

gem Waschen mit Hexan wird **4** aus wenig Äthanol/Essigsäureäthylester umkristallisiert, Smp. 187°. - NMR. (CD₃OD)⁶): $\delta = 0,21$ (s, Si-CH₃); 2,52 (s, Si-CH₂); 3,78 (s, N-CH₂); 4,87 (s, NH).

C₈H₁₇ClN₂O₂Si Ber. C 36,63 H 8,71 Cl 18,02 N 14,24%
(196,8) Gef. „ 36,51 „ 8,72 „ 18,18 „ 14,01%

Aus dem stark eingengten Filtrat von **4** kristallisiert **3** vom Smp. 49-51° (Hexan), Ausb. 2,5 g (78%). - NMR. (CD₃OD)⁶): $\delta = 0,08$ (s, Si-CH₃); 2,03 (s, Si-CH₂); 3,21 (s, N-CH₂); 4,78 (s, NH).

C₆H₁₆N₂O₂Si (160,3) Ber. C 44,96 H 10,06 N 17,48% Gef. C 44,71 H 9,94 N 17,22%

N-Trimethylsilylmethyl-glycin (**5**). 1,9 g (10 mmol) **1** gelöst in 12 ml abs. Äthanol werden mit 4 ml Propylenoxid versetzt und 16 Std. bei 20-25° gerührt. Nach ca. 1 Std. beginnt die Abscheidung von **5**. Man filtriert **5** nach beendeter Reaktion ab und kristallisiert aus wenig Äthanol. Aus dem Filtrat lässt sich weiteres **5** gewinnen. Smp. 172-174° (Zers.), Ausb. 1,5 g (95%). - NMR. (CD₃OD)⁵): $\delta = 0,21$ (s, Si-CH₃); 2,49 (s, Si-CH₂); 3,46 (s, N-CH₂); 4,88 (s, NH + COH).

C₆H₁₅NO₂Si (161,3) Ber. C 44,68 H 9,36 N 8,68% Gef. C 44,57 H 9,36 N 8,71%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] N. Duffaut, P. Bourgeois, J. Dunoguès & R. Calas, J. Organometal. Chemistry 46, C41 (1972).
[2] J. J. Daly & F. Sanz, J. chem. Soc., im Druck.
[3] L. H. Sommer & J. Rockett, J. Amer. chem. Soc. 73, 5130 (1951).

114. Steroide und Sexualhormone

251. Mitteilung [1]

Synthetische Versuche in der Limoninreihe I. Die Darstellung von C(19)-oxygenierten 4,4-Dimethyl-5 α -bzw.-5 β -steroiden

von Hans-Rudolf Schlatter, Christoph Lüthy und Walter Graf

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, 8006 Zürich

(25. III. 74)

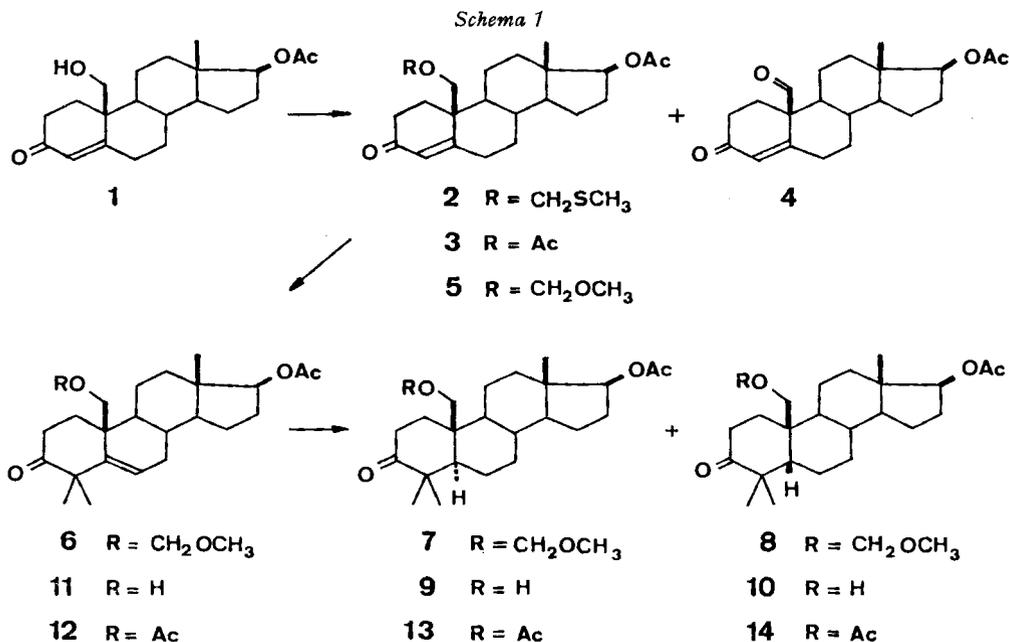
Summary. Starting from 19-hydroxytestosteroneacetate (**1**) a high yield preparation of 3-oxo-4,4-dimethyl-19-hydroxy-5 α -steroids (e.g. **7**, **9**, **13** and **33**) is described.

Für Versuche zur partialsynthetischen Erschliessung von Verbindungen der Limoninreihe¹⁾ benötigten wir grössere Mengen von 4,4-Dimethyl-19-hydroxy-5 α -steroiden (vgl. **9** sowie dessen Derivate **7**, **13** und **33**)²⁾, wobei das leicht erhältliche 3-Oxo-17 β -acetoxy-19-hydroxy- Δ^4 -androsten (**1**) [4] als Ausgangsmaterial dienen sollte. Da sich aber bereits 3-Oxo-5 α -steroiden der 19-Methylreihe, wenn überhaupt, nur in kleinen Ausbeuten zu 4,4-Dimethylderivaten alkylieren lassen [6], stand *a priori* fest, dass der Alkylierungsschritt vor der Absättigung der Doppelbindung zu erfolgen hatte, um so mehr als sich Verbindungen vom Typus **1** nur nach einem auf-

1) Vgl. dazu den in einer anschliessenden Veröffentlichung [2] beschriebenen erstmaligen Zugang zu einer Steroidverbindung mit der Ring A,A'-Struktur des Limonins [3].

2) Für andersartige, aufwendige Zugänge zu C(19)-funktionalisierten 4,4-Dimethyl-steroiden vgl. z. B. [5].

wendigen und präparativ unergiebigem Verfahren zu den entsprechenden 5α -Dihydroderivaten reduzieren lassen (vgl. [7]). Ein derartiges Vorgehen erforderte jedoch einen intermediären Schutz der unter energischen basischen Alkylierungsbedingungen instabilen vinylogem β -Keto-hydroxy-Funktion von **1**³⁾. Ursprünglich beabsichtigten wir zur Blockierung des labilen vinylogem Aldolsystems von **1** die in unserem Laboratorium in einem andern Zusammenhang erstmals verwendete O-(Methylthio-methyl)-Schutzgruppe [8] einzusetzen. Zu diesem Zwecke wurde **1** (Schema 1) mit einem zu gleichen Teilen aus Dimethylsulfoxid, Acetanhydrid und Essigsäure bestehenden Gemisch bei Zimmertemp. umgesetzt⁴⁾. Dabei resultierte



nach chromatographischer Auftrennung, neben wechselnden Anteilen von **1**, **3** [4] und **4** [4], in ca. 50% Ausbeute der gewünschte Methylthioäther **2**. In der Folge erwies sich jedoch die Methylthiomethoxy-Gruppierung in Vorversuchen unter den Alkylierungsbedingungen als unbeständig⁵⁾. Dieser Befund lässt sich nachträglich durch die relativ hohe Acidität der zum Schwefel α -ständigen Methyl- bzw. Methylenprotonen von **2**, die einen Basenangriff auf die Schutzgruppe ermöglicht, plausibel erklären. Damit war es naheliegend, nach Wegen zu suchen, die einen Ersatz der Methylthio-methoxygruppe (vgl. **2**) durch eine, aufgrund der obigen Arbeitshypothese, basisch völlig inerte O-Methoxy-methyl-Gruppierung ermöglichen. Dazu standen grundsätzlich zwei Alternativvarianten zur Diskussion. Einerseits konnte

³⁾ Vorversuche zur direkten Alkylierung von **1**, wie auch des entsprechenden 17,19-Diacetates mit Methyljodid in *t*-Butylalkohol mit *K-t*-butylat als Base, führten bereits bei Zimmertemp. zu präparativ unbrauchbaren, komplexen Substanzgemischen.

