

$J_{13,8} = 10$ Hz); 5,94 (s, 1H, N(2)); 5,18 (8 Linien, 1H, C(14), $J_{14,15} = 9$ bzw. 4 Hz); 3,4 (m, 2H, C(3) und C(4)); 2,61 (d, 2H, C(10), $J_{3,10} = 7$ Hz); 1,6 und 1,44 (s, je 3H, C(11), C(12)) und 0,95 (d, 3H, C(16)-Methyl, $J = 7$ Hz) ppm. – MS.: M^+ bei m/e 431 ($C_{29}H_{37}NO_2$), alle Zerfälle analog **1**, vgl. Tabelle.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *M. Binder, Ch. Tamm, W. B. Turner & H. Minato*, J. chem. Soc., Perkin Trans. I 1973, 1146.
 [2] *M. Binder & Ch. Tamm*, Helv. 56, 966 (1973).
 [3] *W. Rothweiler & Ch. Tamm*, Experientia 22, 750 (1966); Helv. 53, 696 (1970).
 [4] *D. C. Aldridge, J. J. Armstrong, R. N. Speake & W. B. Turner*, Chem. Commun. 1967, 26; J. chem. Soc. 1967 (C), 1667.
 [5] *D. C. Aldridge & W. B. Turner*, J. chem. Soc. (C) 1969, 923.
 [6] Vgl. *L. F. Fieser & M. Fieser*, «Steroids», S. 15 ff., Reinhold Publishing Corp., New York 1959; *A. I. Scott*, «Interpretation of Ultraviolet Spectra of Natural Products», S. 55. Pergamon Press, Oxford, London, Edinburgh, New York, Paris, Frankfurt 1964.
 [7] *M. Binder & Ch. Tamm*, Angew. Chem. 85, 369 (1973); Internat. Edit. 12, 370 (1973).
 [8] *M. Binder, J. R. Kiechel & Ch. Tamm*, Helv. 53, 1797 (1970).

247. Über den Verlauf der Umsetzung von Steroid-3,5-dienaminen mit Formaldehyd

von **Fernand Schneider, Arthur Boller, Marcel Müller, Peter Müller**
und **Andor Fürst**

Chemische Forschungsabteilung der F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG, Basel

(22. VIII. 73)

Summary. Reaction of steroidal 3,5-dienamines (including $9\beta,10\alpha$ - and 19-nor-compounds) with formaldehyde gave 6-hydroxymethyl derivatives as major products. The latter compounds are valuable intermediates for the preparation of 6-methyl-3-keto- $\Delta^{4,6}$ -steroids.

Es ist bekannt, dass bei gewissen Steroiden eine Methyl-Gruppe am C(6) die biologische Wirksamkeit des entsprechenden Grundkörpers modifiziert. Beispielsweise bringt die Einführung von 6α -Methyl in die Progesteron-Molekel eine Erhöhung der Aktivität [1].

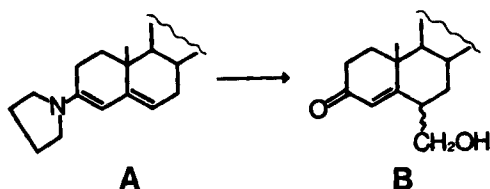
Wir stellten uns die Frage, ob die Einführung der CH_3 -Gruppe an C(6) auch in der $9\beta,10\alpha$ -(*retro*)-Reihe mit einer Veränderung der Wirksamkeit verbunden wäre. Deshalb haben wir eine Anzahl 6-Methyl-3-keto- $\Delta^{4,6}$ - $9\beta,10\alpha$ -Verbindungen hergestellt, worüber hier berichtet werden soll¹⁾. Die für Steroide normaler ($9\alpha,10\beta$) Konfiguration beschriebenen Methoden (z. B. über 5,6-Epoxide direkt oder über 5-Hydroxy-6-ketone) erwiesen sich in der $9\beta,10\alpha$ -Reihe als ungünstig.

Eine Möglichkeit zur präparativ günstigeren Gewinnung der gewünschten Substanzen bot sich in der Umwandlung von 6-Hydroxymethyl-Derivaten, deren direkte Herstellung in der natürlichen Reihe erstmals durch *Beyler et al.* [2]²⁾ orientierend

¹⁾ Die biologischen Resultate werden später veröffentlicht.

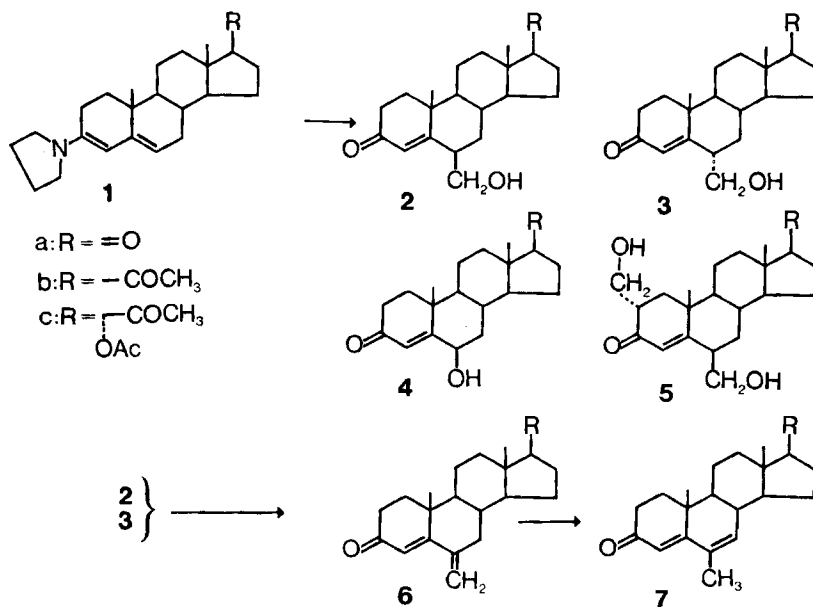
²⁾ Für ergänzende, private Mitteilungen danken wir Prof. R. E. Beyler, Southern Illinois University, Carbondale, Illinois, USA.

untersucht wurde. Dieser Arbeitskreis setzte Dienamine (Typus A) mit Formaldehyd um und erhielt dabei die entsprechenden 6-Hydroxymethyl-Verbindungen (Typus B).



