

Totalsynthese optisch aktiver Steroide, IX¹⁾

Darstellung und Strukturuntersuchung diastereomerer 4,8,14-Androstatrien-3,17-dione

Jürgen Ruppert, Ulrich Eder und Rudolf Wiechert*

Aus den Forschungslaboratorien der Schering AG,
Department Steroidchemie, D-1 Berlin 65, Müllerstr. 170–172
Eingegangen am 27. Juli 1973

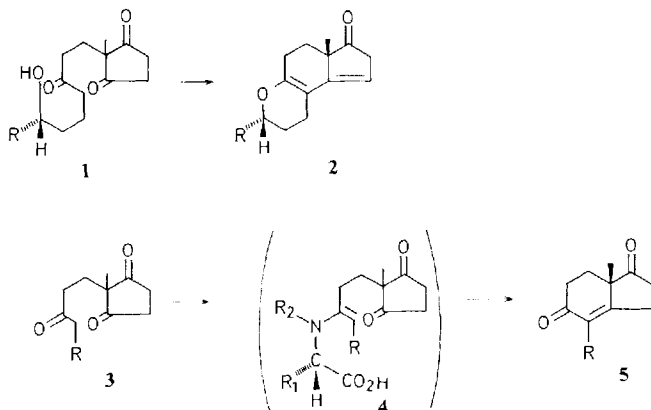
Optisch aktives (+)-8,14-Seco-4,9(11)-androstadien-3,14,17-trion (**8**) und (–)-8,14-Seco-4,8-androstadien-3,14,17-trion (**10**) wird zu 13ξ-Androsta-4,8,14-trien-3,17-dion (**9**) cyclisiert. Es wurde lediglich eine geringe Induktion von einem chiralen Zentrum am Kohlenstoffatom C-10 zum neu gebildeten Zentrum am Kohlenstoffatom C-13 beobachtet.

Total Synthesis of Optically Active Steroids, IX¹⁾

Preparation and Structure Investigation of Diastereomeric 4,8,14-Androstatrien-3,17-dione

The cyclization of optically active (+)-8,14-seco-4,9(11)-androstadien-3,14,17-trione (**8**) and (–)-8,14-seco-4,8-androstadien-3,14,17-trione (**10**) to 13ξ-androsta-4,8,14-trien-3,17-dione (**9**) is described. Only a slight induction of chirality from the chiral center at carbon C-10 to the newly formed center at carbon C-13 was detected.

Wie im Rahmen der Steroid-Totalsynthese durch die Untersuchungen von Saucy und Borer²⁾ (**1** → **2**), Hajos und Parrish³⁾ und durch unsere Arbeiten⁴⁾ (**3** → **5**) gezeigt wurde, ist es möglich, durch Cyclisierung von geeigneten Edukten mit einem chiralen Zentrum am Kohlenstoffatom C-5 in sehr guten chemischen und optischen Ausbeuten zu Steroid-Vorprodukten zu gelangen.



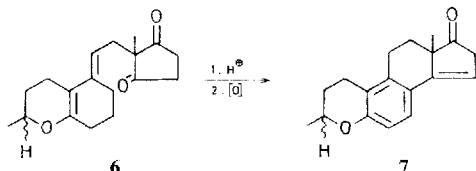
¹⁾ VIII. Mittell.: G. Sauer, U. Eder und G.-A. Hoyer, Chem. Ber. **105**, 2358 (1972).

²⁾ G. Saucy und R. Borer, Helv. Chim. Acta **54**, 2121 (1971).

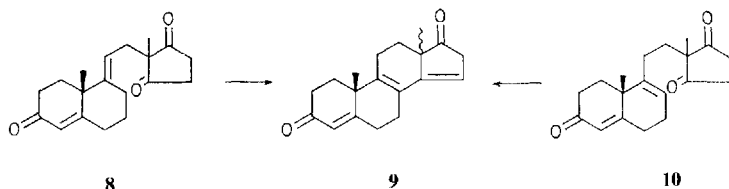
³⁾ Fa. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Nutley, N. J., USA (Erf. Z. G. Hajos und D. R. Parrish), D. O. S. 2102623 [C. A. **76**, 59072 x (1972)].

⁴⁾ U. Eder, G. Sauer und R. Wiechert, Angew. Chem. **83**, 492 (1971); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **10**, 496 (1971).

Von entscheidendem Einfluß bei diesen Reaktionen scheint der Abstand des chiralen vom prächiralen Zentrum zu sein. Wird — wie wir im Falle der Cyclisierung der 3-Methyl-4-oxa-8,14-seco-5(10),9(11)-östradien-14,17-dion (**6**) gezeigt haben¹⁾ — der Abstand der beiden Zentren vergrößert, so bringt das den Verlust der Induktion mit sich.

