

- [14] G. Quinkert, *Angew. Chem.* 77, 229 (1965); *Angew. Chem. (Internat. Ed.)* 4, 211 (1965); K. Schaffner, in «Organic Reactions in Steroid Chemistry», II (Ed.: J. Friedl), Van Nostrand Reinhold Co., New York (1972).
- [15] D. Belluš, D. R. Kearns & K. Schaffner, *Helv.* 52, 971 (1969).
- [16] O. L. Chapman, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 2014 (1963); G. V. Smith & H. Kriloff, *ibid.*, 2016; P. Laszlo & P. v. R. Schleyer, *ibid.*, 2017.
- [17] A. Eschenmoser, D. Felix & G. Ohloff, *Helv.* 50, 708 (1967); M. Tanabe, D. F. Crowe, R. L. Dehn & G. Detre, *Tetrahedron Letters* 1967, 3739; M. Tanabe, D. F. Crowe & R. L. Dehn, *ibid.*, 3943; J. Schreiber, D. Felix, A. Eschenmoser, M. Winter, F. Gautschi, K.-H. Schulte-Elte, E. Sundt, G. Ohloff, J. Kalvoda, H. Kaufmann, P. Wieland & G. Anner, *Helv.* 50, 2101 (1968).
- [18] D. Hauser, K. Heusler, J. Kalvoda, K. Schaffner & O. Jeger, *Helv.* 47, 1961 (1964).
- [19] H. Wehrli, C. Lehmann, P. Keller, J.-J. Bonet, K. Schaffner & O. Jeger, *Helv.* 49, 2218 (1966); H. Wehrli, C. Lehmann, T. Iizuka, K. Schaffner & O. Jeger, *ibid.* 50, 2403 (1967).
- [20] S. Kuwata & K. Schaffner, *Helv.* 52, 173 (1969); E. Baggiolini, H. G. Berscheid, G. Bozzato, E. Cavalieri, K. Schaffner & O. Jeger, *Helv.* 54, 429 (1971).

90. Synthese der 2,5-Diole des A-nor-5 α -Androstan-17 β -ols und A-nor-5 β -Androstan-17 β -ols

von L. Lábler¹⁾ und Ch. Tamm

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

(16. 11. 72)

Summary. The synthesis of A-nor-5 β -androstane-2 α ,5,17 β -triol (**8**), A-nor-5 β -androstane-2 β ,5,17 β -triol (**10**), A-nor-5 α -androstane-2 α ,5,17 β -triol (**20**), A-nor-5 α -androstane-2 β ,5,17 β -triol (**22**) and of their 17-O-benzoyl derivatives is described, using A-nor-testosterone (**1**) as starting material.

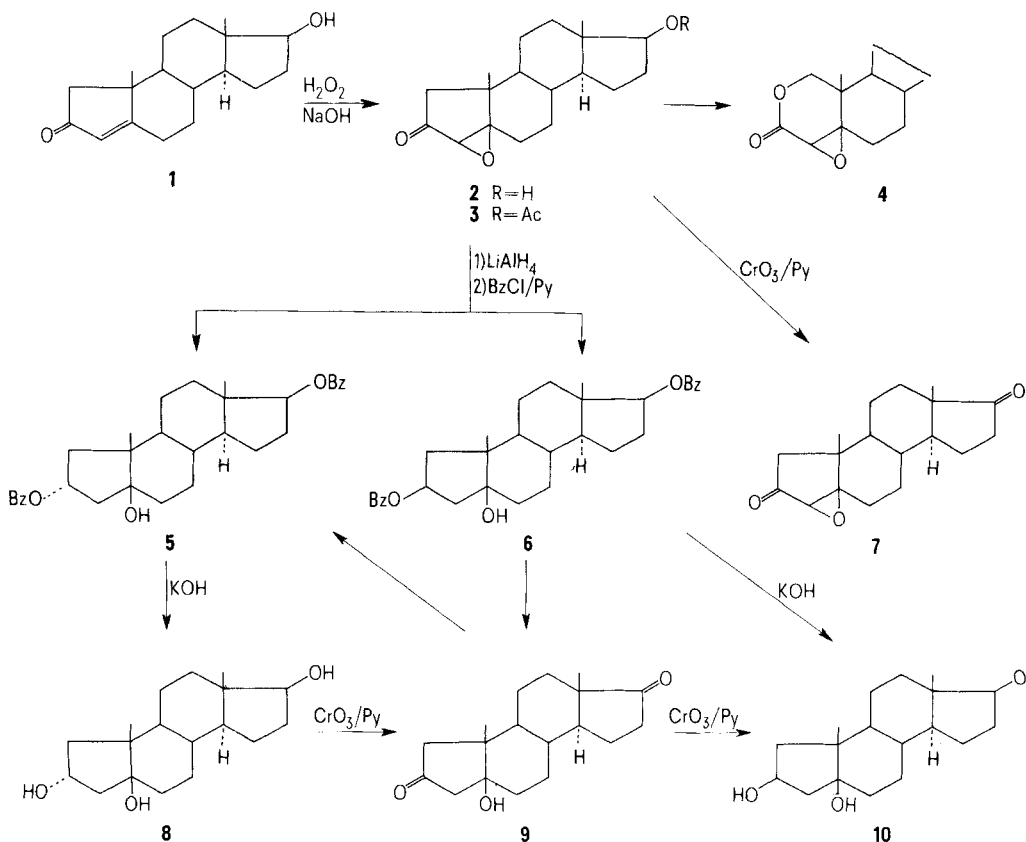
In früheren Mitteilungen haben wir über die Synthese der 2,5-Diole des A-nor-5 α -Cholestans und A-nor-5 β -Cholestans berichtet [1] [2]. Für weitere Untersuchungen benötigten wir die beiden entsprechenden Isomerenpaare der A-nor-Androstan-Reihe mit einer geschützten 17 β -Hydroxygruppe. Im folgenden berichten wir über die Herstellung der gewünschten Verbindungen.

Als Ausgangsmaterial diente das bekannte A-nor-Testosteron (**1**), das aus der entsprechenden 2,3-seco-Säure nach Weisenborn & Applegate [3] bereitet wurde. Um zu den Verbindungen mit 5 β -Konfiguration zu gelangen, wurde **1** mit alkalischem H₂O₂ behandelt. Es resultierte das Epoxyketon **2**. Levine [4], der dieses Keton vor einiger Zeit in ähnlicher Weise gewonnen hatte, postulierte aus Analogiegründen für die Epoxygruppe die β -Konfiguration ohne einen Beweis zu liefern. Nachdem Heckendorn & Tamm [2] für das analoge Reaktionsprodukt in der A-nor-Cholestan-Reihe die β -Stellung der Epoxygruppe eindeutig bewiesen hatten, dürfte auch in der A-nor-Androstan-Reihe ein β -ständiger Oxiranring vorliegen. Die Epoxidierung der A-nor- $\Delta^{3(5)}$ -2-Ketone wird überraschenderweise immer von einer Baeyer-Villiger-Oxydation begleitet, die zu Epoxylactonen vom Typ **4** führt. Lässt man das Reagens längere Zeit bei Raumtemp. auf das ungesättigte Keton einwirken, so ist das Epoxylacton sogar

¹⁾ Jetzige Adresse: F. Hoffmann-La Roche & Co., AG, Basel.

das Hauptprodukt [2] [4]. Durch Herabsetzen der NaOH-Konzentration [5] und der Temperatur auf 0° während der Reaktion und des Aufarbeitens des Reaktionsgemisches gelang es uns, die Bildung des Epoxylactons **4** völlig zu unterdrücken und die Ausbeute an Epoxyketon **2** wesentlich zu steigern. Mit Acetanhydrid/Pyridin lieferte **2** das Acetylderivat **3**. Behandlung von **2** mit CrO_3 /Pyridin-Komplex ergab das Epoxy-diketon **7**. Die Reduktion des Epoxyketons **2** mit LiAlH_4 in Äther führte erwartungsgemäss zu einem Gemisch der beiden epimeren 2,5 β ,17 β -Triole, dessen Trennung durch Chromatographie nicht gelang. Das Triolgemisch wurde deshalb benzoylet, worauf sich die beiden Dibenzoylderivate **5** und **6** an der Kieselgelsäule

Schema 1



Es bedeuten: Ac = CH_3CO ; Bz = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$; Py = Pyridin.

mit Chloroform als Lösungsmittel leicht voneinander trennen liessen. Das Hauptprodukt dürfte, nach den Erfahrungen über den Verlauf der LiAlH_4 -Reduktion von 3 β ,5-Epoxy-A-nor-5 β -cholestan-2-on [2], die 2 β -Konfiguration entspr. **6** besitzen, während das Nebenprodukt das entsprechende 2 α -Epimere **5** ist. Das Verhältnis betrug 7,3:1. Hydrolyse der beiden Dibenzoate **5** und **6** mit KOH in wässrigem Methanol ergab die beiden entsprechenden Triole **8** und **10**. Um die Ausbeute an

