

114. Versuche zur Synthese von 9β , 10α -Steroiden; B, C, D-tricyclische Verbindungen

von G. Saucy¹⁾, W. Koch, M. Müller und A. Fürst

Chemische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co., AG, Basel

Herrn Dr. O. Ister zum 60. Geburtstag gewidmet

(15. V. 70)

Summary. In a search for a new and efficient synthesis of the compound **7**, the cyclization of **5** (obtained by a *Michael*-reaction from **3** and **4**) was studied. Treatment of **5** with strong acid furnished the known dienedione **8**. Mild acidic conditions gave the bridged alcohol **9** and other, unidentified products, rather than the desired enone **6**. Under basic conditions, **5** did not cyclize to **6**, but underwent retro-*Michael* reaction. Attempts were then made to convert the dienedione **8** to the 14α -enone **19**. However, both catalytic hydrogenation and lithium-ammonia reduction of **8** yielded mainly 14β -products. In some hydrogenation experiments, isomerization of the dienedione **8** to the phenols **13** (major) and **14** (minor) occurred. The stereochemistry of the new isomeric des-A-androst-9-en-5,17-diones (**16**, **17** and **20**) was determined by chemical and spectroscopic methods.

Tricyclische Verbindungen vom Typ des 17β -Hydroxy-des-A-androst-9-en-5-ons (**7**) [1] sind wertvolle Zwischenprodukte für die Synthese von 10α - und 9β , 10α -Steroiden (s. z. B. [2]). *Velluz et al.* [3] synthetisierten optisch aktives **7** ausgehend von 2-Methyl-cyclopentan-1,3-dion (**4**) und 5-Oxo-6-heptensäure-methylester, wobei die restlichen zwei C-Atome später durch *Grignard*-Reaktion eingeführt werden mussten. In den letzten Jahren sind weitere Synthesen von **7** beschrieben worden [4].

In dieser Arbeit berichten wir über Versuche zur Synthese von *rac.*- 17β -Hydroxy-des-A-androst-9-en-5-on (**7**) aus **4** unter Verwendung des C_9 -Bausteins **3**. Wie im Schema (**3** + **4** \rightarrow **5** \rightarrow **6** \rightarrow **7**) skizziert, planten wir die Herstellung der gewünschten Verbindung in Anlehnung an die Synthese von *Velluz et al.* [3], wobei wir eine höhere Totalausbeute erhofften.

Die Umsetzung der *Grignard*-Verbindung von **1** [5]²⁾ mit Acrolein führte in mässiger Ausbeute zum Allylalkohol-Derivat **2**, das sich mit Mangandioxid zum α , β -unge-sättigten Keton **3** oxydieren liess³⁾. Durch eine *Michael*-Reaktion des Vinylketons **3** mit dem β -Diketon **4** erhielten wir das ölige Addukt **5** in hoher Ausbeute.

Die Cyclisierung von **5** zu **6** bot Schwierigkeiten. Die unter verschiedenen Bedingungen erhaltenen Reaktionsprodukte erwiesen sich meistens als komplexe Gemische, die in einigen Fällen teilweise aufgetrennt werden konnten. Schon beim Chromatographieren erlitt **5** Veränderungen. An Silicagel beispielsweise erhielten wir daraus in mässiger Ausbeute das überbrückte bicyclische Ketol **9**, welches sich zu **10** hydrolysieren liess⁴⁾.

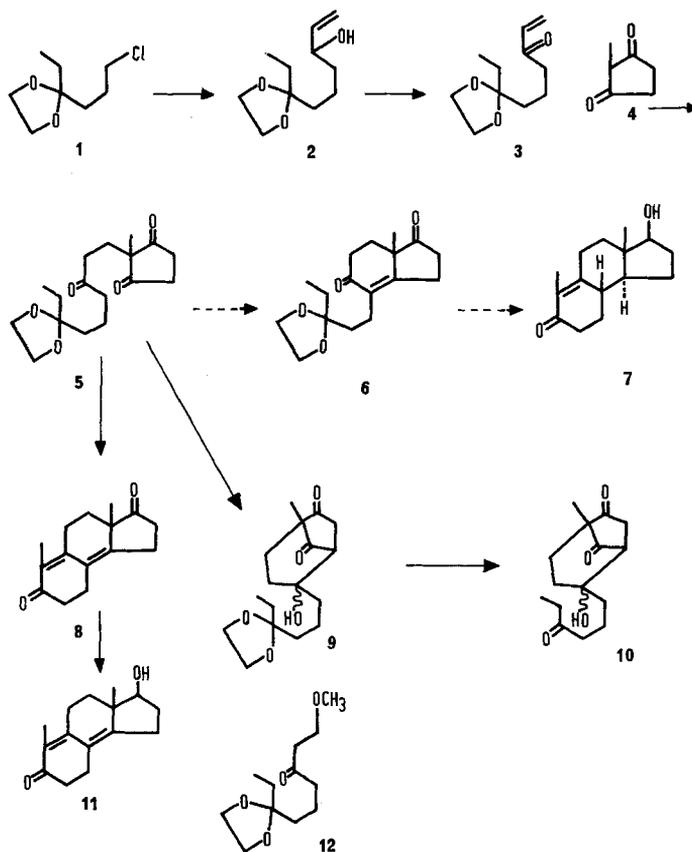
¹⁾ *Hoffmann-La Roche Inc.*, Nutley, N.J., USA.

²⁾ S. auch exp. Teil.

³⁾ Der Alkohol **2** wurde als *p*-Nitrobenzoat und das Keton **3** als 4-Phenylsemicarbazon charakterisiert; s. exp. Teil.

