

249. Massenspektrometrie und ihre Anwendung auf strukturelle und stereochemische Probleme CXXI [1]

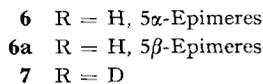
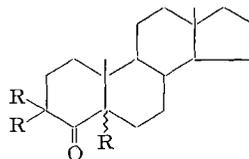
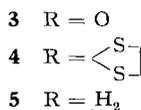
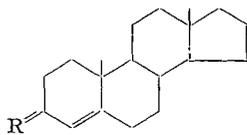
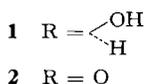
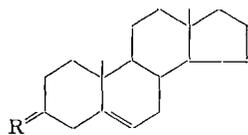
Fragmentierungen und Wasserstoffverschiebungen in 4-Keto-androstanen¹⁾

von J. Gutzwiller²⁾ und Carl Djerassi

(23. VII. 66)

Im Rahmen unserer Untersuchungen über die massenspektrometrischen Fragmentierungsreaktionen von Ketosteroiden sind bisher die zusammengefassten Ergebnisse, die mit den 1-, 2-, 3-, 7-, 11- und 16-Ketonen [2] sowie mit den 15- [3], 12- [4], 17- [5] und 6-Ketonen [6] erhalten wurden, im Detail veröffentlicht worden. Alle diese Resultate wurden mittels der Markierungsmethode mit Deuterium gewonnen. Die überraschende Stereospezifität einer Wasserstoffverschiebung in den 6-Ketosteroiden von Ring A nach Ring B unter Verlust der C-Atome 1–4 [6] hat uns veranlasst, die vorliegende Untersuchung über 4-Ketone in Angriff zu nehmen. Nach den ersten summarischen Messungen [7] der 5 α - und 5 β -Epimeren von Cholestan-4-on war in den 4-Ketonen eine ähnliche stereospezifische Wasserstoffübertragung von Ring B nach Ring A, verbunden mit dem Verlust von Ring A, zu erwarten. In der Tat konnte jetzt eine weitgehende Analogie zwischen diesen Fragmentierungen der 4- bzw. 6-Ketone gefunden werden, welche sogar auch auf die 15-Ketone ausgedehnt werden konnte. Um den Verlauf dieser Zerfallsreaktionen der 4-Ketone im Massenspektrometer zu studieren, wurde Androstan-4-on in einigen Stellungen in den Ringen A und B zum Teil stereospezifisch mit Deuterium markiert. Die Deuterierung der angulären Methylgruppe C-19 diente der Untersuchung des Beitrags von C-19 an das (*M*–15)-Fragment.

Synthesen. – Als Ausgangsmaterial für die unmarkierten sowie für die deuterierten 4-Androstanone diente Δ^5 -Androsten-3 β -ol (**1**), das seinerseits durch WOLFKISCHNER-Reduktion [8] aus Androstenolon³⁾ gewonnen wurde. Sorgfältige Oxydation mit Chromsäure in Aceton [9] und basenkatalysierte Isomerisierung des Δ^5 -Androsten-



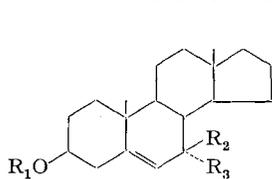
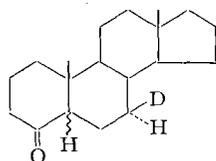
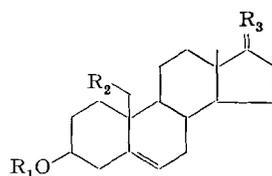
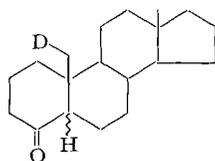
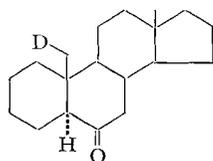
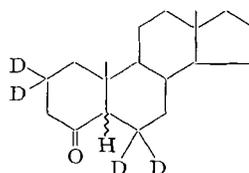
¹⁾ Wir danken dem NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH (Grant No. CA 07195), U. S. Public Health Service, für finanzielle Unterstützung. Die Anschaffung des ATLAS-Massenspektrometers wurde durch NASA Subvention NsG 81-60 ermöglicht.

²⁾ Postdoctoral Fellow, Stanford University, 1965/1966.

³⁾ Der Firma SYNTEX S.A., Mexico City, Mexico, danken wir für die grosszügige Überlassung grösserer Mengen dieser Substanz.

3-ons (**2**) lieferte das konjugierte Δ^4 -Androsten-3-on (**3**) [10], welches über das Äthylenthioketal **4** durch Reduktion mit Natrium in Ammoniak in Δ^4 -Androsten (**5**) [11] übergeführt wurde. Die bisher in der Literatur nicht beschriebenen 5α - und 5β -Androstan-4-one **6** und **6a** wurden daraus durch Hydroborierung mit anschließender Dichromatoxydation [12] in einem Mengenverhältnis von 2–3:1 gewonnen. Das basenkatalysierte Gleichgewicht liegt, wie auf Grund der ORD.-Methode bestimmt wurde [13], zu zirka 90% beim 5α -Epimeren (vgl. Fig. 6). Basenkatalysierte Äquibrierung in Deuteromethanol lieferte das 3,3,5- d_3 -Androstan-4-on (**7**) als Epimerengemisch.

Für die Synthese der übrigen mit Deuterium markierten Substanzen diente in den meisten Fällen der in spezifischen Stellungen deuterierte Alkohol **1** als Relaisverbindung, aus der die entsprechenden 4-Ketone über die beschriebene Reaktionsfolge hergestellt wurden. So wurde 7β - d_1 - Δ^5 -Androsten- 3β -ol (**10**) durch LiAlD_4 -Reduktion des 7α -Bromids **9** [3], das durch seine stark negative Drehung [14] leicht charakterisiert werden kann, nach der Methode von DJERASSI *et al.* [3] hergestellt. Diese Autoren haben den stereochemischen Verlauf dieser Reduktion eindeutig bestimmt. Das als Nebenprodukt entstehende 5α - d_1 - Δ^6 -Androsten- 3β -ol konnte auf der Stufe des konjugierten Ketons **3** abgetrennt werden, über welches die 7β - d_1 - 5α - und 7β - d_1 - 5β -Androstan-4-one **11** und **11a** hergestellt wurden.

**8** $R_1 = \text{Ac}; R_2 = R_3 = \text{H}$ **11** 5α -Epimeres**12** $R_1 = \text{Ac}; R_2 = \text{OH}; R_3 = \text{O}$ **9** $R_1 = \text{Ac}; R_2 = \text{H}; R_3 = \text{Br}$ **11a** 5β -Epimeres**13** $R_1 = \text{H}; R_2 = \text{D}; R_3 = \text{H}_2$ **10** $R_1 = R_3 = \text{H}; R_2 = \text{D}$ **14** 5α -Epimeres**15****16** 5α -Epimeres**14a** 5β -Epimeres**16a** 5β -Epimeres

Versuche, ein in 7α -Stellung spezifisch deuteriertes Derivat durch LiAlD_4 -Reduktion eines geeigneten allylischen 7β -Derivates (Chlorid, Bromid, Tosylat) zu erhalten, schlugen fehl wegen der schlechten Zugänglichkeit der genannten reduzierbaren Derivate.

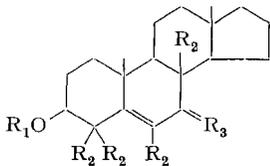
Die in 19-Stellung markierten 4-Ketone **14** und **14a** wurden analog aus 19- d_1 - Δ^5 -Androsten- 3β -ol (**13**) hergestellt. Das letztere wurde aus 3-O-Acetyl- Δ^5 -androsten- 3β ,19-diol-17-on (**12**) über eine in diesem Laboratorium ausgearbeitete Reaktionsfolge dargestellt [15]: 1. Reduktion der 17-Ketogruppe durch Entschwefelung des 17-Thioketals mit RANEY-Nickel; 2. Überführung der 19-Hydroxylgruppe in das

19-Bromid über das 19-Mesylyat, und LiAlD_4 -Reduktion des 19-Bromids zum 19- d_1 -Alkohol **13**.

19- d_1 -Androstan-6-on (**15**) wurde aus **13** auf dem bekannten Weg [6] über das 3β -Chlorid, Natrium-in-Ammoniak-Reduktion desselben zu Δ^5 -Androsten und Hydroborierung hergestellt.

Die 2,2,6,6- d_4 -Androstan-4-one **16** und **16a** wurden durch basenkatalysierte Äquilibrierung des Ketons **3** in Deuteromethanol über 2,2,4,6,6- d_5 - Δ^4 -Androsten-3-on und die übliche Reaktionsfolge analog **3** \rightarrow **6** hergestellt.

Auf dem gleichen Wege wurden die epimeren 8- d_1 -Androstan-4-one **21** und **21a** aus dem 4,4,6,8- d_4 -Alkohol **20** bereitet. Dieser wurde über das Äthylthioketal **19** durch Natrium-in-Ammoniak-Reduktion aus 4,4,6,8- d_4 - Δ^5 -Androsten-3 β -ol-7-on (**18**) gewonnen, welches durch basenkatalysierte Äquilibrierung in Deuteromethanol aus 3 β -Acetoxy- Δ^5 -androsten-7-on (**17**) bereitet wurde. Diese Reaktion musste unter milden Bedingungen (11 Tage bei 20°) durchgeführt werden, um quantitative δ -Eliminierung der 3β -Sauerstofffunktion zu vermeiden.