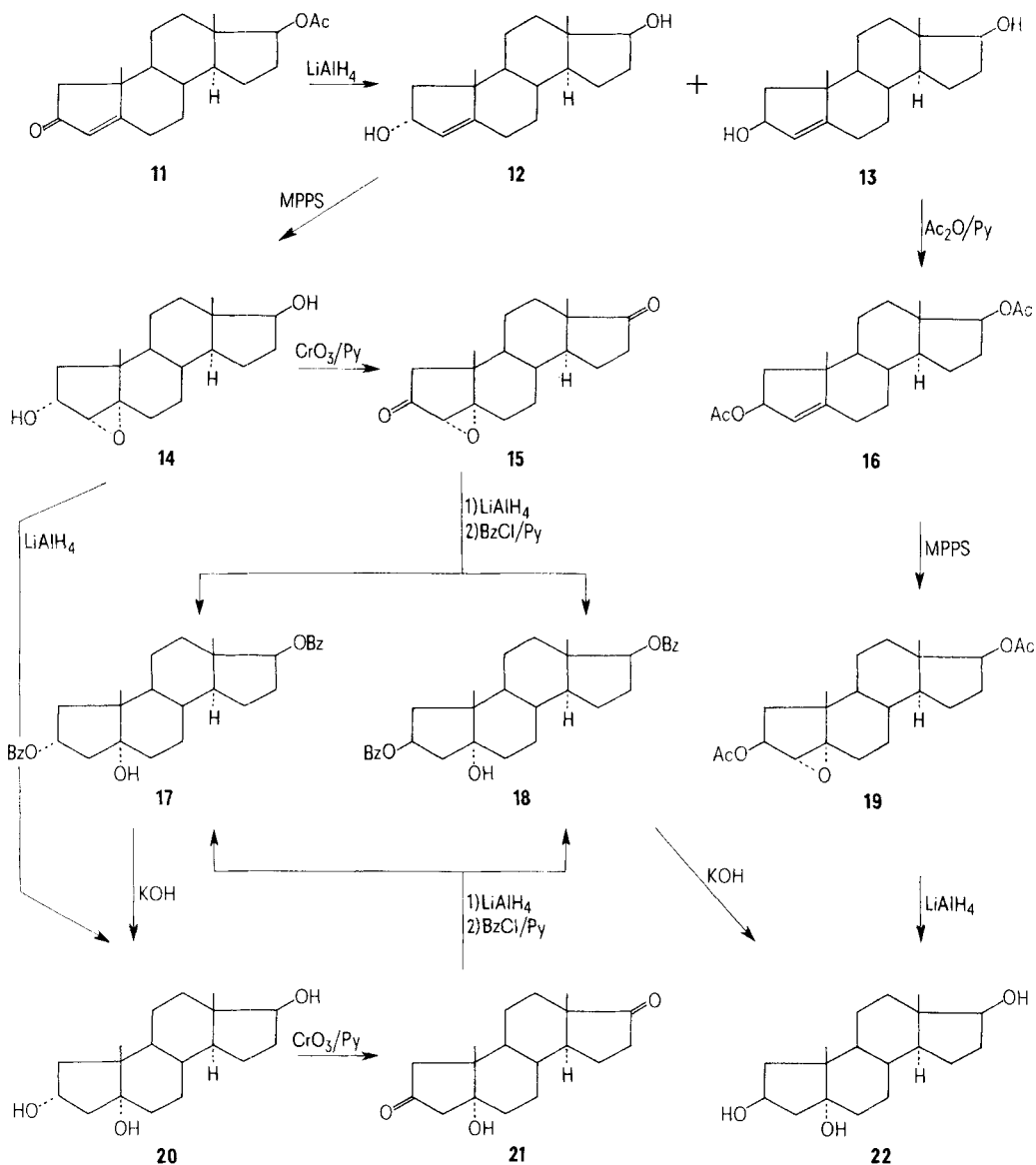
2 α ,5 β ,17 β -Triol **8** zu erhöhen, wurde entweder das reine Triol **10** oder das aus **2** erhaltene Gemisch der Triole **8** und **10** mit CrO₃/Pyridin-Komplex zum Diketon **9** oxydiert. Nach Reduktion von **9** mit LiAlH₄ in Tetrahydrofuran/Äther und Benzoylierung wurden die beiden Dibenzoate **5** und **6** nunmehr im Verhältnis von 1:1 gewonnen.

Zur Herstellung der isomeren Triole mit 5 α -Konfiguration gingen wir wieder von A-nor-Testosteron (**1**) aus, das zunächst in das bekannte Acetylderivat **11** übergeführt wurde [6]. Reduktion von **11** mit LiAlH₄ in Äther lieferte ein Gemisch der beiden epimeren Allylkohole **12** und **13**, die sich durch Chromatographie an Kieselgel voneinander trennen liessen. Es war anzunehmen, dass das Hauptprodukt die 2 α -Hydroxyverbindung ist, in Analogie zur gleichen Reduktion in der A-nor-Cholestan-Reihe, in der die 2 α -Konfiguration des hauptsächlich gebildeten Allylkohols eindeutig bewiesen worden war [2]. Der Alkohol **12** war stärker rechtsdrehend als das Epimere **13**. Diese Beobachtung ist im Einklang mit den auf der *Mills*-Regel basierenden Schlüssen von *Yoshida & Kubota* [6], nach denen bei A-nor-Steroiden die Allylkohole mit einer 2 α -Hydroxygruppe stärker positiv drehend sind als die epimeren 2 β -Hydroxyverbindungen. Ferner ergab der Alkohol **13** im Gegensatz zu **12** mit Digitonin eine Fällung. Auch dieser Befund stimmt mit den Beobachtungen mehrerer Autoren [6] [7] überein, wonach 2 β -Hydroxy- und 2 β -Hydroxy- $\Delta^{3(5)}$ -A-nor-steroiden mit Digitonin einen schwer löslichen Niederschlag ergeben. – Mit MnO₂ liessen sich beide epimeren Alkohole **12** und **13** in A-nor-Testosteron (**1**) zurückführen. Bei der Umsetzung von **12** mit Monoperphthalsäure entstand der Epoxyalkohol **14** als einziges Produkt. Es ist bekannt, dass die Epoxidierung von freien Allylkoholen mit Persäuren wegen der Bildung einer H-Brücke im Übergangszustand einen zur Hydroxylgruppe *cis*-ständigen Oxiranring ergibt [2] [8]. Reduktion von **14** mit LiAlH₄ ergab das A-nor-5 α -Androstan-2 α ,5,17 β -triol (**20**) als das dritte der gewünschten Triole. Durch Oxydation von **20** mit CrO₃/Pyridin-Komplex wurde der Diketo-Alkohol **21** gewonnen, was das Vorliegen einer tertiären 5 α -ständigen Hydroxylgruppe im Triol **20** zeigt.

Oxydation des Epoxyalkohols **14** mit CrO₃/Pyridin-Komplex lieferte das Diketoepoxid **15**. LiAlH₄-Reduktion von **15** und anschliessende Benzoylierung des rohen Reaktionsprodukts lieferte zwei Benzoylderivate, welche durch Chromatographie an der Kieselgelsäule gut voneinander zu trennen waren. Das Hauptprodukt war ein Dibenzoat mit einer freien Hydroxylgruppe, das nach Hydrolyse mit KOH in wässrigem Methanol A-nor-5 α -Androstan-3 α ,5,17 β -triol (**20**) lieferte. Infolgedessen besitzt das Dibenzoatderivat die Struktur **17**. Bei der anderen Komponente des Benzoylierungsgemisches muss es sich um das Epimere **18** handeln. Obwohl das Präparat nach allen üblichen Kriterien rein war, kristallisierte es bisher nicht. Die alkalische Hydrolyse lieferte ein Triol, dem die Konstitution **22** zugeordnet wurde. Die 5 α -Hydroxygruppe wurde wie folgt bewiesen: Der oben beschriebene Diketoalkohol **21** ergab nach Reduktion mit LiAlH₄ und Benzoylierung des erhaltenen Triol-Gemisches das obige Trihydroxy-dibenzoat **17** sowie eine amorphe Substanz, die mit dem Trihydroxy-dibenzoat **18** identisch war. Alkalische Hydrolyse des letzteren ergab das früher aus dem Epoxy-diacetat **19** erhaltene Triol **22**. Da das Triol **22** aus den beiden Diketonen **15** und **21** erhalten worden ist, müssen sich zwei seiner Hydroxygruppen in der 2- und 17-Stellung befinden. Beide sollten β -ständig angeordnet sein. Um einen

eindeutigen Konfigurationsbeweis zu erbringen, stellten wir das Triol **22** auf einem unabhängigen Wege her. A-nor- $\Delta^{3(6)}$ -Androsten-2 β ,17 β -diol (**13**) wurde in das Diacetylderivat **16** übergeführt und dieses mit Monoperphthalsäure behandelt. Es ist bekannt, dass in Allylacetaten die Epoxidierung der Doppelbindung durch Persäuren nur durch sterische Faktoren kontrolliert wird [2] [8]. Infolgedessen besitzt **19** einen