⁴⁾ Die Strukturen **9** und **10** liessen sich aus den Spektren, die im exp. Teil angeführt sind, ableiten.

Formelschema 1 (rac. Verbindungen).



Mit Natriumhydrogencarbonat in Methanol ging **5** eine Retro-*Michael*-Reaktion ein, wonach durch Addition von Methanol **12** gebildet wurde. Die Verbindung **12** liess sich leicht auch aus **3** mit Methanol und Natriumhydrogencarbonat erhalten.

Saure Bedingungen für die Cyclisierung von **5** zu **6** erwiesen sich wegen mitlaufender Hydrolyse der Ketal-Schutzgruppe ebenfalls als ungeeignet⁵⁾. Ein interessanter Befund ergab sich bei der Behandlung von **5** mit *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol: Es entstand dabei direkt das bekannte Diendion **8** [7] [8] in 45-proz. Ausbeute.

Die Synthese von *rac*-19-Nor-des-A-androst-8(14),9-dien-5,17-dion⁶⁾ durch analoge Cyclisation ist kürzlich beschrieben worden [9].

In der Folge unternahmen wir einige Versuche zur Gewinnung des einfach ungesättigten Ketons **7** aus dem Diendion **8**. Unter den Bedingungen der katalytischen Hydrierung mit Palladium auf Kohle in Aceton isomerisierte **8** bevorzugt zu dem be-

⁵⁾ Da wir mit einem von **3** abgeleiteten Baustein mehr Erfolg hatten, wurde auf weitere Versuche zur Cyclisation von **5** zu **6** verzichtet; vgl. [6] sowie Publikation in Vorbereitung.

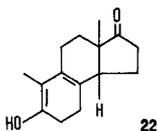
⁶⁾ Die Numerierung der C-Atome erfolgt entsprechend der Steroid-Nomenklatur. Für die Bezeichnung der Konfigurationen wurde die anguläre Methylgruppe als Bezugspunkt gewählt.

Die Reduktion von **8** mit Lithium in flüssigem Ammoniak und anschliessende Reoxydation mit Chromtrioxid lieferte als einzig isoliertes Produkt das *rac*-Des-A-8 α , 14 β -androst-9-en-5,17-dion (**20**) in ca. 15-proz. Ausbeute.

Die katalytischen Hydrierungen sowie die Lithium-Ammoniak-Reduktion von **8** bzw. **11** führten also zu Gemischen, aus denen die anvisierte Verbindung **7** bzw. **19** überhaupt nicht und weitere Produkte mit der 14 α -Konfiguration nur in sehr schlechten Ausbeuten abgetrennt werden konnten.

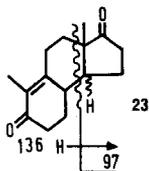
Die drei strukturgleichen Des-A-androsten-dione **16**, **17** und **20** besitzen je drei chirale C-Atome (C-8, C-13 und C-14). Folglich können vier Racemate mit dieser Struktur existieren: Es sind dies die Verbindungen **16**, **17**, **19** und **20**. Die UV-, IR-, NMR.- und Massen-Spektren von **16**⁹⁾, **17** und **20** sind in voller Übereinstimmung mit der Struktur, erlaubten aber nicht die Zuordnung der Konfigurationen. Das 8 β ,14 α -Isomere mit zweifelsfrei bekannter Konfiguration stand uns in der optisch aktiven Form (**19a**; hergestellt durch Oxydation¹¹⁾ von opt. aktivem **7** [1] [3] mit Jones-Reagens [13]) und als totalsynthetisch erhaltenes Racemat¹²⁾ (**19**) zur Verfügung. Der Vergleich der Schmelzpunkte, der IR.¹³⁾ sowie der UV-, NMR.- und Massen-Spektren zeigt eindeutig, dass die weiter oben erhaltenen drei Verbindungen von **19** verschieden sind (vgl. Tabelle).

Die Konfigurationen der Verbindungen **16**, **17** und **20** an C-14 ergeben sich aus den folgenden Versuchen: Bei der Behandlung zweier sehr reiner Proben der Verbindung **17** mit Schwefelsäure in siedendem Isopropanol bzw. mit *p*-Toluolsulfonsäure in siedendem Toluol wurde die reine Verbindung **20** in Ausbeuten von 5,5 bzw. 3% erhalten. Offensichtlich hat hier eine Epimerisierung an C-8 (etwa über das Dienol **22**)



stattgefunden. Demnach müssen die Verbindungen **17** und **20** an C-14 die gleiche Konfiguration besitzen. Aus der Tatsache, dass keines der beiden Präparate mit **19** identisch ist, folgt, dass in **17** und **20** 14 β -Konfiguration vorliegt. Für die Verbindung **16** bleibt nur noch die 8 α ,14 α -Konfiguration übrig.

Diese Zuordnungen scheinen durch die Massenspektren der Verbindungen **16**, **17**, **19** und **20** gestützt zu werden. In den 70-eV-Spektren des 14 β -Isomeren-Paares **17** und **20** treten die Massenpeke 97 und 136, die einem Bruch der Molekel im Sinne der For-

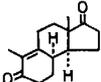
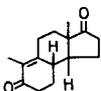
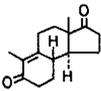
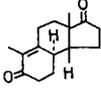
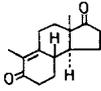
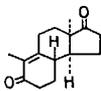


¹¹⁾ Wir danken Dr. *P. Buchschacher* aus unseren Laboratorien für die Überlassung einer Substanzprobe von **19a**.

