

Massenspektren von 11-Hydroxypregnan-3.20-dionen und 3-Hydroxypregnan-11.20-dionen

Zur Lokalisierung funktioneller Gruppen in Steroiden
mit Hilfe der Massenspektrometrie, 6. Mitt.¹

Von

M. Ende und G. Spiteller*

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen

Mit 8 Abbildungen

(Eingegangen am 15. Februar 1971)

Mass Spectra of 11-Hydroxypregnane-3.20-diones and 3-Hydroxypregnane-11.20-diones

Mass spectra of 11-hydroxypregnane-3.20-diones show typical fragments for degradation reactions of the *D*-ring. An additional key fragment is only produced, if the hydroxy group in position 11 has α -configuration and if the *A/B* ring system shows *cis*-junction.

In contrast a carbonyl-group in position 11 exerts dominant influence on the fragmentation. Key fragments of mass 206 and 219 allow an unequivocal determination of the position of substituents. Different tendency for fragmentation reactions in isomers with different junction of the *A/B* ring system allows the determination of the configuration of the hydrogen in position 5. A α -hydroxygroup in position 3 of an 11-ketosteroid with 5β -configuration is recognized by intense ions at $M-72$.

11-Hydroxypregnan-3.20-dione zeigen in ihren Massenspektren vorzugsweise typische Spaltstücke für Abbaureaktionen des *D*-Ringsystems. Nur bei Gegenwart einer α -konfigurierten Hydroxylgruppe in Stellung 11 und gleichzeitiger *cis*-Verknüpfung des *A/B*-Ringsystems entsteht ein weiteres Schlüsselbruchstück, das die C-Atome des *A*-Ringes umfaßt.

Im Gegensatz dazu übt die Carbonylgruppe in Stellung 11 der 3-Hydroxypregnan-11.20-dione entscheidenden Einfluß auf die Bruchstückbildung aus. Schlüsselbruchstücke der Masse 206 und 219 erlauben eine eindeutige Festlegung der Stellung der Substituenten. Überdies ist wegen der unterschiedlichen Neigung zur Bruchstückbildung die Konfigurationsbestimmung des Wasserstoffatoms in Stellung 5 möglich. Eine 3α -Hydroxy-

* Herrn Prof. Dr. M. Pailer zum 60. Geburtstag gewidmet.

¹ 5. Mitt.: H. Obermann, M. Spiteller-Friedmann und G. Spiteller, Tetrahedron, im Druck.

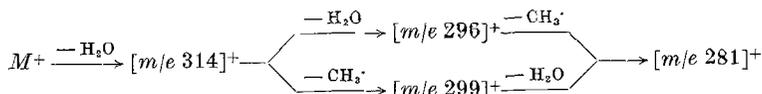
gruppe in einem 5 β -konfigurierten 11-Ketosteroid ist an einem ausgeprägten *M*—72-Fragment zu erkennen.

In den vorangegangenen Mitteilungen wurden die Massenspektren von isomeren Androstanen mit Sauerstofffunktionen in den Stellungen 3, 11 und 17 untersucht, um festzustellen, ob Schlüsselbruchstücke die Gegenwart bestimmter Strukturelemente erkennen lassen und ob die Möglichkeit besteht, sterische Isomere auf Grund spezifischer, von der räumlichen Stellung der Substituenten abhängiger Spaltungsreaktionen zu unterscheiden¹⁻⁴. In dieser und einer folgenden Arbeit wird über eine analoge Studie an Pregnanderivaten mit Sauerstoffs substituenten in den Positionen 3, 11 und 20 berichtet.

Gemeinsame Abbaureaktionen

Dominierendes Hauptabbauprodukt bei allen hier beschriebenen Pregnanderivaten ist ein Ion der Masse 43, das die Gegenwart der an C-17 gebundenen CH₃CO-Gruppe anzeigt^{5, 6} (Abb. 1—8). Einen weiteren Hinweis für die Anwesenheit der COCH₃-Gruppe an C-17 geben die allerdings nicht sehr intensiven, jedoch wegen ihrer Lage zwischen den Kohlenwasserstoffbruchstückgruppen der Massen 79—81 und 91—95 deutlich erkennbaren Ionen der Masse 84 und 85 (Abb. 1—8). Sie enthalten die C-Atome 15, 16, 17, 20 und 21^{5, 7, 8} und zeigen somit an, daß an C-15 bis C-17 keine weiteren Substituenten sitzen.

