

SECOANDROSTANSÄUREN ALS ENANTIOMERE PROSTAGLANDIN-ANALOGA—II

6-PENTYL-4-NOR-3,5-SECO-ANDROSTAN-3-SÄURE†

M. BAUMGARTH* und K. IRMSCHER
Pharma-Forschung, E. Merck, D-61 Darmstadt, Germany

(Received in Germany 17 January 1975; Received in the UK for publication 14 July 1975)

Zusammenfassung—Eine Synthese des enantiomeren Tetrahydro-PGA₁-Analogons **48** wird beschrieben. Als nahe Verwandte wurden zusätzlich die Homosäure **50**, ihr Pentanor-Analogon **39** und ihr Epimeres **51**, die 6-Desoxyverbindungen **13** und **16** sowie die Lactone **14**, **53**, **56** und **68** synthetisiert. Die Synthesen gingen von einfachen Androsterderivaten aus. Zentrale Zwischenstufen waren **4**, **32** und **63**.

Abstract—A synthesis of the enantiomeric tetrahydro-PGA₁ analogue **48** is described. In addition the homoacid **50**, its pentanor analogue **39** and its epimer **51**, the 6-deoxy compounds **13** and **16** as well as the lactones **14**, **53**, **56** and **68** were prepared as compounds closely related to **48**. Simple androstane derivatives served as starting materials for the syntheses. Key intermediates were **4**, **32** and **63**.

In der vorstehenden Arbeit² wurden 4 - Propyl - 3,4 - seco - androstan - 3 - säuren als Prostaglandin-Analoga beschrieben. In ihnen sind die 4,5-, die 6,7- und die 14,15-Bindung der Prostansäure in der *s-cis*-, die 12,13- und die 13,14-Bindung in der *s-trans*-Konformation festgelegt. Eine Fixierung auch der 14,15-Bindung in der *s-trans*-Konformation kann, wie dort ausgeführt wurde, durch eine 4,15-Methanobrücke erreicht werden, wodurch das C-Atom 15 der Prostansäure zwar tertiär wird, damit aber der enzymatischen Desaktivierung zum 15-Keton unzugänglich werden sollte. Diese Überlegungen führten zu unserem zweiten Konzept steroidaler Prostaglandin-Analoga, nämlich zu 6 - Pentyl - 4 - nor - 3,5 - seco - androstan - 3 - säuren. Das eigentliche Synthesziel war das Tetrahydro-PGA₁-Analogon **48**. Unter Berücksichtigung, dass es sich um ein enantiomeres Prostaglandin-Analogon handeln sollte, ergab sich die Forderung nach der 6 β -Anordnung der Hydroxygruppe. Bezüglich der Synthese von Verwandten des Zielmoleküls gelten die Bemerkungen in der vorstehenden Arbeit.²

1. Secoandrostansäuren ohne 6-Hydroxygruppe (Schema 1)

Die Synthese des Zielmoleküls mit fehlender 6-Hydroxygruppe (**13**) wurde mit der Einführung der 6-Pentyl-Seitenkette in Analogie zur Methylgruppe³ durch Grignard-Reaktion an dem bekannten 5 α ,6 α - Oxidoandrostan - 3 β ,17 β - dioldiacetat (**1**)^{3a,3c,4} begonnen. Das erhaltene Triol **2** wurde durch Jones-Oxidation in das 3,17-Diketon **3** übergeführt, das mit methanolischer Natronlauge unter gleichzeitiger Isomerisierung der 6-Pentylgruppe zum Androsten-dion-Derivat **8** dehydratisiert wurde. Dieses Molekül enthielt neben der geforderten 6 α -Pentylseitenkette bereits die Enon-Funktion zur Erzeugung der Carboxylseitenkette. Aus **8** wurde die Säure **6** besonders leicht durch Perjodat-Permanganat-Oxidation erzeugt.⁵ Aus dem Ester **7** liess sich nach selektiver Hydrierung der 17-Ketogruppe über Platin in

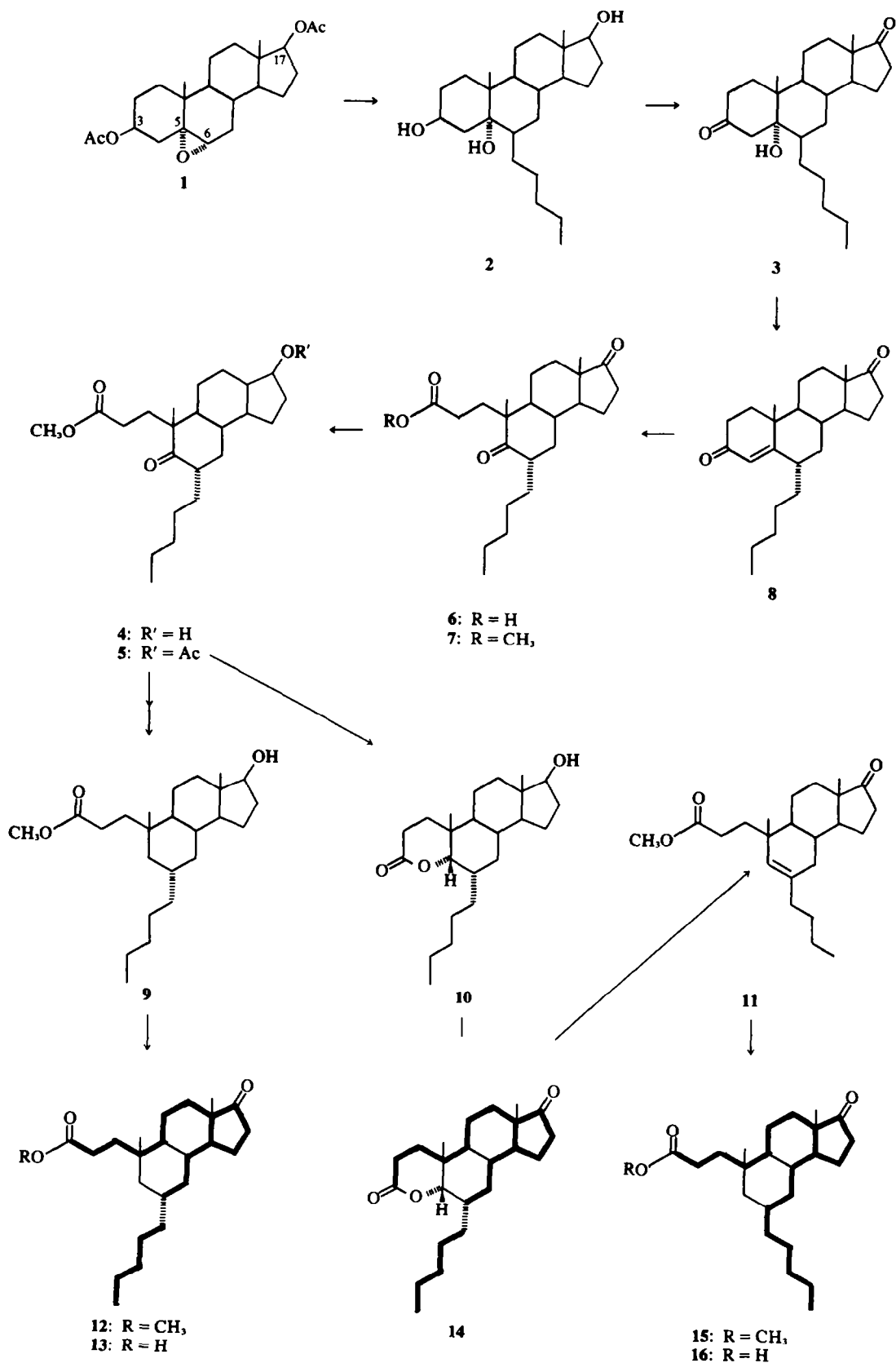
Essigsäure (**4**) die Ketogruppe in 5-Stellung durch Wolff-Kishner-Reduktion eliminieren (**9**). Oxidation des Esters **9** in 17-Stellung zu **12** und anschliessende Verseifung gab die gewünschte Säure **13**.

Um zu beweisen, dass sich während der Eliminierung der 5-Ketogruppe die Stereochemie des 6-Pentylrestes nicht geändert hatte, wurde die entsprechende Verbindung mit der 6 β -Pentyl-Seitenkette ebenfalls synthetisiert. Reduktion des Ketoesters **4** mit Natriumborhydrid führte zum sterisch einheitlichen Lacton **10**. Seine 5 β -H-Konfiguration, die für die Folgereaktionen ohne Belang war, ergab sich aus den Erfahrungen bei der Reduktion von sterisch gehinderten Ketonen mit komplexen Hydriden⁶ und aus der Kopplungskonstanten im NMR-Spektrum für das Proton an C-5 von 1–2 Hz, die mit einer axial-äquatorialen Kopplung gut zu vereinbaren ist.⁷ Nach Chromsäure-Oxidation in 17-Stellung (**14**) konnte das Lacton mit methanolischer Salzsäure zum 5,6-Dehydroester **11** geöffnet werden. Hydrierung über Platin in Essigsäure und Nachoxidation mit Chromsäure gab die 6 β -Pentylverbindung **15**. Sie war als Methylester (**15**) und als Säure (**16**) in ihren physikalischen Eigenschaften vom vorher erhaltenen 6 α -Pentylderivat (**12** bzw. **13**) verschieden. Eine Bestätigung für die aus der Synthese abgeleitete Stereochemie der Pentylgruppe ergab sich aus den NMR-Spektren: Die 19-CH₃-Signale sind in den 6 β -Pentylverbindungen mit 0.88 ppm (**15** und **16**) gegenüber den entsprechenden 6 α -Pentylverbindungen mit 0.93 ppm (**12**) und 0.92 ppm (**13**) deutlich zu höherem Feld verschoben.

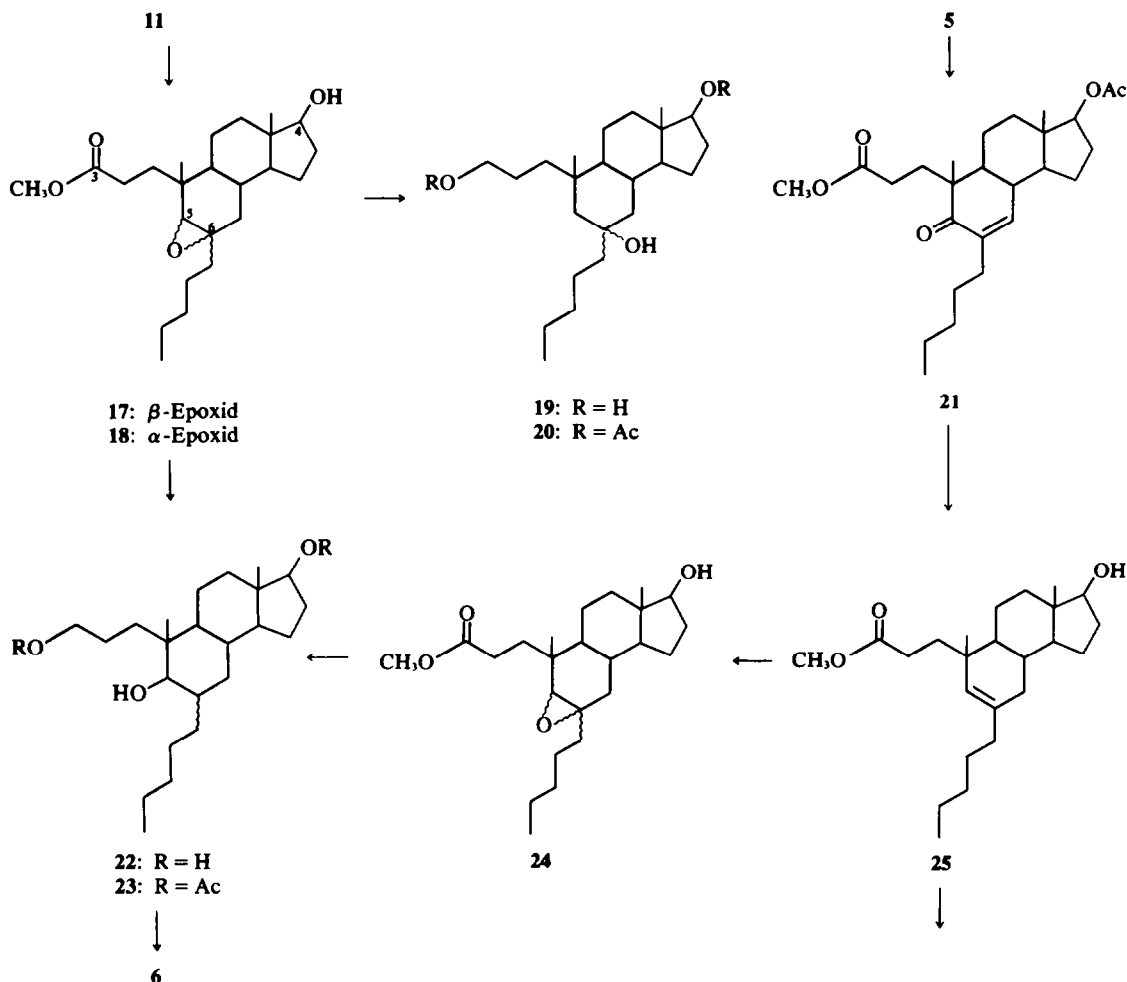
2. Secoandrostansäuren mit 6-Hydroxygruppe (Schemata 2–4)

Es war beabsichtigt, die in **13** noch fehlende 6-Hydroxygruppe über die 5,6-Doppelbindung einzuführen. Dazu wurde das Olefin **11** mit Monoperphthalsäure epoxidiert. Das dabei anfallende Gemisch enthielt die Epoxide **17** und **18** im Verhältnis 3:1 und konnte chromatographisch aufgetrennt werden. Die sterische Zuordnung der beiden Epoxide erfolgte anhand ihrer NMR-Spektren: Der β -ständige Oxiranring sollte das 19-CH₃-Signal zu niedrigerem Feld verschieben als der

†Auszugsweise vorgetragen auf dem "Fourth International Congress on Hormonal Steroids", Mexico City, 2–7 Sept. 1974.