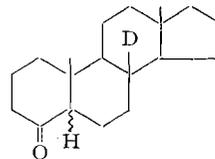


17 $\text{R}_1 = \text{Ac}$; $\text{R}_2 = \text{H}$; $\text{R}_3 = \text{O}$

18 $\text{R}_1 = \text{H}$; $\text{R}_2 = \text{D}$; $\text{R}_3 = \text{O}$

19 $\text{R}_1 = \text{H}$; $\text{R}_2 = \text{D}$; $\text{R}_3 = \begin{matrix} \text{S} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{S} \end{matrix}$

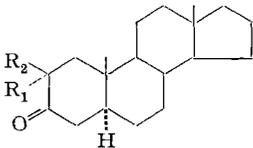
20 $\text{R}_1 = \text{H}$; $\text{R}_2 = \text{D}$; $\text{R}_3 = \text{H}_2$



21 5 α -Epimeres

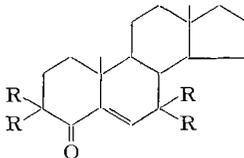
21a 5 β -Epimeres

Die 7,7- d_2 -Androstan-4-one **27** und **27a** hingegen wurden durch basenkatalysierte Äquilibrierung von Δ^5 -Androsten-4-on (**24**) in Deuteromethanol über 3,3,7,7- d_4 - Δ^5 -Androsten-4-on (**25**), katalytische oder metallische Reduktion der Doppelbindung zu **26** und basenkatalysierten Rückaustausch der benachbarten Deuteriumatome hergestellt. Das ungesättigte Keton **24** wurde aus 2 α -Brom-5 α -androstan-3-on (**23**) durch die in der Steroid- [16] und in der Decalin-Chemie [17] als «Hetero- Δ^1 -Umlagerung» bekannte Reaktion mit Kaliumacetat in Eisessig bei 200° bereitet.



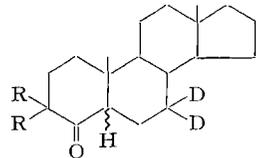
22 $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$

23 $\text{R}_1 = \text{Br}$; $\text{R}_2 = \text{H}$



24 $\text{R} = \text{H}$

25 $\text{R} = \text{D}$



26 $\text{R} = \text{D}$

27 $\text{R} = \text{H}$; 5 α -Epimeres

27a $\text{R} = \text{H}$; 5 β -Epimeres

Diskussion der Massenspektren. – Die vorliegende Untersuchung wurde in der Androstanreihe ausgeführt, weil die Massenspektren der Androstane gegenüber denen der Cholestane wesentlich übersichtlicher sind. Beim Vergleich der Spektren der (C-5)-

Epimeren des Cholestan-4-ons [7]⁴) mit denen des Androstan-4-ons⁴) (vgl. Fig. 1 und 2) fällt auf, dass beide 5 β -Epimere das Fragment *m/e* 111 als Hauptpik aufweisen, während in den 5 α -Epimeren das Molekular-Ion als Hauptfragment auftritt. Auffällig ist, dass der Habitus der Spektren, besonders der 5 β -Epimeren, stark von den Aufnahmebedingungen in verschiedenen Massenspektrometern abhängt, was unten noch diskutiert wird (vgl. Tab. 2).

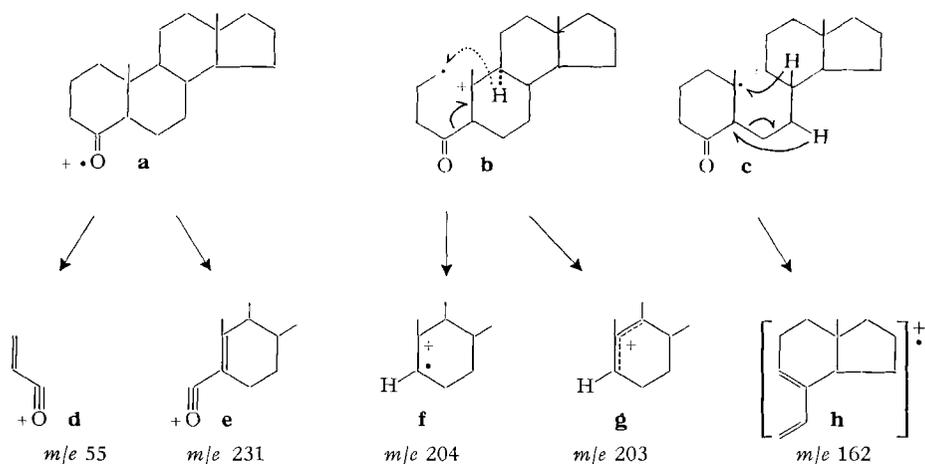
Abgesehen vom Intensitätsunterschied des Fragments *m/e* 111 liegt die einzige signifikante Differenz zwischen 5 α - und 5 β -Androstan-4-on im Fragment *m/e* 98, das im 5 α -Epimeren als intensiver Pik vorhanden ist, während es im 5 β -Fall zu vernachlässigen ist. Die Spektren beider Epimeren weisen einfach erklärbare Pike bei *m/e* 274 (Molekular-Ion), *m/e* 259 (Verlust eines Methylradikals), *m/e* 256 (Verlust von Wasser) [18], *m/e* 246 (Verlust von CO) [18] und *m/e* 241 (Verlust von Wasser und Methyl) auf. Im übrigen sind ausser den erwähnten Fragmenten *m/e* 111 und *m/e* 98 nur die Fragmente *m/e* 231, *m/e* 203/204, *m/e* 162 und evtl *m/e* 55 von gewissem Interesse, und im Spektrum von Androstan [5] selbst nicht oder nicht so intensiv (*m/e* 55) vorhanden. Der Pik *m/e* 231 entspricht dem Verlust eines C₃H₇-Radikals, was Verlust der C-Atome 1–3 (oder 15–17, vgl. Tab. 1) und eines Wasserstoffradikals bedeutet, die Fragmente *m/e* 203/204 und *m/e* 162 entsprechen dem Verlust der C-Atome 1–4 mit (*m/e* 203) oder ohne (*m/e* 204) Verlust eines Wasserstoffradikals beziehungsweise Verlust des Ringes A und zweier Wasserstoffe (*m/e* 162). Das Fragment *m/e* 55 ist nach einem Hochauflösungsspektrum⁵) ein Dublett bestehend zu 70% aus einem Kohlenwasserstoff und zu 30% aus einem Sauerstoff enthaltenden Fragment, welches den C-Atomen 2–4 minus 1 Wasserstoffradikal entspricht. Die Spektren der deuterierten Derivate (vgl. Tab. 1) zeigen die mit dieser Interpretation übereinstimmenden Verschiebungen der genannten Pike.

Mechanistisch lässt sich die Entstehung der meisten dieser Fragmente einfach erklären. *m/e* 55 und 231 entstehen aus dem Molekular-Ion **a** durch α -Spaltung der C4-C5- bzw. der C3-C4-Bindung und stellen die für cyclische Ketone charakteristischen resonanzstabilisierten Folgeprodukte **d** und **e** [18] dar. Die Fragmente *m/e* 203 (**g**) und 204 (**f**) entstehen z. B. aus dem Molekular-Ion **b** durch Homolyse der C4-C5-Bindung mit (*m/e* 203) oder ohne (*m/e* 204) H-Radikal-Verschiebung aus Ring B (H-9 wahrscheinlichster Kandidat). Das Fragment *m/e* 162 kann aus dem Molekular-Ion **c** durch Verschiebung von H-8 und Homolyse der C5-C6-Bindung unter gleichzeitiger Verschiebung eines Wasserstoffradikals von C-7 nach C-5 formuliert werden und stellt das ionisierte, um ein Wasserstoff ärmere Gegenfragment **h** zum Fragment *m/e* 111 **r** dar.

Nach Hochauflösung⁵) besitzt *m/e* 111 die Summenformel C₇H₁₁O und *m/e* 98 diejenige von C₆H₁₀O. Nach den Spektren der zahlreichen deuterierten Derivate enthält *m/e* 111 den Ring A plus ein Wasserstoffradikal, während *m/e* 98 aus den C-Atomen 1–4, 10 und 19 plus einem Wasserstoffradikal aus Ring B zusammengesetzt ist. Der fragliche Wasserstoff kommt im Falle von *m/e* 111 zu ca. 28% aus der 7 β -, zu ca. 42% aus der 7 α - und zu ca. 15% aus der 6-Stellung (vgl. Tab. 1). Die 6-Stellung

⁴) Aufgenommen auf einem CEC 21–103 C Massenspektrometer mit geheiztem Glaseinlaßsystem (Temp. ca. 200°), Temperatur der Ionenquelle ca. 250°.

⁵) Aufgenommen auf einem AEI MS-9 Massenspektrometer mit direktem Einlaßsystem, Temperatur der Ionenquelle ca. 150°.



liefert zu 65% den zusätzlichen Wasserstoff für das Fragment der Masse 98. Diese Werte stammen von den deuterierten Derivaten **11**, **16** und **27**, wobei kein Isotopeneffekt [19] berücksichtigt ist.