Die Spektren aller Isomeren enthalten *M*—18-Ionen, allerdings mit stark unterschiedlicher Intensität (Abb. 1—4 und 5—8). In Folgereaktionen entstehen hieraus durch Methylabspaltung bzw. nochmalige Wasserabspaltung die Ionen der Masse 299 bzw. 296. Die Ionen der Masse 296 sind ihrerseits zur Eliminierung einer Methylgruppe unter Bildung eines Ions der Masse 281 befähigt, das auch aus dem Wasserabspaltungsprodukt der Masse 314 durch primären Verlust eines Methylradikals und nachfolgende Wasserabspaltung entstehen kann.



² 2. Mitt.: H. Obermann, M. Spiteller-Friedmann und G. Spiteller, Tetrahedron, im Druck.

³ 3. Mitt.: H. Obermann, M. Spiteller-Friedmann und G. Spiteller, Tetrahedron, im Druck.

⁴ 4. Mitt.: H. Obermann, M. Spiteller-Friedmann und G. Spiteller, Tetrahedron, im Druck.

⁵ L. Tökés, R. T. La Londe und C. Djerassi, J. Org. Chem. **32**, 1020 (1967).

⁶ M. F. Grostic und K. L. Rinehart, J. Org. Chem. **33**, 1740 (1968).

⁷ B. Zeeh, G. Jones und C. Djerassi, Chem. Ber. **101**, 1018 (1968).

⁸ M. Spiteller-Friedmann und G. Spiteller, Fortschr. chem. Forsch. **12**, 440 (1969).

A. 11-Hydroxypregnan-3.20-dione

Gemeinsame Spaltungswege

Alle Isomeren dieser Gruppe, das 11 α -Hydroxy-5 β -pregnan-3.20-dion⁹ (1), das 11 α -Hydroxy-5 α -pregnan-3.20-dion⁹ (2), über deren

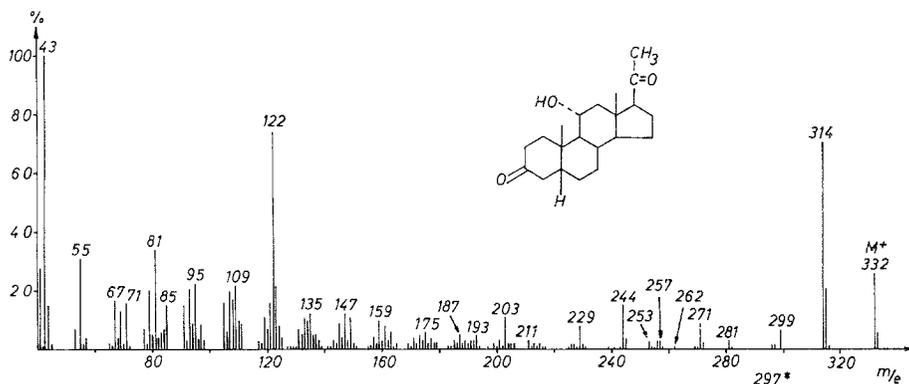


Abb. 1. 11 α -Hydroxy-5 β -pregnan-3.20-dion (1)

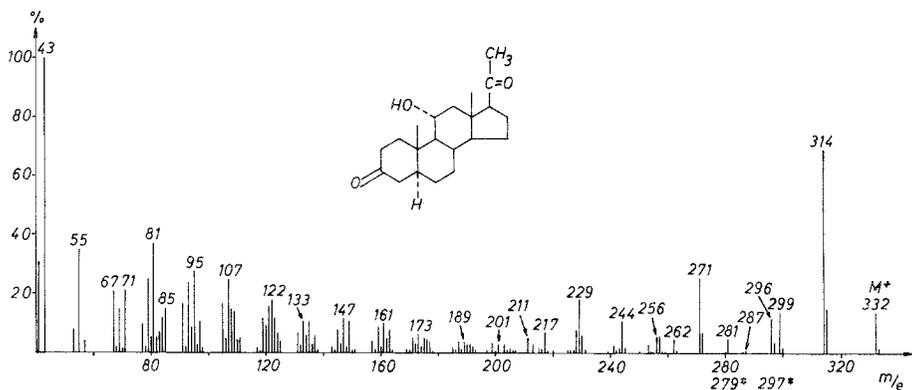


Abb. 2. 11 α -Hydroxy-5 α -pregnan-3.20-dion (2)

Hauptspaltungsreaktionen bereits von *Fehlhaber* berichtet wurde⁹, sowie das 11 β -Hydroxy-5 β -pregnan-3.20-dion (3) und das 11 β -Hydroxy-5 α -pregnan-3.20-dion (4), zeichnen sich durch eine sehr starke Neigung zur Wasserabspaltung aus (Abb. 1—4). Diese Tendenz ist in den isomeren 3-Hydroxypregnan-11.20-dionen (Abb. 5—8) nicht zu beobachten.