Schema 1.



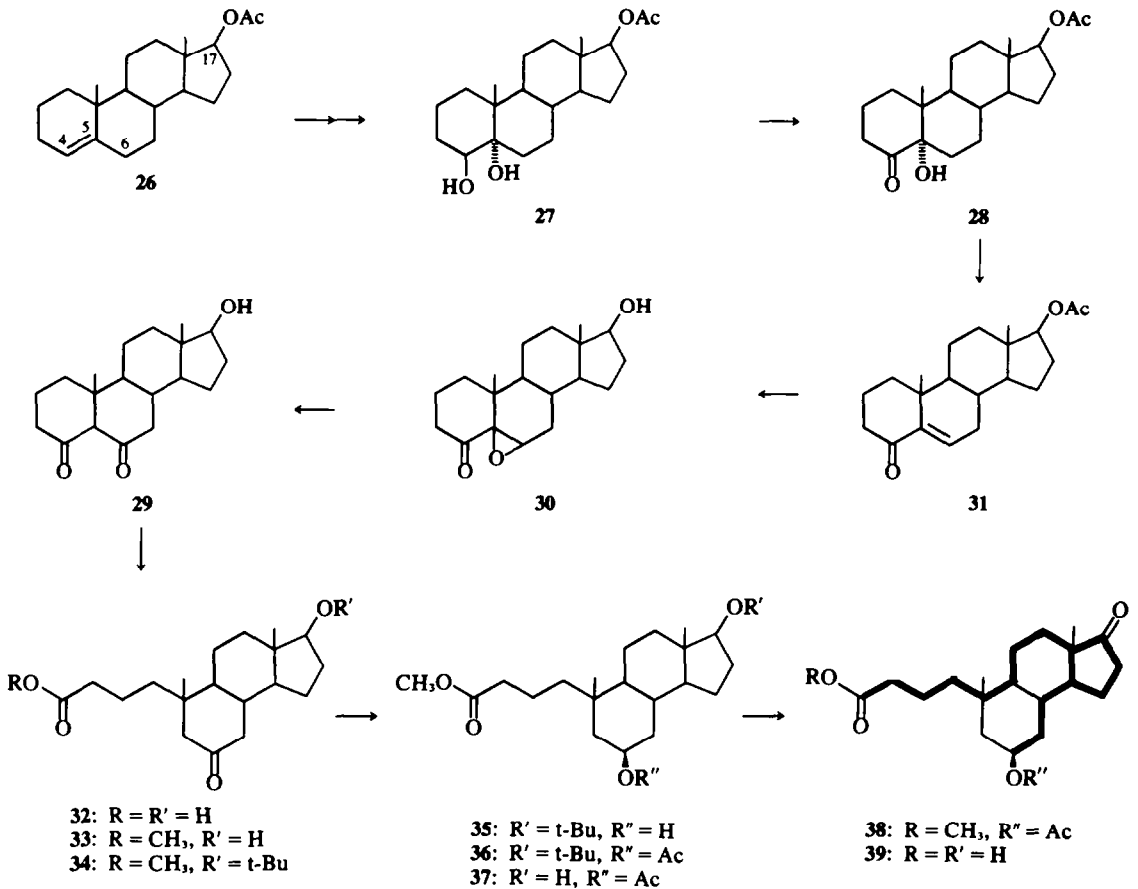
Schema 2.

α -ständige. Sie lagen bei 0.98 (17) bzw. 0.90 ppm (18). Das als Hauptprodukt anfallende β -Epoxid 17 wurde mit Lithiumalanat überraschenderweise fast ausschliesslich zum Triol 22 mit einer 5-Hydroxygruppe reduziert, wie sich durch Chromtrioxid-Oxidation zur bekannten Diketonsäure 6 beweisen liess. Unter den gleichen Reduktionsbedingungen wurde aus dem Epoxid-Gemisch (17 und 18) neben wenig 6-Hydroxyverbindung 19 die gleiche 5-Hydroxyverbindung 22 als Hauptprodukt erhalten. Die Verbindungen wurden in Form ihrer Diacetate 20 und 23 getrennt und charakterisiert. Auffällig war, dass die Acetylierung des Triols 22 mit Acetanhydrid in Pyridin auch bei 100° nur bis zum Diacetat 23 verlief. Von allen möglichen Alkoholen, die bei der Reduktion entstehen könnten, wurden nur ein sekundärer und ein tertiärer isoliert. Während für die 5-Hydroxyverbindung 22 aufgrund ihrer Herstellung aus dem β -Epoxid β -Konfiguration angenommen wurde, ist die Stereochemie der beiden Alkohole 19 und 22 in 6-Stellung ungeklärt.

Versuche zur Herstellung des entsprechenden Olefins mit der Doppelbindung in 6,7-Stellung, das durch Epoxidierung und anschliessende Alanat-Reduktion eventuell die Einführung der 6-Hydroxygruppe erlauben sollte, schlugen fehl. Es gelang zwar in das Keton 5 (erhalten durch Acetylierung von 4) durch Umsetzung mit Brom und anschliessende Dehydrobromierung mit einer Mischung aus Lithiumcarbonat und Lithiumbromid in

Collidin die 6,7-Doppelbindung einzuführen (21), bei der nachfolgenden Wolff-Kishner-Reduktion erfolgte jedoch Verschiebung der Doppelbindung in die 5,6-Position (25). Dies liess sich eindeutig aus der Oxidation zu 11 und aus der Epoxidierung zu 24—gefolgt von der Alanat-Reduktion zu 22 und Acetylierung zu 23—ableiten.

Es wurde daher eine andere Synthese des Zielmoleküls in Angriff genommen, in der die 6-Ketogruppe zur gleichzeitigen Einführung der 6-Pentyl- und der 6-Hydroxygruppe dienen sollte. Als geeignetes Zwischenprodukt erwies sich 17 β -Hydroxyandrostan-4,6-dion (29), das durch Epoxidierung von 17 β -Acetoxy-5-androsten-4-on (31) mit alkalischem Wasserstoffperoxid zum 5 β ,6 β -Oxido-4-keton 30 und dessen Pyrolyse zugänglich war. Die Methode wurde zuerst in der Cholestanreihe beschrieben.⁸ Das aus der Literatur als schwer zugänglich bekannte Δ^5 -4-Keton 31⁹ wurde auf einfachem Wege aus 4-Androsten-17 β -ol-acetat (26)¹⁰ hergestellt: Umsetzung des mit Monoperphthalsäure erhaltenen Epoxid-Gemisches mit Perchlorsäure in Aceton führte zum *trans*-diazialen 4 β ,5 α -Diol 27 (das Stereoisomeren-Gemisch ist literaturbekannt¹¹), das mit N-Bromsuccinimid zum Keton 28 oxidiert und anschliessend mit Perchlorsäure in Eisessig zum Enon 31 dehydratisiert wurde. Alkalische Spaltung des β -Diketons 29 führte zur substituierten Buttersäure 32, die als Methylester (33) charakterisiert wurde.



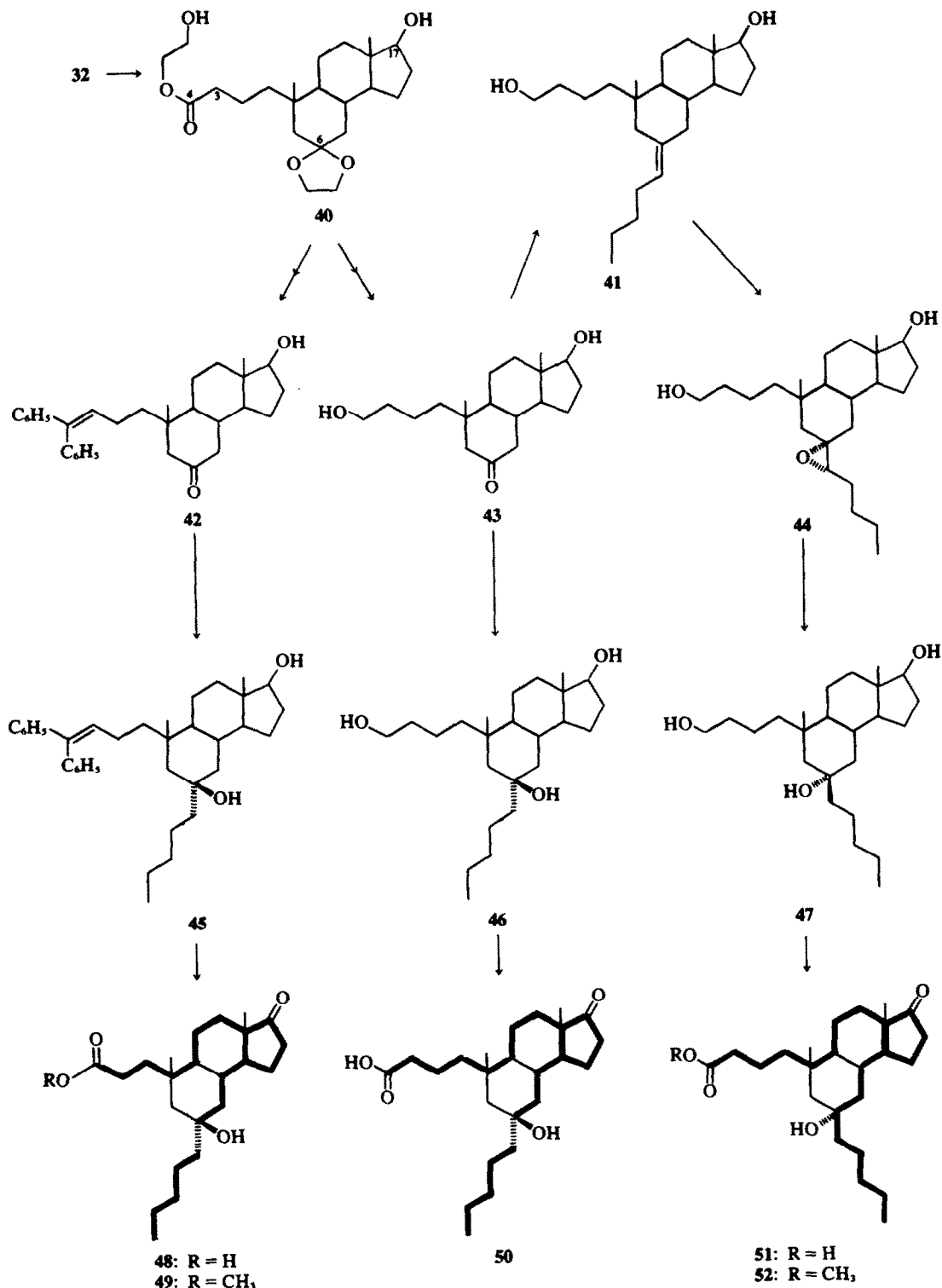
Schema 3.

Da in der Säure 32 die Carboxylseitenkette gegenüber den natürlichen Prostaglandinen um ein C-Atom zu lang ist, wurde der für die Grignard-Reaktion an der 6-Ketogruppe notwendige Schutz der Carboxylgruppe mit einem Barbier-Wieland-Abbau kombiniert. Grignardierung des unter üblichen Ketalisierungsbedingungen aus 32 erhaltenen 6-Äthylidendioxy-glykolesters 40 und anschließende saure Hydrolyse gaben unter gleichzeitiger Dehydratisierung das Diphenyläthylen-Derivat 42. Reaktion dieses 6-Ketons mit Pentylmagnesiumbromid führte zur 6 α -Pentylverbindung 45, deren Chromsäureoxidation und anschließende Veresterung zum gewünschten Prostaglandin-Analogen 48 bzw. seinem Methylester 49 führte.

Um die Stereochemie in 6-Stellung sicherzustellen, schien es wünschenswert, beide 6-Epimere zu synthetisieren. Für diesen Zweck war ein Abbau der Seitenkette überflüssig. Das Ketalster-Zwischenprodukt 40 wurde mit Lithiumalanat zum Diol reduziert. Das entsprechende 6-Keton 43 wurde mit Pentylmagnesiumbromid zum Triol 46 umgesetzt, in dem der Alkylrest α -ständig sein sollte. Andererseits führte eine Wittig-Reaktion mit 43 zum Pentyliden-Derivat 41, dessen Epoxid 44 mit Lithiumalanat zum Triol 47 reduziert wurde, das von 46 verschieden war. Die beiden epimeren Triole 46 und 47 wurden mit Chromsäure zu den entsprechenden 6-Hydroxy-17-oxosäuren 50 und 51 oxidiert. Der Vergleich der 19-CH₃-Signale in ihren NMR-Spektren (1.02 ppm in 50, 0.92 ppm in 51) bestätigte die aus der Synthese abgeleitete Stereochemie und stützte gleichzeitig die 6 β -Stellung der

Hydroxygruppe in unserem oben beschriebenen Prostaglandin-Analogen 48 (1.10 ppm). (Der grössere Abstand der 19-Methyl- zur Carboxylgruppe in den beiden Homosäuren gegenüber 48 erklärt zwangsläufig die bei höherem Feld liegenden Signale).