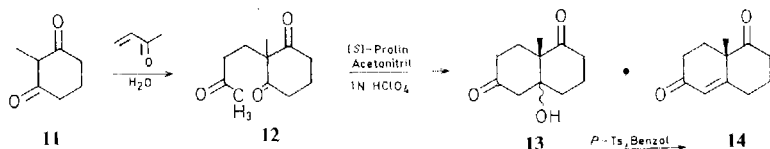


In der vorliegenden Arbeit wird (+)-(R)-8,14-Seco-4,9(11)-androstadien-3,14,17-trion (**8**) bzw. (+)-(R)-8,14-Seco-4,8-androstadien-3,14,17-trion (**10**) zu 4,8,14-Androstatrien-3,17-dion (**9**) cyclisiert und untersucht, welchen Einfluß ein kleinerer Abstand (Chiralitätszentrum am C-10) auf die Stereospezifität der Reaktion ausübt.



Darstellung von 8,14-Seco-4,9(11)-androstadien-3,14,17-trion (**8**)

Das durch Michael-Addition von 2-Methyl-1,3-cyclohexandion (**11**) an Methylvinylketon in wäßriger Lösung in über 90proz. Ausbeute erhältliche 2-Methyl-2-(3-oxobutyl)-1,3-cyclohexandion (**12**)⁵⁾ wird in Acetonitril mit (S)-Prolin und 1 N Perchlorsäure cyclisiert⁴⁾. Das Cyclisierungsrohprodukt, das noch 10–15% der Aldolverbindung **13** enthält, wird mit *p*-Toluolsulfonsäure in siedendem Benzol nachbehandelt.



Das in 80proz. Ausbeute isolierte (S)-8a-Methyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahydro-1,6-naphthalindion (**14**) (optische Reinheit 68%)⁶⁾ wird nach dem in der racemischen Reihe beschriebenen Verfahren^{7,8)} mit Lithiumacetylid in flüssigem Ammoniak zum Äthynylalkohol **15** umgesetzt. Die fraktionierte Kristallisation aus Methanol ergibt dann in einer Ausbeute von 43% das reine (+)-(1R,8aS)-1-Äthynyl-1-hydroxy-8a-methyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahydro-6-naphthalinon (**15**). Eine Probe von **15** konnte

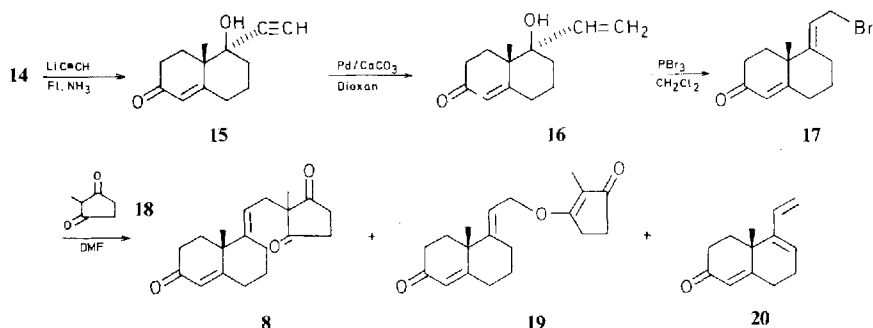
⁵⁾ C. B. C. Boyce und J. S. Whitehurst, J. Chem. Soc. **1959**, 2022.

⁶⁾ V. Prelog und W. Acklin, Helv. Chim. Acta **39**, 748 (1956).

⁷⁾ M. S. Newman, S. Ramachandran, S. K. Sankarappa und S. Swaminathan, J. Org. Chem. **26**, 727 (1961).

⁸⁾ I. N. Nazarov und I. A. Gurvich, Zh. Obshch. Khim. **25**, 956 (1955) [C. A. **50**, 3351 b (1956)].

durch Umsetzung mit Silbercarbonat in Dimethylsulfoxid⁹⁾ in quantitativer Ausbeute in optisch reines **14** ($[\alpha]_D = -101^\circ$; Lit.⁶⁾: $[\alpha]_D = +100^\circ$) übergeführt werden.

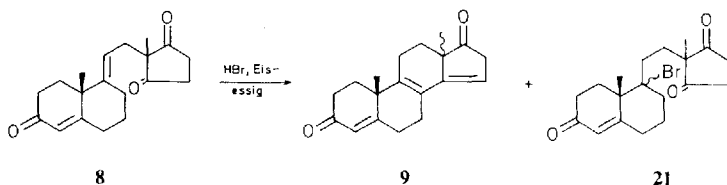


Die partielle Hydrierung der Äthynylgruppe in **15** führt in einer Ausbeute von 91% zum Vinylcarbinol **16**.