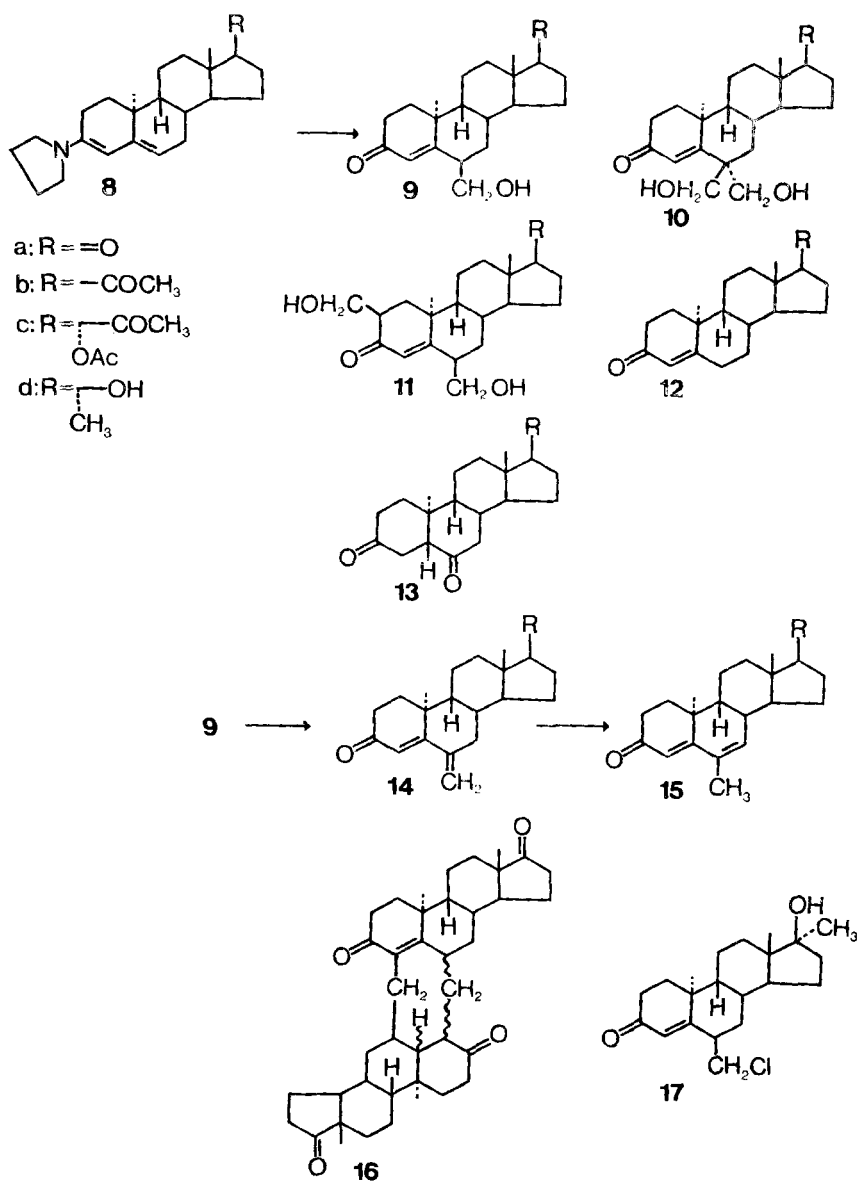
Diese Reaktion ist wohl als elektrophile Substitution des Dienamins zu betrachten, wobei sowohl 4- als auch 6-substituierte Produkte erwartet werden konnten [3-4]. Auch der sterische Verlauf der Umsetzung liess sich nicht voraussagen.

Zunächst untersuchten wir an einigen Dienaminen der natürlichen Reihe (**1a**, **1b**, **1c**) den Verlauf der Umsetzung mit wässrigem Formaldehyd in Benzol/Äthanol bei Zimmertemperatur. Unter den gewählten Bedingungen trat die Hydroxymethylgruppe bevorzugt am C(6) ein, und wir isolierten die Verbindungen **2a**, **2b** und **2c**. Gemäss NMR.-Spektrum (H(4) = Singulett, siehe exper. Teil) ist der neue Substituent β -ständig, d.h. axial. Im Falle von **1a** wurde die Umsetzung auch unter Rückfluss durchgeführt, wobei relativ mehr **3a** (NMR.: H(4) = Dublett, $J_{4,6} = 1,5$ Hz, siehe exper. Teil) mit äquatorialer Lage des neuen Substituenten gebildet wurde. Letzteres Produkt konnte aus diesem Ansatz isoliert werden. Eine nachträgliche Isomerisierung ist unwahrscheinlich, da sich das Verhältnis 25:7 eines bei Zimmertemperatur erhaltenen Gemisches von **2a** und **3a** beim nachträglichen Erhitzen nicht mehr veränderte. Wird der Versuch von Beginn an bei Siedetemperatur durchgeführt, so beträgt das Verhältnis zu **2a** **3a** im Reaktionsgemisch 27:17 (gas-chromatographische Bestimmungen).



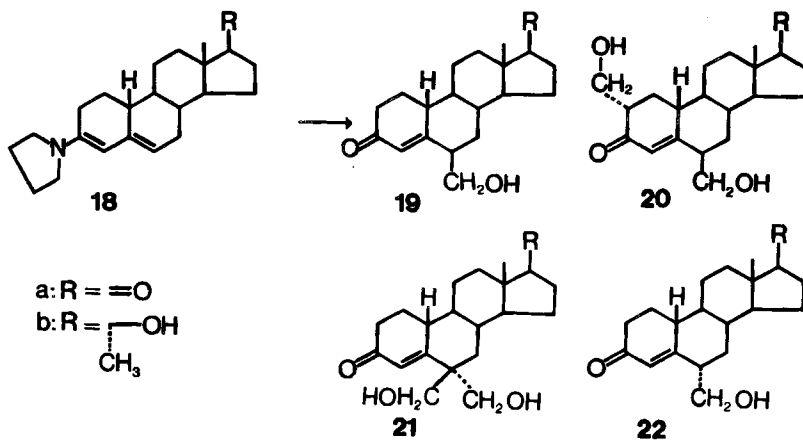
In allen Fällen traten als Nebenprodukte 6β -OH-Derivate (**4a**, **4b**, **4c**) auf. Ferner konnte nach der Reaktion von **1c** mit Formaldehyd auch ein Produkt mit zwei Hydroxymethyl-Gruppen (**5c**) isoliert werden. Die angegebene Stereochemie [$2\alpha(e)$, $6\beta(a)$] stützt sich auf NMR.-Daten ($H(4) = \text{Singulett}$) und ORD.-Messungen. Die ORD.-Kurven von **5c** und **3c** sind sehr ähnlich (vgl. exper. Teil), was bei 2β -Substitution nicht zu erwarten gewesen wäre [5].