Wie schon erwähnt, ist *m/e* 111 Hauptfragment des 5 β -Androstan-4-ons und das Molekular-Ion Hauptpik des 5 α -Isomeren, solange die Spektren auf dem CEC-Massenspektrometer mit geheiztem Einlaßsystem aufgenommen sind⁴⁾ (vgl. Fig. 1 und 2). Die ATLAS-direkt-Spektren⁶⁾ zeigen jedoch für das 5 β -Epimere ein vollständig verschiedenes Bild mit dem Molekular-Ion als Hauptfragment, während sich das Bild des 5 α -Epimeren nicht so grundlegend ändert (vgl. Fig. 3 und 4 und Tab. 2).

Die Tatsache, dass das Fragment *m/e* 98 nur in den Spektren der 5 α -Epimeren auftritt, wo es unter den Bedingungen des ATLAS-direkt-Spektrums⁶⁾ sogar Hauptpik ist, spricht für eine synchrone Umlagerungsreaktion des ketonischen Molekular-Ions **k** zum Ion **n** unter Homolyse und Verschiebung der beiden antiparallelen, coplanaren Bindungen C4–C5 und C9–C10. Dieses Ion **n** \equiv **n'** kann sich durch eine MCLAFFERTY-Umlagerung unter Verschiebung eines gamma-ständigen Wasserstoffs von C-6 (65%, vgl. Tab. 1) und Ausbildung des Enol-Ions *m/e* 98 (**q**) absättigen. Die restlichen 35% des Wasserstoffs dürften von der andern gamma-ständigen, höher substituierten 9-Stellung kommen, wobei in diesem Falle das Ausmass der Wasserstoffverschiebung der MCLAFFERTY-Umlagerung weniger vom Substitutionsgrad der C–H-Bindung, als von der sterischen Hinderung der verschiedenen Rotameren abhängig sein dürfte [20].

Für die Rationalisierung der in der Reihe der 6-Ketosteroide beobachteten stereospezifischen Wasserstoffverschiebung wurde von uns ein Mechanismus vorgeschlagen, der über die Enolform der Molekel verläuft [6]. Die Enolisierung soll dabei grösstenteils an den Wänden des geheizten Glaseinlaßsystems des CEC-Massenspektrometers⁴⁾ vor Eintritt in die Ionenkammer stattfinden [21]. Die Tatsache, dass die ATLAS-direkt-Spektren⁶⁾ das fragliche Fragment mit niedriger absoluter Intensität zeigten, wurde als Argument für Enolisierung vor dem Elektronenbeschuss bewertet.

⁶⁾ Aufgenommen auf einem ATLAS-CH-4-Massenspektrometer mit direktem Einlaßsystem (TO 4 Ionenquelle, Temp. ca. 70°).

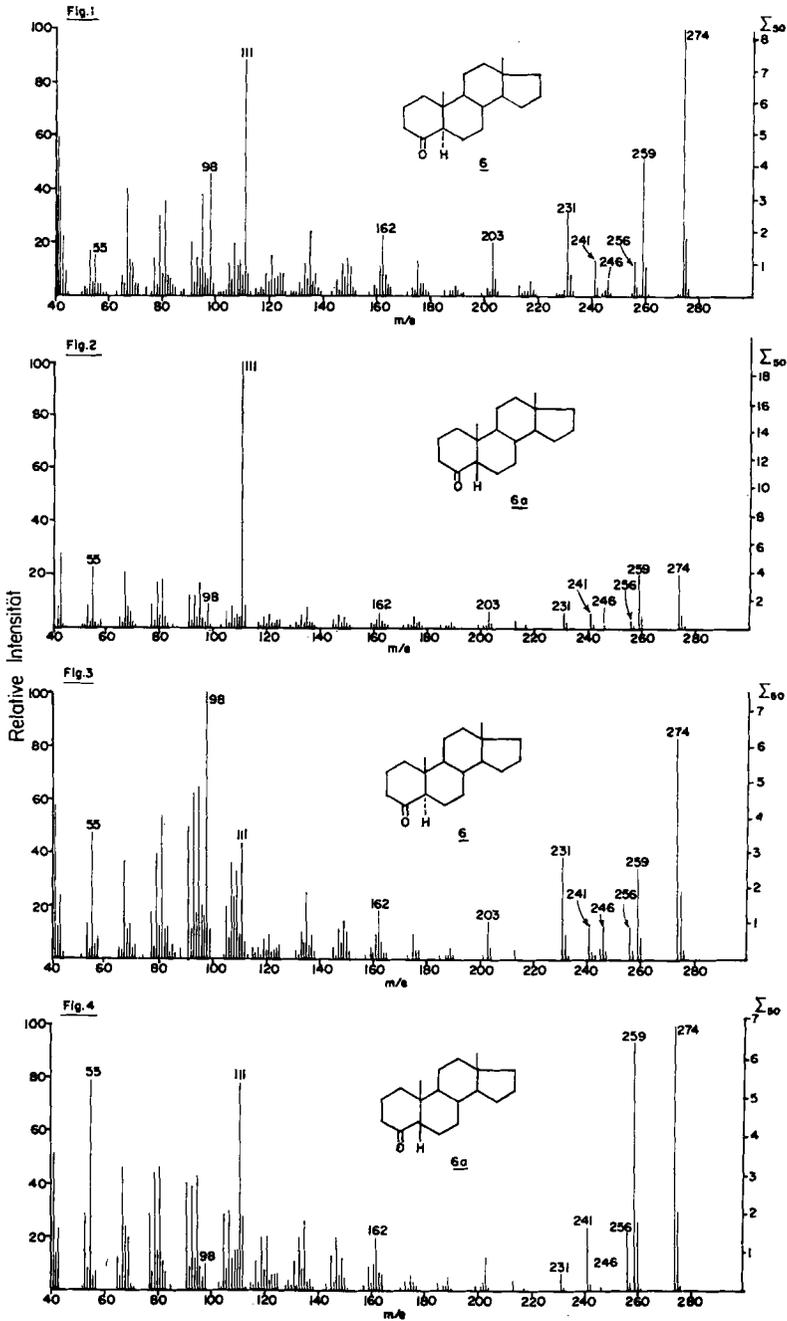


Fig. 1. CEC-Massenspektrum^{A)} von 5 α -Androstan-4-on (**6**)

Fig. 2. CEC-Massenspektrum^{A)} von 5 β -Androstan-4-on (**6a**)

Fig. 3. ATLAS-Massenspektrum^{B)} von 5 α -Androstan-4-on (**6**)

Fig. 4. ATLAS-Massenspektrum^{B)} von 5 β -Androstan-4-on (**6a**)