Schema 2

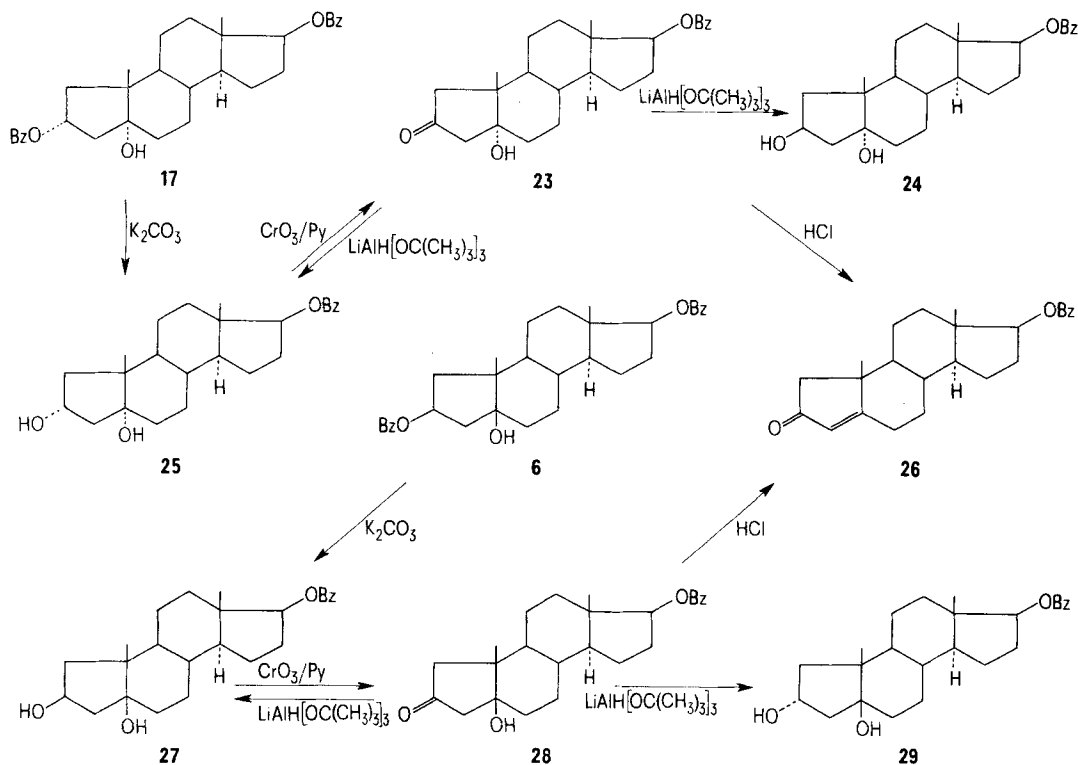


Es bedeuten: Ac = CH_3CO ; Bz = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$; MPPS = Monoperphthalsäure; Py = Pyridin.

3 α ,5 α -Oxiranring. Reduktion von **19** mit LiAlH_4 lieferte in der Tat das aus **15** via **18** erhaltene Triol **22**. Damit ist für **22** die β -Konfiguration der 2- und 17-Hydroxygruppen und für **19** die α -Konfiguration des Oxiranrings wirklich bewiesen. Daraus folgt auch, dass die für das Dibenzoat postulierte Konstitution **18** zutrifft.

Somit haben wir alle vier isomeren 2,5-Triole des A-nor-Androstan-17 β -ols hergestellt. Für die weiteren Untersuchungen sollte jedoch in diesen vier Triolen die 17 β -Hydroxygruppe selektiv geschützt sein. Dieses Ziel liess sich wie folgt erreichen: Es ist bekannt, dass die basenkatalysierte Hydrolyse bei 3 β -Acetoxy-5 β -hydroxy- und 3 α -Acetoxy-5 α -hydroxy-Steroiden rascher verläuft als bei den entsprechenden Isomeren, in denen die beiden funktionellen Gruppen *trans*-ständig zueinander angeordnet sind [9]. Es war nun interessant, festzustellen, ob diese Regel auch für A-nor-

Schema 3



Es bedeuten: Bz = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$; Py = Pyridin.

Steroide gilt und ob sie sich gegebenenfalls für eine partielle Hydrolyse des 2 β ,17 β -Dibenzyloxy-A-nor-5 β -androstan-5-ols (**6**) und des 2 α ,17 β -Dibenzyloxy-A-nor-5 α -androstan-5-ols (**17**) ausnützen lässt. In der Tat lieferte die 2 α -Benzoyloxy-5 α -hydroxy-Verbindung **17** in Tetrahydrofuranlösung bei der Behandlung mit 1 Äquiv. K_2CO_3 in wässrigem Methanol bei Raumtemp. neben sehr wenig Edukt ausschliesslich ein Mono-O-benzoylderivat, dem wir vorläufig die Struktur **25** zuordnen. In ana-

loger Weise ergab die 2β -Benzoyloxy- 5β -hydroxy-Verbindung **6** durch partielle Hydrolyse ein Mono-O-benzoylderivat, dem wir die Strukturformel **27** erteilen. Um zu beweisen, dass tatsächlich die Benzoyloxygruppe in 2- und nicht in 17-Stellung hydrolysiert worden ist, oxydierten wir die beiden Monobenzoate **25** und **27** mit CrO_3 /Pyridin-Komplex zu den entsprechenden Hydroxyketonen **23** und **28**. Beide Verbindungen, **23** und **28**, lieferten nach Behandlung mit methanolischem HCl dasselbe O-Benzoyl-A-nor-testosteron (**26**), das mit einem durch Benzoylierung von A-nor-Testosteron (**1**) hergestellten Präparat identisch war.

Reduktion des Ketobenzoats **23** mit Lithium-tri-(*t*-butoxy)-aluminiumhydrid in Tetrahydrofuran ergab zwei Produkte. Das eine war identisch mit dem durch partielle Hydrolyse von **17** gewonnenen $2\alpha,5\alpha$ -Diol **25**. Beim anderen handelt es sich um das Epimere **24**. In gleicher Weise lieferte das Keton **28** das $2\beta,5\beta$ -Diol **27**, das Produkt der partiellen Hydrolyse des Dibenzoats **6**. Im anderen Reduktionsprodukt liegt das isomere $2\alpha,5\beta$ -Diol **29** vor. Obwohl das Präparat nach allen üblichen Kriterien einheitlich war, kristallisierte es bisher nicht. Benzoylierung ergab jedoch das kristalline Dibenzoat **5**.

Damit stehen nun auch alle vier isomeren 2,5,17 β -Triole, in denen die 17-Hydroxygruppe selektiv durch den Benzoylrest geschützt ist, zur Verfügung.

Über die chiroptischen Eigenschaften der Verbindungen **1**, **2**, **3**, **4**, **7**, **11**, **15** und **21** wird in der nachstehenden Mitteilung berichtet [10].

Wir danken der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co., AG*, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeines. – Alle *Smp.* sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt. Die Substanzproben für die *Analysen* wurden 16 Std. bei Zimmertemp. und 0,02 Torr getrocknet. Die Elementaranalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium des Instituts (*E. Thommen*). – Zur *Säulenchromatographie* diente Kieselgel (Korngrösse 0,05–0,2 mm, *E. Merck AG*, Darmstadt), dem 10% Wasser zugesetzt war. Für die *Dünnschichtchromatographie* wurde Kieselgel G (*E. Merck AG*, Darmstadt) verwendet. Die Substanzflecke wurden durch Besprühen mit 50-proz. H_2SO_4 und anschliessendes Erhitzen sichtbar gemacht.

1. 3 β ,5-Epoxy-17 β -hydroxy-A-nor-5 β -androstan-2-on (2) aus 1. – Zu einer Lösung von 1 g A-nor-Testosteron (**1**) [1] (*Smp.* 173–175°) in 15 ml Methanol wurden bei 0° 1 ml 30-proz. Wasserstoffperoxid und 0,2 ml 10-proz. KOH-Lösung gegeben und 66 Std. bei +4° stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum bei Zimmertemp. eingedampft, der Rückstand mit Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Es resultierten 1,005 g farbloser Schaum, der an 13 g Kieselgel chromatographiert wurde.

