

ZUR LOKALISIERUNG FUNKTIONELLER GRUPPEN MIT HILFE DER MASSENSPEKTROMETRIE—IX¹

17 β -HYDROXY-ANDROSTAN-3,6-DIONE, 3-HYDROXY-ANDROSTAN-6,17-DIONE UND 3,17 β -DIHYDROXY-ANDROSTAN-6-ONE

F. J. HAMMERSCHMIDT und G. SPITELLER*
Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen

(Received in Germany 9 May 1973; Received in the UK for publication 10 July 1973)

Zusammenfassung—Die Massenspektren von Steroiden, die eine 3 β -ständige Hydroxylgruppe und eine Ketogruppe in Stellung 6 besitzen, sind bei *cis*-Verknüpfung der Ringe A und B durch ein M-71 Schlüsselion gekennzeichnet. Bei *trans*-Verknüpfung der Ringe A und B ist hingegen die Bildung eines Schlüsselions der Masse 139 bevorzugt. Der Ersatz der 3-ständigen Hydroxylgruppe durch eine Ketofunktion führt bei *cis*-Verknüpfung des A/B-Ringsystems zur Bildung von Schlüsselionen, die den Verlust von C-3 bis C-7 anzeigen, während bei *trans*-Verknüpfung die Abspaltung von C-1 und C-2 in Form eines Äthylradikals begünstigt ist.

Abstract—Mass spectra of steroids with a 3 β -configured hydroxy-group and a keto-function in position 6 are characterized in the case of *cis*-connection of the A/B-ring system by a key ion at M-71, whereas if the rings A and B are *trans*-connected the production of a key ion of mass 139 is preferred. The substitution of the 3-hydroxy group by a keto-function alters the main fragmentation routes: In the case of *cis*-connection of the A/B-ringsystem a key ion corresponding to the loss of C-3 to C-7 is observed, while by *trans*-connection of the A/B-ringsystem C-1 and C-2 are lost as C₂H₅-radical.

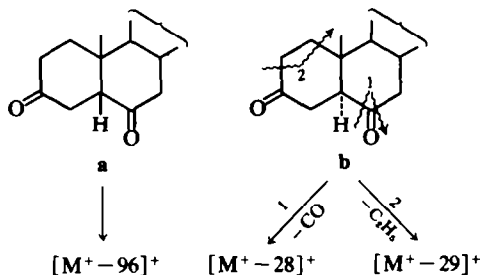
EINLEITUNG

In dieser Arbeit werden so wie in der vorangegangenen Mitteilung¹ die Massenspektren von Androstan-derivaten mit Sauerstoffsubstituenten in den Stellungen 3, 6 und 17 besprochen. Alle untersuchten Verbindungen sind durch die Gegenwart einer Carbonylgruppe in Stellung 6 gekennzeichnet, während die Substituenten in Stellung 3 und 17 variieren.

Die Massenspektren von 5 α - und 5 β -Androstan-3,6,17-trion wurden schon in einer früheren Arbeit diskutiert.² Die Spektren dieser Verbindungen unterscheiden sich sehr stark: Aus dem 5 β -Isomeren, in dem das Strukturelement **a** vorliegt, entstehen Schlüsselionen, die dem Verlust von C-3 bis C-7 entsprechen. Sie zerfallen durch Abbaureaktionen im D-Ring weiter. Aus dem 5 α -Isomeren mit dem Strukturelement **b** hingegen wird vorzugsweise CO (wahrscheinlich von C-6 stammend) und C₂H₅ abgespalten.² Diese Ergebnisse werden durch Untersuchungen von Hoyer *et al.* gestützt.³

Spaltungsreaktionen, die durch Bruch von Bindungen im A/B-Ringsystem eingeleitet werden.

(a) *Verbindungen mit einer Ketogruppe in Position 3.* Die eben beschriebenen Hauptabbaureak-



tionen sind auch für 17 β -Hydroxy-5 β -androstan-3,6-dion (1), (Abb 1) und 17 β -Hydroxy-5 α -androstan-3,6-dion (2) (Abb 2), in denen die Strukturelemente **a** bzw. **b** enthalten sind, typisch. Im Vergleich zu den Androstan-3,6,17-trionen sind die wichtigsten Schlüsselionen lediglich um 2 ME zu höheren Massen verschoben.