¹²⁾ Vgl. [6] sowie Publikation in Vorbereitung.

¹³⁾ Aufgenommen sowohl in der KBr-Perle als auch in Chloroform-Lösung.

Physikalische Daten der Des-A-androst-9-en-5,17-dione

	Smp.	UV. (Äthanol)		NMR.*)		
		λ_{max} [nm]	ϵ	Me-18	Me-19	
16 	(rac.)	140–141°	250	14480	⁹⁾	⁹⁾
17 	(rac.)	64–65°	246	16000	1,18 (s)	1,76 (d) ($J = 2,1$)
19 	(rac.)	101–102,5° (Umwandlungspunkt bei ca. 93°)	246	15400	1,03 (s)	1,82 (t)
20 	(rac.)	98–99°	247,5	15130	1,06 (s)	1,78 (s)
19a 	(opt. aktiv)	124,5–125°	246,5	15200	1,03 (s)	1,81 (t) ($J = 1,2$)
20a ¹⁴⁾ 	(opt. aktiv)	115–116°	248,5	15500	1,07 (s)	1,78 (s)

*) S. allgemeine Bemerkungen zu experimentellem Teil.

melskizze **23** zugeordnet werden, im Verhältnis zum Gesamtionenstrom viel intensiver auf als in den Spektren des 14α -Paares **16** und **19**. Es erscheint verständlich, dass die Stereochemie im Hydrindanteil (*cis* bzw. *trans*) die angedeutete Fragmentierung beeinflusst.

Auch über die Konfigurationen an C-8 lassen sich Aussagen machen: Nimmt man an, dass bei der katalytischen Hydrierung der 8(14)-Doppelbindung in **8** die beiden H-Atome *cis*-ständig eingeführt worden sind, lässt sich für die Verbindung **17** die 8β -Konfiguration postulieren. Daraus folgt durch den Epimerisierungsversuch für **20** die 8α -Konfiguration.

Diese Zuordnungen werden weiter erhärtet durch die Tatsache, dass die hier erhaltene racemische Verbindung **20** mit der auf unabhängigem Wege hergestellten¹⁴⁾ optisch aktiven Verbindung **20a** verglichen worden ist; die Stereochemie von **20a** konnte zusätzlich durch ihr ORD.-Spektrum bestätigt werden.

¹⁴⁾ Publikation in Vorbereitung.

Die Konfigurationen der gesättigten racemischen Diketone **15a** und **15b** sind nicht bekannt. Sie sind verschieden von den aus natürlichen bzw. aus $9\beta,10\alpha$ -Steroiden durch Abbau erhaltenen optisch aktiven Tricyclen **18** [1] [14] bzw. **21**¹⁵⁾.

Für die Ausführung der Mikroanalysen (Dr. A. Dirscherl), die Bestimmung und Diskussion der Massen-Spektren (Dr. W. Vetter), der NMR.-Spektren (Dr. G. Englert, Dr. W. Arnold), der ORD.-Spektren (Dr. F. Burkhardt), der IR.-Spektren (Dr. L. Chopard) und der UV.-Spektren (Dr. J. Würsch) möchten wir unseren Dank aussprechen.

Experimenteller Teil¹⁶⁾

Allgemeines. Die Smp. wurden in einer evakuierten Kapillare bestimmt und sind korrigiert. Wo nicht anders vermerkt, wurden die UV.-Spektren in Feinspritzlösung, die IR.-Spektren in KBr aufgenommen. Die NMR.-Spektren wurden auf einem Varian A-60 Spektrometer in Deuteriochloroform-Lösung mit 1–2% Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm (TMS = 0) angegeben. Es bedeuten: (s) = Singlett; (d) = Dublett; (t) = Triplet; (m) = Multiplett. Für die Säulenchromatogramme benutzten wir Kieselgel Merck, (Korngrösse 0,05–0,2 mm) oder neutrales Aluminiumoxid (Alox), Camag AG., Aktivität III. Die Dünnschichtchromatogramme (DC.) wurden mit Hilfe der üblichen Kieselgelplatten (Silicagel G, Merck) durchgeführt. Sprühreagens: 50-proz. wässrige *p*-Toluolsulfonsäure, kurzes Erhitzen auf 140°.

1. *2-Äthyl-2-(3-chlorpropyl)-1,3-dioxolan (1)*. Zu einer aus 49 g Magnesium, 1 l Äther, 200 g Äthylbromid und 175 g Cadmiumchlorid hergestellten Lösung von Diäthylcadmium (s. z. B. [15]) tropfte man innerhalb von 2 Std. unter Eiskühlung bei ca. 10° eine Lösung von 282 g 4-Chlorbuttersäurechlorid¹⁷⁾ in 600 ml Äther. Das Gemisch wurde 2½ Std. zum Sieden erhitzt, dann abgekühlt und unter Rühren auf ca. 1,5 kg Eis gegossen. Die wässrige Phase wurde mit ca. 500 ml 6 N Schwefelsäure auf pH 1 eingestellt. Die Ätherphase wurde abgetrennt und nacheinander mit Wasser, verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Die Waschwasser wurden noch zweimal mit je 500 ml Äther nachextrahiert. Die ätherischen Lösungen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, vereinigt und unter Verwendung einer 50 cm Vigreux-Kolonne im Wasserstrahlvakuum bei 50° eingedampft. Der Rückstand (ca. 220 g) wurde im Vakuum fraktioniert, wobei 190 g des gewünschten 1-Chlor-4-hexanons erhalten wurden; Sdp. 85°/25 Torr; $n_D^{20} = 1,4390$ [17]. Zwecks Ketalisierung wurden 269,3 g 1-Chlor-4-hexanon mit 1,2 l abs. Benzol verdünnt, mit 269 g Äthylenglykol und 12,5 g *p*-Toluolsulfonsäure-monohydrat versetzt. Diese Mischung wurde unter Verwendung eines Wasserabscheiders 24 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung fünfmal mit je 0,5 l Wasser gewaschen. Die Waschwasser wurden noch zweimal mit je 0,5 l Petroläther nachextrahiert. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der Rückstand (360 g) wurde unter Verwendung einer 40 cm Vigreux-Kolonne im Vakuum fraktioniert. Nach ca. 60 g Vorlauf destillierte das Chlorketal **1** über; Sdp. 97°/15 Torr; $n_D^{20} = 1,4535$. Ausbeute 210 g. Eine Probe wurde für die Analyse noch einmal destilliert, wobei gas-chromatographisch reines **1** erhalten wurde. Sdp. 89–90°/12 Torr, $n_D^{20} = 1,4530$.

