

Reaktionsprodukte aus 3,5-Androstadien und Dichloressigsäure

Carl Heinz Brieskorn* und Gerhard Greiner¹⁾

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg,
D-8700 Würzburg, Am Hubland

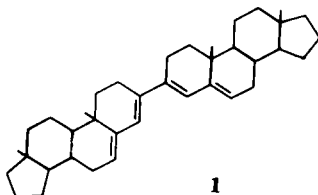
Eingegangen am 27. März 1974

3,5-Androstadien und Dichloressigsäure reagieren zu 3,3'-Bi(3,5-androstadien) (1) und dem Trimeren 2.

Reaction Products from 3,5-Androstadiene and Dichloroacetic Acid

3,5-Androstadiene reacts with dichloroacetic acid to give 3,3'-bi(3,5-androstadiene) (1) and the trimer 2.

3,5-Androstadien reagiert mit Dichloressigsäure zu einem rotviolettten Produkt, das nach 30 min ein Absorptionsmaximum bei 500 nm aufweist. Längere Reaktionszeiten führen zu braunen Farbtönen. Das violette Farbprodukt muß daher rasch aufgearbeitet werden. Durch Säulenchromatographie lassen sich zwei Leukoprodukte isolieren, von denen 1 2% und 2 10% des Reaktionsansatzes entsprechen. Das leicht gelbliche Leukoprodukt 1 färbt sich mit Dichloressigsäure sofort rot (λ_{\max} 497 nm; $\epsilon = 116000$). Seine Molekülmasse von 510 und die daraus erhaltene Summenformel $C_{38}H_{54}$ weisen auf ein dimeres Androstadien hin. Im Elektronenspektrum bestehe Analogie zu 3,3'-Bi(3,5-cholestadien)^{2,3,4)}, 3,5-Androstadien mußte somit in Gegenwart von Dichloressigsäure zu 3,3'-Bi(3,5-androstadien) reagiert haben. Zum Beweis synthetisierten wir diese Verbindung analog nach Squire⁴⁾ und erwiesen ihre Identität mit 1.



Leukoprodukt 2 ist farblos, stabiler gegen Licht und Luft als 1. Nach Elementaranalyse und Molekülmasse-Bestimmung liegt ein Kohlenwasserstoff mit der Summenformel $C_{57}H_{84}$ vor, entsprechend der dreifachen Molekülmasse von Androstadien. 2 gibt mit Dichloressigsäure sofort ein rotvioletttes Farbprodukt mit einem Absorptionsmaximum bei 554 nm. Nach Angaben von Sorensen⁵⁾ über protonierte Polyene

¹⁾ G. Greiner, Teil der Dissertation, Univ. Würzburg 1973.

²⁾ A. Butenandt und L. Poschmann, Ber. Deut. Chem. Ges. 73, 893 (1940).

³⁾ R. Dulou, J. Chopin und Y. Raoul, Bull. Soc. Chim. France 1951, 616.

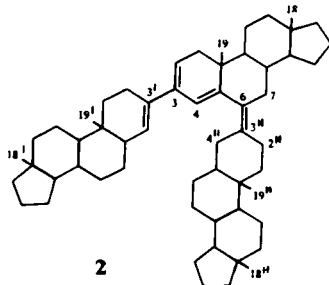
⁴⁾ E. N. Squire, J. Amer. Chem. Soc. 73, 2586 (1951).

⁵⁾ T. S. Sorensen, J. Amer. Chem. Soc. 87, 5075 (1965).

sollte dieser relativ langwelligen Absorption mindestens ein konjugiertes Tetraen zugrunde liegen. Bei Hydrierung von **2** mit Rh/C werden 4 mol H₂ verbraucht. Mit diesen beiden Befunden steht das Elektronenspektrum nicht im Einklang; hier sind nur zwei kurzwellige Maxima bei 232 und 239 nm erkennbar. Ihre ϵ -Werte sind nur halb so groß wie die im Spektrum von **1**. Auffallend ist die breite abfallende Absorption mit Schultern bei λ 251, 275, 295 und 310 nm, die in **2** kein konjugiertes Tetraen erwarten lassen. Das Absorptionsverhalten deutet eher auf zwei voneinander getrennte Diene, ein heteroannulares mit den Maxima bei 232 und 239 nm und ein homoannulares mit dem Absorptionsbereich von λ 275 bis 310 nm, hin. Ausgeschlossen konnte werden, daß im stark sauren Medium ein Tetraen entstanden war, nachdem das Spektrum des Leukoproduktes wieder mit dem der Ausgangssubstanz identisch war. Der Farbwechsel mußte vielmehr eine nur durch Protonierung bedingte Reaktion ohne Verschiebung von Doppelbindungen sein.