Die Hydroxymethylierung liess sich ohne Schwierigkeiten auch auf die Dienamine **8a**, **8b**, **8c** und **8d** der *retro*-Reihe übertragen, und man erhält die entsprechenden



Hydroxymethyl-Derivate (**9a**, **9b**, **9c** und **9d**) in ansprechenden Ausbeuten. Auch hier reagiert C(6) bevorzugt. Der wichtigste Unterschied im Reaktionsverlauf mit den Edukten der $9\alpha,10\beta$ - und $9\beta,10\alpha$ -Reihe besteht in der sterischen Lage der Hydroxymethyl-Gruppe der Hauptprodukte: In den letzteren Fällen ist sie äquatorial. Unterschiede konnten ferner auch bei den Nebenprodukten beobachtet werden, liessen sich doch neben Verbindungen vom Typus **11** und **13** auch Produkte mit zwei Hydroxymethyl-Gruppen am C(6) (Typus **10**) isolieren.

Die Reaktion wurde schliesslich auch mit zwei Vertretern der 19-nor-Reihe (**18a**, **18b**) durchgeführt, wobei als Hauptprodukte **19a** und **19b** gebildet wurden. **20a**, **20b**, **21a** und **22a** liessen sich ebenfalls isolieren.



In allen drei Reihen fällt das Ausbleiben der Substitution an C(4) auf, die nach [3–4] ebenfalls erwartet werden konnte.

Der weitere Weg zur Gewinnung von 6-Methyl-3-oxo-steroid-4,6-dien-Derivaten soll am Beispiel der Überführung von **9b** in **15b** kurz skizziert werden. Behandlung von **9b** mit Dioxan/Salzsäure gibt die 6-Methylen-Verbindung **14b**, die dann nach *Petrow et al.* [6] mit Pd/C zu **15b** isomerisiert wird³⁾.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Verwendung von $\Delta^{3,5}$ -Dienaminen zur Herstellung von 6-Hydroxymethyl-Steroiden allgemein anwendbar zu sein scheint. Die letzteren Verbindungen können in 6-Methyl-3-oxo-4,6-diene übergeführt werden. Dieser Weg ist bei den $9\beta,10\alpha$ -Steroiden besonders günstig.

Für die Ausführung der Mikroanalysen (Dr. A. *Dirscherl*), die Bestimmung und Diskussion der Massenspektren (Dr. W. *Vetter*), der NMR.-Spektren (Dr. G. *Englert*, Dr. W. *Arnold*), der ORD.-Spektren (Dr. K. *Noack*), der IR.- und UV.-Spektren (Dr. L. *Chopard*, Dr. M. *Grosjean*) möchten wir unseren Dank aussprechen.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden in der Kapillare bestimmt und sind korrigiert. Die UV.-Spektren wurden in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ -Lösung, die IR.-Spektren in KBr aufgenommen. Die Messung der spezifischen Drehungen und der Rotationsdispersionsspektren erfolgte in 0,1proz. Lösung in Dioxan (min = Minimum, max = Maximum, sh = Schulter).

³⁾ Nebenprodukte **16** und **17** (vgl. exper. Teil).

Die NMR.-Spektren wurden, wenn nicht anders angegeben, in Deuteriochloroform mit 1–2% Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm (TMS = 0) angegeben. Für die Chromatogramme benutzten wir Kieselgel (*Merck*), Korngrösse 0,05–0,2 mm.

1. *6 β -Hydroxymethyl-androst-4-en-3,17-dion (2a)*. 2,0 g Dienamin **1a** (5,9 mmol) wurden in einem Gemisch von 60 ml Benzol und 120 ml abs. Äthanol gelöst und nach Zusatz von 1,2 ml 35proz. wässrigem Formaldehyd (14 mmol) unter Argon während 30 Min. bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Benzol gelöst und an 220 g Kieselgel chromatographiert. Benzol/Aceton 4:1 eluierten 0,511 g **4a**. Benzol/Aceton 4:1 und 1:1 eluierten 0,408 g **2a**. Das rohe **4a** wurde 2mal aus Aceton/Hexan umkristallisiert: 0,160 g, Smp. 189–190° [7].

Das rohe **2a** wurde 2mal aus Aceton/Hexan umkristallisiert: 0,137 g, Smp. 212–213°. $[\alpha]_{589} = +139^\circ$. – IR.: 3428, 1739, 1654, 1604, 1058 cm^{-1} . – NMR.: 0,93 (s, 18- CH_3); 1,23 (s, 19- CH_3); 3,70 (doublettartiges m, $\text{CH}_2\text{-O}$); 5,80 (s, H(4)). – UV.: 242 nm (16000).

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (316,44) Ber. C 75,91 H 8,92% Gef. C 76,19 H 9,08%

2. *Umsatz von 1a mit Formaldehyd unter Isolierung von 6 α -Hydroxymethyl-androst-4-en-3,17-dion (3a)*. Umsatz von 5,0 g Dienamin **1a** unter Rückfluss während 10 Min. gab nach Chromatographie an 400 g Kieselgel mit Benzol/Aceton 4:1 und 1:1 2,1 g rohes **3a**, das 2mal aus Aceton/Hexan umkristallisiert wurde. Smp. 192°. $[\alpha]_{589} = +167^\circ$. – IR.: 3396, 1731, 1664, 1608, 1059 cm^{-1} . – NMR.: 0,93 (s, 18- CH_3); 1,23 (s, 19- CH_3); 5,77 (d, H(4), $J_{4,6} = 1,5$ Hz); 3,80 (m, $\text{CH}_2\text{-O}$). – UV.: 239 nm (15400).

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (316,44) Ber. C 75,91 H 8,92% Gef. C 76,13 H 8,83%

3. *6-Methylen-androst-4-en-3,17-dion (6a)*. 2,0 g Dienamin **1a** wurden wie unter 1 angegeben mit Formaldehyd umgesetzt. Man erhielt nach Chromatographie an 220 g Kieselgel mit Benzol/Aceton 4:1 0,922 g Rohprodukt (**2a** + **3a**), das in 100 ml Dioxan gelöst, mit 2,0 ml konz. Salzsäure versetzt wurde. Man liess 4 Std. unter Argon bei Zimmertemp. stehen, neutralisierte mit festem Natriumcarbonat, entfernte das Dioxan im Vakuum, fügte Wasser hinzu und extrahierte 3mal mit Methylchlorid. Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen des Lösungsmittels ergaben 0,853 g. Man chromatographierte an 90 g Kieselgel. Benzol/Aceton 95:5 eluierten 0,638 g **6a**, das einmal aus Aceton/Hexan umkristallisiert wurde. Smp. 157–158° [8].