$C_8H_{15}ClO_2$ (178,66) Ber. C 53,78 H 8,47 Cl 19,85% Gef. C 53,68 H 8,60 Cl 19,87%

2. *2-Äthyl-2-(4-hydroxy-5-hexenyl)-1,3-dioxolan (2)*. Für die Grignard-Reaktion mit Acrolein wurden 54 g Chlorketal **1** mit 8 g Magnesium in 150 ml Tetrahydrofuran bei 30–35° in die metallorganische Verbindung übergeführt. Zu dieser Grignard-Lösung tropfte man innerhalb 1 Std. unter Rühren bei 30–35° eine Lösung von 18 g Acrolein in 75 ml Tetrahydrofuran. Die entstandene schwach gelbgrüne Lösung rührte man über Nacht bei 60° und goss dann auf ein Gemisch von 50 g Ammoniumchlorid und 0,5 kg Eis. Durch Extraktion mit Äther, Waschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat, Filtrieren und Eindampfen im Rotationsverdampfer bei 50° erhielt man 58 g rohen Allylalkohol **2**, der durch mehrfache Verteilung zwischen Petroläther und 50-proz. wässeri-

¹⁵⁾ Wir danken Dr. W. Meier aus unseren Laboratorien für die Überlassung der Substanzproben **18** und **21**.

¹⁶⁾ Mitbearbeitet von G. Weber.

¹⁷⁾ Hergestellt aus γ -Butyrolacton mittels Thionylchlorid; vgl. [16].

gem Methanol vorgereinigt wurde. Die Petrolätherextrakte (total 12,5 g) wurden verworfen. Die polaren Produkte (total 37,6 g) wurden an der 50-fachen Menge Silicagel chromatographiert. Das für die weitere Umsetzung genügend reine Produkt **2** (ca. 90-proz. gemäss Gas-chromatogramm) wurde mit Äther-Methanol (4 : 1) und mit reinem Methanol eluiert; Ausbeute 20,3 g. Eine im Hochvakuum destillierte Probe (Sdp. 95°/0,08 Torr; $n_D^{25} = 1,4647$) war nach Gas-chromatogramm zu 95% rein.

Zwecks Charakterisierung wurde eine Probe von **2** in das *p*-Nitrobenzoat übergeführt; Smp. 43–43,5° (aus Äther-Hexan).

$C_{18}H_{23}NO_6$ (349,82) Ber. C 61,88 H 6,64 N 4,01% Gef. C 62,17 H 6,70 N 3,99%

3. *2-Äthyl-2-(4-oxo-5-hexenyl)-1,3-dioxolan (3)*. Eine Lösung von 20,3 g Allylkohol **2** in 500 ml 1,2-Dichloräthan wurde mit 200 g Braunstein (*Beacon Chemical Co.*) versetzt und nach Zusatz von 0,2 g Hydrochinon auf der Maschine geschüttelt, wobei anfänglich eine Erwärmung auf 30–35° stattfand. Nach ca. 4 Std. war **2** vollständig oxydiert und das Gemisch wurde unter Verwendung von Celite abgenutscht. Der Filterkuchen wurde portionsweise mit total 1 l Äther und 200 ml Methylchlorid gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden bei 40° im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der Rückstand (18 g Öl; $n_D^{25} = 1,4625$), rohes Vinyl-Keton **3**, zeigte ein UV.-Max. bei 210 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 450$. Zwecks Charakterisierung wurde eine Probe von rohem **3** in das 4-Phenylsemicarbazon übergeführt. Smp. 146–148° (aus Methanol); UV.-Max. bei 241 nm, $\epsilon = 37850$. Es liegt das Phenylsemicarbazon des Phenylsemicarbazid-Adduktes an **3** vor.

$C_{25}H_{34}N_6O_4$ (482,56) Ber. C 62,22 H 7,10 N 17,42% Gef. C 62,56 H 7,05 N 16,87%

4. *2-[6-(2-Äthyl-1,3-dioxolan-2-yl)-3-oxo-hexyl]-2-methyl-1,3-cyclopentandion (5)*. 16,9 g Vinylketon **3** (Rohprodukt; UV.-Max. bei 210 nm, $\epsilon = 9900$) wurden in 85 ml Toluol und 8,5 ml Pyridin gelöst und nach Zugabe von 12,75 g 2-Methyl-1,3-cyclopentandion (**4**) und 0,1 g Hydrochinon 6 Std. unter Rückfluss und Stickstoffbegasung gekocht. Beim Abkühlen auf 0° schieden sich 5,92 g nicht umgesetztes Diketon **4** ab, das abgenutscht wurde. Das Filtrat lieferte nach dem Eindampfen im Vakuum bei 45° 22,2 g rohes *Michael*-Addukt **5** als braunes Öl; DC.: ein Hauptfleck, mehrere Nebenflecken. Eine Probe (500 mg) konnte durch rasches Chromatographieren an 50 g Silicagel gereinigt werden. Eine mit Petroläther-Äther-(1 : 4) eluierte Fraktion (50 ml) enthielt 196 mg gemäss DC. einheitliches **5**; rötlich-gelbes Öl. Das Produkt besass im IR.-Spektrum (flüssig) die erwartete starke Carbonylabsorption bei 1760 und 1715 cm^{-1} sowie Ätherbanden bei ca. 1050 cm^{-1} .