Sowohl durch Ozonolyse als auch durch Osmiumtetroxid-Oxidation von **2** erhielten wir 5 α -Androstan-3-on. Damit mußte ein Baustein von **2** Androstan sein, das über eine Doppelbindung an C-3 mit der restlichen Molekel verknüpft war.

Im NMR-Spektrum von **2** sind die Signale der olefinischen Protonen zwischen $\tau = 4$ und 5 mit einer Intensität von 3 Protonen erkennbar. Aus dem Berg der Methylenprotonen zeichnen sich deutlich die Signale der angulären Methylgruppen C-18 und C-19 ab. Die von Zürcher^{6,7)} an monomeren Steringerüsten erkannten Regeln übertrugen wir mit der gebotenen Vorsicht auf das Trimere **2**. Es ist gut zu erkennen, daß die sechs Methylgruppen des Trimeren bei vier verschiedenen ppm-Werten in Resonanz treten. Durch Vergleich der chemischen Verschiebung der 18- und 19-Wasserstoffe des 3,5-Androstadiens, des 3,3'-Bi(3,5-androstadiens) und des 5 α -Androstans, unter Berücksichtigung der von Zürcher angegebenen Werte und nach grober Abschätzung des Integrals, können die Methylsignale der Struktur des 3-(3-Androsten-3-yl)-6-(androstan-3-yliden)-2,4-androstadiens (**2**) zugeordnet werden. Das Signal bei $\tau = 9.31$ kommt den Wasserstoffen der Methylgruppe C-18'' des gesättigten Androstangerüstes zu. Die drei Methylgruppen C-18, C-18' und C-19'' entsprechen dem Signal bei $\tau = 9.24$. Die Protonen der Methylgruppe C-19' erscheinen bei $\tau = 9.12$ und die C-19-Methylwasserstoffe bei $\tau = 9.01$. Aus der Anordnung der Doppelbindungen, wie sie in **2** vorgeschlagen ist, ergeben sich, entsprechend der Intensität, nur drei olefinische Wasserstoffe.



6) R. F. Zürcher, *Helv. Chim. Acta* **44**, 1380 (1961).

7) R. F. Zürcher, *Helv. Chim. Acta* **46**, 2054 (1963).

2 reagiert mit Maleinsäureanhydrid erst unter extremen Bedingungen. Im Elektronenspektrum des Reaktionsansatzes verschwinden zunächst die Absorptionen bei 232 bis 239 nm, im weiteren Verlauf sind auch keine Schultern mehr bei 275 und 310 nm erkennbar. Dieses Verhalten gegenüber Maleinsäureanhydrid wird verständlich, wenn um die 3,3'-Bindung der angenommenen Struktur Drehung zu einem *cisoiden* Dien abläuft.