Die mit Benzol/Äther 95:5 eluierten Fraktionen ergaben 868 mg *rohes 2*, das nach Umkristallisieren aus Äther bei 147–148° schmolz. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +102^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,72$ in Chloroform) (Lit.-*Smp.* 144–145°; $[\alpha]_{\text{D}} = +102^\circ \pm 2^\circ$ [4]). IR.-Spektrum (in KBr): Banden bei 1740 (C=O) und 3545 cm^{-1} (OH).

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}$ (290,4) Ber. C 74,44 H 9,03% Gef. C 74,54 H 8,93%

Die mit Äther eluierten Fraktionen ergaben aus Methylenchlorid/Äther und Essigester 150 mg krist. *Ausgangsmaterial 1* vom *Smp.* 172–173°. Die IR.-Spektren waren identisch.

2. 17 β -Acetoxy-3 β ,5-epoxy-A-nor-5 β -androstan-2-on (3) aus 2. – 71 mg der Hydroxyverbindung **2** wurden über Nacht mit 1 ml Essigsäureanhydrid und 1 ml Pyridin stehengelassen. Das Gemisch wurde auf Eis gegossen, der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in Äther gelöst. Nach Waschen der ätherischen Lösung mit KHCO_3 -Lösung und Wasser und Eindampfen resultierten 78 mg Kristalle vom *Smp.* 137–138°. Aus Hexan 41 mg Nadeln vom *Smp.*

139°. $[\alpha]_D^{24} = +93^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,74$ in Chloroform). IR.-Spektrum (in Chloroform): Banden bei 1725, 1251 (Acetat) und 1740 cm^{-1} (Inflexion) (CO).

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (332,5) Ber. C 72,26 H 8,49% Gef. C 72,26 H 8,63%

3. 3 β ,5-Epoxy-A-nor-5 β -androstan-2,17-dion (7) aus 2. – Eine Lösung von 75 mg Epoxyketon **2** in Pyridin wurde mit einem Komplex aus 100 mg Chromtrioxid und Pyridin behandelt, über Nacht bei Zimmertemp. stehengelassen, dann in 10-proz. KHCO_3 -Lösung gegossen und mit Äther ausgeschüttelt. Der Ätherextrakt wurde mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, im Vakuum eingedampft und zur Entfernung des Pyridins mehrfach in Benzol aufgenommen und wieder im Vakuum eingedampft. Es resultierten 75 mg krist. Diketon **7** vom Smp. 189–190°. Aus Äther/Hexan 44 mg Nadeln vom Smp. 191°. $[\alpha]_D^{24} = +178^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,88$ in Chloroform). IR.-Spektrum (in KBr): Banden bei 1735 und 1747 cm^{-1} (CO).

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (288,4) Ber. C 74,97 H 8,39% Gef. C 75,08 H 8,52%

4. 2 β ,17 β -Dibenzoyloxy-A-nor-5 β -androstan-5-ol (6) und 2 α ,17 β -Dibenzoyloxy-A-nor-5 β -androstan-5-ol (5). – 4.1. Aus 3 β ,5-Epoxy-17 β -hydroxy-A-nor-5 β -androstan-2-on (**2**). Eine Lösung von 827 mg des Epoxids **2** in 40 ml abs. Äther wurde unter Rühren zu einer Suspension von 2,5 g LiAlH_4 in 20 ml abs. Äther getropft, danach 4 Std. weitergerührt und anschliessend weitere 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Das überschüssige Reagens wurde durch Essigester zerstört, 5-proz. wässrige KOH-Lösung zugegeben und 5mal mit Äther/Essigester 1:1 extrahiert, die vereinigten Extrakte mit Wasser gewaschen und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand von 756 mg, welcher im Dünnschichtchromatogramm (Fließmittel: Essigester) zwei Komponenten mit ähnlichen Rf-Werten zeigte, wurde in Pyridin gelöst, die eisgekühlte Lösung mit 2 ml Benzoylchlorid behandelt und nach 10 Min. bei 0° über Nacht bei Zimmertemp. stehengelassen. Dann wurde die Lösung mit 2 ml Wasser verdünnt, nach einer Std. auf Eis gegossen und anschliessend mit Äther extrahiert. Nachdem die vereinigten Extrakte mit 2N HCl, 2N Na_2CO_3 -Lösung und Wasser gewaschen waren, wurden sie im Vakuum eingedampft. Der feste, gelbliche Rückstand von 1,2 g wurde an 50 g Kieselgel chromatographiert und in Fraktionen von ca. 5 ml mit Chloroform eluiert. Die Fraktionen 5–6 enthielten 237 mg reines 2 β -Dibenzoat **6**. Die Fraktionen 7–9 enthielten 734 mg leicht verunreinigtes **6**. Nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Methanol resultierten 502 mg **6** vom Smp. 175–176°. 232 mg Mutterlaugenrückstand wurden mit den folgenden Fraktionen 10–19 vereinigt. Die Fraktionen 10–19 enthielten 272 mg eines Gemisches von **5** und **6**. Dieses wurde zusammen mit der Mutterlauge von Frakt. 7–9 nochmals an 50 g Kieselgel chromatographiert und in Fraktionen von 5 ml mit Chloroform eluiert. Die Fraktionen 9–14 ergaben nochmals 356 mg der 2 β -Verbindung **6**. Die Fraktionen 15–24 ergaben 149 mg leicht verunreinigtes 2 α -Dibenzoat **5**.

Die Gesamtausbeute von **6** betrug 1095 mg, die von **5** 149 mg. Das entspricht einem Verhältnis von 7,3:1.

Das 2 β -Dibenzoat **6** kristallisierte aus Methanol in Blättchen vom Smp. 175–176°. $[\alpha]_D^{24} = +67^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,69$ in Chloroform). – IR.-Spektrum (in Chloroform): Banden bei 1710, 1608, 1589, 1275, 1073 (Benzoat) und 3590 cm^{-1} (OH).

$\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_5$ (502,6) Ber. C 76,46 H 7,62% Gef. C 76,44 H 7,79%

Das 2 α -Dibenzoat **5** kristallisierte aus Äthanol in Prismen vom Smp. 167–168°. $[\alpha]_D^{22} = +64,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,60$ in Chloroform). – IR.-Spektrum (in Chloroform): Banden bei 1713, 1606, 1587, 1277, 1071, 1030 (Benzoat) und 3600 cm^{-1} (OH).

$\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_5$ (502,6) Ber. C 76,46 H 7,62% Gef. C 75,85 H 7,45%

4.2. Aus 5-Hydroxy-A-nor-5 β -androstan-2,17-dion (**9**). Eine Lösung von 780 mg des Diketo-Alkohols **9** in 40 ml Tetrahydrofuran/Äther 1:1 wurde unter Rühren zu einer Suspension von 1,5 g LiAlH_4 in 70 ml abs. Äther getropft. Nach 3,5stdg. Rühren wurden nochmals 0,5 g LiAlH_4 zugegeben und weitere 4 Std. gerührt. Nach Zugabe von Essigester und 2N NaOH wurde mit Wasser verdünnt, das Gemisch mit Essigester extrahiert, die vereinigten Extrakte mit Wasser gewaschen und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand von 721 mg wurde in 20 ml Pyridin gelöst, die mit Eis gekühlte Lösung mit 5 ml Benzoylchlorid behandelt und dann weiter aufgearbeitet, wie unter 4.1. Es resultierten 1,1 g rohes Reaktionsgemisch, das an 120 g Kieselgel chromatographiert und in 15-ml-Fraktionen mit Chloroform eluiert wurde. Die Fraktionen 28–35 ergaben 444 mg eines Produktes, welches aus Äther in Blättchen vom Smp. 175–176° kristallisierte und nach dem IR.-Spek-

trum mit dem unter 4.1 beschriebenen 2 β -Dibenzoat **6** identisch war. Die Fraktion 36 ergab 90 mg Gemisch beider Benzoate. Die Fraktionen 37–54 ergaben 508 mg Kristalle, die nach Umkristallisieren aus Methanol den Smp. 167–168° zeigten und nach dem IR.-Spektrum mit dem unter 4.1 beschriebenen 2 α -Dibenzoat **5** identisch waren.

5. A-nor-5 β -Androstan-2 β ,5,17 β -triol (10). – 6 ml einer Lösung von 1 g Kaliumhydroxid in 80-proz. wässrigem Methanol wurden zu einer Lösung von 300 mg Dibenzoat **6** in 30 ml Methanol gegeben und über Nacht stehengelassen. Dann wurde die Lösung im Vakuum eingedampft, mit Wasser aufgenommen und mit Essigester extrahiert. Es resultierten 130 mg Rohprodukt, das aus Methanol Kristalle vom Smp. 243–244° lieferte. $[\alpha]_D^{25} = +38^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,68$ in Methanol). – IR.-Spektrum (in Nujol): Bande bei 3310 cm^{-1} (OH).