4. *Isomerisierung von 6a zu 6-Methyl-androsta-4,6-dien-3,17-dion (7a)*. Die Lösung von 2,52 g **6a** in 60 ml abs. Äthanol wurde mit 1,25 g wasserfreiem Natriumacetat und 125 mg 5proz. Pd/C versetzt und unter Rückfluss erwärmt. Zum siedenden Gemisch tropfte man während der ganzen Reaktionszeit eine 1proz. Lösung von Cyclohexen in abs. Äthanol (8 ml/Std.). Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch und durch UV.-Messungen verfolgt. Nach 4 Std. war die Reaktion beendet. Der Katalysator wurde abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde in Benzol gelöst und an 300 g Kieselgel chromatographiert. Benzol/Aceton 95:5 eluierten 2,204 g **7a**. Umkristallisation aus Äther/Hexan ergab 1,740 g, Smp. 160–161° [9].

5. *6 β -Hydroxymethyl-pregna-4-en-3,20-dion (2b) und 6 β -Hydroxyprogesteron (4b)*. Umsetzung von **1b** mit Formaldehyd wie unter 1 ergab **2b** und **4b**. **2b**: Smp. 193–194° (aus Aceton/Hexan). $[\alpha]_{589} = +132^\circ$. – IR.: 3414, 1707, 1658, 1614 cm^{-1} . – NMR.: 0,67 (s, 18- CH_3); 1,20 (s, 19- CH_3); 2,13 (s, 21- CH_3); 3,70 (m, $\text{CH}_2\text{-O}$); 5,82 (s, H(4)). – UV.: 242 nm (16000).

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3$ (344,49) Ber. C 76,70 H 9,36% Gef. C 76,51 H 9,37%

4b: Smp. 173–174° (aus Aceton/Hexan) [10].

6. *Dehydratisierung von 2b zu 6-Methylen-progesteron (6b)*. Behandlung von **2b** mit Salzsäure in Dioxan wie unter 3 ergab **6b** (95%). Smp. 124–126° [8].

7. *Isomerisierung von 6b zu 6-Methyl-pregna-4,6-dien-3,20-dion (7b)*. 2,294 g **6b** wurden wie unter 4 angegeben isomerisiert. Man erhielt 2,206 g (96%) reines **7b**, das aus Aceton/Hexan umkristallisiert wurde. Smp. 146–147° [11].

8. *6 β -Hydroxymethyl-17 α -acetoxy-pregna-4-en-3,20-dion (2c), 6 β -Hydroxy-17 α -acetoxy-pregna-4-en-3,20-dion (4c) und 2 α ,6 β -Bis(hydroxymethyl)-17 α -acetoxy-pregna-4-en-3,20-dion (5c)*. Umsetzung von **1c** mit Formaldehyd wie unter 1 lieferte **2c**, **4c** und **5c**. **2c**: Smp. 228–230° (aus Aceton/Hexan). $[\alpha]_{589} = +34^\circ$. – IR.: 3400, 1733, 1712, 1647, 1606, 1254 cm^{-1} . – NMR.: 0,69 (s, 18- CH_3); 1,21

s, 19-CH₃); 2,05 (s, -OCOCH₃); 2,12 (s, 21-CH₃); 3,66 (m, CH₂-O); 5,82 (s, H(4)). - UV.: 242 nm (16000). C₂₄H₃₄O₆ (402,53) Ber. C 71,61 H 8,51% Gef. C 71,72 H 8,68%

4c: Smp. 237-239° (aus Aceton/Hexan). [α]₅₈₉ = +3°. - IR.: 3400, 1734, 1715, 1650, 1261 cm⁻¹. - NMR.: 0,71 (s, 18-CH₃); 1,38 (s, 19-CH₃); 2,05 (s, -OCOCH₃); 2,12 (s, 21-CH₃); 4,37 (t, H(6), J = 6 Hz); 5,80 (s, H(4)). - UV.: 236 nm (13800).

C₂₃H₃₂O₆ (388,50) Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 70,98 H 8,40%

5c: Smp. 130° (aus Aceton/Hexan). [α]₅₈₉ = +37°. - IR.: 3456, 1734, 1718, 1663, 1612, 1252 cm⁻¹. - NMR.: 0,68 (s, 18-CH₃); 1,25 (s, 19-CH₃); 2,05 (s, -OCOCH₃); 2,10 (s, 21-CH₃); 3,70 (m, 2CH₂-O); 5,80 (s, H(4)). - UV.: 243 nm (14800). - ORD.: α₍₂₇₀₎ = 0°, α₍₃₀₇₎ = +1720° (max), α₍₃₁₅₎ = +1570° (sh), α₍₃₃₈₎ = +388° (sh), α₍₃₅₀₋₃₄₈₎ = +105° (min), α₍₃₆₀₎ = +267° (max), α₍₃₆₆₎ = +208° (min), α₍₃₇₇₎ = +346° (max), α₍₅₀₀₎ = +68°.

C₂₅H₃₆O₆ (432,55) Ber. C 69,42 H 8,39% Gef. C 69,03 H 8,56%

9. 6β-Hydroxymethyl-9β,10α-androst-4-en-3,17-dion (**9a**). 6,0 g des Dienamins **8a** wurden, wie unter 1, mit Formaldehyd umgesetzt. Chromatographie an 600 g Kieselgel: Benzol/Aceton 8:2 eluierten 3,813 g farbloses Öl, das aus Aceton/Hexan kristallisierte. Durch Umkristallisieren aus Aceton/Hexan erhielt man reines **9a**. Smp. 177-178°. [α]₅₈₉ = -45°. - IR.: 3510-3452 (breit), 1737, 1659, 1600, 1060 cm⁻¹. - NMR.: 0,95 (s, 18-CH₃); 1,32 (s, 19-CH₃); 3,72 (m, CH₂-O); 5,70 (d, H(4)). - UV.: 241 nm (15600).

C₂₀H₂₈O₃ (316,44) Ber. C 75,91 H 8,92% Gef. C 75,90 H 8,98%

10. Dehydratisierung von **9a** zu 6-Methylen-9β,10α-androst-4-en-3,17-dion (**14a**). Das mit HCl/Dioxan erhaltene **14a** wurde als chromatographisch reines, instabiles Öl isoliert, das sofort weiterverarbeitet wurde.

11. Isomerisierung von **14a**. Isolierung von 6-Methyl-9β,10α-androsta-4,6-dien-3,17-dion (**15a**) und **16**. 3,2 g **14a** wurden, wie unter 4 beschrieben, isomerisiert. Durch Chromatographie an 300 g Kieselgel mit Benzol/Aceton 95:5 eluierte man 0,249 g **16**. Durch 2maliges Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Aceton erhielt man 0,101 g, Smp. 290-295° (Zers.). [α]₅₈₉ = +160°. - IR.: 1742, 1717, 1705 cm⁻¹. - NMR.: 0,97 (s); 0,98 (s); 1,16 (s). - MS.: 596 (M⁺). - UV.: 260 nm (13500).