Einige Neben- oder leicht zugängliche Folgeprodukte der beschriebenen Synthesefolgen können ebenfalls als Prostaglandin-Analoga betrachtet werden, weichen aber von den Naturprodukten mehr als nur durch Cyclisierung ab. Zu ihnen gehören die eben erwähnten Säuren 50 und 51. Während das 6 β -Hydroxy-Isomere 50 ein Homologes unseres Zielmoleküls 48 ist, repräsentiert die 6 α -Hydroxyverbindung 51 ein homologes 15-epi-Prostaglandin-Enantiomeres. Die entsprechende 6 β -Hydroxyverbindung ohne Pentyl-Seitenkette war leicht aus dem 17-*tert*-Butyläther des 6-Ketoesters 34 (hergestellt aus 33 durch Umsetzung mit *Isobutyl*) zugänglich (s. Schema 3): Reduktion der Ketogruppe mit Natriumborhydrid gab das partiell geschützte Diol 35, dessen Acetat 36 nach Ätherspaltung (37) und Oxidation (38) zur gewünschten 6-Hydroxy-17-keto-säure 39 verseift wurde. Die β -Stellung der Hydroxygruppe ergab sich aus dem bekannten Befund, dass ungehinderte Carbonylgruppen mit komplexen Hydriden überwiegend zum axialen Alkohol reduziert werden.¹² Sie wurde weiter gestützt durch den Vergleich des NMR-Spektrums dieser Verbindung (CH₃-19: 1.10 ppm) mit denen der Säuren 50 und 51 (s.o.), insbesondere wenn eine gegenläufige Verschiebung der Signale durch die Pentyl-Seitenkette angenommen wird.

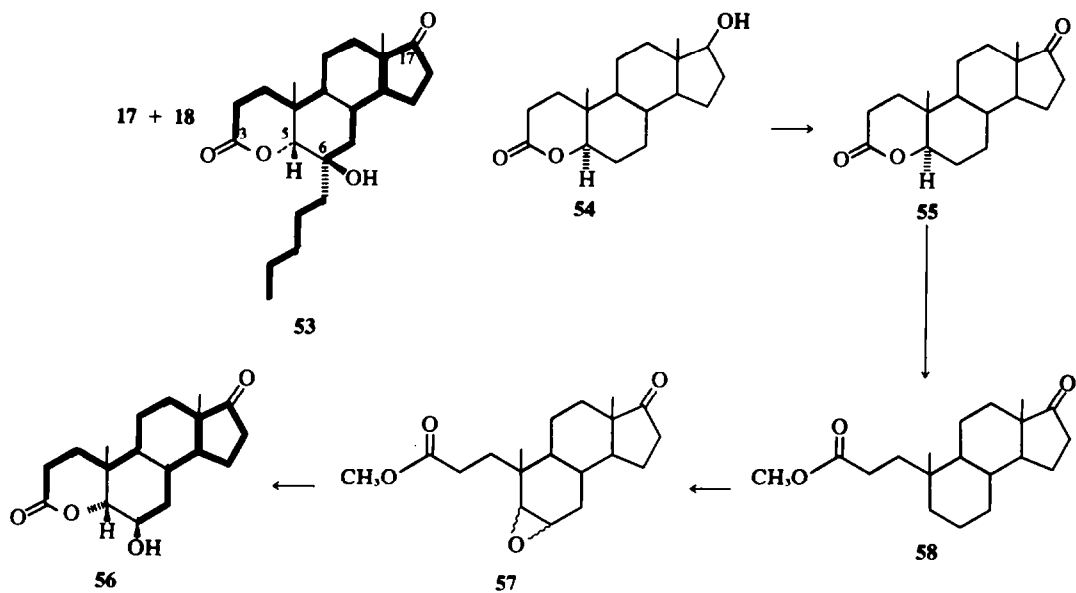


Schema 4.

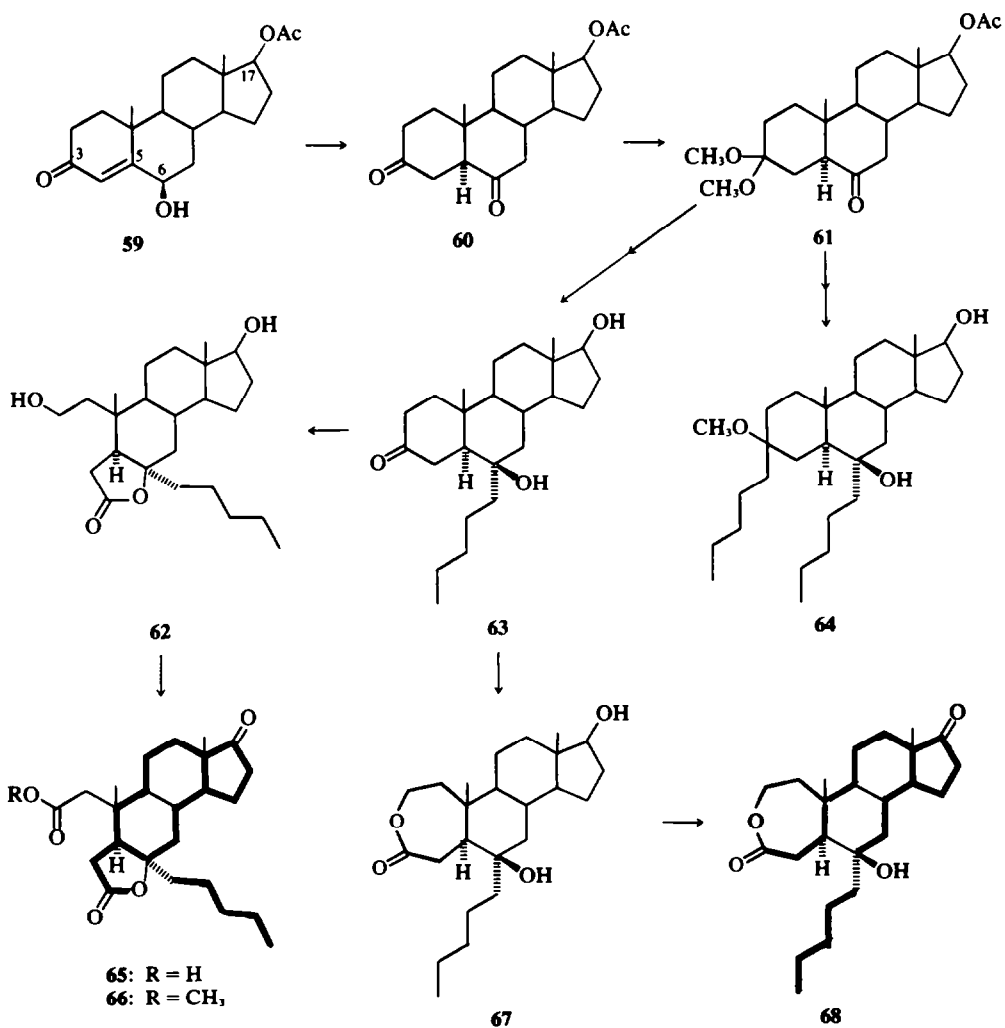
3. Ring-A-Lactone (Schemata 5 und 6)

Einige Ring-A-Lactone können als Prostaglandin-Analoga betrachtet werden, die zusätzliche Hydroxygruppen enthalten. In diesem Zusammenhang stellt das als Zwischenprodukt verwendete 17-Oxolacton der 6-Desoxyreihe 14 ein Analogon mit zusätzlicher Hydroxymethanogruppe dar, die durch das C-Atom 5 des Steroids

gebildet wird. Das analoge Lacton 53 mit einer 6-Hydroxygruppe wurde durch Säurebehandlung des Epoxid-Gemisches 17 und 18 als einheitliche Verbindung erhalten. Unter Annahme einer *trans*-diaxialen Öffnung der Epoxide (und gleichzeitiger Lactonisierung) enthält es die gewünschte 6 β -Hydroxy-Funktion. Das entsprechende Lacton ohne den 6-Pentylrest wurde aus dem



Schema 5.



Schema 6.

bekannten 17 β -Hydroxy-4-oxa-5 α -androstan-3-on (54)¹³ synthetisiert. Das daraus durch Chromsäureoxidation erhaltene 17-Keton 55 liess sich mit methanolischer Salzsäure zum ungesättigten Ester 58 öffnen. Seine Umsetzung mit Monoperphthalsäure führte zum Epoxid-Gemisch 57, das bei der Behandlung mit Perchlorsäure in Aceton als Hauptprodukt ein sterisch einheitliches Hydroxylacton gab. Aus den oben genannten Gründen wurde dafür die angegebene Stereochemie (56) angenommen.

Ein Prostaglandin-Analogon mit einer Hydroxyäthyl-Seitenkette, das im übrigen die gleichen sterischen Fixierungen der "unteren" Seitenkette enthält wie unser Zielmolekül, konnte relativ leicht aus 17 β -Acetoxy-5 α -androstan-3,6-dion (60) erhalten werden. Die bekannte Verbindung¹⁴ wurde leicht durch Isomerisierung von 6 β -Hydroxytestosteronacetat (59)¹⁵ mit *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol erhalten (vgl.¹⁶) und durch Umkristallisation aus Methanol in Gegenwart der gleichen Säure in das 3-Dimethylketal 61 übergeführt. (Die Verbindung war früher bereits auf anderem Wege hergestellt worden¹⁷). Durch Umsetzung dieses 3,3-Dimethoxy-6-ketons mit Pentylmagnesiumbromid und anschliessende Ketalspaltung wurde ein Gemisch aus dem erwarteten 6-Pentylprodukt 63 und der Dipentylverbindung 64 erhalten. (Analoge Reaktionen von Ketalen mit Grignardverbindungen zu *tert.* Äthern sind in der Literatur¹⁸ beschrieben). Die Stereochemie dieser Verbindungen in 6-Stellung wurde nicht bestimmt, aber in Analogie zur Reaktion der Secosteroid-6-ketone 42 und 43 mit Pentylmagnesiumbromid (s.o.) und von 61 mit Methylmagnesiumjodid¹⁷ wurde 6 β -Hydroxykonfiguration angenommen. Baeyer-Villiger-Oxidation des Ketons 63 führte zu zwei Lactonen chromatographisch recht unterschiedlicher Polarität. Das unpolare erwies sich als das eine der beiden zu erwartenden Siebenring-Lactone (67), das polarere als das Fünfring-Lacton 62, das offenbar durch Umlactonisierung aus 67 entstanden war. Die Strukturen der beiden Lactone liessen sich eindeutig aus ihren Spektren ableiten: Die IR-Banden bei 1718 bzw. 1760 cm⁻¹ sind mit einem Siebenring- bzw. Fünfringlacton zu vereinbaren; im NMR-Spektrum liegt das komplexe Signal der 2-Methylengruppe im Alkohol 62 bei 3-6 ppm gegenüber 4-3 ppm im Lacton 67; in den Massenspektren sind die charakteristischen peaks *m/e* = 249 (rel. Int. 10%; M-C₅H₁₁-CO₂C₂H₅) bzw. *m/e* = 275 (rel. Int. 18%; M-C₅H₁₁-C₂H₅OH) leicht mit den Strukturen 67 bzw. 62 in Einklang zu bringen. Im Gegensatz zu Literaturbefunden über Baeyer-Villiger-Oxidationen von Steroid-3-ketonen¹⁹ erhielten wir aus unserem 6-disubstituierten Keton nicht das Lacton, das durch Einschlebung des Sauerstoffs zwischen die C-Atome 3 und 4 entstehen würde. Während das Lacton 67 zum 3,15-5,13-Bicyclo-Prostaglandin-Derivat 68 oxidiert wurde, ergab das Lacton 62 erwartungsgemäss die Säure 65, die als Ester 66 charakterisiert wurde.

Die vorher erwähnten Verbindungen mit 6 β -Pentylseitenkette (6-Desoxyverbindung 16 und 6 α -Hydroxyhomosäure 51) können als Analoga von Prostaglandinen betrachtet werden, die *epi*-Konfiguration in 8- und 12-Stellung, aber natürliche Konfiguration in 15-Stellung besitzen. Somit ist ihr Einschluss in biologische Untersuchungen ebenfalls gerechtfertigt. Die Ergebnisse dieser Studien mit Prostaglandin-Analoga, deren Synthesen in dieser und der vorstehenden Arbeit beschrieben wurden, sowie weiterer Serien von Prostaglandinen mit teilweise fixierten Seitenketten sollen nach ihrem Abschluss in der Prostaglandin-Literatur publiziert werden.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Bemerkungen: siehe vorstehende Arbeit.²

6 β -Pentyl-androstan-3 β ,5 α ,17 β -triole (2). Zur Grignard-Lösung aus 338 g (2.57 mol) 1-Brompentan und 62.2 g (2.56 g-atom) Mg in 1.81 abs. Et₂O wurden unter Standardbedingungen 100 g (0.256 mol) 5 α ,6 α -Oxidoandrostan-3 β ,17 β -diol-diacetat (1)^{20,21} in 4-7 l abs. Toluol zugetropft. Anschliessend wurde 15 h refluxiert, dann unter Eiskühlung tropfenweise mit gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde angesäuert, mit CH₂Cl₂/MeOH (10:1) ausgeschüttelt und der Extrakt mit NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die beiden organischen Phasen wurden vereinigt und wie üblich aufgearbeitet. Der zähflüssige Rückstand (ca. 200 g) wurde 2 h einer Wasserdampfdestillation unterworfen und anschliessend mit CH₂Cl₂/MeOH (10:1) extrahiert. Übliche Aufarbeitung ergab 97 g harzigen Rückstand. Eine Probe wurde durch PSC (CH₂Cl₂/Aceton 3:1, 3x entw.) aufgereinigt und aus Aceton kristallisiert. Schmp. 165-7° [α]_D = -47°; IR: 3425; NMR: 4.12 (m, H-3), 3.63 (t, 8 Hz, H-17), 1.00 (CH₃-19), 0.87 (t, 6 Hz, Pentyl-CH₃), 0.74 (CH₃-18); MS: 378 (2%, M⁺), 360 (36%, M⁺-H₂O), 306 (100%, M⁺-C₅H₁₂).