5. *rac-Des-A-androsta-8(14),9-dien-5,17-dion (8)*. Zwecks Hydrolyse der Ketalgruppe wurden 21,7 g **5** mit 110 ml 1N Schwefelsäure in 220 ml Aceton 20 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Das nach Extraktion mit Äther (Waschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen) erhaltene Hydrolyseprodukt (16,5 g Öl) wurde in 160 ml Benzol gelöst und durch 20-stündiges Kochen (Wasserabscheider) mit 1,6 g *p*-Toluolsulfonsäure-monohydrat cyclisiert. Die Lösung wurde dann in zwei gleichen Portionen direkt an je 700 g Alox chromatographiert. Die Petroläther-Äther-(2 : 1)- und -(1 : 1)-Eluate lieferten nach dem Eindampfen total 8,32 g (45% d. Th. bezogen auf **5**) dünn-schichtchromatographisch einheitliches **8**. Kristallisation aus Äther-Hexan gab 7,24 g **8**, Smp. 91,5–93°; UV.-Max. bei 305 nm, $\epsilon = 17300$. Für die Analyse wurde eine Probe noch viermal aus Äther-Hexan umkristallisiert; Prismen, Smp. 92,5–93°. UV.-Max. bei 306 nm, $\epsilon = 17750$; Plateau bei ~ 230 nm, $\epsilon = 3150$ ¹⁸⁾; IR.-Banden: 1750 (Fünfring-Keton); 1660, 1645 und 1582 cm^{-1} (unges. Keton). NMR.-Signale: 1,16 (s) und 1,86 ppm (s) (18- und 19-CH₃).

$C_{18}H_{18}O_2$ (230,29) Ber. C 78,23 H 7,88% Gef. C 78,46 H 7,83%

6. *rac-2-[3-(2-Äthyl-1,3-dioxolan-2-yl)propyl]-2-hydroxy-5-methyl-bicyclo[3.2.1]octan-6,8-dion (9) aus 5*. 10 g rohes **5** wurden an 500 g Silicagel sorgfältig chromatographiert, beginnend mit Petroläther-Äther-(1 : 1)-Gemisch, durch langsames Steigern der Äther-Konzentration, wobei zuerst reines **5** eluiert wurde. Das mit Äther-Petroläther-(4 : 1) und -(9 : 1) eluierte Produkt (einheitlich gemäss DC.) wurde aus Benzol-Hexan kristallisiert. Es wurden total 1,33 g reines **9**, Smp. 120 bis 122°, und 0,84 g nicht ganz reines **9**, Smp. 115–117°, erhalten. Für die Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Benzol-Hexan umkristallisiert; Nadeln, Smp. 121–122°. IR.-Banden:

¹⁸⁾ In [7] wird ein Smp. 89–90° und UV.-Maxima bei 234 und 307 nm, $\epsilon = 3400$ und 17300 angegeben; vgl. auch [8].

3420, 1765, 1720 und 1045 cm^{-1} ; NMR.-Signale: 3,93 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 1,07 ppm (s) (anguläre CH_3 -Gruppe). $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_5$ (310,38) Ber. C 65,78 H 8,44% Gef. C 65,95 H 8,40%

7. *rac-2-Hydroxy-5-methyl-2-(4-oxohexyl)-bicyclo[3.2.1]octan-6,8-dion (10) aus 9*. Eine Lösung von 200 mg Ketal **9** in 5 ml Aceton wurde nach Zugabe von 1 ml 1N Schwefelsäure 2 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Das durch Extraktion mit Äther und Methylenchlorid gewonnene Hydrolyseprodukt **10** wurde nacheinander aus Benzol-Hexan, Äther-Isopropyläther und Aceton-Pentan kristallisiert: 81 mg Kristalle, Smp. 95–96°. IR.-Banden: 3500 ($-\text{OH}$), 1770 und 1725 cm^{-1} (Carbonyl); NMR.-Signal: 1,08 ppm (anguläre CH_3 -Gruppe).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (266,32) Ber. C 67,64 H 8,33% Gef. C 68,01 H 8,52%

8. *rac-17 β -Hydroxy-des-A-androsta-8(14),9-dien-5-on (11) aus 8*. Eine Lösung von 3,0 g **8** in 60 ml Isopropylalkohol wurde mit 810 mg Natriumborhydrid versetzt und 1 Std. bei Raumtemperatur gehalten. Nach Zugabe von 20 ml Aceton wurde unter Verwendung von Äther wie üblich aufgearbeitet. Das rohe Reduktionsprodukt wurde an 120 g Alox chromatographiert. Die Petroläther-Äther-(2:1)- und -(1:1)-Eluate (7 Fraktionen zu je 120 ml) enthielten gemäss DC. reines **11**; Ausbeute: 2,70 g. Kristallisation aus Äther gab 2,07 g vom Smp. 123–127°. Eine Probe wurde für die Analyse noch viermal aus Äther-Hexan umkristallisiert; Prismen, Smp. 127,5–129°. IR.-Banden: 3480 ($-\text{OH}$), 1630 und 1570 cm^{-1} (konjug. Keton); NMR.-Signale: 3,75 (C17-H); 1,87 (19- CH_3); 0,984 ppm (18- CH_3).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (232,31) Ber. C 77,55 H 8,68% Gef. C 77,89 H 8,39%