C₄₀H₅₂O₄ (596,85) Ber. C 80,49 H 8,78% Gef. C 80,58 H 8,88%

Mit Benzol/Aceton 95:5 eluierte man dann 1,921 g **15a**. Umkristallisieren aus Aceton/Äther/Hexan, Smp. 161-162°. [α]₅₈₉ = -452°. - IR.: 1731, 1658, 1633, 1577 cm⁻¹. - NMR.: 0,97 (s, 18-CH₃); 1,21 (s, 19-CH₃); 1,90 (t, =C-CH₃); 5,87 (s, H(4)); 6,02 (d, H(7), J_{7,8} = 5 Hz). - UV.: 288 nm (22200).

C₂₀H₂₈O₃ (298,42) Ber. C 80,49 H 8,78% Gef. C 80,44 H 8,69%

12. 6β-Hydroxymethyl-9β,10α-pregn-4-en-3,20-dion (**9b**). Umsatz von 10,0 g **9β**, 10α-Pregn-4-en-3,20-dion zum Dienamin **8b** und Reaktion mit Formaldehyd wie unter 1 führte zu einem Gemisch, das an 650 g Kieselgel chromatographiert wurde. Benzol/Aceton 9:1 und 4:1 eluierte 5,207 g **9β**, 10α-Pregn-4-en-3,20-dion und dann 3,262 g **9b** (60% bezogen auf umgesetztes Ausgangsmaterial). Umkristallisation aus Methylenchlorid/Aceton, Smp. 215-216°. [α]₅₈₉ = -37°. - IR.: 3432, 1689, 1654, 1589 cm⁻¹. - NMR.: 0,69 (s, 18-CH₃); 1,39 (s, 19-CH₃); 2,13 (s, 21-CH₃); 3,74 (m, CH₂-O); 5,70 (d, H(4)). - UV.: 241 nm (15800).

C₂₂H₃₂O₃ (344,49) Ber. C 76,70 H 9,36% Gef. C 76,51 H 9,28%

Mit Benzol/Aceton 1:1 eluierte man 0,552 g (9%) **11b** als gelbes Öl, das aus Aceton/Äther kristallisierte. Umkristallisation aus Methylenchlorid/Aceton, Smp. 200-201°. [α]₅₈₉ = -56°. - IR.: 3280, 1708, 1661, 1615, 1027 cm⁻¹. - NMR.: 0,69 (s, 18-CH₃); 1,44 (s, 19-CH₃); 2,13 (s, 21-CH₃); 3,74 (m, 2CH₂-O); 5,68 (d, H(4), J = 2 Hz). - UV.: 241 nm (14600). - ORD.: α₍₂₃₀₎ = +5000°, α₍₂₃₀₎ = 0°, α₍₂₅₀₎ = 12000° (min), α₍₃₀₀₎ = -1930° (s), α₍₃₁₂₎ = -560° (s), α₍₃₂₀₎ = 100° (max), α₍₃₂₆₎ = -140° (min), α₍₃₃₀₎ = 0°, α₍₃₃₇₎ = +270° (sh), α₍₃₄₈₎ = +768° (max), α₍₃₅₇₎ = +627° (sh), α₍₃₆₀₎ = +622° (sh), α₍₄₀₂₎ = 0°.

C₂₃H₃₄O₄ (374,52) Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,95 H 9,08%

Benzol/Aceton 1:1 und Aceton eluierten 0,319 g (5%) **10b** als Öl, das aus Aceton kristallisierte. Smp. 218-220°. [α]₅₈₉ = +53°. - IR.: 3506, 3434, 1697, 1658, 1602 cm⁻¹. - NMR.: 0,70 (s, 18-CH₃); 1,31 (s, 19-CH₃); 2,13 (s, 21-CH₃); 3,68 (m, 2CH₂-O); 5,98 (s, H(4)). UV.: 246 nm (12900).

C₂₃H₃₄O₄ (374,52) Ber. C 73,76 H 9,15% Gef. C 73,95 H 9,08%

13. 6-Methylen-9 β ,10 α -pregn-4-en-3,20-dion (**14b**). Das aus **9b** mit HCl/Dioxan erhaltene **14b** wurde aus Aceton umkristallisiert. Smp. 174–175°. $[\alpha]_{589} = -198^\circ$. – IR.: 3030, 1694, 1655, 1621, 1588, 935 cm^{-1} . – NMR.: 0,69 (s, 18–CH₃); 1,31 (s, 19–CH₃); 2,13 (s, 21–CH₃); 5,00 (m, =CH₂); 5,87 (s, H(4)). – UV.: 258 nm (9760).

C₂₂H₃₀O₂ (326,48) Ber. C 80,93 H 9,26% Gef. C 80,91 H 9,54%

14. Isomerisierung zu 6-Methyl-9 β ,10 α -pregna-4,6-dien-3,20-dion (**15b**). Isomerisierung von **14b** gab **15b**, das aus Aceton/Hexan umkristallisiert wurde. Smp. 198–199° [12].

15. 6 β -Hydroxymethyl-17 α -acetoxy-9 β ,10 α -pregn-4-en-3,20-dion (**9c**), 6,6-Bis(hydroxymethyl)-17 α -acetoxy-9 β ,10 α -pregn-4-en-3,20-dion (**10c**), 2 β ,6 β -Bis(hydroxymethyl)-17 α -acetoxy-9 β ,10 α -pregn-4-en-3,20-dion (**11c**) und 17 α -Acetoxy-5 β ,9 β ,10 α -pregnan-3,6,20-trion (**13c**). 16,7 g **12c** wurden mit Pyrrolidin in das Dienamin **8c** umgewandelt. Nach Umsetzung mit Formaldehyd wie unter 1 chromatographierte man an 650 g Kieselgel. Benzol/Aceton 9:1 eluierte 0,653 g **13c**, das aus Aceton/Hexan umkristallisiert wurde; 0,162 g, Smp. 245–246° [13].

Mit Benzol/Aceton 4:1 eluierte man 8,417 g Ausgangsmaterial **12c**, dann 6,606 g **9c**. Zweimaiges Umkristallisieren aus Aceton/Hexan, Smp. 188–189°. $[\alpha]_{589} = -106^\circ$. – IR.: 3482, 1740, 1720, 1652, 1601, 1256 cm^{-1} . – NMR.: 0,72 (s, 18–CH₃); 1,47 (s, 19–CH₃); 2,07 (s, –OCOCH₃); 2,10 (s, 21–CH₃); 3,76 (m, CH₂–O); 5,72 (d, H(4), $J = 2\text{ Hz}$). – UV.: 240 nm (15800).