Ein Vergleich mit Spektren entsprechender Androsterinderivate ergibt, daß für die Wasserabspaltung offenbar die Anwesenheit eines einfach gebun-

⁹ H. W. *Fehlhaber*, D. *Lenoir* und P. *Welzel*, Vorabdruck eines Vortrages, der im Sommer 1970 auf der internationalen Massenspektrometrie-tagung in Brüssel gehalten wurde.

denen Substituenten in Stellung 17 essentiell ist: So tritt starke Wasserabspaltung in 11.17 β -Dihydroxyandrostanderivaten, nicht aber in 11-Hydroxyandrostanderivaten mit einer Carbonylgruppe in Stellung 17 auf.

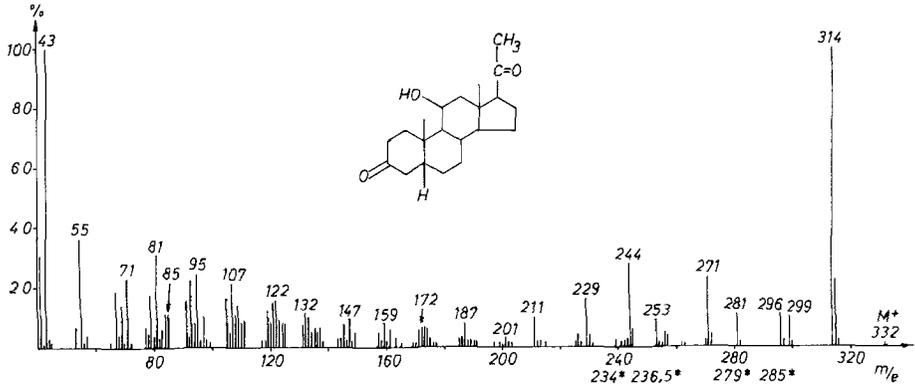


Abb. 3. 11 β -Hydroxy-5 β -pregnan-3,20-dion (3)

Daraus könnte man zunächst den Schluß ziehen, daß bei der Wasserabspaltung der 17 α -ständige Wasserstoff eliminiert wird: Dies ist jedoch nicht der Fall, denn wie die Untersuchung der Spektren von 2.2.4.4.17 α .21.21.21-d $_8$ -5 α -Pregnan-11 α -ol-3,20-dion und 17 α -d $_1$ -5 α -Androstan-3 α .11 β .17 β -triol

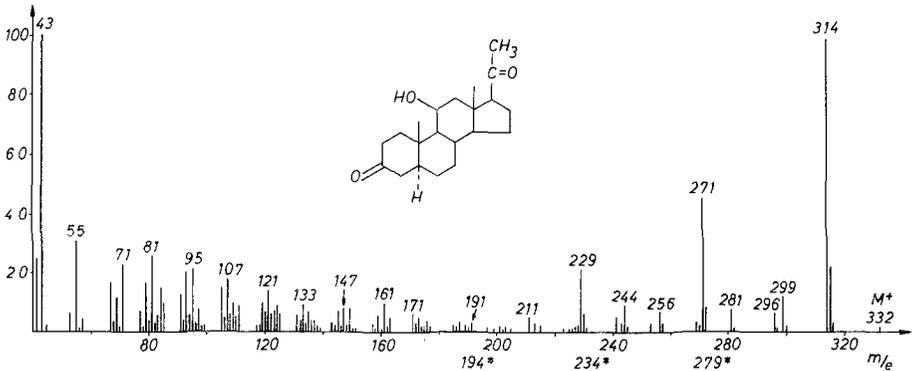
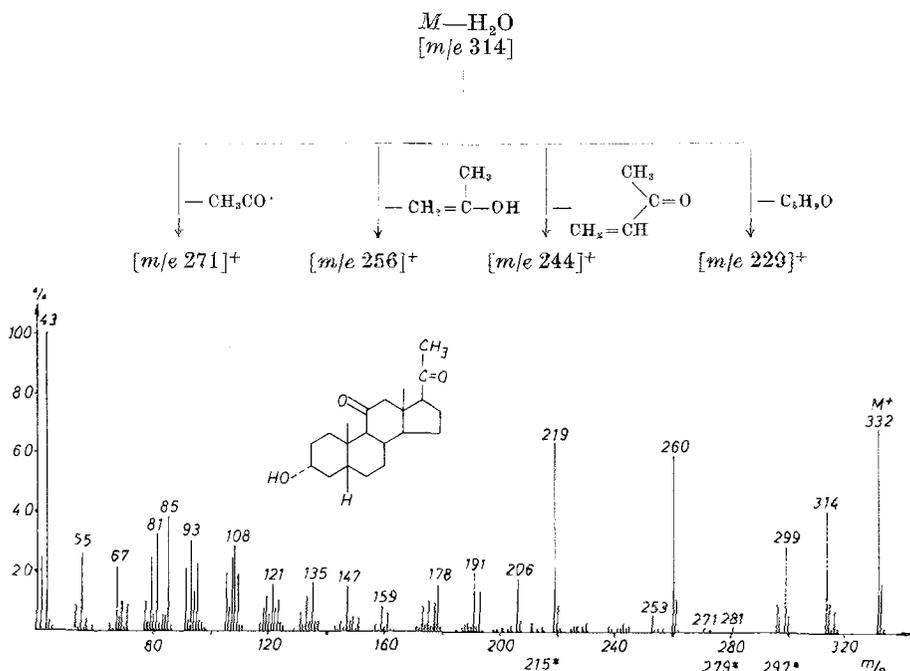