5 α -Hydroxy-6 β -pentyl-androstan-3,17-dion (3). Zur Lösung von 98 g (0.26 mol) rohem 2 in 980 ml Aceton wurden zwischen 0° und +5° unter Rühren 150 ml Jones-Reagenz (0.4 mol CrO₃) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde in 8 l H₂O gegossen, mit CH₂Cl₂ extrahiert, der Extrakt mit H₂O neutral gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Rohausbeute: 86 g Harz.

6 α -Pentyl-4-androsten-3,17-dion (8). Die Lösung von 86 g (0.23 mol) rohem 3 in 1-4 l MeOH wurde mit 209 ml 5%iger methanolischer NaOH (0.26 mol) 30 Min. unter N₂ refluxiert. Anschliessend wurde unter Eiskühlung mit 5%iger HCl schwach angesäuert und *i.Vak.* auf ein kleines Volumen eingengt. Der Rückstand wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert und der Extrakt wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (85.1 g dunkles Harz) wurde an 1-3 kg Kieselgel chromatographiert (C₆H₆ mit 0, 2, 5, 20 und 50% CHCl₃): 60 g (66% d.Th. bez. auf 1). Eine Probe wurde durch PSC aufgereinigt (CHCl₃/P₂O₅/Aceton = 10:10:1, 2x entw.). UV: 241.5 (10300). IR: 1735, 1665, 1600; NMR: 5.82 (H-4), 1.20 (CH₃-19), 0.93 (CH₃-18) und Pentyl-CH₃; MS: 356 (100%, M⁺), 286 (65%, M⁺-C₅H₁₀), 285 (30%, M⁺-C₅H₁₁).

5,17-Dioxo-6 α -pentyl-4-nor-3,5-seco-androstan-3-säuremethylester (7). Zur Lösung von 117.2 g (0.33 mol) 8 in 4 l *tert.*-Butanol wurden unter Rühren nacheinander wässrige Lösungen von 72.3 g (0.52 mol) K₂CO₃ (in 1.6 l), von 116.5 g (0.55 mol) NaJO₄ (in 1 l) und 0.888 g (5.62 mmol) KMnO₄ (in 111 ml) zugegeben. Nach Entfärbung der Lösung wurden weitere 349.5 g (1.64 mol) NaJO₄ in 3 l H₂O und 1.776 g (11.24 mmol) KMnO₄ in 222 ml H₂O zugegeben und die Mischung 2 h bei RT gerührt. Anschliessend wurde unter Eiskühlung mit festem Na₂S₂O₃ versetzt, bis sich die Lösung gelb färbte. Das *tert.*-Butanol wurde weitgehend abdestilliert, der Rückstand mit festem NaOH bis zur alkalischen Reaktion versetzt und mit Et₂O extrahiert. Die wässrige Phase wurde angesäuert und mit CHCl₃ extrahiert. Übliche Aufarbeitung des Extrakts gab 75 g rohe Säure (Harz). Sie wurde in üblicher Weise in MeOH mit CH₂N₂ verestert. Der ölige Rückstand (76.2 g) wurde an 1-2 kg Kieselgel chromatographiert (C₆H₆ mit 0.2 und 5% Et₂O): 30.5 g (25% d.Th.) 7. Eine Probe wurde durch PSC (*i*-Pr₂O/P₂O₅ 1:1, 4x entw.) aufgereinigt. IR: 1735, 1700; NMR: 3.62 (OCH₃), 1.12 (CH₃-19), 0.92 (CH₃-18), 0.89 (t, Pentyl-CH₃); MS: (8%, M⁺), 320 (100%, M⁺-C₅H₁₀), 304 (20%, M⁺-CH₂=CHCO₂CH₃), 288 (65%, M⁺-C₅H₁₀-CH₃OH).

5,17-Dioxo-6 α -pentyl-4-nor-3,5-seco-androstandsäure (6). (a) 1.5 g (3.85 mmol) durch PSC aufgereinigtes 7 wurden in 60 ml 1%iger methanolischer KOH (8.5 mmol) 2 h unter N₂ refluxiert. Dann wurde *i.Vak.* auf ein kleines Volumen eingengt, in H₂O gegossen, unter Eiskühlung mit 10%iger HCl angesäuert und mit CHCl₃ extrahiert. Übliche Aufarbeitung ergab 1.1 g (76% d.Th.) 6 (Öl). [α]_D = +74°; IR: 3200 (Schulter), 1735, 1708; NMR: 1.14 (CH₃-19), 0.94 (CH₃-18), 0.89 (t, Pentyl-CH₃); MS: 376 (8%, M⁺), 306 (50%, M⁺-C₅H₁₀), 304 (18%, M⁺-CH₂=CHCO₂H), 288 (100%, M⁺-C₅H₁₀-H₂O). (b) Die Lösung von 1.3 g (0.36 mmol) 22 in 20 ml Aceton und 20 ml Dioxan wurde mit 13 ml Jones-Reagenz (35 mmol CrO₃) 2 h refluxiert. Nach Abkühlen wurde mit H₂O verdünnt und mit CHCl₃ extrahiert. Übliche Aufarbeitung ergab

1.1 g (83% d.Th.) 6 (Öl), identisch mit der nach (a) hergestellten Verbindung.

17β - Hydroxy - 5 - oxo - 6α - pentyl - 4 - nor - 3,5 - seco - androstan - 3 - säure - methylester (4). 1.5 g (3.85 mmol) 7 wurden in 70 ml 96%iger AcOH 80 h bei RT über Pt (0.3 g PtO₂) hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurde auf ein kleines Volumen eingengt, der Rückstand mit Et₂O verdünnt und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Übliche Aufarbeitung lieferte 1.1 g Harz, das nach Aufreinigung durch PSC (*i*-Pr₂O, 3x entw.) 700 mg (46% d.Th.) 4 (Harz) ergab. IR: 3500, 1735, 1700; NMR: 3.71 (t, 7 Hz, H-17), 3.62 (OCH₃), 1.09 (CH₃-19), 0.86 (t, 5 Hz, Pentyl-CH₃), 0.80 (NMR: 4.57 (t, 7 Hz, H-17), 3.62 (OCH₃), 2.02 (CH₃CO-), 1.09 (CH₃-19), 0.84 (t, 6 Hz, Pentyl-CH₃), 0.84 (CH₃-18)).

17β - Acetoxy - 5 - oxo - 6α - pentyl - 4 - nor - 3,5 - seco - androstan - 3 - säure - methylester (5). 9.4 g 4 wurden in üblicher Weise mit Acetanhydrid/Pyridin acetyliert. Der erhaltene ölige Rückstand (10.1 g) gab nach Aufreinigung durch PSC (CHCl₃/PA/Aceton = 50:50:7.5, 2x entw.) 4.1 g (39% d.Th.) 5 (Harz). IR: 1730, 1695; NMR: 4.57 (t, 7 Hz, H-17), 3.62 (OCH₃), 2.02 (CH₃CO-), 1.09 (CH₃-19), 0.84 (t, 6 Hz, Pentyl-CH₃), 0.84 (CH₃-18).

17β - Hydroxy - 6α - pentyl - 4 - nor - 3,5 - seco - androstan - 3 - säuremethylester (9). Die Mischung von 3.9 g (10 mmol) 4, 8.4 g (83.5 mmol) Hydrazindihydrochlorid, 42 ml 80%iges Hydrazinhydrat und 200 ml Triäthylenglykol wurde 2.5 h auf 130° erhitzt. Danach wurden 12.3 g festes KOH zugegeben, die Temperatur durch Abddestillieren auf 210° gebracht und die Mischung 2.5 h bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Abkühlen auf RT wurde in 1.2 l H₂O gegossen, mit 5%iger HCl angesäuert und mit Et₂O extrahiert. Der nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Rückstand wurde mit CH₂N₂ verestert und durch PSC (CHCl₃/PA/Aceton = 5:5:1, 3x entw.) aufgereinigt, wobei 450 mg (12% d.Th.) 9 als Harz erhalten wurden. IR: 3425, 1725; NMR: 3.62 (OCH₃), 3.62 (t, H-17), 0.89 (CH₃-19), 0.85 (t, Pentyl-CH₃), 0.73 (CH₃-18); MS: 378 (1%, M⁺), 360 (5%, M⁺-H₂O), 291 (95%, M⁺-CH₂CH₂CO₂CH₃), 273 (100%, M⁺-CH₂CH₂CO₂CH₃-H₂O).

17 - Oxo - 6α - pentyl - 4 - nor - 3,5 - seco - androstan - 3 - säuremethylester (12). Zu 300 mg (0.79 mmol) 9 in 5 ml Aceton wurden zwischen 0° und +5° unter Rühren 0.4 ml Jones-Reagenz (1.1 mmol CrO₃) zugetroffen. Anschliessend wurde in H₂O gegossen, mit CH₂Cl₂ extrahiert und wie üblich aufgearbeitet: 180 mg (60% d.Th.) 12 (Harz). IR: 1730; NMR: 3.62 (OCH₃), 0.93 (CH₃-19), 0.87 (CH₃-18); MS: 376 (18%, M⁺), 289 (100%, M⁺-CH₂CH₂CO₂CH₃).

17 - Oxo - 6α - pentyl - 4 - nor - 3,5 - seco - androstan - 3 - säure (13). Die Lösung von 1.7 g (4.52 mmol) 12 in 80 ml 1%iger methanolischer KOH (11.3 mmol) wurde 2 h unter N₂ refluxiert. Anschliessend wurde das MeOH *i. Vak.* weitgehend abdestilliert, der Rückstand in H₂O gegossen und mit Et₂O extrahiert (verworfen). Die wässrige Phase wurde unter Eiskühlung mit 5%iger HCl angesäuert und mit Et₂O extrahiert. Übliche Aufarbeitung gab 1.5 g (92% d.Th.) 13 (gelbes Öl). [α]_D²⁰ = +53.5°; IR: 3200, 1740; NMR: 0.92 (CH₃-19), 0.87 (CH₃-18); MS: 362 (25%, M⁺), 289 (100%, M⁺-CH₂CH₂CO₂H).

17β - Hydroxy - 6α - pentyl - 4 - oxo - 5β - androstan - 3 - on (10). 8.5 g (21.7 mmol) 4 in 340 ml abs. MeOH wurden mit 1.58 g (41.8 mmol) NaBH₄ 1 h unter Feuchtigkeitsausschluss gerührt. Nach nochmaliger Zugabe von 1.58 g (41.8 mmol) NaBH₄ wurde eine weitere Stunde gerührt. Anschliessend wurde das MeOH weitgehend *i. Vak.* abdestilliert, der Rückstand mit AcOH angesäuert, mit H₂O versetzt und mit Et₂O extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 6.1 g (78% d.Th.) 10 (Harz) erhalten. Eine Probe wurde durch PSC (*i*-Pr₂O, 5x entw.) aufgereinigt. IR (CHCl₃): 3450, 1706; NMR: 3.99 (d, 1-2 Hz, H-5), 3.62 (t, 8 Hz, H-17), 0.96 (CH₃-19), 0.86 (t, 5 Hz, Pentyl-CH₃), 0.73 (CH₃-18); MS: 362 (30%, M⁺), 289 (40%, M⁺-CO₂-C₂H₅), 271 (58%, M⁺-CO₂-C₂H₅-H₂O).

6α - Pentyl - 4 - oxo - 5β - androstan - 3,17 - dion (14). Zur Lösung von 1.5 g (4.14 mmol) 13 in 37.5 ml Aceton wurden zwischen 0° und +5° unter Rühren 2 ml Jones-Reagenz (5.4 mmol CrO₃) getropft. Anschliessend wurde in H₂O gegossen und mit CHCl₃ extrahiert. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Harz wurde durch PSC (CHCl₃/PA/Aceton = 10:10:1, 2x entw.) aufgereinigt. Der Rückstand (1.0 g, 67% d.Th.) wurde aus Et₂O/PA kristallisiert.

Schmp. 142-3°; [α]_D²⁰ = +32°; IR: 1710; NMR: 4.01 (d, 1-2 Hz, H-5), 1.00 (CH₃-19), 0.87 (t, 6 Hz, Pentyl-CH₃), 0.87 (CH₃-18); MS: 360 (95%, M⁺), 316 (20%, M⁺-CO₂), 287 (100%, M⁺-CO₂-29).

17 - Oxo - 6β - pentyl - 4 - nor - 3,5 - seco - 5 - androsten - 3 - säuremethylester (11). (a) In die Lösung von 4.9 g 14 in 490 ml abs. MeOH wurde unter Feuchtigkeitsausschluss und Refluxieren 2 h trockenes HCl eingeleitet. Nach dem Abkühlen wurde *i. Vak.* auf ein kleines Volumen eingengt, mit Et₂O versetzt und wie üblich aufgearbeitet: 4.2 g (82% d.Th.) 11 (Öl). NMR: 4.98 (H-5), 3.62 (OCH₃), 0.88 (CH₃-19), 0.85 (t, 6 Hz, Pentyl-CH₃), 0.85 (CH₃-18); MS: 374 (4%, M⁺), 287 (100%, M⁺-CH₂CH₂CO₂CH₃). (b) Zu einer Lösung von 2.1 g 25 in 40.2 ml Aceton wurde unter Rühren zwischen 0° und +5° 2.1 ml Jones-Reagenz getropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch 10 Min. bei gleicher Temperatur weitergerührt, anschliessend mit H₂O versetzt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Übliche Aufarbeitung ergab 1.9 g (90% d.Th.) 11 (Öl); identisch mit der nach (a) hergestellten Substanz.