9. *2-Äthyl-2-(6-methoxy-4-oxo-hexyl)-1,3-dioxolan (12) aus 5*, 8,7 g chromatographisch gereinigtes **5** wurden mit 8,7 g Natriumhydrogencarbonat in 174 ml Methanol 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Das nach dem Aufarbeiten erhaltene Rohprodukt wurde an 300 g Alox chromatographiert. Die Petroläther-Äther-(9:1)- und -(4:1)-Eluate (7 Fraktionen zu je 300 ml) ergaben nach dem Eindampfen total 4,7 g Dünnschicht-chromatographisch einheitliches **12** (Öl); IR.-Bande: 1705 cm^{-1} (Carbonyl) NMR.-Signale: 0,90 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3,34 (s, OCH_3); 3,64 ppm (t, $-\text{OCH}_2-$). Die Struktur wurde durch die UV-, IR.- und NMR.-Spektren bestätigt.

Zwecks Charakterisierung wurde eine Probe von **12** in das 4-Phenylsemicarbazon übergeführt. Smp. 115,5–116° (aus Äther-Hexan).

$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ (363,44) Ber. C 62,78 H 8,04 N 11,56% Gef. C 62,91 H 8,13 N 11,75%

Die Verbindung **12** wurde auch durch Anlagerung von Methanol an **3** in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat erhalten.

10. *Hydrierungen von rac-Des-A-androsta-8(14),9-dien-5,17-dion (8)*. – a) Eine Lösung von 2,3 g **8** in 100 ml Aceton wurde mit 500 mg Palladium auf Kohle (5-proz.) hydriert. Nach Aufnahme von 210 ml Wasserstoff (ca. 0,83 Äqu. H_2 ; Dauer 1 Std.) wurde vom Katalysator abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand wurde auf einer Säule von 250 g Kieselgel chromatographiert. Mit Äther-Petroläther (1:1) wurden 1,4 g kristalline Substanz eluiert, aus der durch Umkristallisation aus Aceton-Hexan 1,2 g (52%) *rac-5-Hydroxy-des-A-14 β -androsta-5,7,9-trien-17-on (13)* vom Smp. 189–192° erhalten wurde. Erneutes Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittel lieferte die analytische Probe, Smp. 193–194°. (Die C, H-Analyse, die UV-, IR-, NMR.- und Massenspektren sind in Übereinstimmung mit der Struktur [11]).

Weitere Elution mit Äther-Petroläther (2:1) ergab 0,6 g eines Gemisches, das mit der obigen Mutterlauge vereinigt und nochmals sorgfältig chromatographiert wurde. Durch Elution mit Äther-Petroläther (2:3 und 1:1) erhielt man 0,5 g eines kristallinen Rückstandes, der nach dreimaliger Umkristallisation aus Äther-Hexan 0,23 g (10%) reines *Des-A-androstan-5,17-dion 15a* lieferte; Smp. 110–111°; IR.-Banden: 1732 (Fünfring-Keton), 1715 cm^{-1} (Sechsring-Keton); NMR.-Signale: 1,02 (s) 18- CH_3), 0,97 ppm (d, $J = 6,5$) 19- CH_3). Massen-Spektrum: Mol.-Pik = 234.

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (234,33) Ber. C 76,88 H 9,46% Gef. C 76,94 H 9,81%

b) Eine Lösung von 1,0 g **8**, 0,5 ml 3N NaOH und 45 ml Methanol wurde mit 300 mg Palladium auf Kohle (5-proz.) hydriert bis die Wasserstoff-Aufnahme 85 ml betrug (ca. 0,78 Äqu. H_2 ; Dauer 13 Min.). Nach Filtration wurde in Wasser gegossen, mit Äther extrahiert, der Extrakt getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde auf einer Säule mit 200 g Kieselgel chromatographiert. Elution mit Äther-Petroläther (1:1) lieferte zunächst 230 mg (23%) des Phenols **13**, Smp. 187 bis 194°, dann 170 mg farbloses Öl, das nach den IR-, UV-, NMR.- und Massenspektren ein gesättigtes Diketon der Struktur **15b** darstellt.

Das nächste, mit demselben Lösungsmittel erhaltene Eluat (400 mg) lieferte nach Umkristallisation aus Äther-Hexan reines *rac*-Des-A-14 β -androst-9-en-5,17-dion (**17**) (237 mg; 23,5%); Smp. 64–65°. IR.-Banden: 1738 (Fünfring-Keton), 1657, 1613 cm⁻¹ (konjug. Keton). Massen-Spektrum: Mol.-Pik 232; weitaus intensivste Fragmente: 97 und 136. Weitere analytische Daten siehe Tabelle.