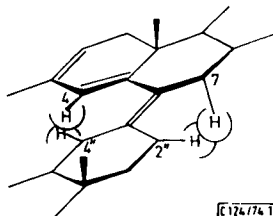


Abb. Trimeres Produkt **2**

2 kann in der vorgeschlagenen Struktur mit Kalotten nur gebaut werden, wenn das Androstangerüst nach oben oder unten aus der Molekülebene herausragt, da sich das olefinische Proton an C-4 und das äquatoriale Wasserstoffatom an C-4'' sowie die Wasserstoffe an C-7 und C-2'' sterisch behindern (Abb.). Das Kalottenmodell ergibt, daß sich die Doppelbindung von C-6 nach C-3'' nicht planar zum übrigen konjugierten System anordnen kann. Ihr Beitrag für die Resonanzenergie des gesamten konjugierten Systems ist daher nur gering. Derartige Polyene zeigen nach *Karrer*⁸⁾ und *Oroshnik*⁹⁾ eine hypsochrom verschobene und weniger intensive Absorption. Die niedrigen ϵ -Werte im Elektronenspektrum von **2** stehen damit im Einklang. Im protonierten **2** zeigt das Konjugationssystem schon im Grundzustand vollständigen Bindungsausgleich. Ist die ebene Anordnung aus sterischen Gründen gestört, so wird das Energieniveau des Grundzustandes durch Ausfall an Mesomerieenergie gehoben, wodurch es zu einer bathochromen Verschiebung kommt^{10,11)}. Auf diesen von *Brunings* und *Corwin*¹²⁾ beschriebenen Effekt könnte die relativ langwellige Absorption bei λ 554 nm des protonierten **2** zurückzuführen sein. Die sterisch bedingten Spannungen zeigen sich auch im molaren Extinktionskoeffizienten des protonierten **2**, der mit 23000 sehr niedrig ist im Vergleich zum protonierten **1** mit einem ϵ -Wert von 116000. Weiterhin spricht für die gespannte Struktur die geringe Stabilität von protoniertem **2**, erkennbar an der raschen Abnahme der Extinktion bei λ 554 nm. Die zunächst tiefviolette Farbe geht nach Gelbbraun über mit einem Absorptionsmaximum bei 403 nm. Hierbei findet eine Umlagerung der Doppelbindungen statt. Die entstandene Verbindung wurde nicht untersucht.

Der Angriff des Protons dürfte in der 2-Stellung des mittleren Bausteins erfolgen, da dann sofort ohne weitere Umlagerung die positive Ladung vom π -Elektronensystem der drei noch vorhandenen Doppelbindungen delokalisiert werden kann.

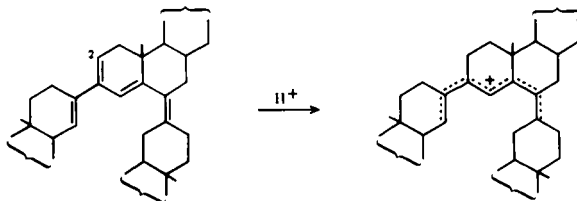
⁸⁾ C. F. Garbers, C. H. Eugster und P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **35**, 1850 (1952).

⁹⁾ W. Oroshnik, G. Karmas und A. D. Mebane, *J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 295 (1952).

¹⁰⁾ L. G. S. Brooker, F. L. White, R. H. Sprague, S. G. Dent jr. und G. van Zandt, *Chem. Rev.* **41**, 325 (1947).

¹¹⁾ G. Scheibe, *Z. Elektrochem. Angew. Phys. Chem.* **47**, 73 (1941).

¹²⁾ K. J. Brunings und A. H. Corwin, *J. Amer. Chem. Soc.* **64**, 593 (1942).



1 ist nicht die Vorstufe des Trimeren. 2 entsteht durch kationoide Trimerisierung von Androstadien unter gleichzeitiger Verschiebung von Doppelbindungen, wobei es zum vollständig gesättigten Androstangerüst kommt. Der ionische Mechanismus wird durch folgende Beobachtungen bestätigt: in 100proz. Dichloressigsäure läßt sich mehr 2 nachweisen, als wenn die Reaktion in einer 90proz., mit wasserfreiem Chloroform verdünnten Dichloressigsäure durchgeführt wird. Die Ausbeute an 1 ist unter beiden Bedingungen gleich.