C₂₄H₃₄O₅ (402,53) Ber. C 71,61 H 8,51% Gef. C 71,96 H 8,85%

Benzol/Aceton 1:1 und Aceton eluierten 2,248 g braunes Öl, das nochmals an 200 g Kieselgel chromatographiert wurde. Mit Methylchlorid/Aceton 7:3 eluierte man 0,772 g **11c** als gelblichen Schaum, der aus Aceton/Hexan kristallisierte. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Aceton/Hexan, 0,294 g, Smp. 231–233°. $[\alpha]_{589} = -120^\circ$. – IR.: 3538, 3430, 1727, 1652, 1606, 1262 cm^{-1} . – NMR.: 0,71 (s, 18–CH₃); 1,52 (s, 19–CH₃); 2,05 (s, –OCOCH₃); 2,12 (s, 21–CH₃); 3,75 (m, 2 CH₂–O); 5,70 (d, H(4), $J = 2\text{ Hz}$). – UV.: 241 nm (14900). – ORD.: $\alpha_{(238)} = 0^\circ$, $\alpha_{(250)} = -11000^\circ$ (min), $\alpha_{(290)} = -3450^\circ$ (sh), $\alpha_{(300)} = -2070^\circ$ (sh), $\alpha_{(311)} = -101^\circ$ (sh), $\alpha_{(320)} = -580^\circ$ (sh), $\alpha_{(336)} = -190^\circ$ (sh), $\alpha_{(342)} = 0^\circ$, $\alpha_{(349)} = +328^\circ$ (max), $\alpha_{(357)} = +237^\circ$ (min), $\alpha_{(360)} = +247^\circ$ (max), $\alpha_{(372)} = 0^\circ$, $\alpha_{(400)} = -189^\circ$.

C₂₅H₃₆O₆ (432,55) Ber. C 69,42 H 8,39% Gef. C 69,20 H 8,36%

Methylchlorid/Aceton 7:3 eluierte dann 0,324 g **10c**, das aus Aceton/Äther kristallisierte. Durch 2maliges Umkristallisieren aus Aceton/Hexan erhielt man 0,111 g, Smp. 176–177°. $[\alpha]_{589} = -10^\circ$. – IR.: 3420, 1733, 1661, 1600, 1261, 1054 cm^{-1} . – NMR.: 0,71 (s, 18–CH₃); 1,33 (s, 19–CH₃); 2,05 (s, –OCOCH₃); 2,12 (s, 21–CH₃); 3,67 (m, 2 CH₂–O); 5,98 (s, H(4)). – UV.: 247 nm (12800).

C₂₅H₃₆O₆ (432,55) Ber. C 69,42 H 8,39% Gef. C 69,41 H 8,62%

16. 6-Methylen-17 α -acetoxy-9 β ,10 α -pregn-4-en-3,20-dion (**14c**). 5,75 g der Verbindung **9c** ergaben nach Behandlung mit HCl/Dioxan 3,877 g (74%) **14c** als farbloses Öl, das aus Aceton/Hexan kristallisierte, Smp. 130°. $[\alpha]_{589} = -227^\circ$. – IR.: 3082, 1734, 1712, 1664, 1598, 1258 cm^{-1} . – NMR.: 0,71 (s, 18–CH₃); 1,38 (s, 19–CH₃); 2,05 (s, –OCOCH₃); 2,08 (s, 21–CH₃); 5,05 (dublettartiges m, =CH₂); 5,90 (s, H(4)). – UV.: 261 nm (9800).

C₂₄H₃₂O₄ (384,51) Ber. C 74,96 H 8,39% Gef. C 75,06 H 8,54%

17. Isomerisierung von **14c** zu 6-Methyl-17 α -acetoxy-9 β ,10 α -pregna-4,6-dien-3,20-dion (**15c**). Die Isomerisierung von **14c** wie unter 4 lieferte **15c** in 80% Ausbeute. Umkristallisation aus Aceton/Hexan, Smp. 202–203°. $[\alpha]_{589} = -455^\circ$. – IR.: 1737, 1712, 1659, 1632, 1578, 1254 cm^{-1} . – NMR.: 0,73 (s, 18–CH₃); 1,35 (s, 19–CH₃); 1,87 (m, =C–CH₃); 2,05 (s, 21–CH₃ und –OCOCH₃); 5,86 (s, H(4)); 6,02 (breites s, H(7)). – UV.: 290 nm (23300).

C₂₄H₃₂O₄ (384,51) Ber. C 74,96 H 8,39% Gef. C 74,92 H 8,54%

18. 6 β -Hydroxymethyl-17 β -hydroxy-17 α -methyl-9 β ,10 α -androst-4-en-3-on (**9d**), 6,6-Bis(hydroxymethyl)-17 β -hydroxy-17 α -methyl-9 β ,10 α -androst-4-en-3-on (**10d**), 2 β ,6 β -Bis(hydroxymethyl)-17 β -hydroxy-17 α -methyl-9 β ,10 α -androst-4-en-3-on (**11d**) und 6-Methylen-17 β -hydroxy-17 α -methyl-9 β ,10 α -androst-4-en-3-on (**14d**). Das aus der Reaktion von 60 g **8d** mit Formaldehyd erhaltene Reaktionsprodukt wurde auf 2 kg Kieselgel chromatographiert. Mit Benzol/Aceton 9:1 wurden vorerst 3,5 g **14d** und 2,5 g **12d** eluiert. Benzol/Aceton 5:1 und 3:1 lieferte 31 g **9d**, das aus Essigsäureäthylester umkristallisiert wurde, Smp. 181–182°. $[\alpha]_{589} = -130^\circ$. – IR.: 3420, 1677, 1650, 1600 cm^{-1} . – NMR.: 0,93 (s, 18–CH₃); 1,35 (s, 19–CH₃); 1,26 (s, 20–CH₃); 3,71 (m, CH₂–O);

5,69 (*d*, H(4)). - UV.: 241 nm (15800). - ORD.: $\alpha_{(260)} = -7200^\circ$, $\alpha_{(351)} = -2^\circ$ (max), $\alpha_{(360)} = -176^\circ$ (min), $\alpha_{(366)} = -135^\circ$ (max), $\alpha_{(383)} = -341^\circ$ (min), $\alpha_{(500)} = -151^\circ$.

$C_{21}H_{32}O_3$ (332,48) Ber. C 75,86 H 9,70% Gef. C 75,96 H 9,68%

Benzol/Aceton 1:1 lieferte 4 g **11d**, das aus Aceton umkristallisiert wurde, Smp. 168-169°. $[\alpha]_{589} = -128^\circ$. - IR.: 3360, 1669, 1617, 1078, 1026 cm^{-1} . - NMR.: 0,92 (*s*, 18- CH_3); 1,39 (*s*, 19- CH_3); 1,25 (*s*, 20- CH_3); 3,75 (*m*, 2 CH_2-O); 5,70 (*d*, H(4)). - UV.: 240,5 nm (14100). - ORD.: $\alpha_{(260)} = -10500^\circ$ (min), $\alpha_{(350)} = +124^\circ$ (max), $\alpha_{(355)} = +85^\circ$ (min), $\alpha_{(361)} = +123^\circ$ (max), $\alpha_{(400)} = -266^\circ$, $\alpha_{(500)} = -180^\circ$.