Bei der Umsetzung von **16** mit Phosphortribromid in Methylenchlorid wird unter Allylumlagerung das Bromid **17** gebildet, das wegen seiner Unbeständigkeit ohne weitere Reinigung mit dem Natriumsalz von 2-Methyl-1,3-cyclopentandion (**18**) in Dimethylformamid umgesetzt wird. Nach Gradientenchromatographie isoliert man in 32proz. Ausbeute das gewünschte Alkylierungsprodukt **8**, neben 13% O-Alkylierungsprodukt **19** und etwa 16% des Triens **20**. Die direkte Umsetzung des Vinylcarbinols **16** mit **18** zur Verbindung **8** nach Art der *Torgov*-Reaktion^{10,11)} bzw. über die Isothiuroniumsalze¹²⁾ gelang nicht.

Darstellung von 13ξ-Androsta-4,8,14-trien-3,17-dion (**9**)

Für die Cyclisierung der $\Delta^{9(11)}$ -8,14-Secoverbindung **8** zum Trien **9** wurden sowohl protonenhaltige Säuren wie auch Lewis-Säuren als Cyclisierungs-Katalysatoren eingesetzt. Am günstigsten erwies sich Bromwasserstoffsäure in Eisessig, wobei ein Rohprodukt erhalten wird, aus dem durch Kristallisation eine Verbindung in 41proz. Aus-



beute abgetrennt werden kann, bei der es sich auf Grund der spektroskopischen Daten und der Analyse um das 9-Bromderivat **21** handelt. Über die Konfiguration am Kohlenstoffatom C-9 ist keine eindeutige Aussage möglich. Bei der Chromatographie der Mutterlauge wird neben weiteren 28% **21** in 13proz. Ausbeute das 13ξ-Androsta-

⁹⁾ R. Vitali, S. Gladiali und R. Gardi, Gazz. Chim. Ital. **102**, 672 (1972).

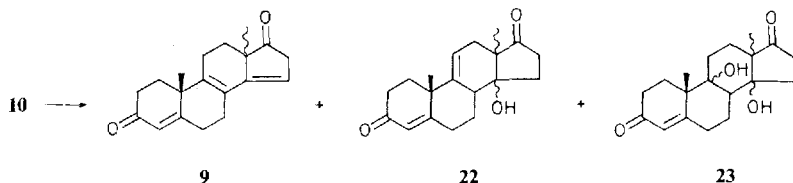
¹⁰⁾ S. N. Ananchenko und I. V. Torgov, Doklady Akad. Nauk SSSR **127**, 553 (1959) [C. A. **54**, 1599 f (1960)]; Tetrahedron Lett. **1963**, 1553.

¹¹⁾ H. Smith et al., Experientia **19**, 394 (1963); G. H. Douglas, J. M. H. Graves, D. Hartley, G. A. Hughes, B. J. McLoughlin, J. Siddall und H. Smith, J. Chem. Soc. **1963**, 5072.

¹²⁾ C. H. Kuo, D. Taub und N. L. Wendler, J. Org. Chem. **33**, 3126 (1968); G. Lehmann und B. Lücke, Liebigs Ann. Chem. **727**, 88 (1969); H. Schick und G. Hilgetag, J. Prakt. Chem. **312**, 482 (1970).

4,8,14-trien-3,17-dion **9** isoliert. Die Dehydrobromierung der 9-Bromverbindung **21** mit wasserfreiem Kaliumacetat in Dimethylformamid liefert in 82proz. Ausbeute ein Gemisch der Verbindung **8** und **10** im Verhältnis 1:9; durch fraktionierte Kristallisation wird die Verbindung **10** frei vom $\Delta^{9(11)}$ -Isomeren **8** erhalten.

Die Cyclisierung der $\Delta^{8(9)}$ -8,14-Secoverbindung **10** wird mit Perchlorsäure in Methylenchlorid durchgeführt; die Umsetzung mit Bromwasserstoffsäure in Eisessig ist hier wenig befriedigend.



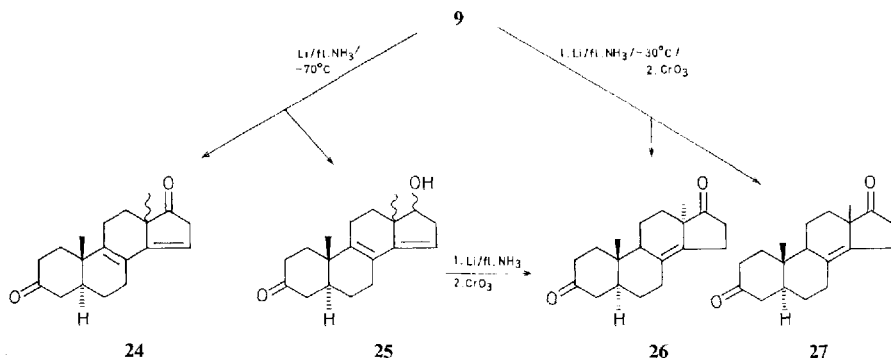
Man erhält nach Chromatographie in etwa 34proz. Ausbeute das Trien **9** neben 12% 14-Hydroxyverbindung **22** und etwa 16% 9,14-Dihydroxyverbindung **23**. Die Strukturen der Verbindungen **22** und **23** stehen in Übereinstimmung mit den spektroskopischen Daten, doch kann keine Aussage über die Stereochemie gemacht werden.