1 kann nicht auf ionischem Wege entstehen, da hierbei kein Tetraen, sondern nur ein Trien entstünde. Oxidation mit anschließender Dehydratisierung sind bei Dichloressigsäure auszuschließen. Lediglich eine Hydridübertragung könnte von einem Trien zu einem Tetraen führen. Bei einer Hydridübertragung vom Trien auf ein Androstenyl-Kation sollte im Reaktionsgemisch Δ^3 -, Δ^4 - oder Δ^5 -Androsten entstehen. In der Fraktion mit monomerem Produkt sind neben 10% nicht umgesetztem Ausgangsprodukt etwa 2% Androsten mittels GC-MS-Kopplung nachweisbar. Bei Zusatz eines Hydridionenakzeptors (*tert*-Butylalkohol in 20fachem Überschuß) wird das Entstehen des Dimeren nicht beschleunigt. Das letzte Ergebnis spricht gegen eine Hydridübertragung. Als Alternative bietet sich ein radikalischer Weg an. Bei der Reaktion mit Dichloressigsäure könnte ein Cl-Radikal die Dimerisierung auslösen. Wird die Reaktion im Magnetfeld des ESR-Gerätes durchgeführt, so läßt sich, wenn auch nur schwach, eine radikalische Zwischenstufe nachweisen. Mit Hilfe der CIDNP-Methode sind keine Radikale erkennbar, wobei allerdings berücksichtigt werden muß, daß, wegen der vielen Nebenprodukte, das NMR-Spektrum nur schlecht aufgelöste Signalgruppen zeigt und daher CIDNP-Effekte nur schwer feststellbar sind. Radikalfänger (Hydrochinon) haben keinen meßbaren Einfluß auf die Dimerisierung. Die Ursache liegt möglicherweise im „Käfigeffekt“ des Lösungsmittels Dichloressigsäure. Damit gibt es auch für einen Radikalmechanismus kein zwingendes Argument.

Die vorstehenden Untersuchungen sind als ein Beitrag zum Chemismus der Farb-reaktion nach *Rosenheim*¹³⁾ gedacht. Mit dieser Reaktion werden 3-Hydroxy- Δ^5 -steroide nachgewiesen. Als Säure dient Trichloressigsäure. Sie eignete sich für unsere Versuche wegen ihrer kristallinen Beschaffenheit nicht. Trotzdem nehmen wir an, daß unsere mit Dichloressigsäure erhaltenen Ergebnisse auf die *Rosenheim*-Reaktion übertragen werden können.

Wir haben zu danken: dem *Fonds der Chemischen Industrie* für eine Unterstützung der Arbeit durch Sachmittel; der *Fa. Degussa* für die kostenlose Überlassung des Rhodium/Kohle-Katalysators.

¹³⁾ *O. Rosenheim*, *Biochem. J.* **23**, 47 (1929).

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Kofler-Heiztischmikroskop der Firma Reichert; sie sind nicht korrigiert.

IR-Spektren: IR 10 der Firma Beckman. Die Zuordnung der Banden erfolgte, sofern nicht anders angegeben, nach *Bellamy*¹⁴⁾.

Elektronenspektren: Spektralphotometer PMQ II und selbstregistrierendes Photometer DMR 21 der Firma C. Zeiss.

NMR-Spektren: JEOL JNM-C-60 HL, Tetramethylsilan als innerer Standard. Die Zuordnung der Signale erfolgte, sofern nicht anders angegeben, nach *Suhr*¹⁵⁾.

Spezifische Drehung: Lichtelektrisches Präzisionspolarimeter 0.005° der Firma C. Zeiss bei den Wellenlängen 578, 546, 436, 405 und 365 nm und auf die D-Linie extrapoliert.

Massenspektren und GC-MS-Kopplungen: LKB-Gas Chromatograph-Mass Spectrometer Typ 9000 der Firma LKB Producter.

Analytische Gaschromatographie: Varian 1400 und 1520 in Verbindung mit dem Kompensationsschreiber Servogor 2 RE 520 der Firma Metrawatt. Beide Geräte sind mit Flammenionisationsdetektoren ausgerüstet. Es wurden folgende Säulen verwendet: SE 30, 3% Siliconkautschuk SE 30 auf Chromosorb W AW-DMCS 80–100 mesh. SE 52, 5% Siliconkautschuk SE 52 auf Gas-Chrom Z 100–120 mesh Glassäule.

Dünnschichtchromatographie: Kieselgel G „Merck“.

Säulenchromatographie: Kieselgel „Merck“, Korngröße 0.05–0.2 mm. Die Angaben über Fließmittel beziehen sich auf Raumteile.

Die Elementaranalysen führten die Firmen Robert Glier, Röhlein bei Schweinfurt, und Alfred Bernhardt, Elbach bei Engelskirchen, durch.