Abb. 4. 11 β -Hydroxy-5 α -pregnan-3,20-dion (4)

zeigt, wird in diesen Fällen nicht DOH eliminiert, sondern ausschließlich H $_2$ O. Wahrscheinlich erfolgt demnach primär die durch die Anwesenheit des Substituenten in 17 begünstigte Spaltung der C-13—C-17-Bindung und danach erst die Wassereliminierung. Untersuchungen über den Mechanismus dieser Abbaureaktionen sind im Gange.

Abgesehen von der höheren Tendenz zur Wasserabspaltung zeigen die 11-Hydroxypregnan-3,20-dione im Vergleich zu den Spektren analoger Androstane mit einer Carbonylfunktion in Stellung 17^{3, 4} eine wesentlich stärkere Neigung zu Abbaureaktionen des D-Ringes.



Für alle isomeren 11-Hydroxypregnan-3.20-dione ist die Bildung von Ionen der Masse 271, die sich vom Wasserabspaltungsprodukt durch Verlust von $CH_3CO \cdot$ ableiten, typisch^{5, 10}. Sie können unter Wassereliminierung zu einem Bruchstück der Masse 253 weiter abgebaut werden.

Ferner entsteht aus dem $M - 18$ -Ion aller Isomeren durch Verlust eines C_4H_6O -Teilchens ein Ion der Masse 244 ($314 - 70$). Je nach der Ringverknüpfung ist die Intensität stark unterschiedlich: Sie ist am stärksten im Spektrum von 11 β -Hydroxy-5 β -pregnan-3.20-dion (3) (Abb. 3). Bei dieser Verbindung werden vorzugsweise — wie in fast allen Verbindungen, die das Strukturelement 7 enthalten — die C-Atome 1—4 des Ringes A als Methylvinylketon eliminiert^{8, 11, 12}.



7

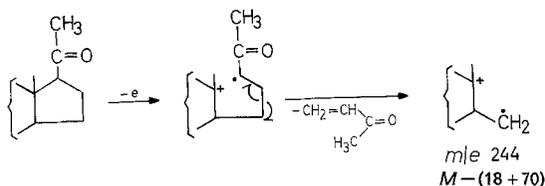
¹⁰ L. Peterson, Anal. Chem. **34**, 1781 (1962).

¹¹ M. Spiteller-Friedmann und G. Spiteller, J. Org. Mass Spectrom. **1**, 231 (1968).

¹² H. Budzikiewicz und C. Djerassi, J. Amer. Chem. Soc. **84**, 1430 (1962).

Im 11 α -Isomeren (**1**) ist dieser Prozeß wegen der starken Neigung zur Bildung des Ions der Masse 122 unterdrückt.

Ionen der Masse 244 können aber auch durch Abspaltung der C-Atome 16, 17, 20 und 21 auf einem zweiten Wege entstehen^{5, 13, 14}:



Aus diesem Grunde sind $M-(18+70)$ -Ionen auch in den Spektren der Isomeren **2** und **4** zu finden, allerdings mit geringerer Intensität als bei **1** und **3**.

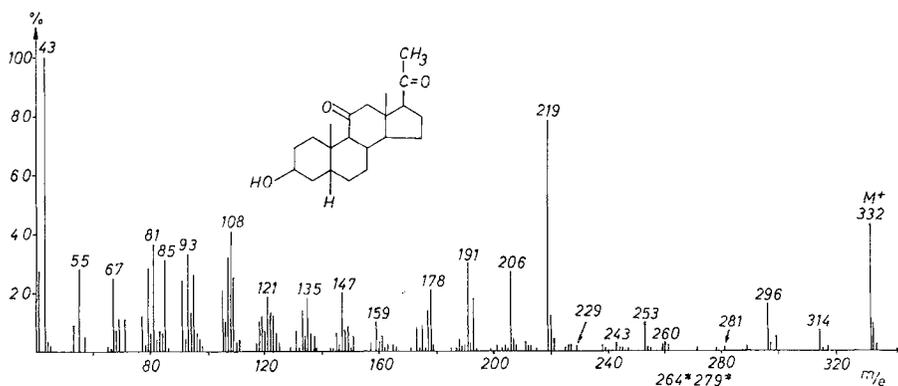


Abb. 6. 3 β -Hydroxy-5 β -pregnan-11,20-dion (**11**)