$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (294,4) Ber. C 73,43 H 10,27% Gef. C 73,54 H 10,18%

6. A-nor-5 β -Androstan-2 α ,5,17 β -triol (8). – Eine Lösung von 425 mg 2 α -Dibenzoat **5** in 30 ml warmem Methanol wurde mit einer Lösung von 1 g Kaliumhydroxid in 6 ml 80-proz. wässrigem Methanol behandelt und über Nacht stehengelassen. Nach Abdampfen des Methanols im Vakuum schied sich bei Wasserzugabe ein kristalliner Niederschlag ab, der abfiltriert, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet 182 mg **8** vom Smp. 214–216° ergab. Aus Methanol/Äther resultierten 81 mg feine Kristalle vom Smp. 216–217° (Subl.). $[\alpha]_D^{25} = +39^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,58$ in Methanol). – IR.-Spektrum (in Nujol): Bande bei 3400 cm^{-1} (OH).

$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (294,4) Ber. C 73,43 H 10,27% Gef. C 73,18 H 10,27%

7. 5-Hydroxy-A-nor-5 β -androstan-2,17-dion (9). – 7.1. Aus dem Triolgemisch **10** und **8**. 754 mg eines Gemisches der Triole **10** und **8**, welche durch LiAlH_4 -Reduktion des Epoxyketons **2** dargestellt worden waren (siehe 4.1), wurden mit 2,4 g CrO_3 in Pyridin über Nacht oxydiert. Das Gemisch wurde dann in 10-proz. KHCO_3 -Lösung gegossen, das Produkt mit Äther und Chloroform extrahiert, die vereinigten Extrakte mit Wasser gewaschen und eingedampft. Zur Entfernung des Pyridins wurde mehrfach mit Benzol aufgenommen und im Vakuum wieder eingedampft. Das krist. Rohprodukt (700 mg) ergab aus Äther reines **9** in Blättchen vom Smp. 186°. $[\alpha]_D^{25} = +3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,68$ in Chloroform). – IR.-Spektrum (in Chloroform): Banden bei 1739 (CO), 3450 und 3590 cm^{-1} (OH).

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (290,4) Ber. C 74,44 H 9,03% Gef. C 74,66 H 9,13%

7.2. Aus A-nor-5 β -Androstan-2 β ,5,17 β -triol (**10**). Eine Lösung von 41 mg Triol **10** in Pyridin wurde mit 120 mg CrO_3 behandelt wie unter 7.1. Die Extraktion erfolgte nur mit Äther. Es resultierten 31 mg krist. Rohprodukt, welches nach wiederholtem Umkristallisieren aus Äther bei 186° schmolz und nach dem IR.-Spektrum mit dem unter 7.1 gewonnenen Diketon **9** identisch war.

8. O-Acetyl-A-nor-testosteron (11) [7] aus 1. – 1,2 mg A-nor-Testosteron (**1**) wurden mit 14 ml Acetanhydrid und 14 ml Pyridin bei Zimmertemp. über Nacht acetyliert. Das Reaktionsgemisch wurde in üblicher Weise aufgearbeitet. Aus Hexan Blättchen vom Smp. 126–127°. $[\alpha]_D^{25} = -25^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,65$ in Chloroform). UV.-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} 231 nm ($\log \epsilon = 4,21$). IR.-Spektrum (in Chloroform): Banden bei 1724, 1249 (OAc), 1620 und 1680 cm^{-1} (α, β -ungesätt. Keton).

9. A-nor- $\Delta^{3(5)}$ -Androsten-2 α ,17 β -diol (12) und A-nor- $\Delta^{3(5)}$ -androsten-2 β ,17 β -diol (13). – Eine Lösung von 1,1 g O-Acetyl-A-nor-testosteron (**11**) in 35 ml abs. Äther wurde unter Rühren zu einer Suspension von 1,5 g LiAlH_4 in 20 ml abs. Äther getropft, 6 Std. weitergerührt, dann Essigester und 60 ml 10-proz. KOH-Lösung zugegeben und das Produkt mit Äther und Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Es resultierten 991 mg farblose Kristalle, die im Dünnschichtchromatogramm (Fließmittel: Äther) in zwei Flecke aufgeteilt wurden, wobei das stärker polare Produkt überwog. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Äthanol/Hexan wurden 423 mg des 2 α -Alkohols **12** vom Smp. 193–195°/Sint. 190° und 106 mg vom Smp. 190–192° gewonnen.

Die vereinigten Mutterlaugen (492 mg) wurden an 30 g Kieselgel chromatographiert. Sie wurden zu diesem Zweck in wenig Methanol gelöst auf 4 g Kieselgel getropft, das Methanol im Vakuum entfernt und so auf die mit Benzol bereitete Säule gegeben. Zum Eluieren der 15-ml-Fractionen diente Benzol/Äther 8:2. Die Fraktionen 22–52 ergaben 155 mg unreinen 2 β -Alkohol

13, die vereinigt mit 95 mg ähnlichem Material aus anderen Versuchen erneut chromatographiert wurden. Die Fraktionen 53–59 ergaben 56 mg Gemisch von **12** und **13**. Die Fraktionen 60–72 ergaben 141 mg fast reinen 2 α -Alkohol **12**, der aus Äthanol/Hexan 89 mg vom Smp. 190–192° gab. Zur Analyse wurde Substanz vom Smp. 193–195° (Sint. 191°) verwendet. $[\alpha]_D^{25} = +110^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,1$ in Methanol). IR.-Spektrum (in Nujol): Banden bei 1660 (Doppelbindung) und 3300 cm⁻¹ (OH).
 $C_{18}H_{28}O_2$ (276,4) Ber. C 78,21 H 10,21% Gef. C 78,02 H 10,17%

Zur nochmaligen Chromatographie der Fraktionen 22–52 wurde die Substanz (insgesamt 250 mg) in wenig Aceton gelöst und wie oben beschrieben mit 2 g Kieselgel auf eine 10 g-Kieselgelsäule gebracht. 10 ml-Fractionen wurden mit Benzol/Äther 8:2 eluiert.

Die Fraktionen 14–31 ergaben 199 mg 2 β -Alkohol **13**, der aus Äther 91 mg kleine Prismen vom Doppelsmp. 110–120°/142–143° gab. $[\alpha]_D^{25} = -15^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,77$ in Methanol). IR.-Spektrum (in Nujol): Banden bei 1658 (Doppelbindung) und 3260 cm⁻¹ (OH).

$C_{18}H_{28}O_2$ (276,4) Ber. C 78,21 H 10,21% Gef. C 78,05 H 10,42%

Der 2 β -Alkohol **13** bildet mit Digitonin in 90-proz. Alkohol innerhalb von 2 Std. einen Niederschlag, während das Epimere **12** nicht einmal über Nacht reagiert.

10. MnO₂-Oxydation der Alkohole 12 und 13. – 10.1. 10 mg des ungesättigten Alkohols **12** und 100 mg MnO₂²⁾ wurden in 5 ml Chloroform 36 Std. gerührt, dann filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der krist. Rückstand gab aus Äther A-nor-Testosteron (**1**) vom Smp. 175–176°, welches nach dem IR.-Spektrum mit einer authentischen Probe identisch war.

10.2. Der Alkohol **13** wurde auf gleiche Art wie das Epimere **12** behandelt und ergab ebenfalls A-nor-Testosteron **1**, Smp. 173–175°, dessen IR.-Spektrum auch mit dem einer authentischen Probe identisch war.

11. 3 α ,5-Epoxy-A-nor-5 α -androst-2 α ,17 β -diol (14) aus 12. – Eine Suspension von 526 mg Diol **12** in 60 ml Chloroform wurde bei 0° mit 20 ml einer ätherischen Lösung von 1 g Monoperphthalsäure behandelt und 12 Std. bei +4° stehengelassen. Während dieser Zeit ging das Diol **12** in Lösung. Nach Verdünnen mit Äther, Waschen mit 10-proz. KHCO₃-Lösung und Wasser und Trocknen über Na₂SO₄ wurde im Vakuum eingedampft. Es resultierten 520 mg Kristalle. Aus Äther/Hexan 410 mg Nadeln vom Smp. 161–162°. $[\alpha]_D^{25} = +65^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,98$ in Chloroform). IR.-Spektrum (in Chloroform): Banden bei 871, 1256 (Oxid), 3440 und 3580 cm⁻¹ (OH).