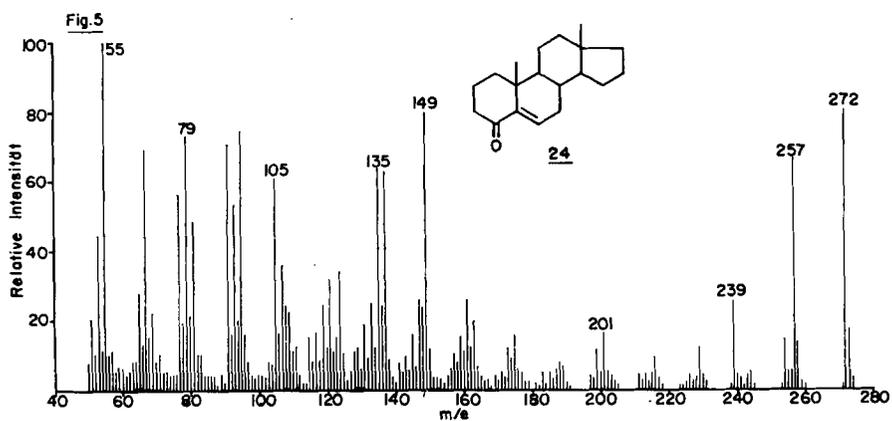
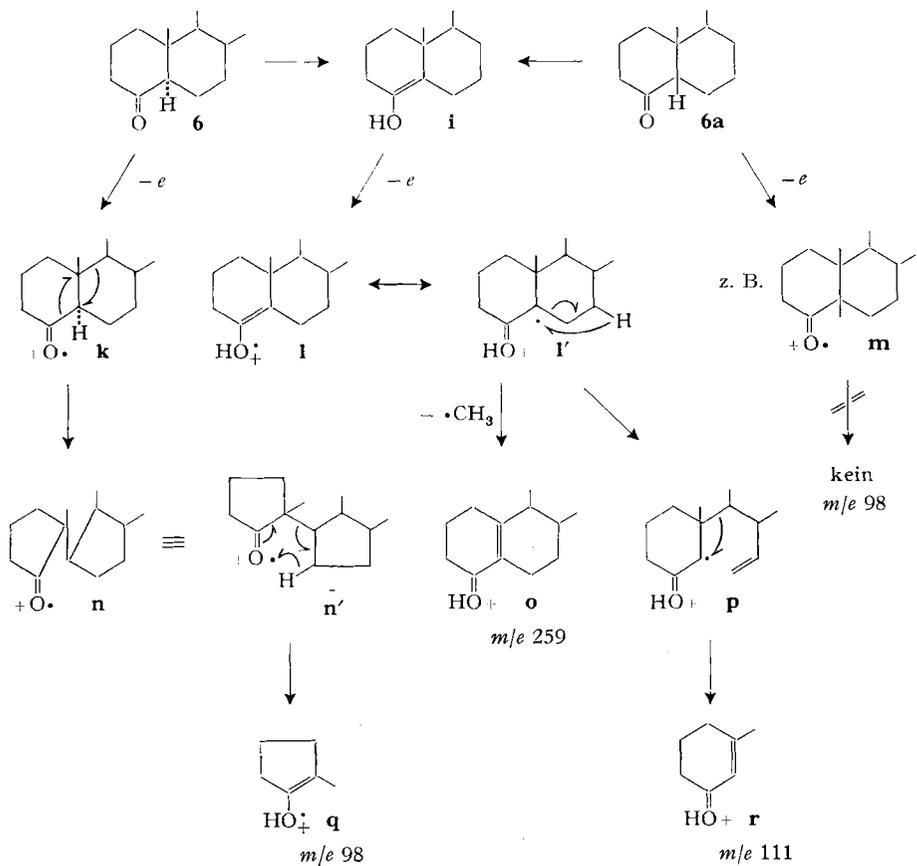
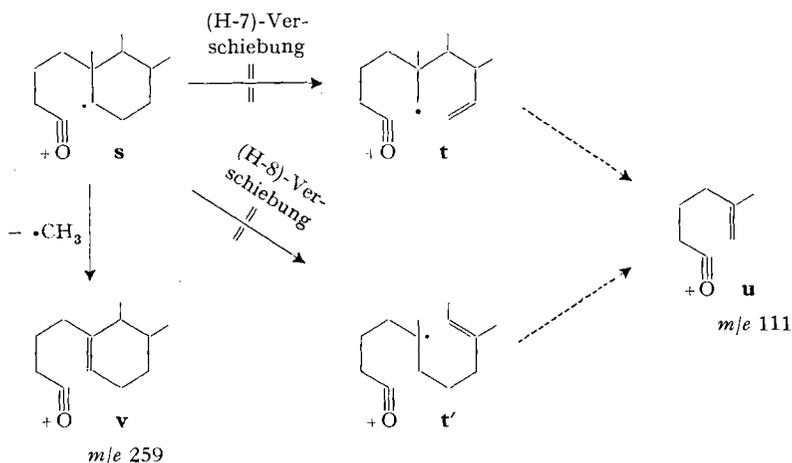


Fig. 5. CEC-Massenspektrum³⁾ von Δ^5 -Androst-4-on (24)

Dieser Mechanismus kann zwanglos auf die 4-Ketone übertragen werden, womit sich deren beobachtete massenspektrometrische Eigenschaften leicht erklären lassen. Das will heissen, dass sich beide Epimeren **6** und **6a** im Einlaßsystem teilweise enoli-

sieren und die Enolform **i** unter Elektronenbeschuss ein Molekular-Ion **l** liefert, dessen mesomere Form **l'** sich durch Verschiebung eines H-Radikals von C-7 nach C-5 und gleichzeitiger Homolyse der C5–C6-Bindung über das Ion **p** und Homolyse der hochsubstituierten C9–C10-Bindung zum resonanzstabilisierten Fragment *m/e* 111 (**r**) stabilisieren kann. Dabei ist der 7 α -Wasserstoff in der Sessel- und der 7 β -Wasserstoff in der Wannenform dem planaren (C-5)-Radikalzentrum am nächsten, was bedeutet, dass diese Wasserstoffe die wahrscheinlichsten Kandidaten für die Verschiebung nach C-5 sind. Die Tatsache, dass H an C-8 keinen messbaren Beitrag zur Wasserstoffverschiebung nach C-5 liefert (vgl. Tab. 1), stützt den Enol-Mechanismus und schliesst eine analoge Fragmentierung des aus dem ketonischen Molekular-Ion **a** durch α -Spaltung entstehenden Molekular-Ions **s** über das Ion **t** zum offenkettigen Fragment *m/e* 111 (**u**) aus. Das offenkettige Ion **s** würde nach Modellen eine Wannenform aufweisen, in der H an C-8 dem Radikalzentrum C-5 sehr nahe benachbart wäre, was bedeutete, dass dieser Wasserstoff auch übertragen werden müsste (**s** \rightarrow **t'** \rightarrow **u**). Der Unterschied zur eindeutig selektiveren, analogen Verschiebung des 3 α - (in der Sesselform) und des 2 α - (in der Wannenform) -Wasserstoffs aus dem Ring A in den 6-Ketonen [6] dürfte in der besseren Flexibilität jenes Ringes zu suchen sein.

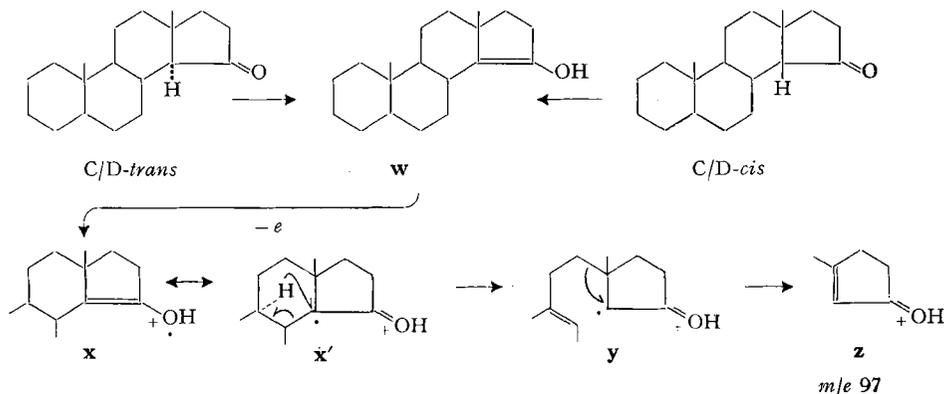


Das Ring-A/B-*cis*-Epimere **6a** enolisiert sich offenbar zu einem grösseren Betrag im Einlaßsystem, liefert somit in den CEC-Spektren⁴⁾ das Fragment *m/e* 111 mit wesentlich grösserer Intensität und zeigt eine ausgeprägtere Abhängigkeit dieses Fragmentes von den Aufnahmebedingungen. Die Tatsache, dass die 5 α - und die 5 β -Epimeren praktisch dieselben Prozentzahlen der Wasserstoffverschiebung aus dem Ring B aufweisen (siehe Tab. 1), spricht für eine gemeinsame Zwischenstufe.

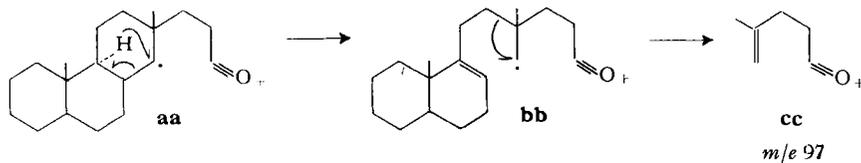
Die Spektren der in 19-Stellung markierten Derivate **14** und **14a** zeigen, dass im 5 α -Epimeren die Methylgruppe C-19 zu ca. 79% und im 5 β -Epimeren zu ca. 86% am (*M*-CH₃)-Fragment beteiligt ist, was einer wesentlich höheren Spezifität des Verlustes einer Methylgruppe entspricht als in früher beobachteten Fällen [5]. Der Verlust des CH₃-Radikals dürfte somit vorzugsweise entweder beim Enol-Ion **l'** unter Ausbildung des resonanzstabilisierten Fragmentes **o** oder beim offenkettigen Molekular-Ion **s** unter Bildung von **v** erfolgen. In 19-d₁-Androstan-6-on (**15**) ist die

Methylgruppe C-19 zu 87% an der Bildung des ($M-\text{CH}_3$)-Fragmentes beteiligt; diese hohe Prozentzahl spricht für eine analoge Fragmentierung im 6-Androstanon (vgl. [6]).

Der Enol-Mechanismus der 4- und 6-Ketosteroide kann auch auf eine analoge Zerfallsreaktion der 14α - und 14β -Androstan-15-one [3] übertragen werden. Die publizierten CEC-Spektren⁴⁾ und die neulich aufgenommenen ATLAS-direkt-Spektren⁶⁾ weisen ähnliche auffällige Unterschiede sowohl zwischen den C/D-*cis*- und den C/D-*trans*-Epimeren als auch in der absoluten Intensität des zu *m/e* 111 analogen Fragmentes *m/e* 97 auf wie die 4-Ketone (vgl. Tab. 3). Wie in der Zwischenzeit gezeigt wurde [22], stammt das in den 15-Ketonen von Ring C nach Ring D verschobene Wasserstoffradikal hauptsächlich von der 9-Stellung. Auf Grund dieser Argumente kann die Entstehung des Massenfragmentes *m/e* 97 in Abänderung des früher postulierten Mechanismus [3] über einen Enol-Mechanismus formuliert werden. Die beiden epimeren 15-Ketone könnten somit nach Enolisierung im Einlaßsystem zu **w** das Molekular-Ion **x** bilden, dessen mesomere Form **x'** sich durch Verschiebung eines Wasserstoffradikals von C-9 nach C-14 und Homolyse der C8-C14-Bindung über das Molekular-Ion **y** durch Homolyse der C12-C13-Bindung unter Bildung des energetisch günstigen, resonanzstabilisierten Fragmentes *m/e* 97 (**z**) absättigte.



