5.0 g **7a** in 750 ccm *Methanol* wird mit 50 ccm 10proz. wäbr. *KOH*-Lösung versetzt und 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Danach wird die Lösung i. Vak. auf die Hälfte ihres Volumens eingengt und

17) 17a) *K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones und B. C. L. Weedon*, J. chem. Soc. [London] **1946**, 39; 17b) *R. G. Curtis, I. Heilbron, E. R. H. Jones und G. F. Woods*, J. chem. Soc. [London] **1953**, 457.

in Eiswasser gegossen. Die ausgefällte Substanz wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, i. Vak. getrocknet und aus Methylenchlorid/Diisopropyläther umkristallisiert. Ausb. 2.32 g **13a** vom Schmp. 188–189°. $[\alpha]_D$: +157°; UV: $\epsilon_{240} = 12100$, $\epsilon_{358} = 11200$ (Cyclohexan).

$C_{21}H_{28}O_3$ (328.5) Ber. C 76.79 H 8.59 O 14.62 Gef. C 76.66 H 8.36 O 14.49

3-Methoxy-17 β -acetoxy- $\Delta^{2,4,6}$ -androstatrien-aldehyd-(2) (**13b**): Eine Lösung von 1.5 g **13a** in 6 ccm Pyridin und 3 ccm *Acetanhydrid* wird nach 8stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. in Eiswasser gegossen, man saugt die ausgefallene Substanz ab, wäscht mit Wasser und trocknet i. Vak. Aus Aceton erhält man 1.0 g **13b** vom Schmp. 230–232°. $[\alpha]_D$: +42°; UV: $\epsilon_{240} = 13100$, $\epsilon_{357} = 11800$ (Cyclohexan).

$C_{23}H_{30}O_4$ (370.5) Ber. C 74.56 H 8.16 O 17.28 Gef. C 74.77 H 8.25 O 17.40

3-Chlor-17 β -acetoxy- $\Delta^{2,4,6}$ -östratrien-aldehyd-(2) (**15a**) und *3-Chlor-17 β -acetoxy- $\Delta^{1,3,5(10),6}$ -östratetraen-dialdehyd-(2,4)* (**16a**): 8.0 g *17 β -Acetoxy- $\Delta^{4,6}$ -östradienon-(3)* (**14a**)¹⁸⁾ werden analog **5g** 1 Sde. bei 40° umgesetzt. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 3.7–4.3% Aceton/Pentan eluieren 1.02 g **15a** vom Schmp. 183–186° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: –276°; UV: $\epsilon_{233} = 15400$, $\epsilon_{354} = 15100$ (Cyclohexan).

$C_{21}H_{25}ClO_3$ (360.9) Ber. C 69.88 H 6.98 Cl 9.82 O 13.22
Gef. C 69.95 H 7.08 Cl 10.00 O 13.33

4.6–5.5% Aceton/Pentan eluieren 1.13 g vom Schmp. 165–169° (Aceton/Hexan). Diese Substanz wird nochmals chromatographiert. 2.2–3.1% Aceton/Pentan eluieren 663 mg **16a** vom Schmp. 172–174° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: –258°; UV: $\epsilon_{248} = 14900$, $\epsilon_{268} = 13800$, $\epsilon_{300} = 11800$, $\epsilon_{311} = 12300$, $\epsilon_{347} = 6420$ (Cyclohexan).

$C_{22}H_{23}ClO_4$ (386.9) Ber. C 68.30 H 5.99 Cl 9.16 O 16.55
Gef. C 68.58 H 6.05 Cl 8.90 O 16.38

3-Chlor-17-acetoxy-20-oxo-19-nor- $\Delta^{2,4,6}$ -pregnatrien-aldehyd-(2) (**15b**) und *3-Chlor-17-acetoxy-20-oxo-19-nor- $\Delta^{1,3,5(10),6}$ -pregnatetraen-dialdehyd-(2,4)* (**16b**): 5.8 g *17-Acetoxy-19-nor- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-dion-(3,20)* (**14b**)¹⁹⁾ werden analog **5g** 1 Sde. bei 40° umgesetzt. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 6.8–8.0% Aceton/Pentan eluieren 687 mg **15b** vom Schmp. 190–193° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: –261°; UV: $\epsilon_{234} = 16100$, $\epsilon_{354} = 13200$ (Cyclohexan).

$C_{23}H_{27}ClO_4$ (402.9) Ber. C 68.56 H 6.75 Cl 8.82 O 15.88
Gef. C 68.34 H 6.84 Cl 9.03 O 15.89

8.8–10.0% Aceton/Pentan eluieren 520 mg **16b** vom Schmp. 230–232° (Aceton). $[\alpha]_D$: –256°; UV: $\epsilon_{248} = 14200$, $\epsilon_{270} = 13000$, $\epsilon_{309} = 11300$, $\epsilon_{347} = 6150$ (Acetonitril).

$C_{24}H_{25}ClO_5$ (428.9) Ber. C 67.21 H 5.87 Cl 8.27 O 18.65
Gef. C 67.24 H 6.24 Cl 8.43 O 18.59
Mol.-Gew. 428/430 (massenspektrometr.)

17 β -Benzoyloxy- $\Delta^{2,4,6}$ -androstatrien-aldehyd-(2) (**18a**): 800 mg *17 β -Benzoyloxy- $\Delta^{2,4,6}$ -androstatrien* (**17a**)²⁰⁾ werden analog **5g** umgesetzt. Das Rohprodukt wird chromatographiert.

18) 18a) L. Velluz, B. Goffinet und G. Amiard, *Tetrahedron* [London] **4**, 241 (1958); 18b) J. A. Zderic, H. Carpio, A. Bowers und C. Djerassi, *Steroids* **1**, 233 (1963).

19) K. Heusler, J. Kalvoda, C. Meystre, H. Ueberwasser, P. Wieland, G. Anner und A. Wettstein, *Experientia* [Basel] **18**, 464 (1962).

20) Schering AG (Erf. K. Junkmann, H. Vogel, M. Schenck, H. Richter und H. Witzel), Dtsch. Bundes-Pat. 892451, C. 1954, 5353.

5.2–7.2% Aceton/Pentan eluieren 565 mg **18a** vom Schmp. 163–166° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D: +29^\circ$; UV: $\epsilon_{224} = 19900$, $\epsilon_{348} = 20100$ (Cyclohexan).

$C_{27}H_{30}O_3$ (402.5) Ber. C 80.57 H 7.51 O 11.92 Gef. C 80.62 H 7.60 O 12.20

17 β -Acetoxy- $\Delta^{2,4,6}$ -androstatrien-aldehyd-(2) (**18b**): 2.6 g *17 β -Acetoxy- $\Delta^{2,4,6}$ -androstatrien* (**17b**)²¹ werden analog **5g** umgesetzt. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 4.1–5.1% Aceton/Pentan eluieren 810 mg **18b** vom Schmp. 177–179° (Aceton/Hexan). $[\alpha]_D: -142^\circ$; UV: $\epsilon_{348} = 20500$ (Cyclohexan).

$C_{22}H_{28}O_3$ (340.5) Ber. C 77.60 H 8.30 O 14.10 Gef. C 77.77 H 8.40 O 13.90

²¹) **17b**: Schmp. 111–119°. Aus **5a** durch LiAl(t-BuO)₃H-Reduktion und anschließende Dehydratisierung mittels Methansulfochlorid in Pyridin/Dimethylformamid bei 80°.

[31/68]