⁴⁾ Über das Auftreten von O-(Methylthio-methyl)-Derivaten als Nebenprodukte bei der Oxydation von Alkoholen mit DMSO/Acetanhydrid vgl. [9].

⁵⁾ Für die Reaktionsbedingungen vgl. z. B. **5** \rightarrow **6** im exp. Teil der vorliegenden Arbeit.

nach einer von *Mazur* [10] beschriebenen Methode die 19-Hydroxyverbindung **1** direkt in das O-Methoxymethylderivat **5** überführt werden, was durch Umsatz von **1** mit Methoxymethyl-methansulfonat bewerkstelligt wird⁶⁾. Andererseits war es nahe-liegend, nach Methoden zu suchen, die es erlauben würden, die Methylthio-methyl-gruppe von **2** durch eine Methoxy-methyl-gruppe zu ersetzen (vgl. **2** → **5**). In Ab-wandlung eines Verfahrens von *Corey* [11], der bei Behandlung von Thioacetalen mit N-Bromsuccinimid und Silbernitrat in wässrigem Acetonitril zu den entsprechenden Ketonen gelangt, erhielten wir unter modifizierten Bedingungen (Methanol an Stelle von Wasser) aus **2** in hoher Ausbeute direkt die O-Methoxy-methyl-verbindung **5**. Durch Behandlung von **5** mit Methyljodid in *t*-Butylalkohol mit *K-t*-butylat als Base bei 60°, gefolgt von einer Acetylierung (→**6**), konnte darauf die 4,4-Dimethylierung problemlos realisiert werden.

Da jedoch die 5,6-Doppelbindung von **6**, zumindest für die Zwecke der ersten, im Hinblick auf eine spätere Limoninsynthese geplanten Modellstudien¹⁾, nicht benötigt wurde, ja sich sogar störend auswirken könnte, versuchten wir im Anschluss an die Alkylierung durch katalytische Hydrierung von **6**, dessen 5 α -Dihydroderivat darzustellen. Dabei konnte in Gegenwart von 5proz. Pd/C bei Normaldruck und Zimmertemp. erst nach einwöchiger Reaktionsdauer und anschliessenden aufwendigen chromatographischen Auftrennungsverfahren in 46% Ausbeute lediglich ein binäres Gemisch der 5 α - und 5 β -Dihydroverbindungen **7** und **8**⁷⁾ im ungefähren Mengenverhältnis 2:1⁸⁾ erhalten werden. Wohl liess sich in der Folge die gegenüber Säuren überraschend stabile Methoxymethylätherfunktion⁹⁾ im Gemisch von **7** und **8** mit einem HF-Harnstoffreagens¹⁰⁾ bei 0°, ohne gleichzeitige Verseifung der 17-Acetatgruppe, abspalten. Das anfallende Gemisch der 19-Hydroxyverbindungen **9**¹¹⁾ und **10**¹¹⁾ konnte jedoch bisher chromatographisch nur teilweise aufgetrennt werden, wobei man 50% **9** (5 α) und 23% **10** (5 β) (leicht mit **9** verunreinigt) erhielt.

6) Dabei zeigte sich aber in Vorversuchen, dass die bei diesem Verfahren erreichten Ausbeuten von der Qualität des zur Verfügung stehenden Reagens beeinflusst werden, wobei erhebliche Mengen von Nebenprodukten auftreten können.

7) Für die C(5)-Konfigurationsbeweise vgl. den zweiten Teil der vorliegenden Arbeit.

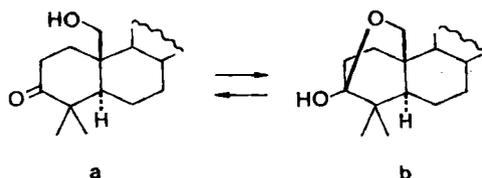
8) Die Mengenverhältnisse wurden aufgrund von Abschätzungen von Signalintegrationen in den NMR-Spektren der Produktgemische bestimmt.

9) Im Vorversuch konnte diese Schutzgruppe auch durch längeres Erwärmen mit *p*-Toluol-sulfonsäure in wässrigem Dioxan abgespalten werden, wobei allerdings gleichzeitig die 17-Acetoxygruppe hydrolysiert wurde.

10) Dieses Reagens wird üblicherweise zur Spaltung von Bismethylenedioxy-Schutzgruppen in der Chemie der Corticosteroide verwendet [12].

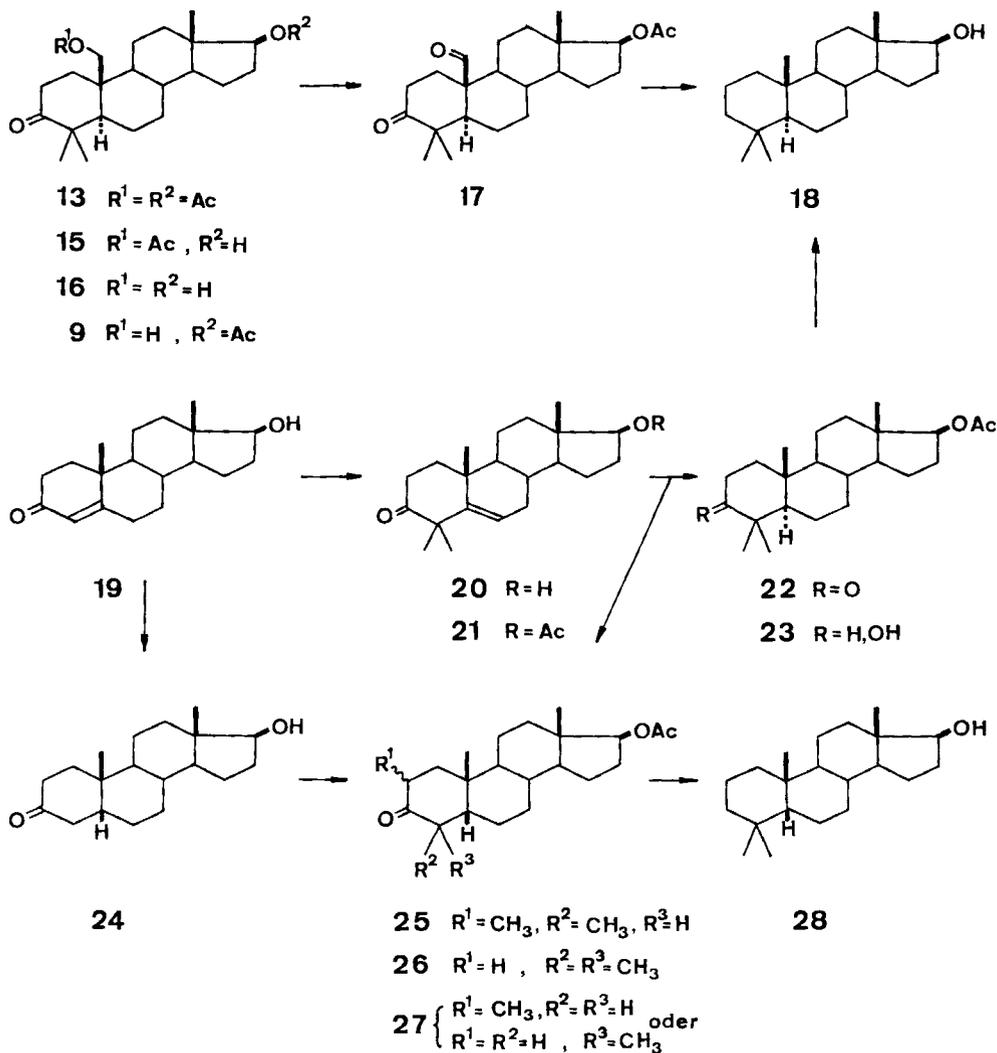
11) Die Verbindungen **9**, **10**, **11** und **16** können je nach den äusseren Bedingungen mit den entsprechenden, in den Formeldarstellungen nicht berücksichtigten 3 α -Hydroxy-3 β ,19-oxido-halbacetalen im Gleichgewicht stehen (vgl. z. B. **a** \rightleftharpoons **b**).