Ein analoger Zerfall des durch α -Spaltung entstehenden Molekular-Ions **aa** über das Ion **bb** zum offenkettigen Fragment *m/e* 97 (**cc**) kann allein auf Grund der beschriebenen Fakten (vgl. Tab. 3) nicht ganz ausgeschlossen werden. Die fast quantitative Verschiebung von H an C-9 nach C-14 spricht hingegen auch eher für Fragmentierung eines Molekular-Ions mit intaktem Steroidgerüst (**x'** \rightarrow **z**), denn DREIDING-Modelle zeigen, dass das offenkettige Ion **aa** Wannenformen aufweist, in denen die Wasserstoffe an D-11 dem Radikalzentrum C-14 sehr nahe benachbart wären.



Das einzige bekannte Massenspektrum eines 5β -6-Ketosteroids ist dasjenige von 5β -Cholestan-6-on [7]. Auch dieses weist das fragliche Fragment der Masse 331 im

Tabelle 1. Ausgewählte Fragmente von Androstan-4-on und deuterierten Analogen^{a)}

Isotopen- Zusammen- setzung	Molekular- Ion	<i>m/e</i> 259	<i>m/e</i> 231 ^{b)}	<i>m/e</i> 203	<i>m/e</i> 162	<i>m/e</i> 111	<i>m/e</i> 98 ^{c)}
Androstan-4-on	274	259	231	203	162	111	98
3, 3, 5-d ₃ -Androstan-4-on (7)	277	262	231	204	162	114	100
7β-d ₁ -Androstan-4-on (11, 11a)	275	260	232	204	162 (87%)	112 (28%)	98
19-d ₁ -Androstan-4-on (14, 14a)	275	259 (78%, 14) (86%, 14a)	232	204	162	112	99
2, 2, 6, 6-d ₄ -Androstan-4-on (16, 16a)	278	263	233	205	164	115 (15%, 16, 16a)	101 (65%, 16, 16a)
8-d ₁ -Androstan-4-on (21, 21a)	275	260	232	204	162	111 (> 95%)	98
7, 7-d ₂ -Androstan-4-on (27, 27a)	276	261	233	205	163	112 (68% in 27) ^{e)} (72% in 27a) (71% ^{f)}	98

a) Alle Zahlen sind für isotopische Verunreinigungen korrigiert; wo keine Prozentzahlen angegeben sind, entspricht die angegebene Massenzahl praktisch quantitativer Verschiebung (ausg. *m/e* 231).

b) Die Verschiebungen der deuterierten Analogen zeigen, dass *m/e* 231 auch teilweise durch Verlust der C-Atome 15–17 [5] entsteht.

c) Die Werte für *m/e* 98 stammen von den 5α-Epimeren.

d) Werte des katalytischen Reduktionsproduktes.

e) Unter Annahme einer gleichmäßigen Verteilung der Deuteriumatome in 7α- und 7β-Stellung (27, 27a) kann auf Grund der Prozentzahlen von 11, 11a, 27 und 27a eine 7α-H-Verschiebung von ca. 40% in der 5α- und von ca. 44% in der 5β-Reihe bestimmt werden.

f) Wert des metallischen Reduktionsproduktes (vgl. exper. Teil).

Tabelle 2. Absolute Intensität ($\sum_{50}^{M^+}$) einiger ausgewählter Fragmente von 5 α -Androstan-4-on (**6**) und 5 β -Androstan-4-on (**6a**)

	Fig.	Apparat	m/e 274	m/e 259	m/e 111	m/e 98
5 α -Androstan-4-on (6)	1	CEC ⁴⁾	8,2% ^{a)}	4,3%	7,3%	3,8%
	3	ATLAS ⁶⁾	6,1%	2,5%	3,2%	7,5%
		MS-9 ⁶⁾	6,2%	3,3%	2,7%	5,6%
5 β -Androstan-4-on (6a)	2	CEC ⁴⁾	3,7%	3,7%	18,6%	1,7%
	4	ATLAS ⁶⁾	6,9%	6,5%	5,4%	0,7%

a) Das Hauptfragment ist jeweils kursiv gedruckt.

Tabelle 3. Absolute Intensität ($\sum_{50}^{M^+}$) einiger ausgewählter Fragmente von 14 α -Androstan-15-on und 14 β -Androstan-15-on [3]

	Apparat	m/e 274	m/e 259	m/e 97
14 α -Androstan-15-on	CEC [3] ⁴⁾	4,9%	1,9%	6,45% ^{a)}
	ATLAS ⁶⁾	13,4%	3,1%	2,7%
14 β -Androstan-15-on	CEC [3] ⁴⁾	3,6%	4,4%	28,5%
	ATLAS ⁶⁾	7,5%	3,3%	2,4%

a) Das Hauptfragment ist jeweils kursiv gedruckt.

starken Gegensatz zum 5 α -Epimeren [6] [7] als eindeutiges Hauptfragment auf. Diese massenspektrometrischen Eigenschaften der 4-, 6- und 15-Ketosteroide (die 7- und 11-Ketone [2] weisen keine diesen Zerfallsreaktionen analogen Fragmente signifikanter Intensität auf) lassen vermuten, dass sich ihre *cis*-Epimeren im Massenspektrometer bevorzugt enolisieren, ungeachtet der Tatsache, dass in den 15-Ketonen das *cis*-Epimere thermodynamisch stabiler ist als das *trans*-Epimere [3].

Experimenteller Teil

Allgemeines: Alle Smp. sind auf einem KOFLER-Block bestimmt und sind nicht korrigiert. Für die analytische sowie die präparative Dünnschichtchromatographie wurde Silicagel MERCK GF 254, für die Säulenchromatographie neutrales Aluminiumoxid MERCK, Aktivitätsstufe III, verwendet. «Übliche Aufarbeitung» heisst Extraktion der wässrigen Phase mit Methylchlorid, Waschen der organischen Phase mit 2N H₂SO₄- oder 2N NaHCO₃-Lösung und Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vakuum. Die Massenspektren wurden unter den in den Fussnoten 4) bis 6) angegebenen Bedingungen mit einer Ionisationsenergie von 70 eV aufgenommen. Wir danken den Herren Dr. A. DUFFIELD, J. SMITH, R. ROSS und N. GARCIA für die Aufnahme dieser Spektren.

Δ^4 -Androsten-3-on (3): Zu einer Lösung von 1,8 g Δ^5 -Androsten-3 β -ol (**1**) (durch WOLFKISCHNER-Reduktion aus Δ^5 -Androsten-3 β -ol-17-on bereitet [8]) in 150 ml Aceton wurde 1,1 Äquivalent Chromsäure-Stammmlösung (26,72 g CrO₃ in 23 ml konz. H₂SO₄, H₂O ad 100 ml [9]) gegeben und das Gemisch 5 Min. bei 20° unter Durchleiten von Stickstoff gerührt. Nach Zugabe von einigen ml Methanol und Wasser (50 ml) wurde das Aceton im Vakuum abgedampft, und der wässrige Rückstand wurde wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde in 50 ml Methanol gelöst, mit 10 Tropfen 10-proz. KOH versetzt und 10 Min. auf dem Dampfbad erwärmt. Nach Neutralisation mit Eisessig wurde mit 50 ml Wasser versetzt, das Methanol im Vakuum abgedampft und die wässrige Lösung wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (1,7 g) wurde über 60 g Aluminiumoxid Akt.-Stufe III chromatographiert, wobei mit Petroläther-Methylchlorid (4:1) 1150 mg Δ^4 -Androsten-3-on (**3**) und mit Methylchlorid 470 mg Ausgangsmaterial **1** eluiert wurden. Smp. (Petroläther) von **3**: 102–103°; $[\alpha]_D^{25} = +103^\circ$ ($c = 0,81$ CHCl₃); λ_{max} 241 nm (log $\epsilon = 4,2$) (Lit.: Smp. 104–105°; $[\alpha]_D = +109^\circ$; λ_{max} 242 nm (log $\epsilon = 4,22$) [10]).

A⁴-Androsten (5): Eine Lösung von 1,3 g *A⁴-Androsten-3-on (3)* in 6 ml Eisessig wurde mit 0,5 ml Bortrifluorid-ätherat und 0,5 ml Äthandithiol versetzt. Nach 15 Std. bei 20° wurden die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert, mit 90-proz. Essigsäure gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das rohe *Thiohetal 4* (1,4 g; Smp. 111–113°) wurde in 30 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und zu einer Lösung von 3 g Natrium in 200 ml flüssigem Ammoniak gegeben (500-ml-Dreihalskolben mit CO₂-Kühler in *dto.* Kältebad getaucht). Die blaue Farbe wurde während 60 Min. aufrecht erhalten, die Reaktion sodann durch vorsichtige Zugabe von 20 ml Methanol und 50 ml Wasser unterbrochen; der Ammoniak wurde abgedampft und die wässrige Lösung wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (1050 mg) wurde über 25 g Aluminiumoxid Akt.-Stufe III chromatographiert, wobei mit Petroläther 870 mg reines *A⁴-Androsten (5)* eluiert wurden. Smp. (Aceton) 59–60°; $[\alpha]_D^{25} = +74^\circ$ ($c = 0,96$; CHCl₃) (Lit.: Smp. 59–61°; $[\alpha]_D = +79^\circ$ [11]).