Die Struktur des bei der Cyclisierung der $\Delta^{9(11)}$ -8,14-Secoverbindung **8** bzw. $\Delta^{8(9)}$ -8,14-Secoverbindung **10** erhaltenen Triens **9** ist durch die spektroskopischen Daten bestätigt. Im NMR-Spektrum zeigt sich aber eine Aufspaltung der 18-H-Signale im Verhältnis 6:4. Es muß sich demnach um ein Gemisch der am Kohlenstoffatom C-13 isomeren Verbindungen handeln.

Strukturbestätigung der beiden isomeren Cyclisierungsprodukte

Da die beiden am Kohlenstoffatom C-13 isomeren Verbindungen auf dieser Stufe nicht trennbar und vergleichbare Strukturen in der Literatur nicht bekannt sind, wurde die Möglichkeit einer Korrelation mit dem von *Wolf*¹³⁾ beschriebenen 5α -Androst-8(14)-en-3,17-dion¹³⁾ gesucht.

Bei der Reduktion des Cyclisierungsproduktes **9** mit Lithium in flüssigem Ammoniak bei -70°C wird selektiv die Δ^4 -Doppelbindung angegriffen, und man erhält die beiden 2-Komponentengemische **24** und **25**.



¹³⁾ M. E. Wolf¹³⁾ und H. Chang, J. Med. Chem. **13**, 967 (1970).

Durch die CD-Daten (siehe exp. Teil) für die Verbindung **25** ist die Zugehörigkeit zur 5 α -H-Reihe gesichert. Die NMR-Spektren der Verbindungen **24** und **25** zeigen eine Aufspaltung der 18- und 19-H-Signale im gleichen Verhältnis 6:4 wie das Cyclisierungsprodukt **9**. Die Birch-Reduktion des 8(9),14(15)-Diensystems in **25** gelingt bei der Siedetemperatur des Ammoniaks, und man erhält nach Oxidation der 17-Hydroxyverbindung ein 2-Komponentengemisch (Aufspaltung der 18- und 19-H-Signale im Verhältnis 6:4), das identisch ist mit dem direkten Birch-Produkt des Triens **9**¹⁴). Dieses Reduktionsgemisch ist durch fraktionierte Kristallisation auftrennbar. Auf Grund der spektroskopischen Daten ist dem Hauptprodukt die Struktur **26** zuzuordnen, während der zweiten Komponente die Struktur **27** zukommt, was durch direkten Vergleich (NMR, CD, Misch-Schmp.) mit 5 α -Androst-8(14)-en-3,17-dion¹⁵) bestätigt wird.

Bei der Cyclisierung der optisch aktiven Secoverbindung **8** bzw. **10** sollte bei einem rein stereospezifischen Verlauf unter Induktion der Chiralität vom optisch aktiven Zentrum am Kohlenstoffatom C-10 zum neu entstehenden Chiralitätszentrum am C-13 entweder nur die 13 α - oder nur die 13 β -Methylverbindung erwartet werden. Die Bildung beider diastereomerer Verbindungen in etwas unterschiedlichen Anteilen zeigt, daß bei der Cyclisierung lediglich eine geringe Induktion stattfindet, wobei die Verbindung mit nicht natürlicher Konfiguration am Kohlenstoffatom C-13 bevorzugt ist.

Den Herren Dr. G. Cleve, Dr. G.-A. Hoyer, Dr. D. Rosenberg und Dr. A. Seeger danken wir für die Aufnahme und Diskussion der Spektren, Herrn M. Borchardt für die präparative Mitarbeit. Die Elementaranalysen wurden in unserem Analytischen Kontroll-Laboratorium unter Leitung von Herrn Dipl.-Ing. J. Huber ausgeführt.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Kofler-Heiztisch bestimmt und sind nicht korrigiert. Die NMR-Spektren wurden in CDCl₃, wenn nicht anders vermerkt, mit TMS als internen Standard mit einem Ha 100 der Fa. Varian aufgenommen. Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer Modell 621, die UV-Spektren in Methanol mit einem Beckman DK1A und die CD-Spektren mit einem Dichrographen CD 185 der Fa. Jouan, Paris, gemessen.

2-Methyl-2-(3-oxobutyl)-1,3-cyclohexandion (12): Aus der Lösung von 252 g 2-Methyl-1,3-cyclohexandion und 250 ml Methylvinylketon in 4 Liter Wasser destilliert man nach 30 h bei 50°C überschüss. Methylvinylketon i. Vak. ab, sättigt die Lösung mit Natriumchlorid und extrahiert mit Methylenchlorid. Das Rohprodukt wird i. Hochvak. destilliert, 358 g (91%) **12** als farbloses Öl vom Sdp. 110–115°C/0.01 Torr (Lit.⁵); Sdp. 114–118°C/0.01 Torr).