17 - Oxo - 6β - pentyl - 4 - nor - 3,5 - seco - androstan - 3 - säuremethylester (15). 2 g (5.35 mmol) 11 wurden in 100 ml 96%iger AcOH über Pt (0.6 g PtO₂) bei RT bis zum Stillstand (24 h) hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurde *i. Vak.* auf ein kleines Volumen eingengt, mit Et₂O verdünnt und mit NaHCO₃-Lösung neutral gewaschen. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Harz wurde in 45 ml Aceton gelöst und unter Rühren zwischen 0° und +5° tropfenweise mit 2 ml Jones-Reagenz (5.4 mmol CrO₃) versetzt. Anschliessend wurde mit H₂O verdünnt, mit CH₂Cl₂ extrahiert und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (1.4 g) wurde durch PSC (CH₂Cl₂) aufgereinigt: 1.3 g (65% d.Th.) 15 (Harz). IR: 1730; NMR: 3.63 (OCH₃), 0.88 (t, 6 Hz, Pentyl-CH₃), 0.88 (CH₃-19), 0.86 (CH₃-18); MS: 376 (15%, M⁺), 289 (100%, M⁺-CH₂CH₂CO₂CH₃).

17 - Oxo - 6β - pentyl - 4 - nor - 3,5 - seco - androstan - 3 - säure (16). Die Lösung von 1.3 g (3.46 mmol) 15 in 54 ml 1%iger methanolischer KOH (7.9 mmol) wurde unter N₂ 2 h refluxiert. Anschliessend wurde *i. Vak.* auf ein kleines Volumen eingengt, mit Et₂O verdünnt und mit H₂O extrahiert. Die wässrige Phase wurde angesäuert, mit Et₂O extrahiert und der Extrakt wie üblich aufgearbeitet. Kristallisation des öligen Rückstands (1.2 g) aus Et₂O/PA gab 900 mg (72% d.Th.) 16. Schmp. 92-4°; [α]_D²⁰ = +40°; IR: 3100 (Schulter), 1730, 1690; NMR: 0.88 (t, 6 Hz, Pentyl-CH₃), 0.88 (CH₃-19), 0.87 (CH₃-18); MS: 362 (18%, M⁺), 289 (100%, M⁺-CH₂CH₂CO₂H); (C₂₃H₃₈O₃ (362.6) Gef. C, 76.20; H, 10.70; Ber. C, 76.19; H, 10.57%).

5β,6β - Oxido - 17 - oxo - 6α - pentyl - 4 - nor - 3,5 - seco - androstan - 3 - säuremethylester (17) und 5α,6α - Oxido - 17 - oxo - 6β - pentyl - 4 - nor - 3,5 - seco - androstan - 3 - säuremethylester (18). Die Mischung aus 2.4 g (6.42 mmol) 11 in 70 ml abs. CH₂Cl₂ und 5.2 ml einer Lösung von 34 g Monoperphthalsäure (9.37 mmol) in 100 ml Et₂O wurde 2 h bei RT verschlossen stehen gelassen. Anschliessend wurde vom ausgefallenen Niederschlag (Phthalsäure) abgesaugt und das Filtrat mit NaHCO₃-Lösung, H₂O und FeSO₄-Lösung gewaschen. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Harz (2.2 g) wurde durch PSC (*i*-Pr₂O, 2x entw.) aufgetrennt: Unpolare Substanz, 600 mg (24% d.Th.) 17 (Harz). IR: 1730; NMR: 3.62 (OCH₃), 2.58 (H-5), 0.98 (CH₃-19), 0.88 (t, 6 Hz, Pentyl-CH₃), 0.82 (CH₃-18); MS: 390 (M⁺), 319 (M⁺-C₃H₁₁), 304 (M⁺-CH₂CH₂CO₂CH₃). Polare Substanz, 200 mg (8% d.Th.) 18 (Harz). IR: 1730; NMR: 3.68 (OCH₃), 2.94 (H-5), 0.90 (CH₃-19), 0.90 (t, 6 Hz, Pentyl-CH₃), 0.85 (CH₃-18); MS: 390 (8%, M⁺), 319 (5%, M⁺-C₃H₁₁), 304 (100%, M⁺-CH₂CH₂CO₂CH₃).

6 - Pentyl - 4 - nor - 3,5 - seco - androstan - 3,5β,17β - triol (22). (a) Zur Suspension von 157 mg (4.14 mmol) LiAlH₄ in 20 ml abs. THF wurde unter N₂, Rühren und Eiskühlung die Lösung von 530 mg (1.4 mmol) 17 in 10 ml abs. THF getropft. Anschliessend wurde 30 h refluxiert, dann unter Eiskühlung THF-H₂O-Gemisch und schliesslich H₂O zugetroffen. Nach Ansäuern mit 5%iger HCl wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden wie üblich aufgearbeitet. Der kristalline Rückstand (400 mg) wurde aus Aceton/CHCl₃ umkristallisiert. Ausbeute 220 mg (45% d.Th.) 22. Schmp. 164-6°; [α]_D²⁰ = +53° (Dioxan); IR: 3300; NMR (d₆-DMSO): 4.31 (d, 4 Hz, OH), 4.20 (d, 4 Hz, OH), 3.78 (d, 6 Hz, OH), 3.1-3.4 (m, H-3, H-5, H-17), 0.84 (t, 5 Hz, Pentyl-CH₃), 0.70 (CH₃-19), 0.58 (CH₃-18); MS: 366 (18%,

M⁺), 307 (16%, M⁺-CH₂CH₂CH₂OH), 289 (80%, M⁺-CH₂CH₂CH₂OH-H₂O), 271 (75%, M⁺-CH₂CH₂CH₂OH-2H₂O), 261 (38%, M⁺-CH₂CH₂CH₂OH-H₂O-C₂H₄). (b) 800 mg (2.04 mmol) rohes 24 wurden mit 235 mg (6.2 mmol) LiAlH₄ wie unter (a) beschrieben reduziert und aufgearbeitet. Ausbeute: 500 mg (67% d.Th.) 22, Kristalle aus MeOH/Et₂O. Schmp. 163–164°. Nach Misch-Schmp. und IR identisch mit der unter (a) hergestellten Substanz.

6 - *Pentyl - 4 - nor - 3,5 - seco - androstan - 3,5β,17β - triol - 3,17 - diacetat* (23) und 6 - *Pentyl - 4 - nor - 3,5 - seco - androstan - 3,6,17β - triol - 3,17 - diacetat* (20). 1.6 g (4.1 mmol) des Gemisches von 17 und 18 (wie bei der Epoxidierung von 11 anfallend) wurde mit 470 mg (12.4 mmol) LiAlH₄ wie das reine 17 (s.o.) reduziert und aufgearbeitet. Der kristalline Rückstand (1.2 g) wurde in 12 ml Pyridin mit 12 ml Acetanhydrid 1 h unter Feuchtigkeitsausschluss auf 100° erwärmt und dann wie übliche Acetylierungen aufgearbeitet. Der Rückstand (1.2 g Öl) wurde durch PSC (*i*-Pr₂O) aufgetrennt: Unpolare Substanz, 200 mg (11% d.Th.) 20 (Harz). IR: 3530, 1730; NMR: 4.55 (t, 7 Hz, H-17), 3.97 (t, 6 Hz, H-3), 2.00 (2 CH₃CO-), 0.87 (t, 5 Hz, Pentyl-CH₂), 0.78 (CH₂-18 und CH₂-19); MS: 450 (40%, M⁺), 390 (8%, M⁺-CH₃CO₂H), 349 (10%, M⁺-CH₂CH₂CO₂H), 289 (8%, M⁺-CH₂CH₂CH₂OAc-CH₃CO₂H), 271 (30%, M⁺-CH₂CH₂CH₂OAc-CH₃CO₂H-H₂O), 43 (100%, CH₃CO⁺). Polare Substanz, 550 mg 23 (30% d.Th.) (Harz). IR: 3550, 1720; NMR: 4.64 (t, 7 Hz, H-17), 4.01 (t, 6 Hz, H-3), 3.37 (breites s, H-5), 1.98 (2 CH₃CO-), 0.87 (t, 5 Hz, Pentyl-CH₂), 0.82 (CH₂-19), 0.76 (CH₂-18); MS: 379 (100%, M⁺-C₃H₇), 319 (67%, M⁺-C₃H₁₁-CH₃CO₂H), 277 (20%, M⁺-C₃H₁₁-CH₂CH₂CO₂H), 259 (43%, M⁺-C₃H₁₁-2CH₃CO₂H), 43 (70%, CH₃CO⁺). (Eine nach DC, IR und NMR identische Verbindung wurde auch durch übliche Acetylierung von 22 erhalten).

17β - *Acetoxy - 5 - oxo - 6 - pentyl - 4 - nor - 3,5 - seco - 6 - androsten - 3 - säuremethylester* (21). In die Lösung von 14.4 g (33.2 mmol) 5 in 365 ml abs. THF wurden unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss 34.5 ml einer 1 molaren Lösung von Brom (34.5 mmol) in AcOH getropft. Anschliessend wurde noch 30 Min. bei RT gerührt, dann in 2 l 5%ige NaOAc-Lösung gegossen und mit CHCl₃ extrahiert. Der Extrakt wurde mit NaHCO₃-Lösung, H₂O und Na₂S₂O₅ gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Der harzige Rückstand (21 g) wurde mit 5.6 g (75.6 mmol) Li₂CO₃ und 3.35 g (39.6 mmol) LiBr in 210 ml DMF unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss 2 h auf 120–125° erwärmt. Nach Ankühlen wurde die Mischung in H₂O gegossen, mit 5%iger HCl angesäuert, mit Et₂O extrahiert und wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand (16 g) wurde durch PSC (C₆H₆/PÄ/Et₂O = 5:5:1, 4x entw.) aufgereinigt: 7.1 g (49% d.Th.) 21 (gelbes Harz). UV: 240 (9970); IR: 1730, 1665; NMR: 6.41 (breites s, H-7), 4.62 (t, 7 Hz, H-17), 3.62 (OCH₃), 2.02 (CH₃CO-), 0.98 (CH₂-19), 0.87 (CH₂-18 und t, Pentyl-CH₂).

17β - *Hydroxy - 6 - pentyl - 4 - nor - 3,5 - seco - 5 - androsten - 3 - säuremethylester* (25). Die Mischung aus 0.9 g (2.08 mmol) 21, 9.7 ml 80%igem Hydrazinhydrat, 2.0 g (19.55 mmol) Hydrazindihydrochlorid und 46 ml Triäthylenglykol wurde 2.5 h auf 130° erwärmt. Danach wurden 2.8 g (50 mmol) festes KOH zugegeben, die Temperatur der Mischung durch Abdestillieren auf 210° erhöht und 2.5 h bei dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen wurde die Mischung in 1 l H₂O gegossen, mit 1 n HCl angesäuert und mit Et₂O extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 0.8 g Rückstand erhalten, der in üblicher Weise mit CH₂N₂ verestert wurde. Aufreinigung durch PSC (CHCl₃/PÄ/Aceton = 5:5:1): 0.2 g (26% d.Th.) 25 (Harz). IR (CHCl₃): 3400, 1720; NMR: 4.98 (H-5, 3.63 (OCH₃), und H-17) 0.90 (CH₂-19 und t, Pentyl-CH₂), 0.73 (CH₂-18); MS: 376 (14%, M⁺), 289 (100%, M⁺-CH₂CH₂CO₂CH₃), 271 (33%, M⁺-CH₂CH₂CO₂CH₂-H₂O).

17β - *Hydroxy - 5,6 - oxido - 6 - pentyl - 4 - nor - 3,5 - seco - androstan - 3 - säuremethylester* (24). Die Lösung von 800 mg (2.13 mmol) 25 in 25 ml abs. CH₂Cl₂ wurde mit 1.9 ml ätherischer Monoperphthalsäure (560 mg, 3.08 mmol) 2 h unter Feuchtigkeitsausschluss bei RT stehen gelassen. Anschliessend wurde vom Niederschlag abfiltriert, das Filtrat mit NaHCO₃-Lösung, H₂O und FeSO₄-Lösung gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute: 800 mg 24 (Öl).

Androstan-4β,5α,17β-triol-17-acetat (27). Die Lösung von 70 g (220 mmol) 4-Androsten-17β-ol-acetat (26)¹⁰ in 1775 ml abs.

CH₂Cl₂ wurde unter Eiskühlung mit 140 ml einer ätherischen Monoperphthalsäure-Lösung (60.5 g Monoperphthalsäure, 330 mmol) versetzt und anschliessend unter Feuchtigkeitsausschluss 1 h bei RT stehen gelassen. Nach Absaugen vom Niederschlag wurde die Lösung mit NaHCO₃-Lösung, H₂O und FeSO₄-Lösung gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Der kristalline Rückstand (70 g) wurde in 1.4 l Aceton gelöst und mit 70 ml 1.5 n HClO₄ 1.5 h bei RT stehen gelassen. Unter Eiskühlung wurde mit 1 n NaOH auf pH 8 eingestellt und in 15 l H₂O eingerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und aus Aceton umkristallisiert. Ausbeute: 38.5 g (52% d.Th.). Schmp. 189–190°; [α]_D = +12°; IR: 3500, 1718; NMR: 4.56 (t, 7 Hz, H-17), 3.51 (t, 3 Hz, H-4), 1.98 (CH₃CO-), 1.15 (CH₂-19), 0.75 (CH₂-18); (C₂₁H₃₄O₄(350.5) Gef. C, 71.81; H 9.70; Ber. C, 71.96; H, 9.78%).