3,3'-Bi(3,5-androstadien) (1) und 3-(3-Androsten-3-yl)-6-(androstan-3-yliden)-2,4-androstadien (2): 500 mg 3,5-Androstadien und 10 ml Dichloressigsäure (>99.5% GC puriss. Fluka) werden 30 min unter Stickstoff auf 25°C erwärmt. Die rotviolette Dichloressigsäurelösung versetzt man mit 200 ml Cyclohexan und 200 ml Wasser, schüttelt die wäßrige Phase 2 mal mit je 50 ml Cyclohexan aus und wäscht die vereinigten organischen Auszüge mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat neutral. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird die Lösung eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel mit Petroläther chromatographiert. Die Elution wird dünnschichtchromatographisch verfolgt und liefert die Fraktionen a und b. Sprühreagenz: Dichloressigsäure.

Fraktion a: $R_F = 0.46$, Farbe: rot; geht nach violett über.

Fraktion b: $R_F = 0.5$, Farbe: rotviolett; geht nach gelbbraun über.

Fraktion a wird eingeeengt und der Rückstand aus wenig Chloroform/Aceton kristallisiert. Ausb. 10 mg (2%) 1, blaßgelbe Nadeln. Schmp. 242–246°C.

MS (70 eV): $m/e = 510 M^+$ (Basispeak), 495, 470, 375, 359, 257, 255, 220, 135, 133, 131, 105, 95, 93, 91, 81, 67, 55. — IR (KBr): 3030 (C–H), 2980, 2950, 2880, 2850, 2820, 1470, 1450, 1425, 1375, (CH, CH₂, CH₃), 1635, 1620, 1580 (C=C konjugiert), 875, 885 cm⁻¹ (R¹R²C=CR³H). — ¹H-NMR (CDCl₃): $\tau = 9.35$ (s, 6H, 2 CH₃-18); 9.05 (s, 6H, 2 CH₃-19);

¹⁴⁾ L. J. Bellamy, Ultrarotspektrum und chemische Konstitution, Steinkopff-Verlag, Darmstadt 1966.

¹⁵⁾ H. Suhr, Anwendung der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie, Springer Verlag, Berlin 1965.

9.3–7.5 (m, 38 H, CH₂); 4.5 (m, 2 H, olefin. H); 3.86 (m, 2 H, olefin. H). – UV (Cyclohexan): λ_{\max} (log ϵ) = 293 (4.6), 307 (4.8), 322 nm (4.7). – $[\alpha]_D^{20}$ = –246° (c = 1.0 in Chloroform).

C₃₈H₅₄ (510.8) Ber. C 89.36 H 10.64

Gef. C 89.05 H 10.41 Mol.-Masse 510 (MS)

Aus dem eingeeengten Petrolätherextrakt der Fraktion b fällt man mit Äther **2**, wobei gelbe Begleitstoffe in Lösung bleiben. Nach mehrmaligem Waschen mit Äther werden 50 mg (10%) **2** erhalten, farblose DC-einheitliche Substanz, Schmp. 243–245°C (unter Gelbfärbung).

MS (70 eV): *m/e* – 768 M⁺ (Basispeak), 753, 509, 470, 255, 149, 135, 95, 81. – IR (KBr): 3020 (C=CH), 2980–2880, 2860, 2840, 1470, 1460, 1450, 1425, 1375 (CH, CH₂, CH₃), 1635–1600 (C=C konjugiert), 890 cm⁻¹ (R¹R²C=CR³H). – UV (Cyclohexan): λ_{\max} (log ϵ) = 232 (4.4), 239 (4.4), 251 (4.3), 275 (4.1), 295 (3.8), 310 nm (3.5).

C₅₇H₈₄ (769.3) Ber. C 89.00 H 11.00

Gef. C 88.74 H 11.14 Mol.-Masse 768 (MS)

Isolierung von 1 und 2 über Sephadex: Die Cyclohexanlösung (s. o.) wird eingeeengt, der Rückstand in Chloroform gelöst und über Sephadex LH-20 aufgetrennt. Fließmittel: Chloroform/Äthanol (9:5). Die erste Fraktion enthält **2**, die zweite Fraktion **1**, die dritte Fraktion nicht umgesetztes 3,5-Androstadien und 4-Adrosten. **2** und **1** sind nicht DC-einheitlich und werden an Kieselgel gereinigt.