5 α - und 5 β -Androstan-4-on (6 und 6a): Durch eine Lösung von 85 mg *A⁴-Androsten (5)* in 15 ml abs. Tetrahydrofuran wurde während 1 Std. B₂H₆ im Überschuss durchgeleitet, welches durch tropfenweise Zugabe von 1 g NaBH₄ in ca. 40 ml Diglyme zu einer Lösung von 2 ml BF₃-Ätherat in 10 ml Diglyme in einem separaten Dreihalskolben erzeugt wurde [23]. Die klare Lösung wurde weitere 18 Std. bei 20° stengelassen, das überschüssige Reagens durch vorsichtige Zugabe von Eis zersetzt, und das Gemisch direkt mit einer Lösung von 1 g Na₂Cr₂O₇ in 20 ml 2N H₂SO₄ versetzt [12]. Nach 90 Min. wurden 2 ml Methanol zugegeben, die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der wässrige Rückstand wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (80 mg) zeigte im Dünnschichtchromatogramm (CH₂Cl₂) neben etwas Ausgangsolefin und einem polaren Fleck, der nicht weiter untersucht wurde, zwei nahe beieinander liegende Flecke, die mit Hilfe der präparativen Dünnschichtmethode getrennt werden konnte. Der schnellere Fleck (20 mg; Rf-Wert ca. 0,4) erwies sich als das 5 β -, der langsamere (30 mg; Rf-Wert ca. 0,3) als das 5 α -Epimere.

5 α -Androstan-4-on (**6**) zeigte einen Smp. (Aceton) von 103–104°; $[\alpha]_D^{26} = +4,8^\circ$ ($c = 1,03$; CHCl₃); ORD. vgl. Fig. 6; Massenspektren vgl. Fig. 1 und 3, und Tabelle 2.

C₁₉H₃₀O (274,5) Ber. C 83,15 H 11,02% Gef. C 82,83 H 10,89%

5 β -Androstan-4-on (**6a**) kristallisierte aus Aceton in Nadeln vom Smp. 137–138°; $[\alpha]_D^{26} = +16^\circ$ ($c = 1,01$; CHCl₃); ORD. vgl. Fig. 6; Massenspektren vgl. Fig. 2 und 4, und Tabelle 2.

C₁₉H₃₀O (274,5) Ber. C 83,15 H 11,02% Gef. C 82,92 H 10,99%

Äquilibrierung mit Alkali: Eine Lösung von 21 mg reinem 5 α -Androstan-4-on (**6**) in 10 ml Methanol wurde nach Zugabe von 10 Tropfen 10-proz. KOH-Lösung während 12 Std. unter Rückfluss erwärmt. Die Reaktion wurde auf Dünnschicht verfolgt, wobei sich zeigte, dass sich das Gleichgewicht nach längstens 3 Std. nicht mehr veränderte. Nach Neutralisation mit Eisessig wurde das Methanol im Vakuum entfernt, und der wässrige Rückstand wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt zeigte nach Filtration durch 5 g Al₂O₃ mit Methylenchlorid und Kristallisation aus Aceton einen Smp. von 70–95°. Das Gemisch besteht nach Dünnschicht und ORD. (Fig. 6) zu ca. 90% aus 5 α -Androstan-4-on.

3,3,5-d₃-Androstan-4-on (7): 18 mg Androstan-4-on (**6**) in 2 ml Deuteromethanol [24] wurden zu einer Lösung von 25 mg Natrium in 2 ml Deuteromethanol gegeben und nach Zugabe von 2 Tropfen D₂O während 17 Std. unter Rückfluss erwärmt. Nach Zugabe von weiteren 2 ml D₂O wurde das Methanol im Vakuum entfernt und die wässrige Phase wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt zeigte im Dünnschichtchromatogramm einen polaren Fleck, weshalb es über eine präparative Dünnschichtplatte gereinigt wurde. Die resultierenden 9 mg Epimeregemisch von 3,3,5-d₃-Androstan-4-on (**7**) zeigten im Massenspektrum eine Isotopenzusammensetzung von 63,3% d₃; 26,3% d₃; 5,3% d₁; 5,1% d₀.

7 α -Brom- Δ^5 -Androsten-3 β -yl-acetat (9) wurde aus *A⁵-Androsten-3 β -yl-acetat (8)* nach einer in diesem Laboratorium ausgearbeiteten Vorschrift [3] in ca. 25-proz. Ausbeute hergestellt. Smp. nach zweimaligem Umkristallisieren 126–128°; $[\alpha]_D^{20} = -310^\circ$ (Lit.: Smp. 126–127°; $[\alpha]_D = -309^\circ$ [3]).

7 β -d₁-Androstan-4-on (11 und 11a): Zu einer Lösung von 1080 mg 7 α -Brom- Δ^5 -Androsten-3 β -yl-acetat (**9**) ($[\alpha]_D = -299^\circ$) in 50 ml abs. Äther wurden 275 mg LiAlD₄ gegeben, und die Suspension wurde bei 22° 16 Std. gerührt. Das überschüssige Reagens wurde durch vorsichtige Zugabe von Eis zersetzt, das Gemisch mit 2N H₂SO₄ versetzt bis die wässrige Phase klar war, und

diese wurde wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (800 mg) wurde über 25 g Al_2O_3 Akt.-Stufe III chromatographiert, wobei das Hauptprodukt mit Petroläther-Chloroform (4:1) eluiert wurde. Nach Trennung einiger Mischfraktionen mittels der präparativen Dünnschichtmethode konnten insgesamt 670 mg chromatographisch einheitliches, kristallines Gemisch von 7β - d_1 - Δ^5 -Androsten- 3β -ol (**10**) und 5α - d_1 - Δ^6 -Androsten- 3β -ol isoliert werden [3]. Das Alkoholgemisch wurde wie unter **3** beschrieben mit Chromsäure in Aceton sorgfältig oxydiert, das Oxydationsgemisch

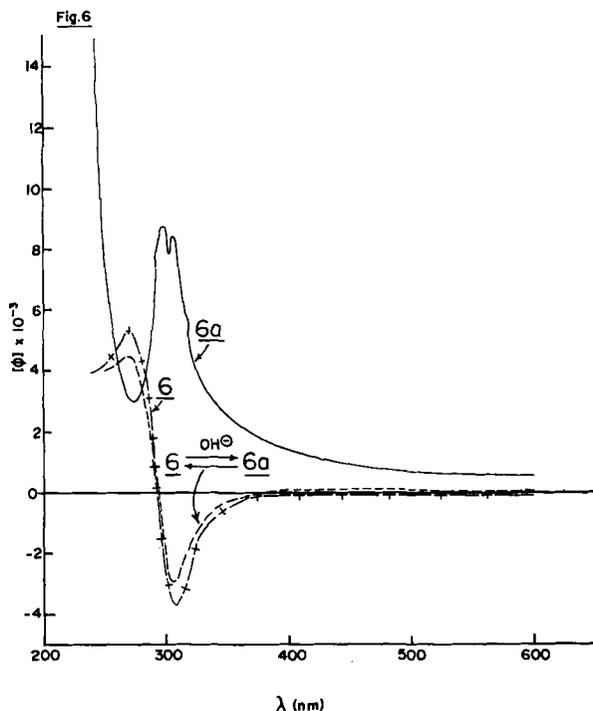


Fig. 6. ORD-Kurven (Methanol) von 5α -Androstan-4-on (**6**), 5β -Androstan-4-on (**6a**) und dem basenkatalysierten Äquilibriumsgemisch

mit Alkali isomerisiert (vgl. **3**) und das resultierende Gemisch über 25 g Al_2O_3 Akt.-Stufe III chromatographisch getrennt. Dabei konnte mit Petroläther-Chloroform (99:1) 373 mg 5α - d_1 - Δ^6 -Androsten- 3β -on und mit Petroläther-Chloroform (95:5) 187 mg 7β - d_1 - Δ^5 -Androsten- 3β -on vom Smp. 104–105° eluiert werden. Das letztere wurde über die analoge Reaktionsfolge wie **3** → **6** in 7β - d_1 -Androstan-4-on übergeführt, das wie unter **6** beschrieben in 55 mg 7β - d_1 - 5α -Androstan-4-on (**11**) vom Smp. 102–103° und 47 mg 7β - d_1 - 5β -Androstan-4-on **11a** vom Smp. 136–138° aufgetrennt wurde. Massenspektren vgl. Tabelle 1.