Das in den Spektren aller Isomeren mit relativ hoher Intensität auftretende Ion der Masse 229 entsteht ebenfalls aus dem $M-18$ -Fragment durch Verlust der C-Atome 15—17 sowie 20 und 21^{5, 6, 8, 10, 15}.

Aus den vielseitigen, den *D*-Ring betreffenden Abbaureaktionen ist somit eine eindeutige Aussage über die Substitutionsart am *D*-Ring möglich.

¹³ R. Tschesche, H. G. Berscheid, H. W. Fehlhaber und G. Snatzke, Chem. Ber. **100**, 3289 (1967).

¹⁴ L. Tökés, G. Jones und C. Djerassi, J. Amer. Chem. Soc. **90**, 5465 (1968).

¹⁵ R. Tschesche, P. Welzel und H. W. Fehlhaber, Tetrahedron **21**, 1797 (1965).

Unterscheidung der Isomeren

11 β -Hydroxy-5 β -pregnan-3.20-dion (**3**) unterscheidet sich von den anderen Isomeren, abgesehen von dem stark ausgeprägten M^+ -(18 + 70)-Ion, auch durch die höhere Neigung zur Wasserabspaltung aus dem Bruchstück der Masse 229 zu einem Fragment der Masse 211.

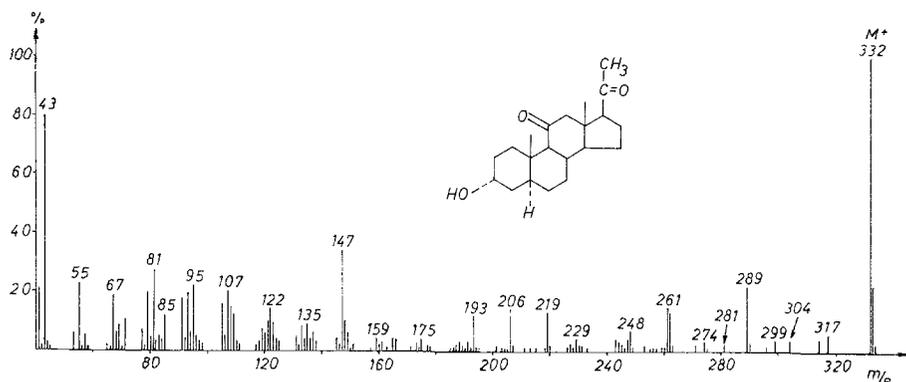


Abb. 7. 3 β -Hydroxy-5 α -pregnan-11.20-dion (**12**)

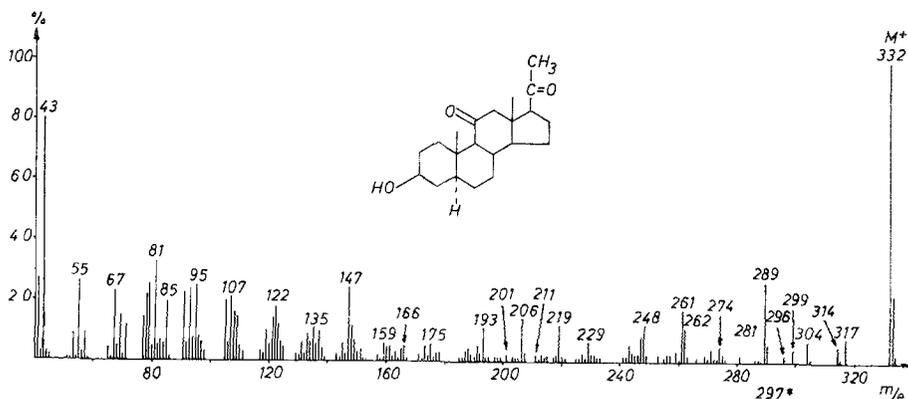
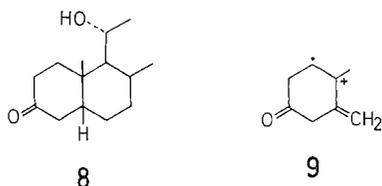


Abb. 8. 3 α -Hydroxy-5 α -pregnan-11.20-dion (**13**)

Sieht man von der stärkeren Tendenz zur Wasserabspaltung in **4** ab, so ist die Unterscheidung der Isomeren **2** und **4** mit *trans*-verknüpftem *A/B*-Ringsystem schwierig. Am ehesten gelingt dies noch bei Berücksichtigung des Fragmentes der Masse 262 (M^+ -70) (Abb. 2), das dem Verlust der C-Atome 16, 17, 20 und 21 entspricht^{5, 13}. Dieses Ion fehlt fast gänzlich in den Spektren der anderen Isomeren.