Ozonspaltung von 2: In eine Lösung von 10 mg **2** in 25 ml n-Hexan leitet man bei –15°C 15 min Ozon ein. Ausfallendes farbloses Ozonid wird abzentrifugiert, im Zentrifugenglas mit Zink/Eisessig versetzt und 30 min gerührt. Man gibt 100 ml Äther zu und wäscht die Lösung neutral. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand durch DC analysiert. Adsorbens: Kieselgel G, Fließmittel: Cyclohexan/Essigester (1:1), Sprühreagenz: Dinitrophenylhydrazin (gesätt. Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin in Äthanol und 1% 25proz. Salzsäure). Mit authent. *5 α -Androstan-3-on* werden Flecken gleichen R_F-Wertes erhalten.

Oxidation mit Osmiumtetroxid/Perjodat: 40 mg **2** in 9 ml Pyridin werden mit 70 mg Osmiumtetroxid in 0.7 ml Pyridin gemischt und 18 h bei Raumtemp. gerührt. Zur Spaltung der Osmatester setzt man 200 mg Natriumhydrogensulfid in 3 ml Wasser sowie 1 ml Pyridin zu und rührt 30 min bei Raumtemp. Man extrahiert die orangefarbene Suspension mit Chloroform, löst den nach Abdestillieren erhaltenen Rückstand in wenig Chloroform, gibt 20 ml Methanol und 200 mg Natriumperjodat in 4 ml Wasser zu, rührt 30 min bei Raumtemp., verdünnt mit Wasser und extrahiert mit Äther. Im DC und GC wird *5 α -Androstan-3-on* mit authent. Substanz identifiziert.

Gaschromatographische Bedingungen: Einspritzblock: 280°C, Separatortemp.: 250 bis 260°C, Ofentemp.: 90–245°C, 2°C/min, Trägergas: Helium 30 ml/min, Säule (Glas): 1% SE 30 auf Gas-Chrom-Q 100–120 mesh, Durchmesser 3 m × 3 mm.

Hydrierung von 2: Mikrohydrierapparatur nach *Grewe*, Typ HYD. Substanzeinwaage: 10.13 mg, Lösungsmittel: 4 ml Decalin, Katalysator: 4.62% Rh/Kohle „Degussa“, Temp. 21°C, Luftdruck: 743.5 Torr, Wasserstoffaufnahme: 1.3 ml (4.0 mol H₂/mol Substanz). Nach 9 h erfolgte keine Wasserstoffaufnahme mehr. Hydriertes Produkt: Mol.-Masse 776 (MS).

Diels-Alder-Addition: Jeweils 4 ml der Lösung von 5 mg Maleinsäureanhydrid in 10 ml Cyclohexan und 2.35 mg **2** in 5 ml Cyclohexan werden in einer Ampulle eingeschmolzen und

80 h bei 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird von der Lösung ein Elektronenspektrum aufgenommen. Blindlösung: 4 ml Maleinsäureanhydridlösung und 4 ml Cyclohexan. Wegen nur geringen Ausgangsmaterials konnte kein Addukt isoliert werden.

3,5-Androstadien: 5.76 g (20 mmol) β -Hydroxy-5-androsten-17-on (Schuchardt), 3.8 g Hydrazinhydrat (80proz.), 4.5 g feingepulvertes KOH und 20 ml Diglycol werden 2 h nach *Wolff-Kishner*^{16,17)} unter Rückfluß erhitzt. Im Metallbad werden Wasser und Hydrazinhydrat abdestilliert und die Temp. 8 h bei 200°C gehalten. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit Wasser, säuert mit verd. Salzsäure an und äthert aus. Abdestillieren des Äthers liefert 5.2 g (95%) β -Hydroxy-5-androsten, Schmp. 135°C (Lit.¹⁸⁾ 136.5–137°C).

IR (KBr): keine C=O-Bande, die Reinheit wurde durch DC festgestellt, Adsorbens: Kieselgel G, Fließmittel: Cyclohexan/Essigester (1:1), Sprühreagenz: 1proz. Vanillin/Schwefelsäure.