17β - *Acetoxy-5α-hydroxy-androstan-4-on* (28). Die Mischung von 215 g (0.614 mol) 27, 215 g (1.22 mol) N-Bromsuccinimid, 4.7 l Et₂O, 860 ml MeOH und 788 ml H₂O wurde 40 Min. bei RT gerührt, anschliessend mit Et₂O verdünnt, mit H₂O, NaHSO₃-Lösung, H₂O und NaHCO₃-Lösung gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Eine Probe des kristallinen Rückstands (217 g) wurde durch PSC (CHCl₃/PÄ/Aceton = 5:5:1, 2x entw.) aufgereinigt und aus CH₂Cl₂/Aceton umkristallisiert. Schmp. 198–99°; [α]_D = +45°; IR: 3520, 1720; NMR: 4.59 (t, 8 Hz, H-17), 2.02 (CH₃CO-), 0.80 (CH₂-19), 0.77 (CH₂-18); MS: 348 (15%, M⁺), 278 (100%, M⁺-C₃H₆-CO), 43 (55%, CH₃CO⁺).

17β - *Acetoxy-5-androsten-4-on* (31). Die Lösung von 5.4 g (15.5 mmol) 28 in 81 ml AcOH wurde mit 1.8 ml 70%iger HClO₄ (31 mmol) unter N₂ 20 Min. auf 100° erwärmt. Dann wurde auf Eis gegossen, mit verdünnter NaOH neutralisiert, dann mit Et₂O extrahiert und wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute: 4.7 g (92% d.Th.) 31 (gelbes Harz). Eine Probe wurde durch PSC (CHCl₃/PÄ/Aceton = 20:20:1, 2x entw.) aufgereinigt und aus PÄ/Et₂O unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Schmp. 115–7° (Lit.⁹ 112–3° bzw. 118–9°); [α]_D = 109° (Lit.⁹ -67°); UV: 241.5 (7050) (Lit.⁹ 240 (6100)); IR: 1735, 1690, 1635; NMR: 6.34 (dd, 5 und 3 Hz, H-6), 4.57 (t, 7 Hz, H-17), 2.02 (CH₃CO-), 0.97 (CH₂-19), 0.81 (CH₂-18) (vgl. Lit.⁹). (C₂₁H₃₀O₃(330.5) Gef. C, 76.2; H, 9.20; O, 14.4; Ber. C, 76.32; H, 9.15; O, 14.53%).

17β - *Hydroxy-5β,6β-oxido-androstan-4-on* (30). Zur Lösung von 1.5 g (5.2 mmol) 31 in 150 ml MeOH und 5 ml C₆H₆ wurden unter Rühren gleichzeitig 6 ml 30%iges H₂O₂ (59 mmol) und 6 ml 4 n NaOH (24 mmol) getropft. Anschliessend wurde die Mischung 15 h bei RT gerührt, dann *i. Vak.* auf ein kleines Volumen eingengt, der Rückstand mit Et₂O versetzt und nacheinander mit H₂O und FeSO₄-Lösung gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute: 1.5 g rohes 30 (kristallin).

17β - *Hydroxy-androstan-4,6-dion* (29). 88 g rohes 30 wurden unter N₂ 4 h auf 180–200° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das teerartige Produkt mit C₆H₆ ausgekocht und vom Unlöslichen abfiltriert. Eindampfen des Filtrats *i. Vak.* ergab 70 g rohes 29 (schwarzes Harz).

17β - *Hydroxy - 6 - oxo - 4,5 - seco - androstan - 4 - säure* (32). Die Mischung von 70 g (230 mmol) rohem 29, 35 g (625 mmol) KOH und 5 l MeOH wurde 2 h unter N₂ refluxiert. Nach Abkühlen wurde *i. Vak.* auf ein kleines Volumen eingengt, der Rückstand mit H₂O versetzt und mit Et₂O extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 5%iger HCl angesäuert und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Übliche Aufarbeitung gab 34 g (37% d.Th. bez. auf 30) 32 (Schaum).

17β - *Hydroxy - 6 - oxo - 4,5 - seco - androstan - 4 - säuremethylester* (33). Veresterung einer Probe des rohen 32 mit CH₂N₂ und Aufreinigung durch PSC (CHCl₃/PÄ/Aceton = 5:5:1, 6x entw.) gab 33 (Harz). IR: 3500, 1735, 1710; NMR: 3.63 (OCH₃), 3.63 (t, 7.5 Hz, H-17), 0.82 (CH₂-19), 0.72 (CH₂-18); MS: 336 (2%, M⁺), 235 (100%, M⁺-CH₂CH₂CH₂CO₂CH₃), 217 (28%, M⁺-CH₂CH₂CH₂CO₂CH₂-H₂O).

17β - *tert. - Butyloxy - 6 - oxo - 4,5 - seco - androstan - 4 - säuremethylester* (34). In die Lösung von 10 g (29.8 mmol) 33, 1.28 ml (24.6 mmol) H₃PO₄ und 2.56 ml (20.3 mmol) BF₃·Et₂O in 300 ml abs. CH₂Cl₂ wurde unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss 20 h *Isobutylen* eingeleitet. Nach Neutralwaschen mit gesättigter NaHCO₃-Lösung wurde wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand (12.2 g rotbraunes Harz) wurde an 360 g Kieselgel chromatographiert (CHCl₃/PÄ/Aceton = 10:10:1): 6.1 g (52% d.Th.) 34 (Harz).

17 β -*tert.*-Butyloxy-6 β -hydroxy-4,5-*seco*-androstan-4-säuremethylester (35). Die Lösung von 6.1 g (15.6 mmol) **34** in 183 ml abs. MeOH wurde unter Rühren, Feuchtigkeitsschluss und N₂ bei -3° bis 0° mit 647 mg (17.1 mmol) NaBH₄ versetzt und 75 Min. bei gleicher Temperatur reagieren gelassen. Danach wurden unter Eiskühlung 150 ml H₂O zugepumpt, mit 1.5 l Et₂O verdünnt und wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute: 6.0 g **35** (Harz).

6 β -Acetoxy-17 β -*tert.*-butyloxy-4,5-*seco*-androstan-4-säuremethylester (36). 6 g **35** wurden in üblicher Weise mit Acetanhydrid/Pyridin acetyliert. Aufreinigung des Rohprodukts (6.8 g) durch PSC (C₆H₆/PA/Et₂O = 5:5:1, 3x entw.): 4.8 g (72% d.Th. bez. auf **34**) **36** (Harz). IR: 1720, 1640; NMR: 5.07 (m, H-6), 3.63 (OCH₃), 3.35 (t, 7 Hz, H-17), 2.23 (t, 7 Hz, CH₂-3), 2.02 (CH₃CO-), 1.11 (t-C₄H₉), 0.95 (CH₃-19), 0.73 (CH₃-18). MS: 376 (4%, M⁺), 320 (25%, M⁺-C₄H₉), 302 (40%, M⁺-C₄H₉-H₂O), 201 (40%, M⁺-C₄H₉-H₂O-CH₂CH₂CO₂CH₃), 57 (100%, (CH₃)₃C⁺).

6 β -Acetoxy-17 β -hydroxy-4,5-*seco*-androstan-4-säuremethylester (37). Die Lösung von 2.1 g **36** in 42 ml Aceton wurde unter Eiskühlung mit 21 ml konz. HCl versetzt und 2 h bei RT stehen gelassen. Nach Verdünnen mit 300 ml Et₂O wurde wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand (1.6 g Harz) wurde in 50 ml Aceton mit CH₂N₂ in üblicher Weise verestert: 1.6 g **37** (Harz).

6 β -Acetoxy-17-*oxo*-4,5-*seco*-androstan-4-säuremethylester (38). Zur Lösung von 1.6 g (4.21 mmol) **37** in 50 ml Aceton wurden unter Rühren bei 0° bis +5° 1.8 ml Jones-Reagenz (4.86 mmol CrO₃) getropft. 15 Min. nach beendeter Zugabe wurde mit 300 ml Et₂O verdünnt und wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand wurde durch PSC (CH₂Cl₂/PA/Aceton = 5:5:1) aufgereinigt: 1.2 g (66% d.Th. bez. auf **38**) (Harz). IR: 1725; NMR: 5.09 (m, H-6), 3.63 (OCH₃), 2.02 (CH₃CO-), 1.00 (CH₃-19), 0.89 (CH₃-18); MS: 378 (2%, M⁺), 318 (15%, M⁺-CH₂CO₂H), 277 (6%, M⁺-CH₂CH₂CO₂CH₃), 217 (100%, M⁺-CH₂CH₂CO₂CH₃-CH₂CO₂H).

6 β -Hydroxy-17-*oxo*-4,5-*seco*-androstan-4-säure (39). Die Lösung von 1 g (2.65 mmol) **38** in 30 ml 10%iger KOH (5.3 mmol) (in MeOH/H₂O = 95:5) wurde 1 h unter N₂ refluxiert, anschließend *i.Vak.* auf ein kleines Volumen eingedampft, der Rückstand mit 50 ml H₂O verdünnt, unter Rühren und Eiskühlung mit 10%iger HCl angesäuert, mit Et₂O extrahiert und wie üblich aufgearbeitet. Der kristalline Rückstand wurde aus Et₂O umkristallisiert. Ausbeute 423 mg (50% d.Th.) **39**. Schmp. 170-2°; [α]_D = +86°; IR: 3470, 3100 (Schulter), 1728; NMR: 4.20 (m, H-6), 1.10 (CH₃-19), 0.90 (CH₃-18); MS: 322 (15%, M⁺), 235 (10%, M⁺-CH₂CH₂CO₂H), 217 (100%, M⁺-CH₂CH₂CO₂H-H₂O); (C₂₂H₃₀O₄ (322.5) Gef. C, 71.0; H, 9.54; O, 19.6; Ber. C, 70.77; H, 9.38; O, 19.85%).

6-Äthylendioxy-17 β -hydroxy-4,5-*seco*-androstan-4-säureglykolester (40). Die Mischung aus 25 g (77.7 mmol) **32**, 2.5 g (14.5 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure, 125 ml Äthylenglykol und 2.541 C₆H₆ wurde unter Feuchtigkeitsschluss und Rühren 15 h am Wasserabscheider refluxiert. Nach Abkühlen wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Eine Probe des Rückstands (30 g braunes Harz) wurde durch PSC (CHCl₃/MeOH/Pyridin = 380:20:1) aufgereinigt. IR: 3430, 1730; MS: 410 (25%, M⁺), 279 (6%, M⁺-CH₂CH₂CO₂CH₂CH₂OH), 243 (60%) und 195 (100%) (typisch für Ketal).

17 β -Hydroxy-4,4-diphenyl-4,5-*seco*-3-androsten-6-on (42). Zur Grignard-Lösung aus 76.8 ml (732 mmol) Brombenzol und 17.9 g Mg (736 mg-atom) in 600 ml abs. THF wurden unter Standardbedingungen 30 g (73.2 mmol) **40** in 600 ml abs. THF getropft. Die Mischung wurde 6 h refluxiert. Anschließend wurde unter Eiskühlung mit 5%iger H₂SO₄ angesäuert, die organische Phase abgetrennt und der wässrige Anteil noch zweimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O und NaHCO₃-Lösung gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Der harzige Rückstand (40 g) wurde in 400 ml Dioxan mit 100 ml 1 n H₂SO₄ 1 h refluxiert, anschließend mit H₂O verdünnt, mit CH₂Cl₂ extrahiert, mit H₂O und NaHCO₃-Lösung gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute: 27.4 g **42** (Harz). Eine Probe wurde durch PSC (CHCl₃/PA/Aceton = 5:5:1, 2x entw.) aufgereinigt. UV: 251 (13600); IR (CHCl₃): 3470, 1708, 1600; NMR: 7.1-7.3 (aromat. H), 6.05 (t, 8 Hz, H-3), 3.61 (t, 7 Hz, H-17), 0.77 (CH₃-19), 0.70 (CH₃-18).

6 α -Pentyl-4,4-diphenyl-4,5-*seco*-3-androsten-6 β ,17 β -diol (45). Zur Grignard-Lösung aus 15.1 g (100 mmol) 1-Brompentan und 2.43 g (100 mg-atom) Mg in 80 ml abs. Et₂O wurde unter Standardbedingungen die Lösung von 4.4 g (10 mmol) **42** in 300 ml abs. Toluol getropft und anschließend 6 h refluxiert. Danach wurde unter Eiskühlung mit gesättigter NH₄Cl-Lösung zersetzt, die organische Phase abgetrennt und der wässrige Teil noch zweimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden wie üblich aufgearbeitet: 4.5 g **45** (Harz). Eine Probe wurde durch PSC (*i*-Pr₂O, 2x entw.) aufgereinigt. UV: 251 (13450); IR (CHCl₃): 3620, 3470, 1600; NMR: 7.1-7.3 (aromat. H), 6.06 (t, 8 Hz, H-3), 3.60 (t, 7 Hz, H-17), 1.00 (CH₃-19), 0.90 (t, 4 Hz, Pentyl-CH₃), 0.74 (CH₃-18).