$C_{18}H_{28}O_3$ (292,4) Ber. C 73,93 H 9,65% Gef. C 73,94 H 9,89%

12. A-nor-5 α -Androst-2 α ,5,17 β -triol (20). – 21.1. Aus 3 α ,5-Epoxy-A-nor-5 α -androst-2 α ,17 β -diol (**14**). Eine Lösung von 100 mg Epoxy-diol **14** in 13 ml abs. Äther wurde unter Rühren zu einer Suspension von 300 mg LiAlH₄ in 5 ml abs. Äther getropft und 7 Std. weiter gerührt, dann Essigester und 10proz. NaOH-Lösung zugegeben und das Gemisch mit Essigester und Äther extrahiert. Nach der Aufarbeitung resultierten 90 mg Rohprodukt, die im Dünnschichtchromatogramm (Fliessmittel: Äther) eine weniger polare Beimischung zeigten, offensichtlich Ausgangsmaterial. Die Substanz wurde an 10 g Kieselgel chromatographiert und mit Aceton auf die Säule gebracht, wie unter 9 beschrieben. Eluiert wurde mit Benzol/Äther 1:1 (Fraktionen verworfen) und mit Äther (10-ml-Fractionen). Die Fraktionen 15–21 (eluiert mit Äther) ergaben 12 mg der weniger polaren Verunreinigung; verworfen. Die Fraktionen 22–24 ergaben 6 mg unreines Triol. Die Fraktionen 25–41 ergaben 68 mg Triol **20** vom Smp. 182–188°. Aus Äther 50 mg Prismen vom Smp. 191–192°. $[\alpha]_D^{25} = +4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,73$ in Methanol). IR.-Spektrum (in Nujol): Banden bei 3317 und 3450 cm⁻¹ (OH).

$C_{18}H_{30}O_3$ (294,4) Ber. C 73,43 H 10,27% Gef. C 73,35 H 10,27%

12.2. Aus 2 α ,17 β -Dibenzyloxy-A-nor-5 α -androst-5-ol (**17**). Eine Lösung von 135 mg Dibenzyolat **17** in 10 ml Methanol wurde mit einer Lösung von 400 mg KOH in 5 ml Methanol/Wasser 4:1 über Nacht hydrolysiert. Nach Eindampfen des Reaktionsgemisches im Vakuum wurde in Wasser aufgenommen, mit Essigester extrahiert, die vereinigten Extrakte mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand von 80 mg gab aus Äther 46 mg Prismen

²⁾ Wir danken Herrn Dr. A. Fürst, F. Hoffmann-La Roche & Co., AG, Basel, für die frendl. Überlassung eines Präparats.

vom Smp. 189–190° und war nach dem IR.-Spektrum identisch mit dem unter 12.1 beschriebenen Produkt **20**.

13. 5-Hydroxy-A-nor-5 α -androstan-2,17-dion (21) aus 20. – Eine Lösung von 100 mg Triol **20** in Pyridin wurde über Nacht mit 300 mg CrO₃ oxydiert, dann in 10proz. KHCO₃-Lösung gegossen und mit Chloroform/Äther extrahiert (Chloroform allein erzeugt starke Emulsionen). Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, eingedampft, zur Entfernung des Pyridins mehrfach mit Benzol aufgenommen und wieder eingedampft, dann der Rückstand in Äther gelöst und durch eine dünne Schicht Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Es resultierten 100 mg farblores Rohprodukt vom Smp. 206–207°. Umkristallisieren aus Äther änderte den Smp. nicht. $[\alpha]_D^{25} = +236^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,71$ in Chloroform). IR.-Spektrum (in Chloroform): Banden bei 1735 (CO), 3450 und 3600 cm⁻¹ (OH).

C₁₈H₂₆O₃ (290,4) Ber. C 74,44 H 9,03% Gef. C 74,33 H 9,05%

14. 3 α ,5-Epoxy-A-nor-androstan-2,17-dion (15) aus 14. – Eine Lösung von 525 mg Diol **14** in 10 ml Pyridin wurde analog zu 13. mit 1,2 g CrO₃ behandelt, jedoch nach der Reaktion mit reinem Äther extrahiert. Es resultierten 510 mg Kristalle vom Smp. 198–199°. Nach Sublimation bei 165°/0,1 Torr und Kristallisieren aus Äther, Nadeln vom Smp. 201°. $[\alpha]_D^{21} = +45^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,70$ in Chloroform). IR.-Spektrum (in KBr): Bande bei 1737 cm⁻¹ (CO).

C₁₈H₂₄O₃ (288,4) Ber. C 74,97 H 8,39% Gef. C 74,82 H 8,39%

15. 2 α ,17 β -Dibenzoyloxy-A-nor-5 α -androstan-5-ol (17) und 2 β ,17 β -Dibenzoyloxy-A-nor-5 α -androstan-5-ol (18). – 15.1. Aus 3 α ,5-Epoxy-A-nor-5 α -androstan-2,17-dion (**15**). Eine Lösung von 482 mg Epoxyketon **15** in 60 ml abs. Tetrahydrofuran/Äther 1:2 wurde unter Rühren zu einer Suspension von 1,2 g LiAlH₄ in 30 ml abs. Äther getropft, weitere 5 Std. gerührt und anschliessend 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von Essigester und 10proz. NaOH-Lösung wurde mit Äther und Essigester extrahiert und eingedampft. Der Rückstand zeigte im Dünnschichtchromatogramm (Fließmittel: Essigester) zwei Komponenten und eine kleine Menge einer weniger polaren Substanz, wahrscheinlich Ausgangsmaterial.

Das Produkt wurde in Pyridin gelöst, bei 0° mit 5 ml Benzoylchlorid versetzt, 10 Min. bei 0° gehalten und über Nacht bei Zimmertemp. stehengelassen. Dann wurde wieder mit Eis gekühlt, 2 ml Wasser zugegeben, bei Zimmertemp. über Nacht stehengelassen, in Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 2 N H₂SO₄-, 2 N Na₂CO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, im Vakuum eingedampft und ergaben 835 mg festes, gelbliches Produkt. Dieses wurde an 120 g Kieselgel chromatographiert und in 15 ml-Fractionen mit Chloroform eluiert. Die Fractionen 24–31 ergaben 61 mg Substanz von geringerer Polarität, die nicht näher untersucht wurde. Die Fractionen 32–43 ergaben 423 mg der 2 α -Verbindung **17** vom Smp. 218–221°. Die Fractionen 44–52 ergaben 347 mg Öl, welches beide Benzoate **17** und **18** enthielt. Dieses Gemisch wurde erneut an 120 g Kieselgel chromatographiert und in 15 ml-Fractionen mit Chloroform eluiert. Die Fractionen 12–14 ergaben 77 mg 2 α -Verbindung **17** vom Smp. 214–218°. Die Fractionen 15–16 ergaben 41 mg unreines **17**. Die Fraction 17 ergab 24 mg unreine 2 β -Verbindung **18**. Die Fractionen 18–34 ergaben 187 mg amorphes **18**. Das 2 α -Benzoat **17** aus beiden Chromatographien (423 und 77 mg) wurde vereinigt und gab aus Methylenchlorid/Äther 238 mg Nadeln vom Smp. 224–225°. Weitere 114 mg **17** vom Smp. 222–223° resultierten aus den Mutterlaugen. $[\alpha]_D^{22} = +75^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,65$ in Chloroform). IR.-Spektrum (in Chloroform): Banden bei 1712, 1607, 1589, 1276, 1071, 1030 (Benzoat) und 3600 cm⁻¹ (OH).

C₃₂H₃₈O₅ (502,6) Ber. C 76,46 H 7,62% Gef. C 76,29 H 7,65%

Das 2 β -Benzoat **18**, welches im Dünnschichtchromatogramm (Fließmittel: Chloroform; 3mal Front) einheitlich war, liess sich nicht kristallisieren.

15.2. Aus 5-Hydroxy-A-nor-5 α -androstan-2,17-dion (**21**). Eine Lösung von 56 mg Diketoalkohol **21** in 20 ml abs. Äther wurde unter Rühren in eine Suspension von 300 mg LiAlH₄ in 30 ml abs. Äther getropft und 7 Std. weiter gerührt. Nach Zugabe von Essigester und 2 N NaOH wurde mit Äther und Essigester extrahiert, die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der halb feste Rückstand wurde in 3 ml Pyridin gelöst, bei 0° mit 1 ml Benzoylchlorid behandelt und nach 10 Min. bei 0° über Nacht bei Zimmertemp. stehenge-

lassen. Danach wurden einige Tropfen Wasser zugegeben, nach 1 Std. mit Wasser verdünnt, mit 2N HCl, 2N NaOH und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der halb-feste Rückstand (98 mg) wurde in Chloroform gelöst, an 10 g Kieselgel chromatographiert und in 0,5 ml-Fractionen mit Chloroform eluiert. Die Fraktionen 6–9 ergaben 40 mg 2 α -Benzoat **17**. Aus Methylenchlorid/Äther Smp. 224–225°. Nach IR.-Spektrum identisch mit dem unter 15.1 beschriebenen Produkt. Die Fraktion 10 ergab 12 mg öliges Gemisch von **17** und **18**. Die Fraktionen 11–24 ergaben 42 mg öliges 2 β -Dibenzoat **18**. Nach Dünnschichtchromatogramm (Fließmittel: Chloroform) identisch mit dem unter 15.1 beschriebenen Produkt.