(S)-8 α -Methyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahydro-1,6-naphthalindion (14): Die Lösung von 294 g **12** in 650 ml Acetonitril wird nach Zugabe von 52 g (S)-Prolin und 115 ml 1 N HClO₄ 50 h auf 50°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird mit gesätt. NaCl-Lösung verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Das nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rohpro-

¹⁴) S. Danishefsky, P. Solomon und L. Crawley (Tetrahedron Lett. **1972**, 961) beschrieben bei der Darstellung von (\pm)-5 α -Androst-8(14)-en-3,17-dion die Birch-Reduktion von (\pm)-17,17-Äthylendioxyandrosta-4,8,14-trien-3-on.

¹⁵) Wir danken Herrn Professor Dr. S. Danishefsky (Pittsburgh, USA), der uns freundlicherweise eine Probe 5 α -Androst-8(14)-en-3,17-dion zur Verfügung gestellt hat.

dukt wird in 1 Liter Benzol gelöst, mit 5 g *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und 3 h am Wasserabscheider gekocht. Es wird abgekühlt, mit NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt und das Benzol abgezogen. Die Hochvak.-Destillation ergibt 214 g (80%) **14** vom Sdp. 105–110°C/0.05 Torr, $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +68.5^\circ$ ($c = 0.5$ in Benzol) (Lit.⁶) $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +100^\circ$.

(+)-(1*R*,8*aS*)-1-Äthynyl-1-hydroxy-8*a*-methyl-1,2,3,4,6,7,8,8*a*-octahydro-6-naphthalinon (**15**): Zu Lithiumacetylid (aus 9 g Lithium) in 1 Liter flüssigem Ammoniak wird bei -70°C innerhalb von 20 min eine Lösung von 107 g **14** in 500 ml absol. Äther getropft und 1 h bei -70°C nachgerührt. Anschließend gießt man vorsichtig in eine Lösung von 100 g NH_4Cl in 800 ml Wasser und extrahiert mit Äther. Das kristalline Rohprodukt (120 g; $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +41.8^\circ$, $c = 0.5$ in CHCl_3 ; λ_{max} 240 nm, ϵ_{max} 13 500) wird aus 500 ml Methanol fraktioniert umkristallisiert. Man erhält 52.2 g (43%) optisch reines **15** vom Schmp. 186–189°C mit $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +68.5^\circ$ ($c = 0.5$ in CHCl_3). Der Drehwert ändert sich auch durch mehrfache Kristallisation aus Methanol oder Essigester nicht mehr.

IR (KBr): 3340 (OH), 3255 ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 2090 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1645 ($\text{O}=\text{C}$), 1610 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$). — UV: λ_{max} 240 nm (ϵ_{max} 14 400). — NMR: δ 1.3 ppm (s, 3 H, CH_3), 2.54 (s, 1 H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 5.81 (s, $W_{1/2} = 4$ Hz, 1 H, $\text{C}=\text{CH}-$).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (204.3) Ber. C 76.44 H 7.90 Gef. C 76.43 H 7.71

(+)-(1*R*,8*aS*)-1-Hydroxy-8*a*-methyl-1-vinyl-1,2,3,4,6,7,8,8*a*-octahydro-6-naphthalinon (**16**): 75 g **15** in 1 Liter Dioxan werden mit 5 g Lindlar-Katalysator bei Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme der ber. Wasserstoffmenge (8900 ml) wird vom Katalysator abfiltriert, eingengt und aus Diisopropyläther umkristallisiert. Ausbeute 68 g (91%) **16**, Schmp. 95.5–96°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +214^\circ$ ($c = 0.5$ in CHCl_3).

UV: λ_{max} 243 nm (ϵ_{max} 14 000). — IR (KBr): 3460 (OH), 1645 ($\text{C}=\text{O}$), 1600 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$). — NMR: δ 1.38 ppm (s, 3 H, CH_3), 5.06–5.50 (2 H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.86 (d, 1 H, $J = 2$ Hz, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}=\text{C}$), 5.94–6.28 (1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$).

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (206.3) Ber. C 75.69 H 8.79 Gef. C 75.46 H 8.80

(8*aR*)-1-(2-Bromäthyliden)-8*a*-methyl-1,2,3,4,6,7,8,8*a*-octahydro-6-naphthalinon (**17**): Die Lösung von 50 g **16** in 200 ml Methylenchlorid wird bei -20°C tropfenweise mit 15 ml Phosphortribromid versetzt. Nach 3 h bei -20 bis -10°C wird in Eiswasser eingerührt, mit Methylenchlorid extrahiert und mit gesätt. NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Das Methylenchlorid wird i. Vak. bei einer Badtemp. von 20°C abdestilliert. Man erhält 50.5 g **17** (hellgelbes Öl, zersetzlich), die ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt werden.