Schliesslich wurden mit Äther-Petroläther (3:2 und 2:1) 38 mg (ca. 3,7%) *rac*-Des-A-8 α -androst-9-en-5,17-dion (**16**) eluiert, das ebenfalls durch Umkristallisation aus Äther-Hexan rein erhalten wurde; Smp. 140–141°; IR.-Banden: 1740 (5-Ring-Keton), 1651, 1610 cm⁻¹ (konjug. Keton). Massenpektrum: Mol.-Pik = 232; keine besonders intensiven Fragmente. UV.-Spektrum siehe Tabelle⁹).

c) Eine Lösung von 500 mg **8** in 20 ml Äthylacetat wurde mit 50 mg vorhydriertem Platin hydriert. Nach Aufnahme von 40 ml Wasserstoff (ca. 0,73 Äqu. H₂; Dauer 35 Min.) wurde vom Katalysator abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand enthielt gemäss DC. (auf Kieselgel, Laufmittel Äthylacetat-Benzol 1:4) mindestens 5 Produkte. Hiervon konnte durch Chromatographie auf 100 g Kieselgel nur *rac*-5-Hydroxy-des-A-androsta-5,7,9-trien-17-on (**14**) in reiner Form isoliert werden. Die chromatographisch reine Fraktion (49 mg; Smp. 196–227°) lieferte nach zwei Umkristallisationen aus Aceton-Hexan 19 mg der reinen Verbindung, Smp. 234–235°. (Die UV.-, IR.- und Massenspektren sind in Übereinstimmung mit der Struktur.)

11. *Hydrierung von rac-17 β -Hydroxy-des-A-androsta-8(14),9-dien-5-on (11)*. Eine Lösung von 500 mg des Dienolons **11** in 20 ml Äthanol (96-proz.) wurde mit 150 mg Palladium auf Bariumsulfat (2-proz.) hydriert. Nach Aufnahme von 52 ml Wasserstoff (ca. 0,95 Äqu. H₂; Dauer 37 Min.) wurde vom Katalysator abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand, der gemäss DC. (Kieselgel, Fliessmittel Äthylacetat-Benzol 1:1) mindestens 7 Produkte enthielt, wurde auf 100 g Kieselgel chromatographiert. Durch Elution mit Äthylacetat-Benzol (1:2) wurden 208 mg eines Öls erhalten, das dünnschichtchromatographisch noch nicht einheitlich war. Es wurde in 6 ml Aceton gelöst und mit 0,6 ml Jones-Reagens versetzt. Nach 30 Min. wurde das überschüssige Reagens mit 1,5 ml Äthanol reduziert, dann Wasser zugegeben und mit Äther extrahiert, der Extrakt nach dem Trocknen eingedampft und der Rückstand (150 mg) auf 40 g Kieselgel chromatographiert. Mit Äther-Petroläther (1:1 bzw. 3:2) wurden zwei Fraktionen eluiert, aus welchen durch Kristallisation aus Äther-Hexan 24 mg **17** (4,8%) und 2,6 mg **16** (0,5%) erhalten wurden, beide auf Grund der IR.-Spektren identisch mit den oben erhaltenen Proben.

12. *Epimerisierung von rac-Des-A-14 β -androst-9-en-5,17-dion (17) zur Verbindung 20*. – a) Eine Lösung von 45 mg analysenreinem **17** und 2 ml 6N Schwefelsäure in 10 ml Isopropylalkohol wurde 15 Std. unter Rückfluss gekocht (N₂-Atmosphäre). Nach Zugabe von Wasser wurde mit Äther extrahiert, der Extrakt getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde auf einer Säule mit 15 g Kieselgel chromatographiert. Mit Äther-Petroläther eluierte man 31 mg eines gemäss DC. einheitlichen Öls, das nach Impfen mit **20** teilweise kristallisierte. Die Kristalle wurden mit einem Gemisch von Äther und Petroläther vom Öl befreit. So wurden 2,5 mg (5,5%) des 8 α ,14 β -Diketons **20**, Smp. 97–99°, erhalten. Die Identität mit dem im Experiment 14 erhaltenen Präparat **20** wurde mit Hilfe der IR.- und UV.-Spektren bewiesen.

b) Eine Lösung von 235 mg einer weiteren sehr reinen Probe von **17** und von 235 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 5 ml Toluol wurde 15 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde auf Eiswasser gegossen und mit Äther extrahiert. Die Extrakte wusch man mit verd. NaHCO₃-Lösung und Wasser neutral, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Der Rückstand (190 mg) wurde auf 30 g Kieselgel chromatographiert. Mit Äther-Hexan (1:1) wurden 82 mg eines Gemisches von **17** und **20** eluiert. Durch präparative Chromatographie dieses Gemisches auf einer Kieselgel-Platte mit Äther-Hexan erhielt man 27 mg dünnschichtchromatographisch reines **20**, das aus Äther-Hexan kristallisiert, 7 mg (3%) reinstes **20**, Smp. 98–99°, lieferte. Die Verbindung ist nach den IR.- und NMR.-Spektren identisch mit der durch Lithium-Ammoniak-Reduktion aus **8** erhaltenen Probe.

13. (+)-Des-A-androst-9-en-5,17-dion (**19a**). Eine Lösung von 4,68 g (20 mMol) (+)-17 β -Hydroxy-des-A-androst-9-en-5-on ((+)-**7**) [1] [3] in 130 ml Aceton wurde auf +10° gekühlt. Das Kühlbad wurde entfernt und die milchige Lösung unter starkem Rühren innerhalb von 4 Min. tropfenweise mit 7 ml (28 mMol) Jones-Lösung versetzt; die Temperatur stieg auf 28°. Nach beendeter Zugabe wurde bei +12° für weitere 5 Min. gerührt. Das Gemisch goss man auf Eiswasser,

rührte 15 Min. und extrahierte die grüne Suspension dreimal mit Methylenchlorid. Die organische Phase wurde viermal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (4,607 g), aus Methylenchlorid-Äther-Hexan umkristallisiert, ergab 4,222 g weisse Kristalle. Zur Analyse wurde aus Methylenchlorid-Hexan umkristallisiert; Smp. 124,5–125°. $[\alpha]_{589}^{25} = +82^{\circ}$ ($c = 0,1$ in Dioxan). IR.-Banden: 1739 (Fünfring-Keton), 1655, 1603 cm^{-1} (konjug. Keton). Weitere Daten siehe Tabelle.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (232,31) Ber. C 77,55 H 8,68% Gef. C 77,83 H 8,77%