Im Spektrum von 1 dominieren die Spaltstücke, die aus dem Verlust der C-Atome 3–7 als C₅H₄O₂-Teilchen (metastabiles Ion der Masse 142.5)² und Folgereaktionen entstehen: Aus dem Ion der Masse 208 (C₁₄H₂₄O = M – C₅H₄O₂) kann die Hydroxylgruppe an C-17 als Wasser abgespalten werden (Bildung eines Ions der Masse 190 C₁₄H₂₂). In einem anderen Zerfallsprozess werden C-16 und C-17 als

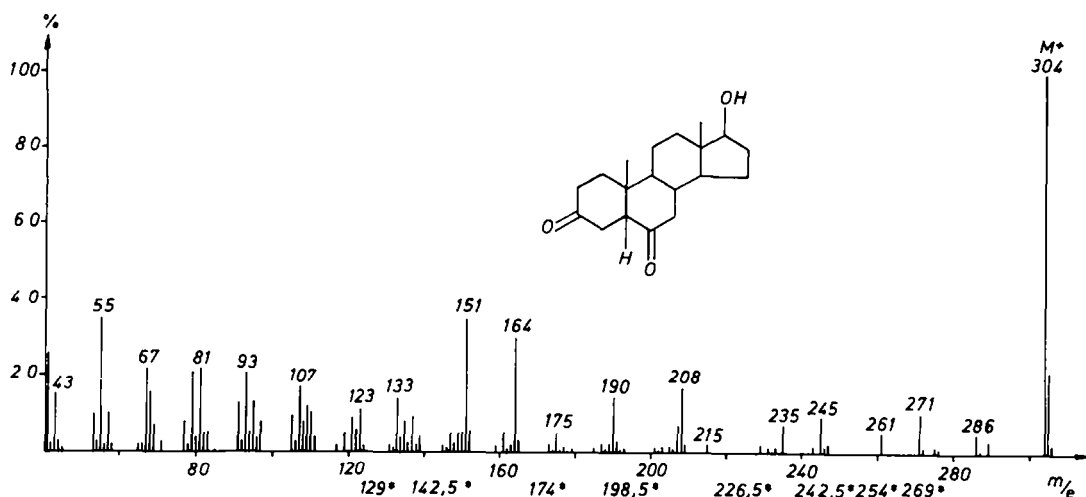


Abb 1.

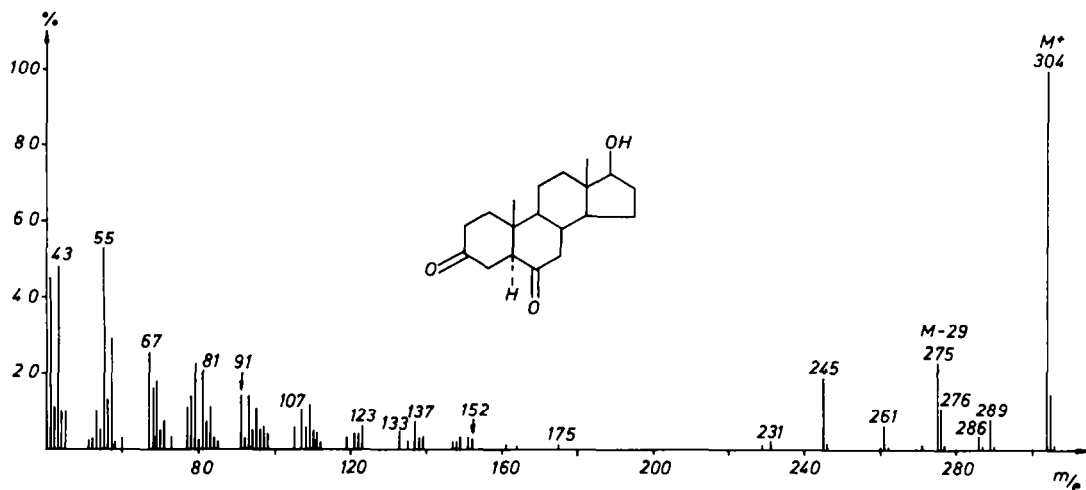


Abb 2.