(+)-8,14-Seco-4,9(11)-androstadien-3,14,17-trien (**8**): 30 g Natriumsalz des 2-Methyl-1,3-cyclopentandions und 50.5 g **17** (Rohprodukt) werden in 200 ml Dimethylformamid 3 h bei Raumtemp. gerührt. Man gießt die klare Lösung in 1 Liter Eiswasser, extrahiert mit Äther, wäscht mit gesätt. Natriumchlorid-Lösung und destilliert den Äther i. Vak. ab. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Hexan/Aceton (5–40% Aceton) chromatographiert. Es werden isoliert (nach steigender Polarität):

2.96 g (16%, bezogen auf **16**) **20**, farbloses Öl. — UV: λ_{max} 236 nm ($\epsilon = 22 300$). — IR (Flüssigkeitsfilm): 1665 ($\text{C}=\text{O}$), 1640 (sh), 1620 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$). — NMR: δ 1.40 ppm (s, 3 H, CH_3), 4.95–5.50 (2 H, $\text{HC}=\text{CH}_2$), 5.80 (s, 1 H, $\text{O}-\text{C}-\text{CH}=\text{C}$), 5.88 (m, $W_{1/2} = 4.8$ Hz, 1 H, $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{CH}$), 6.10–6.46 (1 H, $\text{HC}=\text{CH}_2$).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}$ (188.3) Ber. C 82.93 H 8.56 Gef. C 82.75 H 8.51

22.5 g (32%) **8** (umkristallisiert aus Äther), Schmp. 77.5–79.0°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +56^\circ$ ($c = 0.5$, in Chloroform). — UV: λ_{max} 238 nm ($\epsilon = 17 300$). — IR (KBr): 1720 ($\text{C}=\text{O}$, sh bei 1760), 1660 ($\text{C}=\text{O}$), 1620 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$). — NMR: δ 1.09 ppm (s, 3 H, 18-H), 1.30 (s, 3 H, 19-H), 2.66

(m, $W_{1/2} = 6.6$ Hz, 4H, $\text{O}=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 5.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, 11-H), 5.68 (s, $W_{1/2} = 3.8$ Hz, 1H, 4-H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (300.4) Ber. C 75.97 H 8.05 Gef. C 75.97 H 8.14

4.0 g (13%) **19**, farbloses Öl. — UV: λ_{\max} 251 nm ($\epsilon = 30700$). — IR (Flüssigkeitsfilm): 1665, 1625 cm^{-1} (C=O). — NMR: δ 1.41 ppm (s, 3H, CH_3), 1.63 (m, $W_{1/2} = 4$ Hz, 3H, C=C— CH_3), 4.77 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, C=CH— CH_2O), 5.52 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, C=CH— CH_2O), 5.75 (s, $W_{1/2} = 3.5$ Hz, 1H, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}=\text{C}$).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (300.4) Ber. C 75.97 H 8.05 Gef. C 75.54 H 8.11

13 ξ -Androsta-4,8,14-trien-3,17-dion (**9**)

a) Cyclisierung von **8**: Die Lösung von 20 g **8** in 30 ml Eisessig wird mit 90 ml 36proz. Bromwasserstoffsäure in Eisessig 2 h bei Raumtemp. unter Argon gerührt. Man gießt in Eiswasser, extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht mit verd. NaHCO_3 -Lösung und gesätt. NaCl-Lösung, trocknet mit Na_2SO_4 und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Durch Kristallisation des Rohproduktes aus Essigester werden 10.3 g (41%) **21** abgetrennt. Schmp. 123/127–131°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +46^\circ$ ($c = 0.5$ in CHCl_3).

UV: λ_{\max} 238 nm ($\epsilon = 15300$). — IR (KBr): 1720 (sh bei 1760, C=O), 1665 (C=O), 1620 cm^{-1} (C=C). — NMR: δ 1.15 ppm (s, 3H, 18-H), 1.34 (s, 3H, 19-H), 2.79 (s, 4H, $\text{O}=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 5.78 (s, $W_{1/2} = 3.5$ Hz, 1H, 4-H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{BrO}_3$ (381.3) Ber. C 59.85 H 6.61 Br 20.96 Gef. C 60.28 H 6.67 Br 21.44

Die Gradientenchromatographie der Mutterlauge an Kieselgel mit Hexan/Aceton (3–35% Aceton) liefert neben weiteren 7.1 g (28%) **21** 13% (2.39 g) **9** mit einem Schmelzbereich 132–145°C (aus Äther). $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +243^\circ$ ($c = 0.5$ in CHCl_3).