Im IR.-Spektrum des Diols **16** kann z. B. nur eine sehr schwache Carbonylabsorption bei 1705 cm⁻¹ beobachtet werden.



Das vorangehend beschriebene, präparativ völlig unbefriedigende Verfahren veranlasste uns zu den folgenden, naheliegenden Umstellungen in der Reaktionssequenz: Vor der Hydrierung der 5,6-Doppelbindung wurde die Schutzgruppe entfernt (HF-Reagens) und das entstandene **11** zum Diacetat **12** acetyliert. Die Doppelbindung von **12** liess sich dann im Vergleich zu **6** → **7** + **8** bedeutend leichter katalytisch absättigen. Durch mehrmalige Kristallisation des Hydrierungsrohproduktes, das ca. 10–15% der 5 β -Dihydroverbindung **14** enthielt⁸⁾, konnte das reine 5 α -Dihydroderivat **13** in 70% Ausbeute erhalten werden. Aus den vereinigten Mutterlaugen wurde schliesslich chromatographisch (vgl. den exp. Teil der vorliegenden Arbeit) auch noch das 5 β -Nebenprodukt **14** in reiner Form gefasst.

Schema 2



Der bezüglich Reaktionsdauer und Produktverteilung unerwartete Befund der Hydrierung **6** → **7** + **8** veranlasste uns, die C(5)-Konfigurationen von **13** bzw. **14** durch Verknüpfungen mit bekannten Verbindungen unter Einbezug der Relaissubstrate **18** (5 α) bzw. **28** (5 β) sicherzustellen (*Schema 2*)¹²⁾. Für diesen Konfigurationsbeleg wurde vorerst Testosteron **19**, wie beschrieben, ins 4,4-Dimethylderivat **20** [14] und dieses durch Acetylierung in **21** überführt. Eine katalytische Hydrierung von **21** (5proz. Pd/C; Feinsprit) ergab nach chromatographischer Auftrennung des Rohgemisches neben Edukt **21** (10%), das 5 α -Dihydroderivat **22** (37%; vgl. auch [13]), die 5 β -Verbindung **26** (28%; vgl. auch [13]) und den 3 ξ ,5 α -Alkohol **23** (6%), der sich durch Oxydation in **22** überführen liess.

Die 5 β -Konfiguration von **26** wurde durch folgende Verknüpfung sichergestellt: Eine Hydrierung von Testosteron (**19**) in basischem Milieu ergab die 5 β -Dihydroverbindung **24** (vgl. dazu [15]), die nach Methylierung (Methyljodid/*t*-Butylalkohol/*K*-*t*-butylat) und Acetylierung ein komplexes Reaktionsgemisch lieferte, aus dem die 3-Ketone **25**, **26** und **27** isoliert wurden. Das dabei in 25% Ausbeute anfallende 4,4-Dimethyl-5 β -Derivat **26** erwies sich in jeder Beziehung als mit dem 5 β -Produkt der Hydrierung von **21** identisch. Damit muss aber dem zu **26** an C(5) epimeren Hauptprodukt **22** der Hydrierung von **21** automatisch die 5 α -Konfiguration zugeordnet werden. Die beiden nun konfiguratив eindeutig festgelegten Dihydroverbindungen **22** bzw. **26** führte man schliesslich durch *Huang-Minlon*-Reduktion in die für die bereits angedeuteten Verknüpfungen benötigten 5 α - bzw. 5 β -Relaisverbindungen **18** bzw. **28** über.

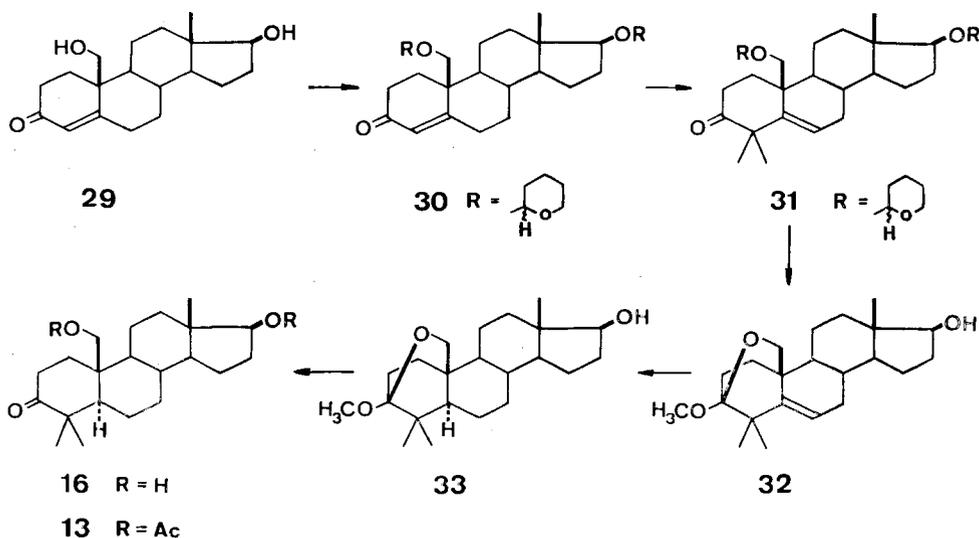
Somit waren die notwendigen Voraussetzungen geschaffen, um die 5 α -Konfiguration der Verbindung **13** durch Umwandlung in **18** zu beweisen (*Schema 2*). Dazu beabsichtigen wir vorerst **13** unter milden alkalischen Bedingungen partiell zum 19-Monoalkohol **9** zu hydrolysieren. Bei diesen Versuchen wurde jedoch bisher unter dominierendem Angriff an der offensichtlich weniger gehinderten *sec.* 17-Acetatgruppe grösstenteils der 17-Alkohol **15** erhalten. Dagegen gelangte man durch vollständige Hydrolyse (→ **16**) und partielle Acetylierung zum erwünschten 19-Monoalkohol **9**¹¹⁾, der sich im übrigen mit demjenigen aus der Reaktionsfolge **6** → **7** → **9** als identisch erwies. Eine CrO₃-Oxydation von **9** zur Dicarbonylverbindung **17** und eine weitere *Huang-Minlon*-Reduktion lieferte schliesslich ein bis-Desoxoderivat, das in allen Beziehungen mit der auf unabhängigem Wege bereiteten 5 α -Relaisverbindung **18** identisch war. Mit dieser Verknüpfungssequenz ist die 5 α -Konfiguration von **13** eindeutig bewiesen worden. Darüber hinaus ist damit *implicite* auch die 5 β -Konfiguration der zu **13** an C(5) epimeren Verbindung **14** hinlänglich belegt¹³⁾.

¹²⁾ Aus den circulardichroitischen Daten der zur Diskussion stehenden Hydrierungsprodukte liessen sich keine verbindlichen Aussagen bezüglich C(5)-Konfigurationen machen, weil analoge Literaturbeispiele weitgehend fehlen. Für die circulardichroitischen Daten und die daraus abzuleitenden Schlussfolgerungen vgl. [13].

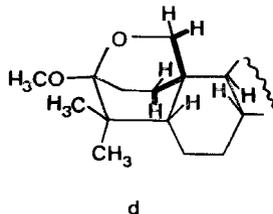
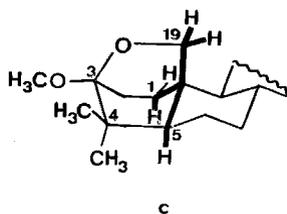
¹³⁾ Die an sich nicht mehr notwendige analoge Reaktionssequenz mit dem 5 β -Dihydroderivat **14** als Ausgangsmaterial liess sich wegen der kleinen zur Verfügung stehenden Menge an reinem **14** nicht zu Ende führen. Durch partielle Verseifung von **14** konnte lediglich zusätzlich gezeigt werden, dass im 4,4-Dimethyl-5 β -Derivat **14**, im Gegensatz zu **13**, primär die hier offensichtlich weniger gehinderte 19-Acetoxyfunktion verseift wird (→ **10**)¹¹⁾; vgl. dazu den exp. Teil der vorliegenden Arbeit).