Im Spektrum von 11 α -Hydroxy-5 β -pregnan-3.20-dion (**1**) kann die Position und Konfiguration der Substituenten eindeutig erkannt werden,

da nur das Strukturelement **8** die Bildung des intensiven Schlüsselbruchstückes **9** der Masse 122 ermöglicht⁹, das die C-Atome des A-Ringes sowie C-6 und C-19 umfaßt.



Ein zusätzliches Unterscheidungsmerkmal ist das Auftreten eines Ions der Masse 203 ($C_{14}H_{19}O$) im Spektrum von **1**, das dem bevorzugten Verlust des Ringes *A* und der Hydroxylgruppe an C-11 als Wasser entspricht.

Abgesehen von der Verbindung **1** (Abb. 1) ist die Stellung der Hydroxylgruppe aus den Spektren nicht zu erkennen, da die starke Neigung zur Wasserabspaltung auch bei anderen Positionen der Hydroxylgruppe am Ringskelett auftreten könnte.

Auch für die Anwesenheit der Carbonylgruppe in Stellung 3 ergeben sich bei Fehlen von Vergleichsspektren kaum Hinweise, da $M-70$ -Ionen auch durch Abbau des *D*-Ringes entstehen.

B. 3-Hydroxypregnan-11.20-dione

Gemeinsame Spaltungswege

Wie bereits die Untersuchung entsprechender Androsterivate ergab⁴, fördert der Ersatz einer 11-ständigen Hydroxylgruppe durch eine Ketogruppe die Bildung von Schlüsselbruchstücken außerordentlich.

Allen Massenspektren der hier untersuchten Verbindungen, dem 3α -Hydroxy- 5β -pregnan-11.20-dion (**10**), dessen Spektrum bereits früher von *Shannon* aufgenommen wurde¹⁶, dem 3β -Hydroxy- 5β -pregnan-11.20-dion (**11**), dem 3β -Hydroxy- 5α -pregnan-11.20-dion (**12**) und dem 3α -Hydroxy- 5α -pregnan-11.20-dion (**13**), sind Schlüsselbruchstücke der Masse 206^{17, 18} und 219¹⁹ gemeinsam. Das Ion der Masse 206 enthält das *C/D*-Ringsystem und C-7, das Ion der Masse 219 zusätzlich noch das C-Atom 6.

¹⁶ *C. W. Shoppee, E. P. Johnson, R. E. Lack, J. S. Shannon* und *S. Sternhell*, *Tetrahedron* **1966**, Suppl. 8, Part. II, 421.

¹⁷ *D. H. Williams* und *C. Djerassi*, *Steroids* **3**, 259 (1964).

¹⁸ *D. H. Williams, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz* und *C. Djerassi*, *J. Amer. Chem. Soc.* **85**, 2091 (1963).

¹⁹ *B. E. Gustafsson, J. Å. Gustafsson* und *J. Sjövall*, *Acta chem. Scand.* **20**, 1827 (1966).

Unterscheidung der Isomeren

In den Verbindungen **10** und **11** mit *cis*-Verknüpfung des *A/B*-Ring-systems ist die Bildung der Schlüsselbruchstücke der Masse 206 und 219 besonders stark begünstigt. Im Gegensatz zu den Isomeren **12** und **13** mit *trans*-verknüpftem *A/B*-Ringsystem tritt hier ein weiterer Abbau unter Verlust von CO zu den Ionen der Masse 178 bzw. 191 (Abb. 5 und 6) stark hervor⁴.

Die im Vergleich zu den 11-Hydroxypregnan-3.20-dionen begünstigte Spaltung des *B*-Ringes drängt Abbaureaktionen im *D*-Ring, vor allem bei den Verbindungen **10** und **11** mit *cis*-Verknüpfung der Ringe *A* und *B*, zurück.

Im Gegensatz zu den 11-Hydroxypregnan-3.20-dionen enthalten die Spektren der Verbindungen **10** bis **13** *M*—15-Ionen.