2.74 g (10 mmol) β -Hydroxy-5-androsten werden nach *Sobel*¹⁹⁾ in 70 ml trockenem Benzol gelöst und im Zweihalskolben (Rückflußkühler mit Calciumchloridrohr) mit 5 ml Pyridin und 5 ml Acetanhydrid versetzt. Dann gibt man 4 g Pyridinium-1-sulfonat, nach *Baumgarten*^{20,21)} frisch hergestellt, unter Rühren zu und erwärmt 20 min bei 60°C. Nach dem Abkühlen fügt man 200 ml Petroläther zu und stellt den Kolben verschlossen 2 h kühl. Die farblose Fällung wird abgesaugt, mit Benzol/Petroläther (1:5) gewaschen, in Chloroform gelöst und kühl gestellt. Von nicht umgesetztem Pyridinium-1-sulfonat wird abfiltriert und mit 300 ml Petroläther 3.9 g Pyridinium-androstenylsulfat gefällt. Das Sulfat wird in 40 ml Wasser angeschlämmt und unter Rühren 40 ml einer 20proz. Kaliumcarbonat-Lösung zugetropfelt. Das Kalium-androstenylsulfat wird abfiltriert, mit Eiswasser gewaschen und i. Vak. getrocknet. Ausb. 3.18 g (81%).

Zu 1 g Natrium in 200 ml 2-Octanol gibt man 3.0 g Kalium-androstenylsulfat und erhitzt unter Rückfluß 1 h auf 177°C²²⁾. Nach dem Abkühlen wird mit Äther versetzt und mehrmals mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, Äther und 2-Octanol werden i. Vak. abdestilliert und der ölige Rückstand an Kieselgel (Fließmittel: Petroläther/Äther (1:1)) chromatographiert. Ausb. 1.7 g (70%, bezogen auf β -Hydroxy-5-androsten) 3,5-Androstadien, Schmp. 52°C.

Kupfersulfat-Methode nach Burrows²³⁾: 5.0 g β -Hydroxy-5-androsten werden mit 6 g wasserfreiem Kupfersulfat bei 200°C geschmolzen. Man extrahiert mit Äther, wäscht das Kupfersulfat aus und chromatographiert zur Entfernung von stark rotbraunen Nebenprodukten an Kieselgel (Fließmittel: Benzol/Petroläther (1:1)), anschließend an Aluminiumoxid (basisch, Akt. I, Fließmittel: Petroläther): Ausb. 3.0 g (64%) 3,5-Androstadien. Schmp. 52.5°C.

MS (70 eV): *m/e* – 256 M⁺, 241, 185, 148, 145, 135, 121, 105, 91. – IR (KBr): 3020 (C–H), 2940, 2860, 2830, 1470, 1450, 1435, 1375 (CH, CH₂, CH₃), 1645 (C=C konjugiert), 730, 765, 830–835, 850, 890 cm⁻¹ (–HC=CH–, R¹R²C=CR³H). – ¹H-NMR (CCl₄): τ = 9.24 (s, 3H, CH₃-18); 9.05 (s, 3H, CH₃-19); 9.3– 7.7 (m, 19H, CH, CH₂); 4.62, 4.37,

¹⁶⁾ *Huang-Minlon*, J. Amer. Chem. Soc. **68**, 2487 (1946).

¹⁷⁾ Autorenkollektiv, Organikum, VEB Verlag der Wissenschaften, Berlin 1964.

¹⁸⁾ *M. Fétizon* und *M. Golfier*, Bull. Soc. Chim. France **1963**, 167.

¹⁹⁾ *A. E. Sobel* und *P. E. Spoerri*, J. Amer. Chem. Soc. **63**, 1259 (1941).

²⁰⁾ *P. Baumgarten*, Ber. Deut. Chem. Ges. **59**, 1168 (1926).

²¹⁾ *P. Baumgarten* und *J. Marggraff*, Ber. Deut. Chem. Ges. **64**, 1582 (1931).

²²⁾ *A. E. Sobel* und *M. J. Rosen*, J. Amer. Chem. Soc. **63**, 3536 (1941).

²³⁾ *H. Burrows*, *J. W. Cook*, *E. M. F. Roe* und *F. L. Warren*, Biochem. J. **31**, 950 (1937).