UV: λ_{\max} 241 nm ($\epsilon = 36700$). — IR (KBr): 1735 (C=O), 1665 (C=O), 1625 cm^{-1} (C=C). — NMR (CDCl_3): δ 1.03 ppm und 1.10 (2s, 3H, 18-H, aufgespalten im Verhältnis 6:4), 1.40 (s, 3H, 19-H), 5.74–5.83 (m, 2H, 4- und 15-H). NMR (Pyridin- D_5): δ 1.03 ppm und 1.07 ppm (2s, 3H, 18-H, aufgespalten im Verhältnis 6:4), 1.24 (s, 3H, 19-H), 5.68 (m, $W_{1/2} = 7$ Hz, 1H, 15-H), 5.87 (s, 1H, 4-H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (282.4) Ber. C 80.81 H 7.85 Gef. C 81.44 H 8.18

b) Cyclisierung des 8,14-Seco-4,8-androstadien-3,14,17-trions (**10**): 7.5 g **10** werden in 80 ml Methylenchlorid mit 5 ml 70proz. HClO_4 24 h bei Raumtemp. unter Argon gerührt. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht mit verd. NaHCO_3 -Lösung und gesätt. NaCl-Lösung und destilliert das Methylenchlorid i. Vak. ab. Durch Gradientenchromatographie an Kieselgel mit Hexan/Aceton (5–40% Aceton) erhält man nach steigender Polarität:

2.47 g (34%) **9**. 0.90 g (12%) **22**, Schmp. 197–198.5°C (aus Äthanol). — UV: λ_{\max} 235 nm ($\epsilon = 14300$). — IR (KBr): 3510 (OH, scharf), 1720 (C=O), 1655 (C=O), 1625 cm^{-1} (C=C). — NMR (CDCl_3): δ 1.14 ppm (s, 3H, 18-H), 1.40 (s, 3H, 19-H), 5.54 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H, 11-H), 5.84 (s, 1H, 4-H). NMR (Pyridin- D_5): δ 1.35 ppm (s, 3H, 18-H), 1.43 (s, 3H, 19-H), 5.48 (m, $W_{1/2} = 10$ Hz, 1H, 11-H), 5.95 (s, 1H, 4-H) 5.65–6.15 (breites m, 1H, OH).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (300.4) Ber. C 75.97 H 8.05 Gef. C 75.63 H 8.14

1.25 g (16%) **23**, Schmp. 225–229.5°C (aus Äthanol). — UV: λ_{\max} 240 nm ($\epsilon = 15900$). — IR (KBr): 3360 (OH, breit), 1735 (C=O), 1660 (C=O), 1610 cm^{-1} (C=C). — NMR (CDCl_3): δ 1.06 ppm (s, 3H, 18-H), 1.18 (s, 3H, 19-H), 5.86 (s, 1H, 4-H). — NMR (Pyridin- D_5): δ 1.04 ppm (s, 3H, 18-H), 1.17 (s, 3H, 19-H), 5.62 (s, 1H, OH), 5.96 (s, 1H, 4-H), 6.20 (s, 1H, OH).

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (318.4) Ber. C 71.67 H 8.23 Gef. C 71.86 H 8.26

(+)-8,14-Seco-4,8-androstadien-3,14,17-trion (**10**): Zur Lösung von 15 g **21** in 75 ml Dimethylformamid gibt man 12 g wasserfreies Kaliumacetat und erhitzt 1 h auf 110°C, verdünnt mit Wasser und extrahiert mit Essigester. Die Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Aceton (3–40% Aceton) ergibt 9.7 g einer Mischung aus **8** (δ = 5.10 ppm, 11-H) und **10** (δ = 5.45 ppm, 8-H) im Verhältnis 1:9, aus der 7.7 g reines **10** durch Kristallisation aus Äther erhalten werden. Schmp. 72.5–74.5°C. $[\alpha]_D^{RT} = +251^\circ$ (c = 0.5 in CHCl_3).

UV: λ_{\max} 236 nm (ϵ = 16000). — IR (KBr): 1720 (C=O, sh bei 1760), 1665 (C=O), 1620 cm^{-1} (C=C). — NMR: 1.16 ppm (s, 3 H, 18-H), 1.30 (s, 3 H, 19-H), 2.78 (m, $W_{1/2}$ = 4 Hz, 4 H, O=CCH₂CH₂C=O), 5.45 (m, $W_{1/2}$ = 10 Hz, 1 H, 8-H), 5.74 (s, 1 H, 4-H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (300.4) Ber. C 75.97 H 8.05 Gef. C 75.32 H 8.19

5 α ,13 ξ -Androsta-8,14-dien-3,17-dion (**24**) und 17-Hydroxy-5 α ,13 ξ -androsta-8,14-dien-3-on (**25**): In eine Lösung von 300 mg Li in 200 ml flüssigem Ammoniak werden bei –70°C 1 g **9**, gelöst in 20 ml Tetrahydrofuran/Äther (1:1), eingetropft. Man läßt 1 h bei –70°C unter Argon rühren, zersetzt dann mit 5 g Ammoniumchlorid, gibt 50 ml gesätt. NaCl-Lösung zu und extrahiert mit Äther. Das erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel mit Hexan/Aceton (5–25% Aceton) chromatographiert.