Das vorangehend (Schema 1) beschriebene, für präparative Zwecke¹⁾ immer noch wenig befriedigende Verfahren zur Darstellung von **13**, konnte in der Folge durch einen nochmals vereinfachten und auch ergiebigeren Zugang ersetzt werden (Schema 3). Dazu liess sich 19-Hydroxytestosteron **29** [4] mit Dihydropyran unter Zusatz von *p*-Toluolsulfonsäure in Äther/Methylenchlorid in das Isomergemisch der bis-Tetrahydropyranyläther (vgl. **30**) überführen. Dieses Rohgemisch (vgl. **30**) wurde darauf direkt alkyliert (\rightarrow **31**) und anschliessend mit HCl in Methanol behandelt. Dabei isolierte man in über 50% Ausbeute (bezogen auf **29**) das überbrückte, gemischte Acetal **32**, das sich im Gegensatz zu **6** bzw. **12** ohne Schwierigkeiten stereoselektiv zur 5 α -Dihydroverbindung **33**¹⁴⁾ hydrieren liess (10proz. Pd/C; Feinsprit). Durch Behandlung von **33** mit *p*-Toluolsulfonsäure in Aceton (\rightarrow **16**) und

Schema 3



¹⁴⁾ Aus den NMR.-Daten von **33** lässt sich erstmals auch ein spektroskopischer Hinweis auf die 5 α -Konfiguration dieser Verbindung ableiten. Durch die starre Fixierung der CH₂(19)-Gruppierung im Oxa-bicyclo[2,2,2]octansystem, das durch den Ring A und die 3,19-Oxidofunktion aufgebaut wird, werden die NMR.-Signale des A- wie des B-Teiles im AB-System CH₂(19) je durch eine long-range-W-kopplung mit CH(1 α) bzw. CH(5 α) zusätzlich aufgespalten: 3,85 ppm, *d* × *d*, *J*_{gem} = 9, *J*_w = 1; 4,07 ppm, *d* × *d*, *J*_{gem} = 9, *J*_w = 3, CH₂(19). Eine derartige Feinstrukturierung von beiden CH(19)-Signalen ist aber nur bei 5 α -Konfiguration (vgl. c), nicht aber bei 5 β -Konfiguration (vgl. d) möglich.



Acetylierung konnte abschliessend ein in allen Belangen mit dem auf dem ersten Weg bereiteten 5 α -Diacetat **13** identisches Präparat erhalten werden.

Über die weitere Umwandlung von **13** in ein Steroidderivat mit der Ring-A, A'-Struktur des Limonins berichten wir in einer anschliessenden Mitteilung [2].

Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt Nr. 2.816.73) sowie der Ciba-Geigy AG, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Aufarbeiten bedeutet, wenn nicht näher beschrieben, Aufnehmen der Reaktionslösung in Essigester, Waschen der organischen Phase mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung bis zum Neutralpunkt, Trocknen der Essigesterphase mit wasserfreiem MgSO₄ und Eindampfen im Rotationsverdampfer.

Filtration bedeutet: Das Rohprodukt wurde zur Vorreinigung in CH₂Cl₂ durch eine kleine Säule Alox III n filtriert.

Chromatographie: Zur präparativen Säulenchromatographie wurde Kieselgel «Merck 60» (100fache Menge) in Stufensäulen [16] verwendet. Es wurde mit dem im Text angegebenen Lösungsmittel eluiert.

Für schwierige Trennprobleme gelangten «Merck-Fertigsäulen» (Kieselgel 60) der Grösse A oder B zur Anwendung.

Für Dünnschichtchromatogramme (DC.) verwendete man «Merck-DC-Fertigplatten F₂₅₄». Die Substanzflecken wurden durch Besprühen mit Schwefelsäure und anschliessendes Erhitzen sichtbar gemacht.

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert und wurden in offenen Kapillaren im Ölbad bestimmt.

Die NMR.-Aufnahmen erfolgten in CDCl₃-Lösung bei 60 MHz (Varian Modell T-60) oder 100 MHz (Varian Modell HA-100). Die chemischen Verschiebungen werden in δ -Werten [ppm, Tetramethylsilan $\delta = 0$ als interner Standard] angegeben. Die Signalformen werden wie folgt abgekürzt: *s* = Singulett, *d* = Dublett, *d* × *d* = durch eine zusätzliche Spinkopplung aufgespaltenes Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quartett, *m* = Multiplett, *b* = breites, unstrukturiertes Signal. Kopplungskonstante *J* in Hz. Die durch elektronische Integration ermittelte Protonenzahl stimmt mit den jeweils angegebenen Zuordnungen überein.

Die IR.-Spektren wurden in einer ca. 3proz. CHCl₃-Lösung gemessen. Die Lage der Absorptionsbanden wird in Wellenzahlen (cm⁻¹) angegeben.

Die UV.-Spektren wurden im Äthanollösung oder in einem im Text bezeichneten Lösungsmittel aufgenommen; λ_{\max} in nm, ϵ in Klammern.

Die $[\alpha]_D$ -Werte wurden in CHCl₃-Lösung in einem 0,5 dm Rohr gemessen. Konzentration in Klammern (g/100 ml).

Die Massenspektren wurden mit den Hitachi RMU 6-M- oder RMU 6-D-Spektrographen aufgenommen. Relative Intensitäten werden in % des Base-piks (= 100%) in Klammern angeführt.

3-Oxo-17 β -Acetoxy-19-O-(methylthio-methyl)- Δ^4 -androgen (**2**). 10,19 g 19-Hydroxytestosteronacetat (**1**) [4] wurden in 30 ml über CaH₂ destilliertem DMSO bei Zimmertemp. gelöst und mit je 30 ml Ac₂O und AcOH versetzt. Diese Mischung liess man 4 Tage bei Zimmertemp. stehen. Die Reaktionslösung verdünnte man mit ca. 2 l Essigester und wusch 8mal mit Wasser. Die Ac₂O- und AcOH-Rückstände wurden nach dem Einengen mit Benzol azeotrop eingedampft. Dabei resultierten ca. 10 g Rohprodukt, die mit Benzol/Essigester 4:1 chromatographiert wurden. Die erste Fraktion ergab 6,7 g **2**, die aus Aceton/Hexan umkristallisiert wurden. Das reine Produkt (5,85 g) schmolz bei 118–120°. $[\alpha]_D = +95^\circ$ (*c* = 1,01). – IR.: 1725, 1665, 1620, 1250. – UV.: 243 (16300). – NMR.: 0,86, *s*, CH₃(18); 2,06 + 2,11, 2*s*, 17-OCOCH₃ + SCH₃; 3,70 + 3,93, 2*d*, *J* = 10, CH₂(19); 4,56, *m*, CH(17); 4,61, *s*, OCH₂S; 5,80, *s*, CH(4). – MS.: M⁺ = 406.

C₂₃H₃₄O₄S Ber. C 67,95 H 8,43 S 7,89% Gef. C 68,09 H 8,55 S 7,94%

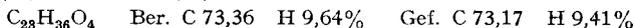
Die weiteren Fraktionen lieferten der Reihe nach, von Ansatz zu Ansatz variierende Mengen von ca. 500 mg **3** [4], ca. 2,5 g **4** [4] und nicht umgesetztes Ausgangsmaterial.

3-Oxo-17 β -acetoxy-19-O-(methoxy-methyl)- Δ^4 -androsten (5). 5,60 g **2** löste man in 20 ml abs. Acetonitril und 50 ml Methanol, kühlte auf 0° ab. Zu dieser Lösung wurde rasch eine auf 0° abgekühlte Lösung 9,4 g AgNO₃ und 9,8 g *N*-Bromsuccinimid (einmal aus Nitromethan umkristallisiert) in 40 ml abs. Acetonitril und 50 ml abs. Methanol gegeben, wobei augenblicklich ein dicker Niederschlag von AgBr ausfiel. Nach 2 Min. Rühren bei 0° versetzte man mit 30 g Na₂SO₃ in 30 ml Wasser. Nach Aufarbeitung resultierten 5,55 g nach DC. in Benzol/Essigester 4:1 einheitliches, bisher amorphes **5**. – IR.: 2760, 1720, 1660, 1620, 1250, 1150, 1105, 1040. – NMR.: 0,83, s, CH₃(18); 2,03, s, 17-OCOCH₃; 3,32, s, OCH₃; 3,66 + 3,88, 2*d*, *J* = 9, CH₂(19); 4,54, *m*, CH(17); 4,54, s, OCH₂O; 5,83, bs, CH(4). Das Rohprodukt wurde direkt alkyliert.