Aus den Spektren von **12** und **13** läßt sich die Gegenwart der CH₃CO-Gruppe in Position 17 nicht nur an den Ionen der Masse 43, sondern auch an *M*—43-Ionen der Masse 289 erkennen. Abgesehen von der geringen Intensität der Ionen der Masse 206 bzw. 219 und dem stark ausgeprägten Ion der Masse 289 (*M*—43), unterscheiden sich die Isomeren **12** und **13** (*A/B-trans*-Verknüpfung) von den Isomeren **10** und **11** (*A/B-cis*-Verknüpfung) in folgendem:

1. durch höhere Neigung zur Bildung des Ions der Masse 147, das das *A/B*-Ringsystem umfaßt⁸;
2. durch Gegenwart einer Doppelspitze bei *m/e* 247/248, welche Ionen, die die Ringe *A*, *B* und *C* enthalten^{8, 20}, entspricht;
3. durch eine weitere, auch im Spektrum des 5 α -Pregnan-3.11.20-triketons²⁰ (*m/e* 259/260) auftretende Doppelspitze bei den Massen 261 (C₁₇H₂₅O₂) sowie 262 (C₁₇H₂₆O₂), wobei *m/e* 262 (*M*—70) einer Abspaltung von Methylvinylketon aus dem *D*-Ring^{5, 13} und *m/e* 261 hauptsächlich einem Verlust von C₄H₇O' aus dem *A*-Ring (Hinweis auf 5 α -Konfiguration²⁰) entspricht;
4. durch Auftreten eines *M*—58-Ions, das auch in 11-Hydroxypregnan-3.20-dionen zugegen ist⁸;
5. durch Bildung von Ionen der Masse 304 (C₂₀H₃₂O₂), die einer CO-Eliminierung entsprechen und unter Verlust von CH₃CO' zu einem Bruchstück der Masse 261 (C₁₈H₂₉O) weiter abgebaut werden können;
6. durch Ionen der Masse 248 (*M*—84), die durch Verlust der C-Atome 15—17 sowie 20 und 21⁸ entstehen.

²⁰ H. Obermann, M. Spitteller-Friedmann und G. Spitteller, Chem. Ber. **103**, 1497 (1970).

Da eine Hydroxylgruppe in Stellung 3 kaum Einfluß auf den Spaltungsablauf hat, lassen sich die Isomeren **12** und **13** nicht durch ihre Massenspektren unterscheiden.

Im Gegensatz dazu ist eine eindeutige Unterscheidung von **10** und **11** möglich: In der Verbindung **10** mit 5 β -ständigem Wasserstoffatom und einer 3 α -ständigen Hydroxylgruppe ist in Stellung **11** eine Carbonylgruppe vorhanden. In solchen Verbindungen ist die Wasserabspaltung außerordentlich begünstigt. Dadurch wird der Verlust der C-Atome 1—4 als Butadien^{1, 2, 4} stark gefördert, und es entsteht ein Bruchstück der Masse 260 mit sehr hoher Intensität.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Schering AG, Berlin, danken wir für die Unterstützung der Arbeit durch Sachbeihilfen.

Experimenteller Teil

Die Massenspektren wurden mit einem Varian-MAT CH 4 Massenspektrometer (EB 4-Ionenquelle) durch direkte Einführung der Probe in die Ionenquelle bei einer Elektronenenergie von 70 eV aufgenommen. Die Verdampfungstemperatur und die Temperatur der Ionenquelle lagen bei der Aufnahme der 11-Hydroxypregnan-3.20-dione zwischen 100 und 110°; die 3-Hydroxypregnan-11.20-dione wurden zwischen 80 und 100° verdampft.

Bruttoformeln wurden durch „peak matching“ auf einem SM 1 B Massenspektrometer der Fa. Varian bestimmt. Wir danken Dr. G. Remberg für die Ausführung dieser Messungen.

Gaschromatographische Reinigungen wurden mit einem Varian Aerograph 1520, der mit einem Flammenionisationsdetektor und mit einem Ganzglassystem ausgestattet ist, ausgeführt. Die Proben wurden direkt auf das Säulenmaterial gespritzt (Chromosorb W-AW-DMCS 80—100 mesh, stationäre Phase: 3% OV 17, Säulentemperatur 240—250°, Einspritzblock- und Detektortemperatur 260°; Trägergas N₂, 45 ml/Min.).

Zur präparativen Dünnschichtchromatographie wurde Kieselgel HR der Fa. Merck (Schichtdicke 1 mm) verwendet.

*11 α -Hydroxy-5 β -pregnan-3.20-dion*²¹ (**1**) und *11 α -Hydroxy-5 α -pregnan-3.20-dion*²¹ (**2**) aus *11- α -Hydroxyprogesteron*

11 α -Hydroxyprogesteron²² wurde in äthanol. Lösung an einem Pd-Katalysator (10% auf CaCO₃) bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert²³. Die

²¹ Für die Überlassung von Vergleichsproben danken wir der Upjohn Comp., Kalamazoo.