$C_{22}H_{34}O_4$ (362,51) Ber. C 72,89 H 9,46% Gef. C 72,72 H 9,63%

Mit Aceton wurden schliesslich 1,5 g **10d** eluiert, die aus Aceton umkristallisiert wurden, Smp. 215-216°. $[\alpha]_{589} = -40^\circ$. - IR.: 3468, 3364, 1657, 1600, 1074 cm^{-1} . - NMR.: 0,86 (*s*, 18- CH_3); 1,10 (*s*, 19- CH_3); 1,35 (*s*, 20- CH_3); 3,33 (breites *d*, CH_2-O); 4,53 (*m*, 2 OH). - UV.: 248 nm (11900). - ORD.: $\alpha_{(260)} = +5000^\circ$ (max), $\alpha_{(306)} = +1110^\circ$ (min), $\alpha_{(311)} = +1132^\circ$ (max), $\alpha_{(318)} = +1060^\circ$ (min), $\alpha_{(322)} = +1075^\circ$ (max), $\alpha_{(332)} = +830^\circ$ (min), $\alpha_{(334)} = +845^\circ$ (max), $\alpha_{(346)} = +229^\circ$ (min), $\alpha_{(348)} = +244^\circ$ (max), $\alpha_{(355)} = 0^\circ$, $\alpha_{(362)} = -466^\circ$ (min), $\alpha_{(368)} = -392^\circ$ (max), $\alpha_{(378)} = -650^\circ$ (min), $\alpha_{(450)} = -128^\circ$.

$C_{22}H_{34}O_4$ (362,51) Ber. C 72,89 H 9,46% Gef. C 72,44 H 9,57%

19. *Dehydratisierung von 9d zu 6-Methylen-17 β -hydroxy-17 α -methyl-9 β ,10 α -androst-4-en-3-on (14d)*. 5,0 g **9d** wurden mit HCl/Dioxan behandelt und gaben nach Chromatographie an 300 g Kieselgel mit Hexan/Aceton 8:1 3,8 g **14d**, das aus Äther umkristallisiert wurde, Smp. 139-140°. $[\alpha]_{589} = -283^\circ$. - IR.: 3466, 3426, 3084, 1654, 1604, 903 cm^{-1} . - NMR.: 0,93 (*s*, 18- CH_3); 1,23 (*s*, 17- CH_3); 1,27 (*s*, 19- CH_3); 5,03 und 4,90 (2 breite *s*, = CH_2); 5,83 (*s*, H(4)). - UV.: 255 nm (9980). - ORD.: $\alpha_{(240)} = +20000^\circ$, $\alpha_{(260)} = 0^\circ$, $\alpha_{(270)} = -6000^\circ$ (min), $\alpha_{(330)} = -270^\circ$ (max), $\alpha_{(342)} = -460^\circ$ (sh), $\alpha_{(350)} = -870^\circ$ (sh), $\alpha_{(360)} = -1350^\circ$ (sh), $\alpha_{(375)} = -1840^\circ$ (sh), $\alpha_{(380)} = -1911$ (min).

$C_{21}H_{30}O_2$ (314,46) Ber. C 80,21 H 9,62% Gef. C 80,09 H 9,58%

Aus den letzten Fraktionen wurden 120 mg der instabilen Verbindung **17** isoliert. Smp. 115-116° (Äther). - NMR.: 0,93 (*s*, 18- CH_3); 1,26 (*s*, 20- CH_3); 1,34 (*s*, 19- CH_3); 3,58 (*m*, CH_2-Cl); 5,61 (*d*, H(4), *J*=2 Hz). - MS.: *m/e* = 314 (M^+-HCl); 296 [$M^+-(HCl + H_2O)$]; 281, 36 (HCl).

20. *Isomerisierung von 14d zu 6-Methyl-17 β -hydroxy-17 α -methyl-9 β ,10 α -androst-4,6-dien-3-on (15d)*. Aus 7 g **14d** erhielt man nach Behandlung wie unter 4 5,25 g des Diens **15d**, das aus Methylenchlorid/Äther 2mal umkristallisiert wurde, Smp. 170-172°. $[\alpha]_{589} = -566^\circ$. - IR.: 3500, 1649, 1628, 1573 cm^{-1} . - NMR.: 0,95 (*s*, 18- CH_3); 1,20 (*s*, 20- CH_3); 1,23 (*s*, 19- CH_3); 1,85 (*m*, 6- CH_3); 2,40 (*s*, OH); 5,82 (*s*, H(4)); 6,0 (*s*, H(7)). - UV.: 292 (23900). - ORD.: $\alpha_{(266-259)} = 24000^\circ$ (max), $\alpha_{(236)} = 0^\circ$, $\alpha_{(300)} = -13000^\circ$ (min), $\alpha_{(340)} = -1050^\circ$ (max), $\alpha_{(360)} = -1580^\circ$ (sh), $\alpha_{(369)} = -3140^\circ$ (sh), $\alpha_{(384)} = -4060^\circ$ (min), $\alpha_{(398)} = -3550^\circ$ (sh).

$C_{21}H_{30}O_2$ (314,46) Ber. C 80,21 H 9,62% Gef. C 80,13 H 9,70%

21. *6 β -Hydroxymethyl-19-nor-androst-4-en-3,17-dion (19a) und 2 α ,6 β -Bis(hydroxymethyl)-19-nor-androst-4-en-3,17-dion (20a)*. Nach Umsetzung von 8,702 g Dienamin **18a** mit Formaldehyd wie unter 1 wurde das Reaktionsprodukt an 680 g Kieselgel chromatographiert. Benzol/Aceton 7:3 eluierte 2,963 g **19a**. Umkristallisation aus Methylenchlorid/Aceton/Hexan, Smp. 208-209°. $[\alpha]_{589} = +100^\circ$. - IR.: 3480, 1743, 1660, 1615 cm^{-1} . - NMR.: 0,92 (*s*, 18- CH_3); 3,70 (dublettartiges *m*, CH_2-O); 5,90 (*d*, H(4), *J* = 1,5 Hz). - UV.: 240,5 nm (16000).