3-Oxo-4,4-dimethyl-17 β -acetoxy-19-O-(methoxy-methyl)- Δ^6 -androsten (6). 5,55 g **5** löste man in 80 ml über Na destilliertem *t*-BuOH und gab diese Lösung unter Stickstoff zu einer auf 65° erwärmten Lösung von 6,8 g *t*-BuOK in 60 ml abs. *t*-BuOH. Anschließend rührte man 4 Min. und tropfte dann 4,8 g abs. CH₃I in 10 ml wasserfreiem Benzol zu. Nach je 10 Min. Reaktionsdauer wurden nochmals 650 mg CH₃I in 1 ml Benzol zugesetzt und nach total 30 Min. Erwärmen auf 60° gab man 50 ml Wasser zu. Die Lösung wurde auf Eis/verdünnte HCl gegossen und normal aufgearbeitet. Das Rohprodukt acetylierte man mit Acetanhydrid/Pyridin 1:1 über Nacht (20 ml). Nach Chromatographie in Benzol/Essigester 4:1 erhielt man 2,81 g öliges **6**. – IR.: 2770, 1725, 1705, 1250, 1040. – NMR.: 0,84, s, CH₃(18); 1,25, s, 4,4-(CH₃)₂; 2,03, s, 17-OCOCH₃; 3,33, s, OCH₃; 3,18 + 3,54, 2*d*, *J* = 10, CH₂(19); 4,50, s, OCH₂O; 4,60, *m*, CH(17); 5,72, *m*, CH(6).

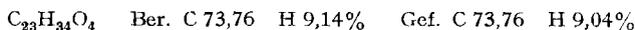
3-Oxo-4,4-dimethyl-17 β -acetoxy-19-O-(methoxy-methyl)-5 α -androstan (7) und **3-Oxo-4,4-dimethyl-17 β -acetoxy-19-O-(methoxy-methyl)-5 β -androstan (8).** 660 mg **6** wurden in 120 ml Feinsprit gelöst, mit 300 mg 5proz. Pd/C versetzt und bei Zimmertemp. und Normaldruck mit Wasserstoff 1 Woche hydriert. (Der Katalysator wurde mehrmals erneuert.) Das Rohprodukt chromatographierte man mit Benzol/Essigester 9:1 + 1% MeOH. Unter anderem eluierte man 311 mg eines 2:1 Gemisches⁸⁾ der Verbindung **7** und **8**.

3-Oxo-4,4-dimethyl-17 β -acetoxy-19-hydroxy-5 α -androstan (9) und **3-Oxo-4,4-dimethyl-17 β -acetoxy-19-hydroxy-5 β -androstan (10).** 305 mg Gemisch von **7** und **8** wurden in einem Polyäthylengefäß während 1 Std. bei 0° mit 3,5 ml HF/Harnstoff/Isopropylalkohol-Lösung¹⁰⁾ behandelt. Anschließend goss man auf Eis/Na₂SO₃ Gemisch und extrahierte mit Essigester. 276 mg Rohprodukt chromatographierte man mit Benzol/Essigester 5:1 und erhielt in den ersten Fraktionen 158 mg **9**, die aus Diisopropyläther/Hexan umkristallisiert wurden. Smp.: 189–190°. [α]_D = +34° (*c* = 1,34). – IR.: 3600, 1725, 1255, 895. – NMR.: 0,75, s, CH₃(18); 0,97 + 1,04, 2*s*, 4,4-(CH₃)₂; 2,05, s, 17-OCOCH₃; 2,56, b, OH (mit D₂O austauschbar); 3,86, *d*, *J* = 9, + 4,07, *d* \times *d*, *J*_{gem} = 9, *J*_{1 α ,19} = 3, CH₂(19); 4,56, *m*, CH(17). – MS.: *M*⁺ = 376.

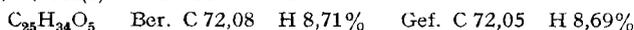


Weitere Fraktionen lieferten 71 mg **10**, die mit wenig **9** vermennt waren. – NMR.: 0,75, s, CH₃(18); 0,88 + 1,00, 2*s*, 4,4-(CH₃)₂; 2,06, s, 17-OCOCH₃; 3,68 + 3,96, 2*d*, *J* = 9, CH₂(19); 4,59, *m*, CH(17)¹⁵⁾.

3-Oxo-4,4-dimethyl-17 β -acetoxy-19-hydroxy- Δ^5 -androstan (11). 1,26 g **6** wurden mit 6 ml HF/Harnstoff/Isopropylalkohol-Lösung¹⁰⁾, wie **7** + **8** \rightarrow **9** + **10**, während 65 Min. bei 0° umgesetzt und die 1,04 g Rohprodukt durch Umkristallisation aus Diisopropyläther und Chromatographie der Mutterlauge gereinigt. Man erhielt 894 mg **11**, die bei 173–174° schmolzen. [α]_D = –73° (*c* = 1,05). – IR. 3590, 1720, 1250, 1030. – NMR.: 0,78, s, CH₃(18); 1,12 + 1,15, 2*s*, 4,4-(CH₃)₂; 2,06, s, 17-OCOCH₃; 3,70, *d* \times *d*, *J*_{gem} = 8, *J*_{1 α ,19} = 3, + 4,00, *d*, *J* = 8, CH₂(19); 4,60, *m*, CH(17); 5,58, *m*, CH(6). – MS.: *M*⁺ = 374.



3-Oxo-4,4-dimethyl-17 β ,19-diacetoxy- Δ^5 -androstan (12). 894 mg **11** wurden in Acetanhydrid/Pyridin 1:1 über Nacht bei 60° acetyliert. Nach Eindampfen, Filtrieren und Kristallisieren aus Diisopropyläther/Hexan und Chromatographie der Mutterlauge erhielt man 876 mg **12**, die bei 122–123° schmolzen. [α]_D = –54° (*c* = 0,51). – IR.: 1730, 1715, 1250. – NMR.: 0,83, s, CH₃(18); 1,25, s, 4,4-(CH₃)₂; 1,98 + 2,03, 2*s*, 17 + 19-OCOCH₃; 3,80 + 4,16, 2*d*, *J* = 12, CH₂(19); 4,59, *m*, CH(17); 5,72, *m*, CH(6). – MS.: *M*⁺ = 416.



¹⁵⁾ Es sind nur die Signale, die der 5 β -Verbindung zugehören, aufgeführt.

3-Oxo-4,4-dimethyl-17 β ,19-diacetoxy-5 α -androstan (**13**) und *3-Oxo-4,4-dimethyl-17 β ,19-diacetoxy-5 β -androstan* (**14**). 1,51 g **12** wurden in 50 ml Feinsprit gelöst, mit 1,2 g 10proz. Pd/C und Wasserstoff bei Zimmertemp. hydriert. Nach 4tägiger Reaktionsdauer (der Katalysator wurde täglich erneuert) oxydierte man das Rohprodukt in Acetonlösung mit Jones-Reagens bei 0° und arbeitete mit Essigester und gesättigter NaOAc-Lösung auf. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Diisopropyläther/Hexan und Chromatographie der Mutterlauge (Benzol/Essigester 6:1) erhielt man aus den 1,50 g Rohprodukt 1,05 g reines **13**, das bei 95–96° schmolz. $[\alpha]_D = +20^\circ$ ($c = 1,05$). – CD.: 322 (–0,06), 290 (+0,76), 258 Schulter (+0,14), 209 (–0,18)¹⁶. – IR.: 1730, 1710, 1240. – NMR.: 0,81, s, CH₃(18); 1,07 + 1,12, 2s, 4,4-(CH₃)₂; 2,08, s, 17 + 19-OCOCH₃; 4,26 + 4,42, 2d, $J = 13$, CH₂(19); 4,60, m, CH(17). – MS.: $M^+ = 418$.