Acetaldehydenol eliminiert (Bildung eines Ions der Masse 164, $C_{12}H_{20}$). Eine zweite primäre Hauptabbaureaktion verläuft unter Eliminierung der C-Atome 1–4 als C_4H_5O -Teilchen und gleichzeitiger Wasserstoffverschiebung an das B/C/D-Ringsystem, so dass ein Ion der Masse 235 entsteht. Die Schlüsseldifferenz von 69 ME ist charakteristisch für Steroide, die bei *cis*-verknüpftem A/B-Ringsystem im A-Ring eine Carbonylfunktion und in Position 6 eine Sauerstofffunktion tragen,^{1,2} also auch für Steroide, die das Strukturelement **a** enthalten. Typisch ist ferner das Fragment der Masse 151 ($C_{10}H_{15}O$), das die C-Atome des C- und D-Ringes umfasst.

Das Spektrum von **2** ist demgegenüber durch den Verlust von CO und C_2H_5 charakterisiert. Aus den Molekülionen von **1** und **2** wird ausserdem CH_3CO abgespalten. Es ist anzunehmen, dass es sich dabei vorwiegend um C-6 und C-7 handelt.

(b) Verbindungen mit einer Hydroxylgruppe in Position 3. 3β,17β-Dihydroxy-5β-androstan-6-on (**3**) (Abb 3) und 3β-Hydroxy-5β-androstan-6,17-dion (**4**) (Abb 4) neigen ausserordentlich stark zur Eliminierung von C-1 bis C-4 als C_4H_5O -Teilchen unter gleichzeitiger Verschiebung eines Wasserstoffatoms an das B/C/D-Ringsystem. Die so entstehenden $M-71$ -Ionen sind daher Basispeaks. Diese Spaltungsreaktion verläuft analog zur Bildung der Ionen der Masse 235 (M^+-69) bei **1**. Dies zeigt, dass der Ersatz der Ketogruppe in Stellung 3 durch eine β-ständige Hydroxylgruppe bei *cis*-verknüpftem A/B-Ringsystem die Eliminierung von C-1 bis C-4 unter gleichzeitiger Wasserstoffverschiebung erheblich begünstigt (Strukturelement **c**).

In geringerem Mass verlieren **3** und **4** die C-Atome 1–5, C-10 und C-19 unter Wanderung eines H-Atoms an das C/D-Ringsystem als $C_{17}H_{11}O$ -Teilchen. Dieser Verlust von 111 ME wurde bisher

nur bei A/B-*cis*-verknüpften 3,11-Diketosteroiden (Strukturelement d) beobachtet.^{2,4}

Für das Vorliegen des Strukturelementes c spricht ferner das Ion der Masse 136 ($C_8H_{12}O$), das aus dem Wasserabspaltungsprodukt durch Bruch der Bindungen zwischen C-9 und C-10 und zwischen C-7 und C-8 entsteht.

Bei den Verbindungen der 5 α -Reihe, dem 3 β -Hydroxy-5 α -androst-6,17-dion 5 (Abb 5), dem 3 α -Hydroxy-5 α -androst-6,17-dion 6 (Abb 6), dem 3 β ,17 β -Dihydroxy-5 α -androst-6-on 7 (Abb

7) und dem 3 α ,17 β -Dihydroxy-5 α -androst-6-on 8 (Abb 8), die das Strukturelement e enthalten, tritt bevorzugt Bindungsbruch zwischen C-9 und C-10 und zwischen C-6 und C-7 ein.⁵ Es entsteht dann nach Wasserstoffverschiebung das Ion der Masse 139, $C_8H_{11}O_2^+$, das demnach für Verbindungen mit dem Strukturelement e charakteristisch ist.

Aus den Verbindungen 1 und 2 wird das analoge Ion der Masse 137 nur in geringem Masse gebildet.