Man erhält als erste Fraktion 280 mg (27.8%) **24**. — IR (Flüssigkeitsfilm): 1730 und 1700 cm^{-1} (C=O). — UV: λ_{\max} 244 nm (ϵ = 17300). — NMR: δ 1.06 und 1.08 ppm (2s, 3 H, 18-H, aufgespalten im Verhältnis 6:4), 1.18 und 1.24 (2s, 3 H, 19-H, aufgespalten im Verhältnis 6:4), 5.69 (m, $W_{1/2}$ = 8 Hz, 1 H, 15-H).

Anschließend werden 425 mg (42%) **25** eluiert. — IR (Flüssigkeitsfilm): 3400 (OH), 1700 (C=O), 1620 cm^{-1} (C=C). — UV: λ_{\max} 247 nm (ϵ_{\max} = 16500). — NMR: δ 0.91 und 0.93 ppm (2s, 3 H, 18-H, aufgespalten im Verhältnis 6:4), 1.17 und 1.20 (2s, 3 H, 19-H, aufgespalten im Verhältnis 6:4), 5.30 (s, $W_{1/2}$ = 8 Hz, 1 H, 15-H). — CD (Dioxan) λ (nm): 244 ($\Delta\epsilon$ +2.03), 259 ($\Delta\epsilon$ +0.973), 267 ($\Delta\epsilon$ –0.178), 297 ($\Delta\epsilon$ +0.684), 260 ($\Delta\epsilon$ +0.0761).

5 α -Androst-8(14)-en-3,17-dion (**27**) und 5 α ,13 α -Androst-8(14)-en-3,17-dion (**26**)

a) In eine Lösung von 300 mg Lithium in 300 ml flüssigem Ammoniak werden bei –50°C 225 mg **25** in 10 ml Äther/Tetrahydrofuran (1:1) eingetropft. Das Kühlbad wird entfernt und 3 h bei Siedetemp. des Ammoniaks gerührt. Man versetzt vorsichtig mit 10 ml Methanol, gibt 50 ml gesätt. NaCl-Lösung zu und extrahiert mit Äther. Das Rohprodukt wird in 10 ml Aceton gelöst, bei –20°C mit 0.6 ml 8 N CrO_3 -Lösung nach Jones versetzt und 20 min bei –20°C unter Argon gerührt. Man zersetzt mit Isopropylalkohol das überschüss. Oxidationsmittel, rührt in Eiswasser ein, extrahiert mit Äther und wäscht mit gesätt. NaHCO_3 -Lösung und gesätt. NaCl-Lösung. Durch präparative Schichtchromatographie des Rohproduktes an Kieselgel (Laufmittel Hexan/Aceton – 7:3) erhält man 124 mg eines Gemisches aus **26** und **27**.

NMR: δ 0.96 und 0.92 ppm (2s, 3 H, 19-H, aufgespalten im Verhältnis 6:4), 1.12 und 1.10 (2s, 3 H, 18-H, aufgespalten im Verhältnis 6:4).

b) Die Birch-Reduktion von 2.7 g **9** erfolgt wie unter a) beschrieben. Nach Oxidation und Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel mit Hexan/Aceton (5–25% Aceton) erhält man 1.2 g eines Gemisches aus **26** und **27**, das im NMR-Spektrum eine Aufspaltung der 18- bzw. 19-H-Signale im Verhältnis 6:4 zeigt. Durch mehrfache fraktionierte Umkristallisation aus Äther/Essigester-Gemischen erhält man 102 mg **26** mit Schmp. 150–151°C. $[\alpha]_D^{RT} = +14^\circ$ (c = 0.5 in CHCl_3).

IR: 1725, 1710 cm^{-1} (C=O). — NMR: δ 0.96 ppm (s, 3 H, 19-H), 1.12 (s, 3 H, 18-H). — CD (Dioxan): λ (nm) 217 ($\Delta\epsilon$ –4.50), 299 (sh) ($\Delta\epsilon$ +0.816), 306 ($\Delta\epsilon$ +0.917), 316 (sh) ($\Delta\epsilon$ +0.615).

Daneben werden 35 mg reines **27** isoliert. Schmp. 145/147.5°C (Lit.¹³) 145–150°C, Misch-Schmp. 145–148°C). — NMR: δ 0.92 ppm (s, 3 H, 19-H), 1.10 (s, 3 H, 18-H).

CD: λ (nm)	$\Delta\epsilon$ (Verb. 27)	$\Delta\epsilon$ (Vergleichssubstanz ¹⁵)
290 (sh)	+8.12	+8.25
299	+10.76	+10.9
208	+10.73	+10.9
318 (sh)	+6.16	+6.37

[291/73]