C₂₅H₃₈O₅ Ber. C 71,74 H 9,15% Gef. C 71,58 H 9,14%

Vereinigte Mutterlaugen verschiedener Ansätze ergaben 430 mg Öl, das ca. 40% **14** enthielt⁸). Durch Chromatographie mit CH₂Cl₂/0,3% MeOH an einer Merck-Fertigsäule¹⁷) konnten durch fraktionierte Kristallisation aus den ersten Fraktionen 44 mg reines 5 β -Produkt (**14**) isoliert werden. Smp.: 135–136°. $[\alpha]_D = -11,3^\circ$ ($c = 0,97$). – CD.: 330 (+0,03), 312 Schulter (–0,48), 304 (–0,79), 296 (–0,82), 277 Schulter (–0,33), 245 (+0,03), 228 (+0,07)¹⁶). – IR.: 1730, 1710, 1250. – NMR.: 0,82, s, CH₃(18); 1,18 + 1,25, 2s, 4,4-(CH₃)₂; 2,06 + 2,10, 2s, 17 + 19-OCOCH₃; 4,12 + 4,40, 2d, $J = 11$, CH₂(19); 4,61, m, CH(17). – MS.: $M^+ = 418$ (C₂₅H₃₈O₅).

3-Oxo-4,4-dimethyl-17 β -acetoxy-5 α -androstan (**22**) und *3-Oxo-4,4-dimethyl-17 β -acetoxy-5 β -androstan* (**26**). 5,00 g **21** (das gemäss [14] hergestellte **20** wurde wie üblich mit Acetanhydrid/Pyridin acetyliert → **21**) löste man in 150 ml Feinsprit, gab 2,5 g 5proz. Pd/C zu, hydrierte mit Wasserstoff während 19 Std. bei Zimmertemp. und Normaldruck, trennte den Katalysator durch Filtration ab, dampfte ein und chromatographierte die 4,9 g Rohprodukte mit CH₂Cl₂/0,3% MeOH. Zuerst eluierte man 0,5 g Edukt **21**, dann 1,7 g 5 α -Dihydroverbindung **22**, die nach 2maliger Umkristallisation aus Aceton/Hexan bei 149–150° schmolzen. $[\alpha]_D = -16^\circ$ ($c = 1,00$). – CD.: 313 (–0,53), 305 (0,58)¹⁶). – IR.: 2870, 2845, 1720, 1695, 1250. – NMR.: 0,81, s, CH₃(18); 1,07, s, 4,4-(CH₃)₂ + CH₃(19); 2,05, s, 17-OCOCH₃; 4,58, m, CH(17). – MS.: $M^+ = 360$.

C₂₃H₃₆O₃ Ber. C 76,62 H 10,07% Gef. C 76,51 H 10,11%

Anschliessend erhielt man 1,4 g 5 β -Dihydroprodukt **26**, das nach Kristallisation aus Diisopropyläther/Hexan bei 133–134° schmolz. $[\alpha]_D = -3,3^\circ$ ($c = 1,02$). – CD.: 313 Schulter (–0,33), 304 (–0,58), 295 (–0,60)¹⁶). – IR.: 2880, 1720, 1700, 1250. – NMR.: 0,83, s, CH₃(18); 1,06 + 1,13 + 1,22, 3s, 4,4-(CH₃)₂ + CH₃(19); 2,06, s, 17-OCOCH₃; 4,06, m, CH(17). – MS.: $M^+ = 360$.

C₂₃H₃₆O₃ Ber. C 76,62 H 10,07% Gef. C 76,73 H 10,06%

Zuletzt eluierte man 0,3 g 3 ξ -Hydroxy-4,4-dimethyl-17 β -acetoxy-5 α -androstan (**23**), die nach Kristallisation aus Aceton/Hexan bei 199–200° schmolzen. $[\alpha]_D = -10^\circ$ ($c = 1,05$). – IR.: 3615, 2865, 2840, 1720, 1250. – NMR.: 0,80 + 0,82 + 0,99, 4s, 4,4-(CH₃)₂ + CH₃(18) + CH₃(19); 2,06, s, 17-OCOCH₃; 3,22, m, CH(3); 4,68, m, CH(17). – MS.: $M^+ = 362$.

Oxydation von **23**. 60 mg **23** löste man in 5 ml Aceton und versetzte bei 0° mit 1 ml 8N Jones-Reagens. Nach 5 Min. wurde der Chromsäureüberschuss mit MeOH zerstört und man arbeitete mit Essigester/gesättigter wässriger NaOAc-Lösung auf. Das Oxydationsprodukt war nach DC. in Benzol/Essigester 4:1, Smp., Misch-Smp., NMR.- und IR.-Spektrum mit **22** identisch.

3-Oxo-17 β -hydroxy-5 β -androstan (**24**). 5 g Testosteron (**19**) löste man in 11 ml Dioxan und gab 280 ml 0,01N KOH/MeOH zu. Mit 730 mg 5proz. Pd/C wurde bei Zimmertemp. mit 1 mol Wasserstoff hydriert. Die basische Lösung wurde in Essigester aufgenommen und aufgearbeitet. Nach 2maliger Kristallisation aus CH₂Cl₂/Diisopropyläther schmolz **24** bei 138–139° ([17]: 142–144°). $[\alpha]_D = +27^\circ$ ($c = 0,98$) ([17]: +30,5°). – IR.: 3620, 1715. – NMR.: 0,79, s, CH₃(18); 1,06, s, CH₃(19); 3,66, m, CH(17).

C₁₉H₃₀O₂ Ber. C 78,57 H 10,41% Gef. C 78,55 H 10,33%

3-Oxo-4,4-dimethyl-17 β -acetoxy-5 β -androstan (**26**). 300 mg **24** in 4 ml *t*-BuOH und 2 ml Benzol wurden bei Siedetemp. mit 160 mg *t*-BuOK in 3 ml *t*-BuOH versetzt. Unter Rückfluss gab man

¹⁶) Wellenlänge in nm, $\Delta\epsilon$ in Klammern. Für die Aufnahme der Circular dichrogramme danken wir Herrn Professor Dr. G. Snatzke, Ruhr-Universität Bochum, Bochum.

¹⁷) Vgl. dazu die allg. Bemerkungen am Anfang des exp. Teils.

0,4 ml CH_3I in 4 ml Benzol zu. Nach 5 Min. fügte man zur Reaktionslösung 4 ml Benzol und eine Lösung von 1 g *t*-BuOK in 8 ml *t*-BuOH zu. Darauf wurden langsam 2,6 ml CH_3I in 10 ml Benzol zugesetzt. Nach 1 Std. Kochen unter Rückfluss gab man Wasser zu und arbeitete mit verd. HCl auf. Durch Filtration an Alox III n mit Benzol/Essigester 4:1 wurden apolare Nebenprodukte abgetrennt. Die polare Fraktion (230 mg) acetylierte man über Nacht. Durch Chromatographie mit Benzol/Essigester 19:1 isolierte man der Reihe nach 32 mg **25** vom Smp. 179–180°. – IR.: 2880, 2860, 1730, 1708, 1255. – NMR.: 0,84, *s*, $\text{CH}_3(18)$; 0,94 + 0,95 + 1,00 + 1,02 + 1,03, 5 Linien, 2 ξ -(CH_3) + 4 ξ -(CH_3) + $\text{CH}_3(19)$; 2,07, *s*, 17- OCOCH_3 ; 4,62, *m*, CH(17). – MS.: $M^+ = 360$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_3$).

91 mg **26**, die nach DC., Misch-Smp., NMR.- und IR.-Spektren mit dem 5 β -Dihydroprodukt **26** aus der Hydrierung **21** \rightarrow **22** + **26** identisch waren.

94 mg **27** vom Smp. 134–135°. [α]_D = +17° (*c* = 1,07). – IR.: 2880, 2860, 1720, 1705, 1255. – NMR.: 0,84, *s*, $\text{CH}_3(18)$; 1,01, *d*, *J* = 6, $\text{CH}_3(2)$ oder $\text{CH}_3(4)$; 1,05, *s*, $\text{CH}_3(19)$; 4,63, *m*, CH(17). – MS.: $M^+ = 346$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$).