16. A-nor-5 α -Androstan-2 β ,5,17 β -triol (22). – 16.1. Aus amorphem Dibenzoat **18** (gewonnen aus dem Epoxid **15**). Eine Lösung von 160 mg Dibenzoat **18** in 14 ml Methanol wurde mit einer Lösung von 400 mg KOH in 5 ml Methanol/Wasser 4:1 versetzt, über Nacht stehengelassen, im Vakuum eingedampft, in Wasser aufgenommen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Es resultierten 79 mg farbloses Rohprodukt. Aus Methanol/Äther 58 mg Kristalle vom Smp. 225–226°. $[\alpha]_D^{25} = +5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,51$ in Methanol). IR.-Spektrum (in Nujol): Banden bei 3360 und 3600 cm^{-1} (OH). $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (294,4) Ber. C 73,43 H 10,27% Gef. C 72,85 H 10,44%

16.2. Aus amorphem Dibenzoat **18** (gewonnen aus dem Diketon **21**). Eine Lösung von 42 mg Dibenzoat **18** in 3 ml warmem Methanol wurde wie bei 16.1 mit 200 mg KOH behandelt. Es resultierten 23 mg Rohprodukt. Aus Methanol/Äther 11 mg Kristalle vom Smp. 225–226°. Nach IR.-Spektrum identisch mit dem bei 16.1 beschriebenen Produkt.

16.3. Aus 2 β ,17 β -Diacetoxy-3 α ,5-epoxy-A-nor-5 α -androstan (**19**). Eine Lösung von 23 mg Epoxy-diacetat **19** in abs. Äther wurde unter Rühren in eine Suspension von 200 mg LiAlH_4 in 10 ml abs. Äther getropft, das Rühren 5 Std. fortgesetzt, 2 Std. unter Rückfluss gekocht, mit Essigester und 2N H_2SO_4 versetzt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit KHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es resultierten 14 mg Rohprodukt, welches eine weniger polare Beimischung enthielt und deshalb durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt wurde (2 Platten 20×20 cm mit einer 250- μ -Schicht von Kieselgel G, Merck; aufgetragen in Essigester-Lösung; Fließmittel: Essigester; 2mal Front). Die Zone mit dem Triol wurde mit Essigester bis zur Gewichtskonstanz (11,7 mg) extrahiert. Aus Äther 3,5 mg Prismen vom Smp. 224–225°. Nach IR.-Spektrum identisch mit den unter 16.1 und 16.2 gewonnenen Produkten.

17. 2 β ,17 β -Diacetoxy-A-nor- $\Delta^{3(5)}$ -androst-16 aus 13. – Zu einer eisgekühlten Lösung von 151 mg Diol **13** in 4 ml Pyridin wurden 3,5 ml Acetanhydrid gegeben, nach 5 Min. das Eisbad entfernt und über Nacht bei Zimmertemp. stehengelassen. Dann wurde auf Eis gegossen, mit Äther extrahiert, die vereinigten Extrakte sorgfältig mit Wasser, KHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Zur Entfernung des Pyridins wurde der Rückstand zweimal mit Benzol aufgenommen und wieder eingedampft. Es resultierten 168 mg farbloses Öl, das bei Verreiben mit Äther sofort kristallisierte, Smp. 108–112°. Aus Hexan Blättchen vom Smp. 113–114°. $[\alpha]_D^{21} = -62^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,9$ in Chloroform). IR.-Spektrum (in Chloroform): Banden bei 1720, 1251 (OAc), Schulter bei 1655 cm^{-1} (Doppelbindung).

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (360,5) Ber. C 73,30 H 8,95% Gef. C 73,23 H 8,88%

18. 2 β ,17 β -Diacetoxy-3 α ,5-epoxy-A-nor-5 α -androstan (19) aus 16. – Zu einer Lösung von 95 mg des ungesättigten Diacetats **16** in 5 ml Chloroform wurden bei 0° 5 ml einer ätherischen Lösung von Monoperphthalsäure (1 ml = 71 mg Reagens) gegeben und bei +4° über Nacht stehen gelassen. Die Lösung wurde dann mit Äther verdünnt, mit KHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es resultierten 91 mg farbloses Öl, welches im Dünnschichtchromatogramm (Fließmittel: Benzol) eine kleine Verunreinigung mit Ausgangsmaterial zeigte. An 6 g Kieselgel chromatographiert und mit Benzol eluiert, wurden 58 mg reines **19** erhalten. Aus Hexan 33 mg Prismen vom Smp. 135–136°. $[\alpha]_D^{22} = +12,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,6$ in Chloroform). IR.-Spektrum (in Chloroform): Banden bei 1726 und 1240 cm^{-1} (Acetat).

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (376,5) Ber. C 70,18 H 8,57% Gef. C 70,33 H 8,56%

Weitere Fraktionen (eluiert mit Benzol/Äther 8:2) ergaben noch 15 mg unreines **19**.

19. 17 β -Benzoyloxy-A-nor-5 α -androstan-2 α ,5-diol (25) aus 17. – Zu einer Lösung von 100 mg Dibenzoat **17** in 8 ml Tetrahydrofuran wurden 18,7 ml einer K_2CO_3 -Lösung³⁾ gegeben und 40 Std. bei Zimmertemp. stehengelassen, dann die Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit Äther extrahiert, die vereinigten Extrakte mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es resultierten 88 mg Schaum, der an 4 g Kieselgel chromatographiert und in 4 ml-Fractionen mit Chloroform eluiert wurde. Die ersten Fractionen ergaben 11 mg Ausgangsmaterial. Aus Methylenchlorid/Methanol 6 mg Nadeln vom Smp. 225°. Weitere Fractionen ergaben 71 mg Diol-benzoat **25**. Aus Methylenchlorid/Hexan 48 mg Nadeln vom Smp. 193–194°. $[\alpha]_D^{22} = +48^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform). IR.-Spektrum (in Chloroform): Banden bei 1714, 1604, 1585, 1281, 1072, 1030 (Benzoat) und 3600 cm^{-1} (OH).

$C_{25}H_{34}O_4$ (398,5) Ber. C 75,34 H 8,60% Gef. C 75,05 H 8,40%

20. 17 β -Benzoyloxy-A-nor-5 β -androstan-2 β ,5-diol (27) aus 6. – 100 mg Dibenzoat **6** wurden auf gleiche Weise wie bei 19. beschrieben versetzt. Nach Chromatographie an 5 g Kieselgel resultierten neben 8 mg Ausgangsmaterial 68 mg Monobenzoat **27**. Aus Methylenchlorid/Hexan 59 mg Nadeln vom Smp. 199–200°. $[\alpha]_D^{22} = +76,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,6$ in Chloroform). IR.-Spektrum (in Chloroform): Banden bei 1714, 1605, 1587, 1284, 1073, 1030 (Benzoat), 3490 und 3600 cm^{-1} (OH).

$C_{25}H_{34}O_4$ (398,5) Ber. C 75,34 H 8,60% Gef. C 75,12 H 8,12%

21. 17 β -Benzoyloxy-5-hydroxy-A-nor-5 α -androstan-2-on (23) aus 25. – Eine Lösung von 532 mg Monobenzoat **25** in 15 ml Pyridin wurde mit einem Komplex aus 1 g Chromtrioxid und Pyridin behandelt und über Nacht bei Zimmertemp. stehengelassen, dann in 10proz. $KHCO_3$ -Lösung gegossen und mit Äther extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, eingedampft, wiederholt zur Entfernung des Pyridins mit Benzol aufgenommen und wieder eingedampft. Es resultierten 520 mg krist. Rohprodukt. Aus Äther 320 mg Kristalle vom Smp. 203–204°. $[\alpha]_D^{21} = +166,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,6$ in Chloroform). IR.-Spektrum (in Chloroform): Banden bei 1737 (CO), 1713, 1605, 1587, 1283, 1074, 1030 (Benzoat) und 3597 cm^{-1} (OH).