19-d₁-Androstan-4-on (14 und 14a): 19 - d_1 - Δ^5 -Androsten- 3β -ol (**13**) wurde nach einem in diesem Laboratorium ausgearbeiteten Verfahren [13] aus 3-O-Acetyl- Δ^5 -androsten- 3β , 19 -diol- 17 -on- (**12**) hergestellt. In Abweichung von diesem Verfahren wurde deaktivierter RANEY-Nickel zur Entschwefelung des 17 -Äthylthioketals verwendet, der durch portionenweise Zugabe von 10 g Ni-Al-Legierung zu 150 ml 10-proz. KOH-Lösung, Kochen während 20 Min. auf dem Dampfbad und übliches ausgiebiges Waschen mit Wasser und Äthanol hergestellt wurde. Aus 310 mg rohem **13** (Smp. 121–124°; Isotopen-Zusammensetzung 82% d_1 , 18% d_0) wurden über die übliche Reaktionsfolge analog **1** → **6** 30 mg 19 - d_1 - 5α -Androstan-4-on (**14**) von Smp. 101–104° und 20 mg 19 - d_1 - 5β -Androstan-4-on (**14a**) von Smp. 136–138° hergestellt. Massenspektren vgl. Tabelle 1.

19-d₁-Androstan-6-on (15) wurde nach einer in diesem Laboratorium ausgearbeiteten Vorschrift [6] in kleiner Menge aus **13** durch Austausch der Hydroxylgruppe mit Thionylchlorid gegen

Chlor, Reduktion des Chlorids mit Natrium in Ammoniak zu Δ^5 -Androsten und Hydroborierung mit anschließender direkter Oxydation hergestellt. Nach dem Massenspektrum beträgt der Beitrag der (C-19)-Methylgruppe zum ($M - CH_3$)-Fragment 87%⁹).

2,2,6,6- d_4 -Androstan-4-on (16 und 16a): Eine Lösung von 320 mg Δ^4 -Androsten-3-on (**3**) in 20 ml Deuteromethanol [24] und ca. 10 Tropfen D_2O wurden zu einer Lösung von 50 mg Natrium in 10 ml Deuteromethanol gegeben und zwei Std. unter Rückfluss erwärmt [25]. Nach Eindampfen des Lösungsmittels und Zugabe von neuem Deuteromethanol wurde nochmals 2 Std. unter Rückfluss erwärmt. Das Lösungsmittel wurde eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet (Waschen mit D_2O). Das rohe 2,2,4,6,6- d_5 - Δ^4 -Androsten-3-on wurde über die übliche Reaktionsfolge analog **3** \rightarrow **6** (als Lösungsmittel für die Thioetalbildung wurde Deuteroessigsäure [26] verwendet) in 2,2,6,6- d_4 -Androstan-4-on übergeführt. Dabei wurden 130 mg des 5 α -Epimeren **16** vom Smp. 103–105° und 50 mg des 5 β -Epimeren **16a** erhalten. Massenspektren vgl. Tabelle 1.

3 β -Acetoxy- Δ^5 -androsten-7-on (17): Zu einer Lösung von 2,0 g Δ^5 -Androsten-3 β -yl-acetat in 80 ml CCl_4 wurden 1,26 g N-Bromsuccinimid (1,1 Äquiv.) und 10 mg Benzoylperoxid gegeben und die Suspension wurde mittels einer 300-W-Lampe für 10 Min. zum Sieden gebracht. Das Succinimid wurde abfiltriert, mit CCl_4 gewaschen, das Filtrat wurde mit 20 g Al_2O_3 Akt.-Stufe III versetzt und 3 $\frac{1}{2}$ Std. bei 20° gerührt [27]. Das Al_2O_3 wurde abfiltriert und mit Aceton ausgiebig gewaschen, die Filtrate wurden eingedampft und direkt mit überschüssiger Chromsäure in Aceton (vgl. **3**) oxydiert. Aus dem rohen Oxydationsprodukt (2,0 g) kristallisierten aus Äther 1230 mg reines 3 β -Acetoxy- Δ^5 -androsten-7-on (**17**); aus der Mutterlauge konnten chromatographisch noch weitere 400 mg **17** isoliert werden. Smp. 180–181° (Äther); $\lambda_{max} = 236$ nm ($\epsilon = 12900$; Äthanol) (Lit.: Smp. 179–180°; $\lambda_{max} = 234$ nm ($\epsilon = 13000$) [28]).

4,4,6,8- d_4 - Δ^5 -Androsten-3 β -ol-7-on (18): Eine Lösung von 1210 mg 3 β -Acetoxy- Δ^5 -androsten-7-on in 100 ml Deuteromethanol [24] und 2 ml D_2O wurde zu 500 mg Natrium in 30 ml Deuteromethanol gegeben und 11 Tage bei 20° im Dunkeln stehengelassen. Die dunkelbraune Lösung wurde eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet (zweimal mit Wasser gewaschen). Das Rohprodukt wurde chromatographisch von Δ^5 -Androstadien-7-on und polaren Verunreinigungen getrennt, wobei 200 mg reines 4,4,6,8- d_4 - Δ^5 -Androsten-3 β -ol-7-on (**18**) vom Smp. 201–203° (Äther-Petroläther) erhalten wurden. Isotopen-Zusammensetzung: 31% d_4 ; 46,8% d_3 ; 19% d_2 ; 2,3% d_1 .

8- d_1 -Androstan-4-on (21 und 21a): Zu einer Lösung von 200 mg 4,4,6,8- d_4 - Δ^5 -Androsten-3 β -ol-7-on (**18**) in 3 ml Deuteroessigsäure [26] wurden 5 Tropfen BF_3 -Ätherat und 15 Tropfen Äthandithiol gegeben. Nach 4 Std. wurde das Gemisch, das z. T. kristallines Thioetal **19** enthielt, in Methylenchlorid aufgenommen, zweimal mit gesättigter K_2CO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das kristalline, rohe Thioetal **19** wurde in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und zu einer Lösung von 300 mg Natrium in 100 ml flüssigem Ammoniak gegeben. Die blaue Farbe wurde 40 Min. aufrechterhalten, die Reaktion wurde durch Zugabe von Ammoniumchlorid (1 g), Methanol (1 ml) und Wasser (50 ml) abgebrochen, der überschüssige Ammoniak abgedampft und die wässrige Lösung wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (230 mg) wurde über 10 g Al_2O_3 Akt.-Stufe III chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid 110 mg einheitliches 4,4,6,8- d_4 - Δ^5 -Androsten-3 β -ol (**20**) vom Smp. 116–120° eluiert wurden. Dieses wurde über die übliche Reaktionsfolge analog **1** \rightarrow **6** in 8- d_1 -Androstan-4-on übergeführt, das teilweise noch ein zweites Deuteriumatom in 6-Stellung enthielt, da der Rückaustausch auf der Stufe des 4,6,8- d_3 - Δ^4 -Androsten-3-ons nicht quantitativ war. Es resultierten 25 mg 8- d_1 -5 α -Androstan-4-on (**21**) vom Smp. 100–103° und 10 mg 8- d_1 -5 β -Androstan-4-on (**21a**) vom Smp. 130–135°. Massenspektren vgl. Tabelle 1.

2 α -Brom-5 α -androstan-3-on (23) wurde nach der Vorschrift von DJERASSI [30] aus 5 α -Androstan-3-on (**22**) (Smp. 103–104°) (Lit.: 104,5–105,5° [29]) in ca. 55-proz. Ausbeute hergestellt. Smp. nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton 218–220° (Zers.); $[\alpha]_D^{25} = +30,2^\circ$ ($c = 0,95$ in $CHCl_3$) (Lit.: Smp. 210,5–211,5°; $[\alpha]_D = +29,3^\circ$ [30]).

Δ^5 -Androsten-4-on (24): Eine Lösung von 880 mg 2 α -Brom-5 α -Androstan-3-on (**23**) in 21-proz. Kaliumacetatlösung in Eisessig wurde in einem Bombenrohr unter Stickstoff 14 Std. auf 205° erhitzt [17]. Die klare, gelbliche Lösung wurde in 50 ml Wasser gegossen und die wässrige Phase wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (700 mg) zeigte im Dünnschichtchromatogramm meh-

rere Flecke, wobei der schnellste UV.-aktive Fleck sich als das gesuchte Δ^5 -Androsten-4-on (**24**) erwies (Rf.-Wert in CHCl_3 ca. 0,5). Durch Chromatographie an 25 g Al_2O_3 Akt.-Stufe III konnte mit Petroläther-Methylenchlorid (95:5) 210 mg reines **24** eluiert werden, das an der Luft bei Zimmertemperatur unbeständig ist. Smp. 83–85° (Aceton); $[\alpha]_D^{25} = -79,4^\circ$ ($c = 1,00$ in CHCl_3); $\lambda_{\text{max}} = 241 \text{ nm}$ ($\epsilon = 5500$; Äthanol). Ist nach Massenspektrum rein und einheitlich (vgl. Fig. 5).