4,4-Dimethyl-17 β -hydroxy-5 α -androstan (**18**). 504 mg **22** löste man in 5 ml Äthanol und 16 ml Diäthylenglykol, versetzte mit 5 ml Hydrazinhydrat und kochte unter Rückfluss während 1½ Std. Nach Abkühlen gab man 2,5 g pulverisiertes KOH zu und kochte die Lösung weitere 30 Min. Darauf wurden 30 ml Diäthylenglykol zugegeben und die Temp. durch Abdampfen des Alkohols auf 210° gebracht. Nach 4 Std. arbeitete man auf. Einmalige Kristallisation lieferte 358 mg **18** vom Smp. 142–143°. [α]_D = –5,8° (*c* = 0,91). – IR.: 3615, 2865, 2840, 1132, 1085, 1046, 1018, 992, 958. – NMR.: 0,74, *s*, $\text{CH}_3(18)$; 0,86 (6H) + 0,89, 2*s*, 4,4-(CH_3)₂ + $\text{CH}_3(19)$; 3,60, *m*, CH(17). – MS.: $M^+ = 304$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}$ Ber. C 82,83 H 11,92% Gef. C 82,84 H 11,90%

4,4-Dimethyl-17 β -hydroxy-5 β -androstan (**28**). 506 mg **26** wurden analog der Umsetzung **22** \rightarrow **18** reduziert. Man erhielt nach Kristallisation aus Aceton 160 mg **28**, die bei 137–138° schmolzen. [α]_D = +6,8° (*c* = 0,88). – IR.: 3610, 2860, 1118, 1046, 982, 962. – NMR.: 0,77, *s*, $\text{CH}_3(18)$; 0,95 + 0,99 + 1,09, 3*s*, 4,4-(CH_3)₂ + $\text{CH}_3(19)$; 3,64, *m*, CH(17). – MS.: $M^+ = 304$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}$ Ber. C 82,83 H 11,92% Gef. C 82,74 H 11,90%

Partielle Verseifung von **13**. 109 mg **13** wurden in 10 ml 10% $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$ und wenig Wasser gelöst und 3 Std. bei 50° gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie erhielt man 15 mg 17,19-Diacetoxyverbindung **13** und 14 mg 17,19-Dihydroxyverbindung **16** (vgl. unten) nebst 49 mg 19-Acetoxy-17 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -androstan (**15**) vom Smp. 88–92°. – IR.: 3615, 1735, 1705, 1050. – NMR.: 0,75, *s*, $\text{CH}_3(18)$; 1,03 + 1,10, 2*s*, 4,4-(CH_3)₂; 2,05, *s*, 19- OCOCH_3 ; 3,63, *bt*, *J* ca. 8, CH(17); 4,35, *bs*, $\text{CH}_2(19)$.

3-Oxo-4,4-dimethyl-17 β ,19-dihydroxy-5 α -androstan (**16**)¹¹ und 3-Oxo-4,4-dimethyl-17 β -acetoxy-19-hydroxy-5 α -androstan (**9**)¹¹. (Partielle Acetylierung). 443 mg **13** wurden durch 2stdg. Kochen unter Rückfluss mit 5proz. NaOH/80proz. wässriger MeOH vollständig verseift. Nach normaler Aufarbeitung erhielt man 429 mg rohes **16**, das aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexan}$ umkristallisiert wurde. Smp.: 180–181°. [α]_D = +47° (*c* = 1,10). – IR.: 3605, 1705 (schwach), 1170, 1124, 1065, 1038, 895. – NMR.: 0,71, *s*, $\text{CH}_3(18)$; 0,99 + 1,05, 2*s*, 4,4-(CH_3)₂; 3,61, *m*, CH(17); 3,88, *d*, *J* = 9 + 4,06, *d* \times *d*, *J*_{gem} = 9, *J* = 3, $\text{CH}_2(19)$. – MS.: $M^+ = 334$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3$ Ber. C 75,40 H 10,25% Gef. C 75,20 H 10,22%

381 mg **16** löste man in 12 ml $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Pyridin}$ 1:1 und belies 50 Min. bei Zimmertemp. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von festem Trockeneis gestoppt und der Ac_2O -Überschuss mit MeOH zerstört. Nach üblicher Aufarbeitung filtrierte man das Rohprodukt und chromatographierte die 439 mg Acetat-Gemisch mit Benzol/Essigester 2:1. Neben 60 mg **13** und 85 mg **16** eluierte man 260 mg **9**, das nach DC., Misch-Smp., IR.- und NMR.-Spektrum mit dem durch Hydrierung von **6** \rightarrow **7** + **8** und Acetalspaltung (\rightarrow **9**) erhaltenen Präparat identisch war.

Die partielle Hydrolyse von **14**. 34 mg **14** löste man in 7 ml ges. K_2CO_3 -Lösung in 80proz. wässriger MeOH und rührte 1½ Std. bei Zimmertemp. Nach normaler Aufarbeitung wurde das Rohprodukt durch präparative Dickschichtchromatographie (Benzol/Essigester 2:1) aufgetrennt. Man erhielt 15 mg 3-Oxo-4,4-dimethyl-17 β -acetoxy-19-hydroxy-5 β -androstan (**10**)¹¹. Der verbleibende Teil der Verseifungsprodukte wurde reacetyliert und nochmals partiell hydrolysiert (13 mg). Smp.: 113–116°. [α]_D = –49 (*c* = 0,53). – IR.: 3600, 2880, 1730, 1705, 1255, 1030. – NMR.:

0,74 + 0,87 + 0,99, 3s, 4,4-(CH₃)₂ + CH₃(18); 2,05, s, 17-OCOCH₃; 3,66 + 3,91, 2bd, J = 8, CH₂(19); 4,55, m, CH(17), (CDCl₃ + D₂O). - MS.: M⁺ = 376 (C₂₃H₃₆O₄).

3,19-Dioxo-4,4-dimethyl-17β-acetoxy-5α-androstan (17). 209 mg 9 wurden in 5 ml Aceton gelöst und bei 0° langsam mit 8N Jones-Reagens versetzt. Nach 10 Min. versetzte man mit MeOH und arbeitete auf. Das in praktisch quantitativer Ausbeute erhaltene Rohprodukt 17 wurde aus CH₂Cl₂/Hexan umkristallisiert. Die instabile Verbindung schmolz bei 174–177° (Gasentwicklung). - IR.: 2885, 2855, 2745, 2695, 1740, 1714, 1245, 1040. - NMR.: 0,74, s, CH₃(18); 0,95 + 1,10, 2s, 4,4-(CH₃)₂; 2,05, s, 17-OCOCH₃; 4,62, m, CH(17); 10,43, s, CH(19). - MS.: M⁺ = 374 (C₂₃H₃₄O₄).

Huang-Minlon-Reduktion von 17. 45 mg 17 wurden analog der Reduktion 22 → 18 behandelt. Nach Chromatographie erhielt man 28 mg 18, die nach DC., Misch-Smp., IR.- und NMR.-Spektrum mit dem aus der Reduktion von 22 erhaltenen Probe identisch waren.

3-Oxo-17β,19-di-(2'-tetrahydropyran-yl-oxy)-Δ⁴-androstan (30). 5 g 29 [4] schlammte man in 70 ml abs. Äther und 100 ml CH₂Cl₂ auf und gab 6 ml destilliertes Tetrahydropyran zusammen mit 150 mg p-Toluolsulfonsäure in 45 ml Äther zu. Nach 5 Std. Rühren bei Zimmertemp. war alles gelöst. Die Reaktionslösung wurde auf Eis/NaHCO₃ gegossen und normal aufgearbeitet. Das Rohprodukt reinigte man von den leichtflüchtigen Anteilen durch Wasserdampfdestillation. Das ölige Epimerengemisch 30 (7,25 g) setzte man direkt zur Alkylierung ein.

3α-Methoxy-4,4-dimethyl-17β-hydroxy-3β,19-oxido-Δ⁵-androstan (32). Zu einer 65° warmen Lösung von 17 g (10 Äqu.) t-BuOK in 250 ml abs. t-BuOH gab man 7,25 g 30 in 50 ml t-BuOH zu und rührte 10 Min. Darauf tropfte man 21,8 g (10 Äqu.) Methyljodid in 200 ml abs. Benzol während 2 1/2 Std. zu. Nach Versetzen mit 50 ml Wasser wurde im Vakuum auf ca. die Hälfte des Volumens eingengt und aufgearbeitet.