$C_{25}H_{32}O_4$ (396,5) Ber. C 75,72 H 8,13% Gef. C 76,00 H 8,13%

22. 17 β -Benzoyloxy-5-hydroxy-A-nor-5 β -androstan-2-on (28) aus 27. – Eine Lösung von 495 mg Monobenzoat **27** in Pyridin wurde mit einem Komplex aus 1 g Chromtrioxid und Pyridin behandelt wie unter 21. beschrieben. Es resultierten 480 mg Keton **28**. Aus Äther 320 mg Kristalle vom Smp. 213–214°. $[\alpha]_D^{21} = +0,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform). IR.-Spektrum (in Chloroform): Banden bei 1711, 1605, 1585, 1280, 1071, 1027 (Benzoat), 1739 (CO) und 3597 cm^{-1} (OH).

$C_{25}H_{32}O_4$ (396,5) Ber. C 75,72 H 8,13% Gef. C 75,54 H 8,18%

23. 17 β -Benzoyloxy-A-nor- $\Delta^{3(5)}$ -androsten-2-on (26). – 23.1. Aus A-nor-Testosteron (**1**). Eine eisgekühlte Lösung von 54 mg A-nor-Testosteron in 3 ml Pyridin wurde mit 0,2 ml Benzoylchlorid behandelt und nach 5 Min. bei 0° über Nacht bei Zimmertemp. stehengelassen, dann vier Tropfen Wasser zugegeben, weitere 2 Std. stehengelassen und schliesslich in Wasser gegossen. Nach Extraktion mit Äther, Waschen der vereinigten Extrakte mit 2N HCl, 2N Na_2CO_3 und Wasser und Trocknen über Na_2SO_4 wurde im Vakuum eingedampft. Es resultierten 74 mg Öl, welches nach Chromatographie an 2 g Kieselgel und Eluieren mit Benzol 60 mg Kristalle **26** ergab. Aus Äther/Hexan 28 mg Kristalle vom Smp. 164–165°. $[\alpha]_D^{22} = +64^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,62$ in Chloroform). IR.-Spektrum (in Chloroform): Banden bei 1684, 1622 (α,β -ungesätt. Keton), 1705, 1606, 1588, 1282, 1272 und 1029 cm^{-1} (Benzoat).

$C_{25}H_{30}O_3$ (378,5) Ber. C 79,33 H 7,99% Gef. C 79,07 H 8,18%

23.2. Aus 17 β -Benzoyloxy-5-hydroxy-A-nor-5 α -androstan-2-on (**23**). 20 mg Hydroxyketon **23** wurden in 2 ml methanol. HCl (1,5 ml konz. HCl + 98,5 ml Methanol) 1 Std. unter Rückfluss gekocht, dann unter Stickstoff eingedampft, mit Äther extrahiert, die vereinigten Extrakte mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand ergab, an 2 g Kieselgel chromatographiert und mit Benzol/Äther 9:1 eluiert, 14 mg Kristalle. Aus Äther 10 mg Kristalle vom Smp. 164–165°. Nach dem IR.-Spektrum war das Produkt identisch mit der unter 23.1. gewonnenen Substanz **26**.

³⁾ 148,2 mg wasserfreies K_2CO_3 gelöst in 10 ml Wasser, mit Methanol auf 100 ml aufgefüllt.

23.3. Aus 17 β -Benzoyloxy-5-hydroxy-A-nor-5 β -androstan-2-on (**28**). 18 mg Ketoalkohol **28** wurden mit 2 ml methanol. HCl in gleicher Weise wie unter 23.2 behandelt. 15 mg Rohprodukt gaben aus Äther 11 mg Kristalle vom Smp. 165°. Sie waren nach dem IR.-Spektrum identisch mit dem bei 23.1 gewonnenen Produkt **26**.

24. 17 β -Benzoyloxy-A-nor-5 α -androstan-2 β ,5-diol (24**) aus **23**.** – Zu einer eisgekühlten Lösung von 546 mg Ketoalkohol **23** in 5 ml abs. Tetrahydrofuran wurde eine Lösung von 1,1 g LiAlH₄ (Fluka) in 6 ml Tetrahydrofuran gegeben, 1 Std. bei 0° und 4 Std. bei Zimmertemp. stehengelassen, dann in eiskalte 5proz. Essigsäure gegossen und das Produkt mit Äther extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit KHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es resultierten 542 mg farbloses Öl, welches an 30 g Kieselgel chromatographiert, in 20 ml-Fraktionen mit Chloroform eluiert wurde. Die Fraktionen 9–15 ergaben 161 mg 2 α ,5 α -Diol **25**. Aus Methylendichlorid/Hexan Kristalle vom Smp. 192–193°, identisch mit authentischem Produkt. Die Fraktionen 16–17 ergaben 24 mg Gemisch von **24** und **25**. Die Fraktionen 18–40 ergaben 346 mg Kristalle. Aus Methylendichlorid/Hexan 214 mg 2 β ,5 α -Diol **24**, Nadeln vom Smp. 204°. $[\alpha]_D^{25} = +51^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,55$ in Chloroform). IR.-Spektrum (in Chloroform): Banden bei 1712, 1603, 1585, 1282, 1072, 1030 (Benzoat) und 3600 cm⁻¹ (OH).

C₂₅H₃₄O₄ (398,5) Ber. C 75,34 H 8,60% Gef. C 75,15 H 8,60%

Aus den Mutterlaugen wurden weitere 41 mg Substanz vom Smp. 195–197° isoliert.

25. 17 β -Benzoyloxy-A-nor-5 β -androstan-2 α ,5-diol (29**) aus **28**.** – Eine Lösung von 466 mg Hydroxyketon **28** in 5 ml abs. Tetrahydrofuran wurde bei 0° mit 1,1 g Lithium-tri-(*t*-butoxy)-aluminiumhydrid (Fluka) in 6 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt, 1 Std. bei 0° und 4 Std. bei Zimmertemp. stehengelassen, in eiskalte 5proz. Essigsäure gegossen und mit Äther extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit KHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt, 459 mg, wurde an 32 g Kieselgel chromatographiert und in 20 ml-Fraktionen mit Chloroform eluiert. Die Fraktionen 5–7 ergaben 65 mg weniger polares Öl; verworfen. Die Fraktionen 12–20 ergaben 101 mg 2 β ,5 β -Diol **27**. Aus Methylendichlorid/Hexan Kristalle vom Smp. 199–200°. Nach dem IR.-Spektrum identisch mit authentischem Material. Die Fraktion 21 enthielt 6 mg Gemisch beider Diole. Die Fraktionen 22–44 ergaben 253 mg amorphes 2 α ,5 β -Diol **29** vom Smp. 182–183°, welches sich nicht kristallisieren liess. $[\alpha]_D^{21} = +66^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,34$ in Chloroform). IR.-Spektrum (in Chloroform): Banden bei 1710, 1605, 1587, 1280 (Benzoat), 3490 und 3600 cm⁻¹ (OH).

26. Benzoylierung von Diol **29.** – 9 mg des Diols **29** wurden mit 0,3 ml Benzoylchlorid und 0,3 ml Pyridin wie üblich benzoyliert und ergaben das Dibenzoat **5**. Aus Methanol 7 mg vom Smp. 165–166°. Nach dem IR.-Spektrum identisch mit authentischer Substanz.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. Heckendorn & Ch. Tamm, Helv. 50, 1499 (1967).
- [2] R. Heckendorn & Ch. Tamm, Helv. 50, 1964 (1967).
- [3] F. L. Weisenborn & M. E. Applegate, J. Amer. chem. Soc. 81, 1960 (1959).
- [4] S. D. Levine, Tetrahedron Letters 1965, 2233; *idem*, J. org. Chemistry 31, 3189 (1966).
- [5] W. M. Hoehn, J. org. Chemistry 23, 929 (1958).
- [6] K. Yoshida & T. Kubota, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 13, 156 (1965).
- [7] W. G. Dauben, G. A. Boswell & W. H. Templeton, J. Amer. chem. Soc. 83, 5006 (1961); J. Jacques, M. Mimssen & D. Varech, Bull. soc. chim. France 1965, 77.
- [8] R. Albrecht & Ch. Tamm, Helv. 40, 2219 (1957); H. B. Henbest & R. A. L. Wilson, J. chem. Soc. 1957, 1958.
- [9] H. B. Henbest & B. J. Lovell, Chemistry & Ind. 1956, 278; *idem*, J. chem. Soc. 1957, 1965; S. M. Kupchan, S. P. Eriksen & M. Friedman, J. Amer. chem. Soc. 88, 343 (1966); R. West, J. J. Korst & W. S. Johnson, J. org. Chemistry 25, 1976 (1960).
- [10] G. Snatzke, L. Läßler & Ch. Tamm, Helv. 55, 886, (1972).