$C_{19}H_{26}O_3$ (302,41) Ber. C 75,46 H 8,67% Gef. C 75,54 H 8,62%

Aceton eluierte dann 1,569 g **20a** als gelbliches Öl, das aus Aceton/Benzol kristallisierte. Man kristallisierte aus Methylenchlorid/Aceton/Methanol und erhielt 0,232 g, Smp. 210-212°. $[\alpha]_{589} = +16^\circ$. - IR.: 3320, 1730, 1636, 1611, 1037 cm^{-1} . - NMR.: ($CDCl_3 + DMSO$): 0,92 (*s*, 18- CH_3); 3,67 (*m*, 2 CH_2-O); 5,83 (*d*, H(4), *J* = 1,5 Hz). - UV.: 244 nm (12660). - ORD.: $\alpha_{(230)} = +6000^\circ$, $\alpha_{(240)} = 0^\circ$, $\alpha_{(256)} = -5000^\circ$, $\alpha_{(280)} = -3400^\circ$ (sh), $\alpha_{(300)} = -910^\circ$ (sh), $\alpha_{(304)} = 0^\circ$, $\alpha_{(311)} = +1050^\circ$ (sh), $\alpha_{(320)} = +1880^\circ$ (max), $\alpha_{(329)} = +1180^\circ$ (sh), $\alpha_{(341)} = +500^\circ$ (min), $\alpha_{(347)} = +600^\circ$ (max), $\alpha_{(357)} = +190^\circ$ (min), $\alpha_{(362)} = +262^\circ$ (max), $\alpha_{(375)} = +129^\circ$ (min), $\alpha_{(380)} = +139^\circ$ (max), $\alpha_{(500)} = +30^\circ$.

$C_{20}H_{28}O_4$ (322,44) Ber. C 72,26 H 8,49% Gef. C 71,90 H 8,53%

22. *6 β -Hydroxymethyl-17 β -hydroxy-17 α -methyl-19-nor-androst-4-en-3-on (19b), 2 α ,6 β -Bis(hydroxymethyl)-17 β -hydroxy-17 α -methyl-19-nor-androst-4-en-3-on (20b) und 6 α -Hydroxymethyl-17 β -hy-*

droxy-17 α -methyl-19-nor-androst-4-en-3-on (22b). 10,4 g Dienamin **18b** wurden mit Formaldehyd wie unter 1 versetzt. Das Reaktionsprodukt wurde an 600 g Kieselgel chromatographiert. Benzol/Aceton 3:2 eluierte 0,453 g **22b** als gelblichen Schaum, der aus Aceton/Hexan kristallisierte. Umkristallisieren aus Aceton, Smp. 223–225°. $[\alpha]_{589} = -28^\circ$. – IR.: 3340, 1660, 1612 cm^{-1} . – NMR.: 0,93 (s, 18– CH_3); 1,22 (s, 20– CH_3); 3,82 (m, CH_2 –O); 5,86 (m, H(4)). – MS.: $M^+ = 318$. – UV.: 241 nm (15350).

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (318,45) Ber. C 75,43 H 9,50% Gef. C 75,58 H 9,53%

Benzol/Aceton 3:2 eluierte dann 3,993 g **19b** als farblosen Schaum, der aus Aceton/Äther kristallisierte. Zweimaliges Umkristallisieren aus Aceton/Hexan, Smp. 167–169°. $[\alpha]_{589} = -6^\circ$. – IR.: 3506, 3410, 3344, 1655, 1606 cm^{-1} . – NMR.: 0,92 (s, 18– CH_3); 1,22 (s, 20– CH_3); 3,69 (dublettartiges m, CH_2 –O); 5,93 (dublettartiges m, H(4)). – MS.: $M^+ = 318$. – UV.: 242 nm (15150).

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (318,45) Ber. C 75,43 H 9,50% Gef. C 75,13 H 9,67%

Benzol/Aceton 3:7 eluierte schliesslich 1,671 g **20b**. Man kristallisierte 2mal aus Methanol/Aceton um, Smp. 230–232°. $[\alpha]_{589} = -74^\circ$. – IR.: 3356, 1653, 1608, 1051 cm^{-1} . – NMR. (DMSO): 0,82 (s, 18– CH_3); 1,08 (s, 20– CH_3); 3,48 (m, 2 CH_2 –O); 5,78 (m, H(4)). – UV.: 246 nm (15300). – ORD.: $\alpha_{(230)} = +12000^\circ$, $\alpha_{(245)} = 0^\circ$, $\alpha_{(265)} = -6000^\circ$, $\alpha_{(320)} = -494^\circ$ (max), $\alpha_{(324)} = -541^\circ$ (min), $\alpha_{(333)} = -290^\circ$ (max), $\alpha_{(339)} = -465^\circ$ (min), $\alpha_{(346)} = -203^\circ$ (max), $\alpha_{(356)} = -435^\circ$ (min), $\alpha_{(363)} = -345^\circ$ (max), $\alpha_{(370)} = -390^\circ$ (min), $\alpha_{(500)} = -119^\circ$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (348,48) Ber. C 72,38 H 9,29% Gef. C 72,14 H 9,12%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *M. Applezweig*, Steroid Drugs, S. 101, McGraw-Hill Book Company, Inc. New York, 1962.
- [2] *Charles W. Martin*, Master's Diss., Southern Illinois University 1966. *Marvin R. Klotz*, Master's Diss., Southern Illinois University 1966.
- [3] *M. E. Kuehne & G. DiVicenzo*, J. org. Chemistry **37**, 1023 (1972).
- [4] *M. J. M. Pollmann, H. R. Rens, V. K. Pandit & H. O. Huisman*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **89**, 929 (1970).
- [5] *P. Crabbé*, «Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry», S. 198 (Holden-Day 1965).
- [6] *D. Burn, D. M. Kirk & V. Petrow*, Tetrahedron **21**, 1619 (1965). *D. Burn, J. P. Yardley & V. Petrow*, *ibid.* **25**, 1155 (1969).
- [7] *J. Urech, E. Vischer & A. Wettstein*, Helv. **43**, 1077–1086 (1960).
- [8] *A. Wettstein, G. Anner, K. Heusler & P. Wieland*, U.S.-Pat. 3,118,881 (21. Jan. 1964) (Schweiz. Appl. 19. Jan. 1960).
- [9] *B. Ellis, B. E. Hill, V. Petrow & J. M. Williamson*, D.P. 1,079,038 (1960); CA 1961, 22387 h.
- [10] *S. Bernstein, W. S. Allen, C. E. Linden & J. Clemente*, J. Amer. chem. Soc. **77**, 6612–6613 (1955).
- [11] *B. Ellis, D. M. Kirk, V. Petrow, B. Waterhouse & D. M. Williamson*, J. chem. Soc. **1960**, 2828–2833.
- [12] *H. van Kamp & S. J. Halkes*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **84**, 904–917 (1965).
- [13] *P. Westerhof, J. Hartog & S. J. Halkes*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **84**, 863–884 (1965).