Das Rohprodukt 31 löste man in 40 ml abs. MeOH, versetzte mit 25,2 ml 1,5N HCl in abs. MeOH und beließ über Nacht bei Zimmertemp. Nach der Aufarbeitung erhielt man 4,66 g Rohprodukt, die an Alox III_n mit CH₂Cl₂ chromatographiert wurden. Man isolierte 2,50 g reines 32. Das aus Aceton/Hexan umkristallisierte Präparat schmolz bei 184–186°. [α]_D = -41° (c = 0,21). - IR.: 3620, 1130, 1085, 1025. - NMR.: 0,76, s, CH₃(18); 1,11 + 1,13, 2s, 4,4-(CH₃)₂; 3,34, s, OCH₃; 3,65, m, CH(17); 3,75, d × d, J_{gem} = 8, J_{1α,19} = 3 + 3,98, d, J_{gem} = 8, CH₂(19); 5,57, m, CH(6). - MS.: M⁺ = 346.

C₂₂H₃₄O₃ Ber. C 76,26 H 9,89% Gef. C 75,97 H 9,84%

3α-Methoxy-3β,19-oxido-4,4-dimethyl-17β-hydroxy-5α-androstan (33). 1,55 g 32 wurden in 55 ml Feinsprit gelöst und 3 Std. mit 760 mg 5proz. Pd/C bei Zimmertemp. unter starkem Rühren hydriert. Nach Filtration durch Celit und Eindampfen resultierten 1,51 g, nach NMR.-Spektrum einheitliches 33. Zur Analyse wurden 352 mg Rohprodukt an mit 2% Wasser desaktiviertem Silicagel mit Benzol/Essigester 2:1 chromatographiert, wobei nach einmaliger Umkristallisation aus Äther/Hexan 330 mg nadelförmige Kristalle vom Smp. 212–213° anfielen. [α]_D = +60° (c = 1,14). - IR.: 3610, 1468, 1382, 1332, 1156, 1138, 1120, 1102, 1088, 1072, 1035, 1018, 982, 962, 950, 918, 892, 865. - NMR.: 0,71, s, CH₃(18); 0,95 + 1,00, 2s, 4,4-(CH₃)₂; 1,44, b, OH [mit D₂O austauschbar]; 3,28, s, OCH₃; 3,61, m, CH(17); 3,84, d × d, J_{gem} = 9, J = 1 + 4,06, d × d, J_{gem} = 9, J = 3, CH₂(19). - MS.: M⁺ = 348.

C₂₂H₃₆O₃ Ber. C 75,81 H 10,41% Gef. C 75,86 H 10,35%

Acetalspaltung von 33. 4,52 g 33 wurden in 170 ml 90proz. wässrigem Aceton mit 286 mg p-Toluolsulfonsäure über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch engte man im Vakuum so lange ein, bis die Kristallisation einsetzte. Darauf versetzte man mit 200 ml Wasser und filtrierte nach einigen Min. durch eine Glasfilternutsche ab. Man erhielt 3,66 g rohes 3-Oxo-4,4-dimethyl-17β,19-dihydroxy-5α-androstan (16)¹¹. Das Filtrat wurde mit NaHCO₃ neutralisiert und mit Essigester extrahiert, wobei nochmals 710 mg 16 resultierten.

Das Rohprodukt 16 wurde in 30 ml Acetanhydrid/Pyridin 1:2 über Nacht bei 70° acetyliert, dann eingedampft und filtrierte. Aus 5,49 g Rohprodukt konnten durch 2malige Kristallisation aus Diisopropyläther/Hexan 1:1 1,40 g reines 3-Oxo-4,4-dimethyl-17β,19-diacetoxy-5α-androstan (13) isoliert werden. Das Produkt vom Smp. 96,5° war nach Dünnschicht, Misch-Smp., NMR.- und IR.-Spektrum mit dem über (6 → 7) hergestellten 5α-Hydrierungsprodukt 13 identisch. Chromatographie der Mutterlauge mit Benzol/Essigester 6:1 an mit 4% Wasser desaktiviertem Silicagel und Kristallisation bis zu konstantem Smp. ergaben weitere 2,50 g reines 13.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 250. Mitt.: T. Wirthlin, H. Wehrli & O. Jeger, *Helv.* 56, 368 (1974).
 [2] 253. Mitt.: Ch. Lüthy, H. R. Schlatter & W. Graf, *Helv.* 57, 1060 (1974).
 [3] D. Arigoni, D. H. R. Barton, E. J. Corey, O. Jeger, L. Caglioti, Sukh Dev, P. G. Ferrini, E. R. Glazier, A. Melera, S. K. Pradhan, K. Schaffner, S. Sternhell, J. F. Tempelton & S. Tobinaga, *Experientia* 16, 41 (1960).
 [4] E. Pfenninger, D. E. Poel, C. Berse, H. Wehrli, K. Schaffner & O. Jeger, *Helv.* 51, 772 (1968).
 [5] M. P. Kullberg & B. Green, *Chem. Commun.* 1972, 637.
 [6] Y. Mazur & F. Sondheimer, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 5220 (1958).
 [7] D. Hauser, K. Heusler, J. Kalvoda, K. Schaffner & O. Jeger, *Helv.* 47, 1961 (1964).
 [8] R. Imhof, E. Gössinger, W. Graf, L. Berner-Fenz, H. Berner, R. Schaufelberger & H. Wehrli, *Helv.* 56, 139 (1973).
 [9] J. D. Albright & L. Goldmann, *J. Amer. chem. Soc.* 89, 2416 (1967).
 [10] M. H. Karger & Y. Mazur, *J. Amer. chem. Soc.* 91, 5663 (1969).
 [11] E. J. Corey & B. W. Erickson, *J. org. Chemistry* 36, 3553 (1971).
 [12] Ch. Meystre, J. Schmidlin, H. Ueberwasser, H. Kaufmann & G. Anner, *Helv.* 55, 338 (1972).
 [13] 252. Mitt.: G. Snatzke, W. Graf, H. R. Schlatter & Ch. Lüthy, *Helv.* 57, 1055 (1974).
 [14] H. J. Ringold & G. Rosenkranz, *J. org. Chemistry* 22, 602 (1957).
 [15] F. J. McQuillin & W. O. Ord, *J. chem. Soc.* 1959, 2902.
 [16] G. A. Fischer & J. J. Kabara, *Analyt. Biochemistry* 9, 303 (1964).
 [17] R. O. Clinton, R. L. Clarke, F. W. Stonner, A. J. Manson, K. F. Jennings & D. K. Phillips, *J. org. Chemistry* 27, 2800 (1962).

115. Steroide und Sexualhormone

252. Mitteilung [1]¹⁾Chiroptische Eigenschaften einiger an C(5) stereoisomerer
3-Oxo-4,4-dimethyl-steroidevon Günther Snatzke²⁾, Walter Graf³⁾, Hans-Rudolf Schlatter³⁾
und Christoph Lüthy³⁾

(25. III. 74)

Summary. The chiroptical properties of the C(5)-epimeric 4,4-dimethyl-steroidderivatives **6**, **7** and **8**, recently prepared [1], are reported.

3-Oxo-steroide der 5 α -Reihe (vgl. **1**) ohne weitere Substituenten im Ring A geben im Bereich der $n \rightarrow \pi^*$ -Absorption einen positiven CD. von ca. +1,3 [3], dessen Vorzeichen sich aus der Oktantenregel [4] voraussagen lässt, da Ring A in Sesselform vorliegt (achirale zweite Sphäre [5]). Der etwas kleinere negative CD. (ca. -0,5) der 5 β -Isomeren [3] (vgl. **3**) ist in ähnlicher Weise zu erklären, indem C(6) [Ring B] in einem negativen Oktant liegt. Eine 19-O-Acetylgruppe ist im 5 β -Falle (vgl. **4**) ohne wesentlichen Einfluss [6], wohingegen beim 5 α -System (vgl. **2**) der Absolutwert kleiner wird [7]. 3-Oxo-4,4-dimethylsteroide sind bisher nur in der 5 α -Reihe vermessen worden (vgl. **5**), wobei überraschenderweise negative CD.-Werte gefunden wurden [8].

¹⁾ Zugleich 65. Mitt. über CD. (vgl. [2]).

²⁾ Ruhr-Universität Bochum, Lehrstuhl für Strukturchemie, D-4630 Bochum-Querenburg.

³⁾ Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, 8006 Zürich.