²² 11 α -Hydroprogesteron wurde von der Fa. Fluka, Buchs, Schweiz, bezogen.

²³ O. Mancera, H. J. Ringold, C. Djerassi, G. Rosenkranz und F. Sondheimer, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 1286 (1953).

Isomeren wurden durch Chromatographie an einer Mischung von Aktivkohle Darco G 60 und Celite 545 (Verhältnis 1 : 2) getrennt²⁴⁻²⁶.

Ausbeuten: a) Elution mit Aceton: 64% 11 α -Hydroxy-5 β -pregnan-3.20-dion (**1**), Schmp. 105—108° (Äther/Pentan); b) anschließende Elution mit CH₂Cl₂: 22% 11 α -Hydroxy-5 α -pregnan-3.20-dion (**2**), Schmp. 196—198° (Äthylacetat).

11 β -Hydroxy-5 β -pregnan-3.20-dion (**3**) wurde uns von der Fa. Ikapharm, Ramat-Gan, Israel, überlassen.

11 β -Hydroxy-5 α -pregnan-3.20-dion (**4**)²⁷ wurde in Anlehnung an die Darstellung von 11 β -Hydroxy-5 β -pregnan-3.20-dion nach *Djerassi* und Mitarb.²⁸ aus 5 α -Pregnan-3.11.20-trion durch Reduktion mit LiAlH₄ hergestellt; Ausb. 53.6%, Schmp. 233—234° (Aceton).

3 α -Hydroxy-5 β -pregnan-11.20-dion (**10**) wurde uns von der Upjohn Comp., Kalamazoo, Michigan, zur Verfügung gestellt.

3 β -Hydroxy-5 β -pregnan-11.20-dion (**11**)^{29, 30} wurde durch *Raney-Ni*-Reduktion bei Raumtemp. und 3—4 atm H₂-Überdruck^{31, 32} aus 5 β -Pregnan-3.11.20-trion gewonnen; [α]_D²⁴ + 95.8° (CHCl₃), Schmp. des Acetats 163—165° (Äther/Aceton).

3 β -Hydroxy-5 α -pregnan-11,20-dion (**12**): Analog der Darstellung von **11** wurde **12** durch *Raney-Ni*-Reduktion aus 5 α -Pregnan-3.11.20-trion hergestellt³³⁻³⁵, Schmp. 190—192° (Äthylacetat).

Für die Überlassung einer Substanzprobe von 3 α -Hydroxy-5 α -pregnan-11.20-dion (**13**) danken wir Herrn Prof. *Kirk* vom Medical Research Council, London.

²⁴ *D. H. Peterson, A. H. Nathan, P. D. Meister, S. H. Eppstein, H. C. Murray, A. Weintraub, L. M. Reineke und H. M. Leigh, J. Amer. Chem. Soc.* **75**, 419 (1953).

²⁵ *H. C. Murray und D. H. Peterson, Chem. Abstr.* **46**, 8333 h (1952); U.S.-Pat. 2 602 769.

²⁶ *A. H. Nathan, Chem. Abstr.* **48**, 7649 i (1954); U.S.-Pat. 2 647 135.

²⁷ *J. Schreiber und A. Eschenmoser, Helv. chim. Acta* **38**, 1529 (1955).

²⁸ *G. Rosenkranz, J. Pataki und C. Djerassi, J. Org. Chem.* **17**, 290 (1952).

²⁹ *A. H. Soloway, A. S. Deutsch und T. F. Gallagher, J. Amer. Chem. Soc.* **75**, 2356 (1953).

³⁰ *J. von Euw, A. Lardon und T. Reichstein, Helv. chim. Acta* **27**, 821 (1944).

³¹ Upjohn Co., *Chem. Abstr.* **50**, 4244 g (1956); Brit. Pat. 723 189.

³² *O. K. Nikiyorova und N. N. Suworov, J. Obschtsch. khim.* **28**, 1984 (1958); engl. Übers. *J. gen. Chem. USSR* **28**, 2025 (1958).

³³ *G. Stork, J. Romo, G. Rosenkranz und C. Djerassi, J. Amer. Chem. Soc.* **73**, 3546 (1951).

³⁴ *C. Djerassi, O. Mancera, J. Romo und G. Rosenkranz, J. Amer. Chem. Soc.* **75**, 3505 (1953).

³⁵ *G. Rosenkranz, J. Pataki und C. Djerassi, Chem. Abstr.* **52**, 2107 (1958); D. B. P. 927 030.