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}$ (272,4) Ber. C 83,77 H 10,36% Gef. C 83,47 H 10,38%

3,3,7,7- d_4 - Δ^5 -Androsten-4-on (**25**): Eine Lösung von 200 mg Δ^5 -Androsten-4-on (**24**) in 5 ml Deuteromethanol [24] wurde zu einer Lösung von 50 mg Natrium in 3 ml Deuteromethanol gegeben und die nach Zusatz von 5 Tropfen D_2O klare Lösung unter Stickstoff 17 Std. unter Rückfluss erwärmt. Nach Zugabe von weiteren 2 ml D_2O wurde das Methanol im Vakuum entfernt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid ausgezogen. Nach Waschen mit D_2O und Trocknen über Na_2SO_4 resultierten beim Eindampfen 210 mg gelbes, uneinheitliches Rohprodukt, das mittels der präparativen Dünnschichtmethode ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 1\%$ Methanol) gereinigt wurde. Das reine 3,3,7,7- d_4 - Δ^5 -Androsten-4-on (**25**) (130 mg) zeigte einen Smp. von 81–83° und folgende Isotopenzusammensetzung: 45,5% d_4 ; 38,3% d_3 ; 13,1% d_2 ; 1,8% d_1 .

7,7- d_2 -Androstan-4-on (**27** und **27a**). – a) Eine Lösung von 125 mg 3,3,7,7- Δ^5 -Androsten-4-on (**25**) in 60 ml Cyclohexan wurde nach Zugabe von 100 mg 10-proz. Pd auf Kohle in einer Wasserstoffatmosphäre bei 22° gerührt. Nach 20 Min. war die erforderliche Menge H_2 aufgenommen (10,3 ml). Der Katalysator wurde über Celite abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft, und das Rohprodukt (120 mg) wurde wie üblich (vgl. **6** und **6a**) in 60 mg 3,3,7,7- d_4 -5 α -Androstan-4-on vom Smp. 100–102° (Isotopen-Zusammensetzung 6,8% d_5 ; 37,3% d_4 ; 34,8% d_3 ; 17% d_2 ; 3,4% d_1 ; 0,8% d_0) und 30 mg 3,3,7,7- d_4 -5 β -Androstan-4-on vom Smp. 134–136° (Isotopen-Zusammensetzung 9,2% d_5 ; 43,2% d_4 ; 31,2% d_3 ; 12,8% d_2 ; 2,8% d_1 ; 0,7% d_0) aufgetrennt. Eine Lösung von 30 mg des 5 α -Epimeren in 15 ml Methanol wurde mit 2 ml 10-proz. KOH versetzt und 4 Std. unter Rückfluss erwärmt. Nach Neutralisation mit Eisessig wurde das Methanol im Vakuum abgedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Aus dem Rohprodukt wurden 18 mg 7,7- d_2 -5 α -Androstan-4-on (**27**) vom Smp. 102–104° (Aceton) und 5 mg 7,7- d_2 -5 β -Androstan-4-on (**27a**) vom Smp. 136–138° isoliert. Massenspektren vgl. Tabelle 1.

b) Eine Lösung von 100 mg 3,3,7,7- d_4 - Δ^5 -Androsten-4-on (**25**) (verunreinigt durch ca. 40% Androstan-3-on) in 3 ml abs. Tetrahydrofuran wurde zu einer Lösung von 200 mg Lithium in 40 ml flüssigem Ammoniak gegeben, und die blaue Farbe wurde während 70 Min. aufrechterhalten. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Ammoniumchlorid (1 g) und Wasser (40 ml) abgebrochen, das überschüssige Ammoniak wurde abgedampft und die wässrige Lösung wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde mit Chromsäure in Aceton nachoxydiert (vgl. **3**), das rohe Oxydationsgemisch wurde in 15 ml Methanol und 1 ml 10-proz. KOH gelöst und 150 Min. unter Rückfluss erwärmt. Nach Neutralisation mit Essigsäure und Eindampfen im Vakuum wurde dieselbe Alkalibehandlung wiederholt. Das nach üblicher Aufarbeitung resultierende Rohprodukt wurde mittels der präparativen Dünnschichtmethode aufgetrennt, wobei ein Epimerengemisch von 7,7- d_2 -Androstan-4-on (**27** und **27a**) vom Smp. 70–100° als Probe für ein Massenspektrum verwendet wurde (Isotopenzusammensetzung 5% d_3 ; 54,2% d_2 ; 34,8% d_1 ; 6% d_0 (vgl. Tab. 1)).

SUMMARY

The mass spectral fragmentation behavior of 4-keto-steroids has been studied in detail by examining the mass spectra of various deuterated androstan-4-ones. Special emphasis has been laid on elucidating the course of the reaction associated with the formation of a fragment consisting of ring A together with one hydrogen atom from ring B. A mechanism analogous to the one proposed for the corresponding fragmentation of 6-keto-steroids is suggested, which explains the obvious differences of the mass spectra—especially in the 5 β -series—run on different mass spectrometers under different conditions. The same mechanism could be extended to an analogous fragmentation reaction among 15-keto-steroids.

Department of Chemistry, Stanford University, Stanford, California

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] CXX: J. K. MACLEOD, D. BECHER & C. DJERASSI, J. org. Chemistry, im Druck.
 [2] H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI & D. H. WILLIAMS, «Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry», Holden-Day, San Francisco 1964, vol. II, chap. 20.
 [3] C. DJERASSI, G. V. MUTZENBECHER, J. FAJKOS, D. H. WILLIAMS & H. BUDZIKIEWICZ, J. Amer. chem. Soc. *87*, 817 (1965).
 [4] C. DJERASSI & L. TÖKÉS, J. Amer. chem. Soc. *88*, 536 (1966).
 [5] L. TÖKÉS, Ph. D. Dissertation, Stanford 1965; R. T. LALONDE, unveröffentlichte Resultate.
 [6] C. DJERASSI, R. SHAPIRO & M. VANDERVALLE, J. Amer. chem. Soc. *87*, 4892 (1965).
 [7] H. BUDZIKIEWICZ & C. DJERASSI, J. Amer. chem. Soc. *84*, 1430 (1962).
 [8] R. H. SHAPIRO & C. DJERASSI, J. Amer. chem. Soc. *86*, 2825 (1964).
 [9] K. BOWDEN, I. M. HEILBRON, E. R. H. JONES & B. C. L. WEEDON, J. chem. Soc. *1946*, 39.
 [10] A. BUTENANDT, L. KARLSON-POSCHMANN, G. FAILER, U. SCHIEDT & E. BIEKERT, Liebigs Ann. Chem. *575*, 123 (1952).
 [11] S. MEYER, Acta endocrinol. *25*, 377 (1957); C. A. *51*, 16789e.
 [12] H. C. BROWN & C. P. GARG, J. Amer. chem. Soc. *83*, 2951 (1961).
 [13] N. L. ALLINGER, R. B. HERMANN & C. DJERASSI, J. org. Chemistry *25*, 922 (1960).
 [14] Vgl. L. F. FIESER & M. FIESER, «Steroids», Reinhold, New York 1959, p. 158.
 [15] C. DJERASSI & M. A. KIELCZEWSKI, Steroids *2*, 125 (1963).
 [16] L. F. FIESER & M. ROMERO, J. Amer. chem. Soc. *75*, 4716 (1953).
 [17] C. DJERASSI & D. MARSHALL, J. Amer. chem. Soc. *80*, 3986 (1958).
 [18] H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI & D. H. WILLIAMS, «Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds», Holden-Day, San Francisco 1964, pp. 20, 143.
 [19] J. K. MACLEOD & C. DJERASSI, Tetrahedron Letters *1966*, 2183.
 [20] H. FRITZ, H. BUDZIKIEWICZ & C. DJERASSI, Chem. Ber. *99*, 35 (1966).
 [21] H. BUDZIKIEWICZ & C. DJERASSI, Chemistry & Ind. (London) *1965*, 1697.
 [22] A. R. VAN HORN, unveröffentlichte Resultate, Stanford University.
 [23] M. NUSSIM, Y. MAZUR & F. SONDHEIMER, J. org. Chemistry *29*, 1120 (1964).
 [24] A. STREITWIESER JR., L. VERBIT & P. STANG, J. org. Chemistry *29*, 3206 (1964).
 [25] Vgl. [2], Vol. I, p. 20.
 [26] G. BISCH & J. D. ROBERTS, J. Amer. chem. Soc. *87*, 5157 (1965).
 [27] H. J. RINGOLD, G. ROSENKRANZ & C. DJERASSI, J. Amer. chem. Soc. *74*, 3318 (1952).
 [28] D. H. WILLIAMS, S. BHACCA & C. DJERASSI, J. Amer. chem. Soc. *85*, 2810 (1963).
 [29] V. PRELOG, L. RUZICKA, P. MEISTER & P. WIELAND, Helv. *28*, 618 (1945).
 [30] C. DJERASSI, J. org. Chemistry *12*, 823 (1943).

250. Höhere, kondensierte Ringsysteme

1. Mitteilung [1]

Untersuchungen in der [10]-Coronaphenreihe: Synthese von Di-[benzo(c)phenanthren-3,10-dimethylen]¹⁾

von R. Peter und W. Jenny

(2. IX. 66)

Einleitung: – In der Gruppe der polycyclischen Kohlenwasserstoffe bietet vor allem die Chemie der angular anellierten, kata-kondensierten Systeme (Phene) noch eine Fülle ungelöster Probleme. So sind bis heute noch keine Phene aufgebaut worden, welche in sich zu einem höheren Ringsystem geschlossen sind, also im Gegen-

¹⁾ Vorgetragen an der GDCh-Hauptversammlung und Kekulé-Feier in Bonn (17. Sept. 1965).
 Angew. Chem. *77*, 1027 (1965).