4.16, 4.01 (m, 3H, olefin. H). — UV (Cyclohexan): λ_{\max} (log ϵ) = 229 (4.3), 236 (4.4), 244 (4.2). — $[\alpha]_D^{20} = -130^\circ$ ($c = 0.522$ in Chloroform).

$C_{19}H_{28}$ (256.4) Ber. C 89.00 H 11.00

Gef. C 88.96 H 10.98 Mol.-Masse 256 (MS)

5 α -Androstan-3-on: 3 β -Hydroxy-5 α -androstan-17-on (Epiandrosteron) (Merck) werden nach *Wolff-Kishner*^{16,17)} zu 3 β -Hydroxy-5 α -androstan reduziert. 2.7 g (20 mmol) 3 β -Hydroxy-5 α -androstan löst man in 400 ml Aceton (frisch über Kaliumpermanganat dest.), kühlt auf 5°C ab und läßt 3.85 ml einer Chromsäurelösung (2.6 g Chromtrioxid in 2.3 ml konz. Schwefelsäure, mit Wasser auf 10 ml aufgefüllt) unter Rühren zutropfen. Der Reaktionsansatz bleibt 5 min bei 5°C stehen, dann wird in 2 Liter Wasser eingegossen, der grünliche flockige Niederschlag abgesaugt, in Äther gelöst und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Abdestillieren des Lösungsmittels ist der Rückstand DC-rein. Aus n-Hexan 2.4 g (88%) 5 α -Androstan-3-on, Schmp. 105°C (Lit.²⁴⁾ 104.5–105.5°C).

MS (70 eV): $m/e = 274 M^+$, 259, 231, 217, 203, 202, 187, 81, 79, 67, 55. — $[\alpha]_D^{20} = +28^\circ$ ($c = 0.610$ in Chloroform).

3,3'-Bi(3,5-androstadien) (1) nach *Windaus*²⁵⁾ und *Squire*⁴⁾: Die Lösung von 5.0 g 3 β -Hydroxy-5-androsten in 100 ml über Kaliumpermanganat und Calciumchlorid dest. Aceton wird mit 8.5 g Aluminium-*tert*-butylat in 210 ml wasserfreiem Benzol versetzt und 10 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit verd. Schwefelsäure angesäuert, die organische Phase neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Ausb. 4.5 g gelbbraune Kristalle von 4-Androsten-3-on. Nach DC-Kontrolle wird die gesamte Ausbeute ohne Reinigung in 450 ml einer Mischung aus n-Propanol/Eisessig (1:1) gelöst und innerhalb von 30 min 900 g 2proz. frisch vorbereitetes Natriumamalgam unter Rühren zugefügt. Am Ende der Amalgamzugabe siedet die Lösung. Man gießt in 4 Liter Wasser ein, filtriert die farblose flockige Masse ab, wäscht und löst die zurückbleibende klebrige Substanz mit Benzol vom Filter. Nach Trocknen über Na_2SO_4 engt man ein und erhält aus Benzol/Aceton 0.6 g gelbliche Nadeln, Schmp. 241–245°C. Die analytischen Daten dieser Substanz entsprechen nicht dem erwarteten „Pinakol“, sondern bereits 1.

Die nach Abtrennen der flockigen Substanz verbliebene Lösung wird weiter eingengt, der Rückstand in 200 ml Chloroform gelöst, 5 ml Acetanhydrid und 5 ml Eisessig zugegeben, 4 h unter Rückfluß erhitzt und dann während 3 h Chloroform langsam herausdestilliert. Nach Hinzufügen von 100 ml heißem Methanol wird die ausgefallene gelbe, klebrige Substanz abgesaugt. Aus Chloroform/Aceton 0.7 g Nadeln (Gesamtausb. 28%) 1. Nach Chromatographie (lichtgeschützt, basisches Aluminiumoxid, Fließmittel Äther) Schmp. 244–246°C.

²⁴⁾ V. Prelog, L. Ruzicka, P. Meister und P. Wieland, *Helv. Chim. Acta* **28**, 618 (1945).

²⁵⁾ A. Windaus, *Ber. Deut. Chem. Ges.* **39**, 518 (1906).