14. *rac-Des-A-8 α ,14 β -androst-9-en-5,17-dion (20)* aus **8** durch Reduktion mit Lithium in Ammoniak. Eine Lösung von 1,15 g **8** in 25 ml abs. Tetrahydrofuran wurde innert 5 Min. unter Rühren zu einer frisch bereiteten Lösung von 0,35 g Lithium in flüssigem Ammoniak zuge tropft. Nach Zugabe von weiteren 10 ml Tetrahydrofuran wurde die Lösung noch 10 Min. gerührt und hierauf innert 30 Min. mit einem Gemisch von 10 ml Methanol und 100 ml Äthanol versetzt. Dann wurden 10 g trockenes Ammoniumchlorid zugefügt und das Ammoniak über Nacht bei Raumtemperatur abgedampft. Das Gemisch wurde dann mit 100 ml Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte hinterliessen nach dem Eindampfen 1,2 g braunes Öl, das gemäss DC. ein komplexes Gemisch darstellte. Eine Vorreinigung durch Chromatographie zu 120 g Silicagel lieferte total 966 mg (Elution mit Petroläther-Äther-1:2 bis 1:9) eines Gemisches, das in 300 ml Aceton mittels 3 ml Jones-Reagens oxydiert wurde. Das wie üblich erhaltene rohe Oxydationsprodukt (666 mg) wurde an der 100-fachen Menge Alox chromatographiert. Die mit Petroläther-Äther-(1:1)- und -(1:2) eluierten Fraktionen enthielten gemäss DC. hauptsächlich das Diketon **20** (ca. 200 mg). Eine reine Probe von **20** (38 mg) wurde durch dreimaliges Umkristallisieren aus Äther-Hexan gewonnen. Farblose Prismen; Smp. 98–99°. IR.-Banden: 1722 (5-Ring-Keton); 1655, 1610 cm^{-1} (konjug. Keton). Weitere Daten siehe Tabelle.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (232,31) Ber. C 77,55 H 8,68% Gef. C 77,49 H 8,75%

Im «fingerprint»-Gebiet ist das IR.-Spektrum von **20** deutlich verschieden von demjenigen des C/D-*trans*-Isomeren **19a**. In unserem Dünnschichtsystem liefen **19a** und **20** hingegen praktisch gleich. Die Massenspektren der beiden isomeren Verbindungen **19a** und **20** unterschieden sich hauptsächlich in den relativen Intensitäten der Hauptpeaks bei 232, 136 und 97 Masseneinheiten (5:1:1, bzw. ca. 1:3:2).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. P. Hartshorn & E. R. H. Jones, J. chem. Soc. 1962, 1312.
- [2] M. Uskoković, J. Iacobelli, R. Philion & T. Williams, J. Amer. chem. Soc. 88, 4538 (1966).
- [3] L. Velluz, G. Nominé, G. Amiard, V. Torelli & J. Cérède, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 257, 3086 (1963); R. Joly, J. Warnant & B. Goffinet, Franz. Pat. 1359675.
- [4] Z. G. Hajos, D. R. Parrish & E. P. Oliveto, Tetrahedron Letters 1966, 6495; Tetrahedron 24, 2039 (1968); Z. G. Hajos, R. A. Micheli, D. R. Parrish & E. P. Oliveto, J. org. Chemistry 32, 3008 (1967); D. K. Banerjee, P. S. Murthy & V. Paul, Tetrahedron Letters 1967, 1879.
- [5] H. Normant & C. Feugeas, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 248, 423 (1959).
- [6] G. Saucy & R. Bover, Vortrag am «VIth International Symposium on the Chemistry of Natural Products», Mexico City, 21.–25. April 1969: Programm Nr. 14 A.
- [7] A. Frey, Promotionsarbeit ETH Zürich, 1954 (Nr. 2311).
- [8] C. Sannié & J. J. Panouse, Bull. Soc. chim. France 1956, 1435.
- [9] S. Danishefsky & B. H. Migdalof, J. Amer. chem. Soc. 91, 2806 (1969).
- [10] R. H. Martin & Sir R. Robinson, J. chem. Soc. 1943, 491; D. K. Banerjee, S. Chatterjee, C. N. Pillai & M. V. Bhatt, J. Amer. chem. Soc. 78, 3769 (1956); D. K. Banerjee & S. K. Balasubramanian, J. org. Chemistry 23, 105 (1958).
- [11] C. Sannié, C. Newville & J. J. Panouse, Bull. Soc. chim. France 1958, 635.
- [12] L. Velluz, G. Nominé, J. Mathieu, E. Toromanoff, D. Bertin, M. Vignaud & J. Tessier, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 250, 1510 (1960).
- [13] K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones & B. C. L. Weedon, J. chem. Soc. 1946, 39.
- [14] M. J. T. Robinson, J. chem. Soc. 1958, 2311.
- [15] J. Cason, J. Amer. chem. Soc. 68, 2078 (1946).
- [16] W. Reppé et al., Liebigs Ann. Chem. 596, 168 (1955).
- [17] H. Normant, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 232, 1942 (1951).