6 β -Hydroxy-17-*oxo*-6 α -pentyl-4-*nor*-3,5-*seco*-androstan-3-säuremethylester (49). Zu 26 g (50.6 mmol) rohem **45** in 780 ml Aceton wurden unter Rühren bei RT 50 ml Jones-Reagenz (135 mmol CrO₃) getropft. Anschließend wurde 18 h bei RT weitergerührt. Die Mischung wurde mit H₂O versetzt, und die Hauptmenge des Acetons *i.Vak.* abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Et₂O extrahiert, der Extrakt mit 4%iger NaOH ausgeschüttelt, der wässrige Extrakt angesäuert, mit Äther extrahiert und wie üblich aufgearbeitet: 8.6 g rohes **48**. Zur Aufreinigung wurde mit CH₂N₂ verestert und durch PSC (CH₂Cl₂/PA/Aceton = 10:10:1, 2x entw.) aufgereinigt: 6.0 g (30% d.Th.) **49** (Harz). NMR: 3.67 (OCH₃), 1.12 (CH₃-19), 0.91 (CH₃-18), 0.91 (t, 6 Hz, Pentyl-CH₃). MS: 321 (95%, M⁺-C₄H₉), 289 (100%, M⁺-C₄H₉-CH₂OH), 271 (18%, M⁺-C₄H₉-CH₂OH-H₂O), 233 (20%, M⁺-C₄H₉-CH₂CH₂CO₂CH₃).

6 β -Hydroxy-17-*oxo*-6 α -pentyl-4-*nor*-3,5-*seco*-androstan-3-säure (48). Die Lösung von 6.0 g (15.3 mmol) aufgereinigtem **49** in 240 ml 1%iger methanolischer KOH (33.8 mmol) (95%iges MeOH) wurde 2 h unter N₂ refluxiert. Die Mischung wurde dann in H₂O gegossen und mit Et₂O extrahiert (verworfen). Die wässrige Phase wurde unter Eiskühlung mit 10%iger HCl angesäuert, mit Et₂O extrahiert und wie üblich aufgearbeitet: 4.5 g (24% d.Th.) **48** (Schaum), aus Et₂O kristallisiert. Schmp. 134-5°; [α]_D = +62°; IR: 3430, 3100 (Schulter), 1730; NMR: 1.10 (CH₃-19), 0.89 (t, 6 Hz, Pentyl-CH₃), 0.89 (CH₃-18). (C₂₂H₃₀O₄ (378.6) Gef. C, 73.00; H, 10.22; Ber. C, 72.97; H, 10.12%).

4,17 β -Dihydroxy-4,5-*seco*-androstan-6-on (43). Zur Suspension von 3.3 g (87 mmol) LiAlH₄ in 200 ml abs. THF wurden unter Standardbedingungen 9 g (21.9 mmol) **40** in 300 ml abs. THF getropft. Anschließend wurde die Mischung 90 Min. refluxiert. Mit THF/H₂O (95:5) wurde unter Eiskühlung das überschüssige LiAlH₄ zersetzt, das THF *i.Vak.* abdestilliert, der Rückstand unter Eiskühlung mit 10%iger HCl angesäuert, mit Et₂O extrahiert und wie üblich aufgearbeitet: 9 g Harz (IR: 3400). Der Rückstand wurde in 90 ml Dioxan mit 22.5 ml 1 n H₂SO₄ 1 h refluxiert, anschließend in H₂O gegossen, mit Et₂O extrahiert und wie üblich aufgearbeitet: 7.4 g **43** (gelbes Harz). IR: 3500, 1720.

6 α -Pentyl-4,5-*seco*-androstan-4,6 β ,17 β -triol (46). Die Grignard-Lösung aus 7.55 g (50 mmol) 1-Brompentan und 1.2 g Mg (50 mg-atom) in 40 ml abs. Et₂O wurde unter Standardbedingungen mit 1.5 g (5 mmol) **43** in einer Mischung aus 70 ml abs. Toluol und 20 ml abs. THF 6 h refluxiert. Nach Zersetzen des überschüssigen Grignard-Reagenz mit gesättigter NH₄Cl-Lösung wurde mit Et₂O extrahiert und wie üblich aufgearbeitet: 1.9 g **46** (gelbes Öl). IR: 3450.

6 β -Hydroxy-17-*oxo*-6 α -pentyl-4,5-*seco*-androstan-4-säure (50). Zu 10 g **46** (26.2 mmol) in 300 ml Aceton wurden bei RT unter Rühren 50 ml Jones-Reagenz (135 mmol CrO₃) getropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch 13 Min. weiter gerührt, dann mit H₂O verdünnt und mit Et₂O extrahiert. Die Et₂O-Phase wurde mit 10%iger NaOH extrahiert, die wässrige Phase mit 5%iger H₂SO₄ angesäuert, mit Et₂O ausgeschüttelt und wie üblich aufgearbeitet: 7.5 g rohes **50** (dunkles Öl). Aufreinigung durch PSC (CHCl₃/MeOH = 97:3, 3x entw.): 2.5 g (25% d.Th. bez. auf **43**) **50** (Öl), aus Et₂O/PA kristallisiert. Schmp. 117-8°. [α]_D = +62°; IR: 3400, 3100 (Schulter), 1735 (Schulter), 1715; NMR: 1.03 (CH₃-19), 0.87 (t, 5 Hz, Pentyl-CH₃), 0.82 (CH₃-18); MS: 321 (53%, M⁺-C₄H₉), 303 (100%, M⁺-C₄H₉-H₂O), 233 (6%, M⁺-C₄H₉-CH₂CH₂CO₂H); (C₂₂H₃₀O₄ (392.6) Gef. C, 73.40, H, 10.26; Ber. C, 73.43; H, 10.27%).

6-Pentyliden-4,5-*seco*-androstan-4,17 β -diol (41). Unter Stan-

dardbedingungen wurden zur Suspension von 4-14 g (10 mmol) Pentyltriphenylphosphoniumbromid in 110 ml abs. Et₂O 4-62 ml einer 20%igen Lösung von Butyllithium in Hexan (0-64 g BuLi, 10 mmol) getropft. Nachdem die rote Lösung 15 Min. weiter bei RT gerührt worden war, wurden 1-02 g (3-33 mmol) 43 in 20 ml abs. Et₂O und 10 ml abs. THF zugetropft. Die Mischung (dicker Niederschlag) wurde 4 h bei RT gerührt, anschliessend unter Eiskühlung mit 10%iger HCl angesäuert, mit Et₂O extrahiert, der Extrakt mit H₂O und NaHCO₃-Lösung gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand (1-2 g Öl) wurde durch PSC (CHCl₃/MeOH = 39:1, 4x entw.) aufgereinigt: 350 mg (30% d.Th.) 41 (Öl). IR: 3400; NMR: 5-02 (m, olefin. H), 3-63 (2t, 6 Hz, H-4 und H-17), 0-87 (t, 5 Hz, Pentyliden-CH₃), 0-71 (CH₃-19 und CH₃-18). MS: 362 (5%, M⁺), 289 (100%, M⁺-CH₂CH₂CH₂CH₂OH), 271 (12%, M⁺-CH₂CH₂CH₂CH₂OH-H₂O).

6-Pentyliden-4,5-seco-androstan-4,17β-diol-6α,6'-epoxid (44). 350 mg (0-97 mmol) 41 in 10 ml abs. CH₂Cl₂ wurden mit 268 mg (1-48 mmol) Monoperphthalsäure in 1-22 ml Äther 2 h bei RT stehen gelassen. Anschliessend wurde mit H₂O, NaHCO₃-Lösung, H₂O und FeSO₄-Lösung gewaschen und wie üblich aufgearbeitet: 320 mg (87% d.Th.) 44 (Harz).

6β-Pentyl-4,5-seco-androstan-4,6α,17β-triol (47). Unter Standardbedingungen wurden 12 g (31-7 mmol) 44 mit 4-06 g (107-2 mmol) LiAlH₄ in 450 ml abs. THF 3-0 h refluxiert. Anschliessend wurde unter Eiskühlung überschüssiges LiAlH₄ durch THF/H₂O (9:1) zersetzt, mit 10%iger HCl angesäuert, mit Et₂O extrahiert und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (12-4 g) wurde an 350 g Kieselgel chromatographiert (CHCl₃ mit 10, 20 und 40% Aceton): 5-5 g (46% d.Th.) 47 (Harz).

6α-Hydroxy-17-oxo-6β-pentyl-4,5-seco-androstan-4-säure (51). Zu 5-5 g (14-5 mmol) 47 in 100 ml Aceton wurden bei RT 12 ml Jones-Reagenz (32-4 mmol CrO₃) getropft, und die Mischung anschliessend 1 h gerührt. Nach Verdünnen mit H₂O wurde mit Et₂O extrahiert, der Extrakt mit 11 NaOH ausgeschüttelt, die wässrige Phase mit 5%iger HCl angesäuert, mit CHCl₃ extrahiert und wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand (5-4 g) wurde durch PSC (CHCl₃/Aceton = 3:1) aufgereinigt: 1-7 g (30% d.Th.) 51 (Schaum). [α]_D: +47; IR: 3425, 1735, 1705 (Schulter); NMR: 0-92 (CH₃-19), 0-87 (CH₃-18); MS: 321 (90%, M⁺-C₃H₁₁), 303 (100%, M⁺-C₃H₁₁-H₂O), 233 (20%, M⁺-C₃H₁₁-CH₂CH₂CO₂H).

6α-Hydroxy-17-oxo-6β-pentyl-4,5-seco-androstan-4-säuremethylester (52). Eine Probe des aufgereinigten 51 wurde mit CH₂N₂ verestert. IR: 3460, 1738; NMR: 3-63 (OCH₃), 0-90 (CH₃-19), 0-84 (CH₃-18); MS: 335 (100%, M⁺-C₃H₁₁), 303 (40%, M⁺-C₃H₁₁-CH₂OH), 233 (6%, M⁺-C₃H₁₁-CH₂CH₂CO₂CH₃).

6β-Hydroxy-6α-pentyl-4-oxa-5β-androstan-3,17-dion (53). 1-5 g (3-85 mmol) des Gemisches 17 + 18 wurden in 30 ml Aceton mit 15 ml 1-5 n HClO₄ (22-5 mmol) 2 h bei RT stehen gelassen. Anschliessend wurde mit NaOH auf pH 5 eingestellt und i. Vak. auf ein kleines Volumen eingeeengt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit H₂O neutral gewaschen. Der Rückstand (1-4 g) wurde durch PSC (CHCl₃/PA/Aceton = 5:5:1, 2x entw.) aufgetrennt: 700 mg (48% d.Th.) 53, aus Aceton umkristallisiert. Schmp. 206-7°; [α]_D: +27; IR: 3470, 1735, 1705; NMR: 3-87 (H-5), 1-23 (CH₃-19), 0-92 (t, 5 Hz, Pentyl-CH₃), 0-92 (CH₃-18); MS: 376 (55%, M⁺), 305 (50%, M⁺-C₃H₁₁), 221 (100%, M⁺-C₃H₁₁-2CO-C₂H₄); (C₂₁H₃₆O₄(376-5) Gef. C, 73-4; H, 9-57; Ber. C, 73-36; H, 9-64%).

4-Oxa-5α-androstan-3,17-dion (55). Zu 19-3 g (66-2 mmol) 17β-Hydroxy-4-oxo-5α-androstan-3-on (54)¹³ in 500 ml Aceton wurden bei 0 bis +5° 30 ml Jones-Reagenz (81 mmol CrO₃) unter Rühren getropft. Anschliessend wurde mit CH₂Cl₂ verdünnt und wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand (18-1 g) wurde an 600 g Kieselgel chromatographiert (CHCl₃/PA/Aceton = 10:10:1): 11-9 g (62% d.Th.) 55, aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 162-4°; [α]_D: +167; IR: 1740; NMR: 3-96 (dd, 11 und 4 Hz, H-5), 0-93 (CH₃-19), 0-86 (CH₃-18). MS: 290 (100%, M⁺), 246 (60%, M⁺-CO₂), 219 (40%, M⁺-28-28-CH₃); (C₁₈H₂₆O₃(290-4) Gef. C, 74-5; H, 8-88; Ber. C, 74-44; H, 9-03%).

17-Oxo-4-nor-3,5-seco-5-androsten-3-säuremethylester (58). In die Lösung von 4 g 55 in 400 ml abs. MeOH wurde unter Refluxieren und Feuchtigkeitsschluss 4 h trockenes HCl eingeleitet. Nach Einengen i. Vak. auf ein kleines Volumen wurde mit Et₂O verdünnt und wie üblich aufgearbeitet:

3-7 g (88% d.Th.) 58 (Öl). IR: 1740, 1650; NMR: 5-62 (q, 10 und 5 Hz, H-6), 5-28 (d, 10 Hz, H-5), 3-61 (OCH₃), 0-93 (CH₃-19), 0-86 (CH₃-18); MS: 304 (17%, M⁺), 273 (11%, M⁺-OCH₃), 272 (12%, M⁺-CH₂OH), 217 (100%, M⁺-CH₂CH₂CO₂CH₃).

5,6-Oxido-17-oxo-4-nor-3,5-seco-androstan-3-säuremethylester (57). 500 mg (1-65 mmol) 58 in 25 ml abs. CH₂Cl₂ wurden mit 450 mg (2-48 mmol) Monoperphthalsäure in 2 ml Et₂O 3-5 h bei RT stehen gelassen. Anschliessend wurde vom Niederschlag abfiltriert, das Filtrat mit NaHCO₃-Lösung, H₂O und FeSO₄-Lösung gewaschen und wie üblich aufgearbeitet: 500 mg 57 (Harz).

6β-Hydroxy-4-oxa-5β-androstan-3,17-dion (56). 0-5 g (1-56 mmol) 57 in 10 ml Aceton wurden mit 0-5 ml 1-5 n HClO₄ (0-75 mmol) 2 h bei RT stehen gelassen. Nach Einstellen mit 1 n NaOH auf pH 4 wurde i. Vak. auf ein kleines Volumen eingeeengt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und aus Aceton umkristallisiert: 190 mg (38% d.Th. bez. auf 58) 56. Schmp. 233-4°; [α]_D: +67; IR: 3440, 1740, 1704; NMR: 4-10 (breites s, H-6), 1-22 (CH₃-19), 0-92 (CH₃-18); MS: 306 (100%, M⁺), 288 (15%, M⁺-H₂O), 262 (16%, M⁺-CO₂), 244 (10%, M⁺-CO₂-H₂O), 233 (30%, M⁺-CO₂-C₂H₅), 215 (50%, M⁺-CO₂-C₂H₅-H₂O).

17β-Acetoxy-5α-androstan-3,6-dion (60). 20 g (57-7 mmol) 6β-Hydroxy-testosteron-17-acetat (59)¹⁵ in 1 l abs. C₆H₆ wurden mit 0-2 g (1-16 mmol) p-Toluolsulfonsäure unter Feuchtigkeitsschluss und N₂-Einleitung 30 Min. refluxiert. Nach Abkühlen auf RT wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und wie üblich aufgearbeitet: 20 g 60, aus Aceton kristallisiert. Schmp. 183-5° (Lit.¹⁴ 185-6°); [α]_D: -18° (Lit.¹⁴ -17° bzw. -15°); IR: 1740, 1705; NMR: 4-62 (t, 8 Hz, H-17), 2-02 (CH₃CO-), 0-94 (CH₃-19), 0-80 (CH₃-18); MS: 346 (28%, M⁺), 317 (26%, M⁺-CHO), 304 (5%, M⁺-CH₂CO), 286 (20%, M⁺-CH₃CO), 43 (100%, CH₃CO⁺); (C₂₁H₃₀O₄(346-5) Gef. C, 72-7; H, 8-51; Ber. C, 72-80; H, 8-73%).

17β-Acetoxy-3,3-dimethoxy-5α-androstan-6-on (61). 22-2 g (64-2 mmol) 60 in 200 ml CH₂Cl₂/MeOH (1:1) wurden mit 0-1 g (0-58 mmol) p-Toluolsulfonsäure 15 Min. auf 100° erwärmt. Nach Eindampfen i. Vak. auf ein kleines Volumen wurde der kristalline Niederschlag abgesaugt: 17-4 g (69% d.Th.) 61. Schmp. 190-1° (Lit.¹⁷ 178-181°); [α]_D: -16° (Lit.¹⁷ -21°, Dioxan); IR: 1730, 1705; NMR: 4-62 (t, 8 Hz, H-17), 3-17 und 3-08 (2 OCH₃), 2-03 (CH₃CO-), 0-78 (CH₃-18), 0-74 (CH₃-19); MS: 392 (42%, M⁺), 361 (32%, M⁺-OCH₃), 360 (100%, M⁺-CH₂OH), 43 (90%, CH₃CO⁺).

6β,17β-Dihydroxy-6α-pentyl-5α-androstan-3-on (63) und 3-Methoxy-3,6α-dipentyl-5α-androstan-6β,17β-diol (64). Die Grignard-Lösung aus 15-9 ml (128 mmol) 1-Brompentan und 3-11 g (128 mg-atom) Mg in 80 ml abs. Et₂O wurde mit 5 g (12-8 mmol) 61 in 200 ml abs. Toluol 6 h unter Standardbedingungen refluxiert. Unter Eiskühlung wurde dann mit gesättigter NH₄Cl-Lösung zersetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand (9-2 g Harz) wurde in 350 ml einer 1%igen äthanolischen Oxalsäuredihydrat-Lösung 72 h bei RT stehen gelassen, anschliessend mit 10%iger NH₃-Lösung neutralisiert, auf ein kleines Volumen i. Vak. eingeeengt, mit H₂O versetzt, mit Et₂O extrahiert und wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand wurde 3 h einer Wasserdampfdestillation unterworfen, dann mit Et₂O extrahiert und wie üblich aufgearbeitet: 5-5 g Harz. Das Rohprodukt wurde durch PSC (CHCl₃/PA/Aceton = 5:5:1, 2x entw.) aufgetrennt: Unpolare Substanz. 2-4 g (41% d.Th.) 64 (Harz); [α]_D: +4°; IR: 3470; NMR: 3-60 (t, 7 Hz, H-17), 3-04 (OCH₃), 0-98 (CH₃-19), 0-89 (t, 5 Hz, 2 Pentyl-CH₃), 0-75 (CH₃-18); MS: 391 (12%, M⁺-C₃H₁₁), 373 (42%, M⁺-C₃H₁₁-H₂O), 359 (100%, M⁺-C₃H₁₁-CH₂OH), 319 (2%, M⁺-C₃H₁₁-C₃H₁₂). Polare Substanz. 1-4 g (29%, d.Th.) 63 (krist.), aus Aceton umkristallisiert. Schmp. 219-220°; IR: 3460, 1695; NMR: 3-61 (t, 7 Hz, H-17), 1-18 (CH₃-19), 0-87 (t, 5 Hz, Pentyl-CH₃), 0-78 (CH₃-18); MS: 305 (100%, M⁺-C₃H₁₁), 287 (10%, M⁺-C₃H₁₁-H₂O), 269 (12%, M⁺-C₃H₁₁-2H₂O); (C₂₄H₄₀O₃(376-6) Gef. C, 76-4; H, 10-8; O, 12-9; Ber. C, 76-55; H, 10-71; O, 12-75%).

6β,17β-Dihydroxy-6α-pentyl-3-oxa-A-homo-5α-androstan-4-on (67) und 2,6β,17β-Trihydroxy-6α-pentyl-2,3-seco-5α-androstan-3-säure-γ-lacton (62). 3-4 g (9-04 mmol) 63 in 272 ml abs. CH₂Cl₂ wurden mit 3-95 g 70%iger m-Chlorperbenzoesäure (16-08 mmol) 3-5 h bei RT stehen gelassen. Anschliessend wurde mit verd. NaOH neutral ge-

waschen und wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand (4.1 g Harz) wurde durch PSC (*i*-Pr₂O/Aceton = 10:1, 5x entw.) aufgetrennt: Unpolare Substanz. 1.8 g (51% d.Th.) **67** (Schaum). IR: 3500, 1718; NMR: 4.3 (m, CH₂-2), 3.61 (t, 7 Hz, H-17), 2.7 (m, CH₂-4a), 1.17 (CH₃-19), 0.88 (t, 5 Hz, Pentyl-CH₃), 0.77 (CH₃-18); MS: 321 (100%, M⁺-C₃H₁₁), 303 (10%, M⁺-C₃H₁₁-H₂O), 285 (8%, M⁺-C₃H₁₁-2H₂O), 275 (3%, M⁺-C₃H₁₁-H₂O-CO), 249 (10%, M⁺-C₃H₁₁-C₂H₅-CO₂). Polare Substanz. 0.9 g (25% d.Th.) **62** (Harz). IR: 3450, 1760; NMR: 3.6 (m, CH₂-2), 3.6 (t, 7 Hz, H-17), 2.6 (m, CH₂-4), 0.87 (t, Pentyl-CH₃), 0.70 (CH₃-18); MS: 321 (100%, M⁺-C₃H₁₁), 303 (10%, M⁺-C₃H₁₁-H₂O), 293 (5%, M⁺-C₃H₁₁-CO), 285 (9%, M⁺-C₃H₁₁-2H₂O), 275 (18%, M⁺-C₃H₁₁-C₂H₅OH).

6β - Hydroxy - 17 - oxo - 6α - pentyl - 2,3 - seco - 5α - androstan - 2,3 - disäure - γ - lacton (65). 300 mg (0.77 mmol) **62** in 15 ml Aceton wurden bei 0° bis +5° unter Rühren mit 0.6 ml Jones-Reagenz (1.62 mmol CrO₃) versetzt und 45 Min. bei dieser Temperatur stehen gelassen. Anschließend wurde mit Et₂O verdünnt und wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand (270 mg) wurde durch PSC (CHCl₃/Aceton = 5:1, 3x entw.) aufgereinigt: 95 mg (32% d.Th.) **65** (Harz). IR: 3470, 1770, 1740; NMR: 0.98 (CH₃-19), 0.87 (t, 5 Hz, Pentyl-CH₃), 0.84 (CH₃-18); MS: 333 (100%, M⁺-C₃H₁₁), 305 (15%, M⁺-C₃H₁₁-CO), 287 (8%, M⁺-C₃H₁₁-HCO₂H), 273 (25%, M⁺-C₃H₁₁-CH₃CO₂H).

6β - Hydroxy - 17 - oxo - 6α - pentyl - 2,3 - seco - 5α - androstan - 2,3 - disäure - 2 - methylester - γ - lacton (66). Eine Probe **65** wurde wie üblich mit CH₂N₂ verestert. IR: 1770, 1736; NMR: 3.62 (OCH₃), 0.97 (CH₃-19), 0.87 (t, Pentyl-CH₃), 0.86 (CH₃-18); MS: 347 (100%, M⁺-C₃H₁₁), 345 (5%, M⁺-CH₂CO₂CH₃), 319 (10%, M⁺-C₃H₁₁-CO), 287 (12%, M⁺-C₃H₁₁-HCO₂CH₃), 273 (75%, M⁺-C₃H₁₁-CH₂CO₂CH₃).

6β - Hydroxy - 6α - pentyl - 3 - oxo - A - homo - 5α - androstan - 4,17 - dion (68). 500 mg (1.28 mmol) **67** in 25 ml Aceton wurden bei 0° bis +5° unter Rühren mit 1 ml Jones-Reagenz (2.7 mmol CrO₃) versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde mit CH₂Cl₂ verdünnt und wie üblich aufgearbeitet: 480 mg (96% d.Th.) **68** (amorph). [α]_D²⁰ = +68°; IR: 3500, 1730; NMR: 4.3 (m, CH₂-2), 2.7 (m, CH₂-4a), 1.18 (CH₃-19), 0.88 (t, Pentyl-CH₃), 0.88 (CH₃-18); MS: 319 (100%, M⁺-C₃H₁₁), 301 (45%, M⁺-C₃H₁₁-H₂O), 273 (15%, M⁺-C₃H₁₁-H₂O-CO), 247 (25%, M⁺-C₃H₁₁-C₂H₅-CO₂).

Danksagungen—Wir danken Herrn Dr. Pohl für die Hilfe bei der Interpretation der NMR-Spektren, Herrn H. Müller für die Deutung der Massenspektren und den Herren H. May, H. Mertz und E. Meyer für geschickte experimentelle Mitarbeit.

LITERATUR

- ¹Herrn Prof. Dr. Rudolf Tschesche zum 70. Geburtstag gewidmet.
²M. Baumgarth und K. Irmischer, *Tetrahedron* **31**, 3109 (1975).
^{3a}M. Ackroyd, W. J. Adams, B., Ellis, V. Petrow und I. A. Stuart-Webb, *J. Chem. Soc.* 4099 (1957); ^{3b}G. Cooley, B. Ellis, D. N. Kirk und V. Petrow, *Ibid.* 4112 (1957); ^{3c}H. J. Ringold, E. Batres und G. Rosenkranz, *J. Org. Chem.* **22**, 99 (1957).
⁴A. Bowers und H. J. Ringold, *Tetrahedron* **3**, 14 (1958).
⁵J. T. Edwards, D. Holder, W. H. Lunn und I. Puskas, *Can. J. Chem.* **39**, 599 (1961).
⁶D. N. Kirk und M. P. Hartshorn, *Steroid Reaction Mechanisms*, S. 136 Amsterdam, London, New York (1968).
⁷N. S. Bhacca, D. H. Williams, *Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry*, S. 51. San Francisco, London, Amsterdam (1964).
⁸J.-P. Pete und M.-L. Viriot-Villaume, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3699, 3709 (1971).
⁹A. Butenandt und H. Danneberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **71**, 1681 (1938); A. Butenandt und G. Rubenstroth-Bauer, *Ibid.* **77**, 397 (1944); G. A. Boswell, Jr., *J. Org. Chem.* **33**, 3699 (1968).
¹⁰R. T. Blickenstaff und E. L. Foster, *Ibid.* **26**, 5029 (1961); A. Crastes de Paulet, J. Bascou, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 939 (1966).
¹¹G. Hüppi, G. Eggart, S. Iwasaki, H. Wehrli, K. Schaffner und O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **49**, 1986 (1966).
¹²C. W. Shoppee und G. H. R. Summers, *J. Chem. Soc.* 3374 (1952).
¹³G. R. Pettit und T. R. Kasturi, *J. Org. Chem.* **26**, 986, 4557 (1961); G. Zanati und M. E. Wolff, *J. Med. Chem.* **14**, 958 (1971).
¹⁴S. H. Eppstein, P. D. Meister, H. M. Leigh, D. H. Peterson, H. C. Murray, L. M. Reineke und A. Weintraub, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 3174 (1954); R. L. Clarke, *Ibid.* **82**, 4629 (1960); Y. Osawa und M. Neeman, *J. Org. Chem.* **32**, 3055 (1967).
¹⁵J. Romo, G. Rosenkranz, C. Djerassi und F. Sondheimer, *Ibid.* **19**, 1509 (1954); J. P. Dusza, J. P. Joseph und S. Bernstein, *Ibid.* **27**, 4047 (1962); R. Gardi und A. Lusignani, *Ibid.* **32**, 2647 (1967).
¹⁶A. S. Clegg, W. A. Denny, E. R. H. Jones, V. Kumar, G. D. Meakins und V. E. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 492 (1972).
¹⁷F. Mancini und R. Rovinski, F. Kohen und I. Scheer, *J. Org. Chem.* **32**, 1417 (1967).
¹⁸S. Hara, N. Matsumoto und M. Takeuchi, *Chem. and Ind.* 2086 (1962).