Gegenüber den Verbindungen 3 und 4 mit *cis*-verknüpftem A/B-Ringsystem unterscheiden sich

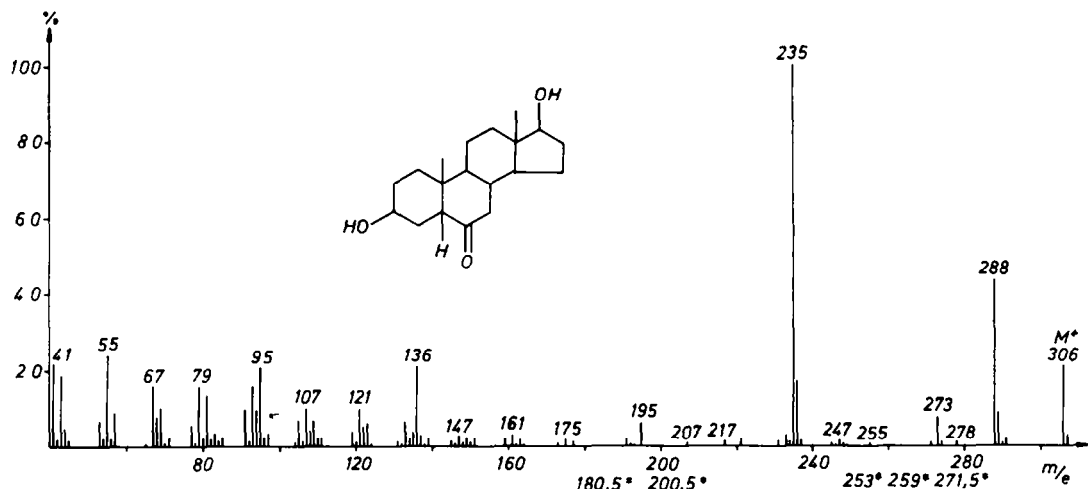
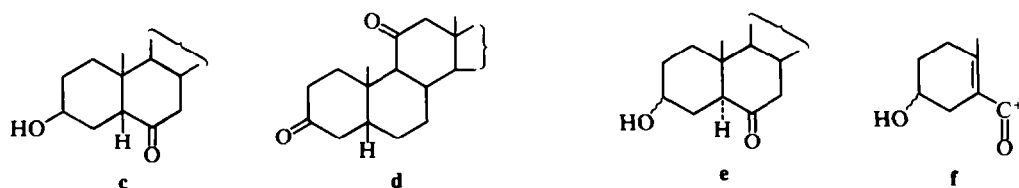


Abb 3.

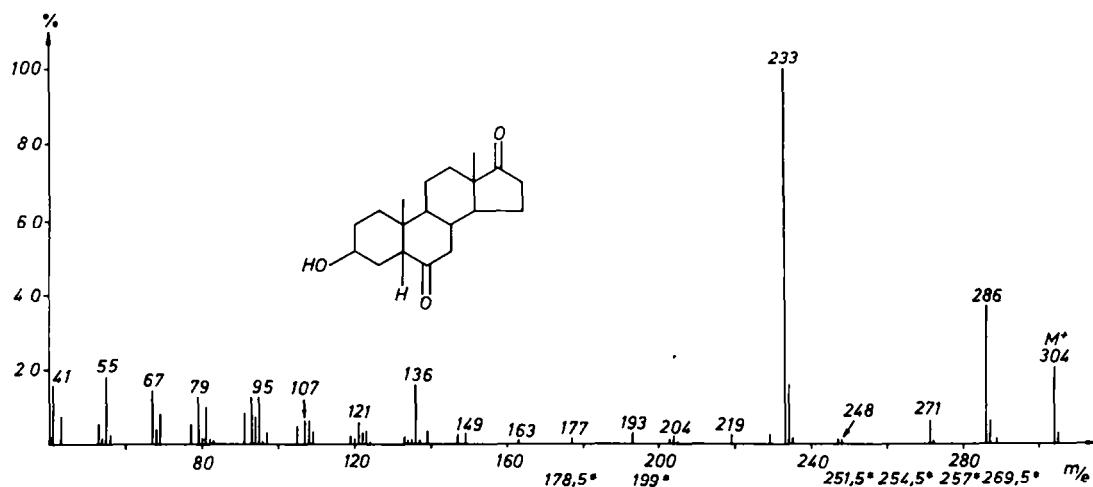


Abb 4.

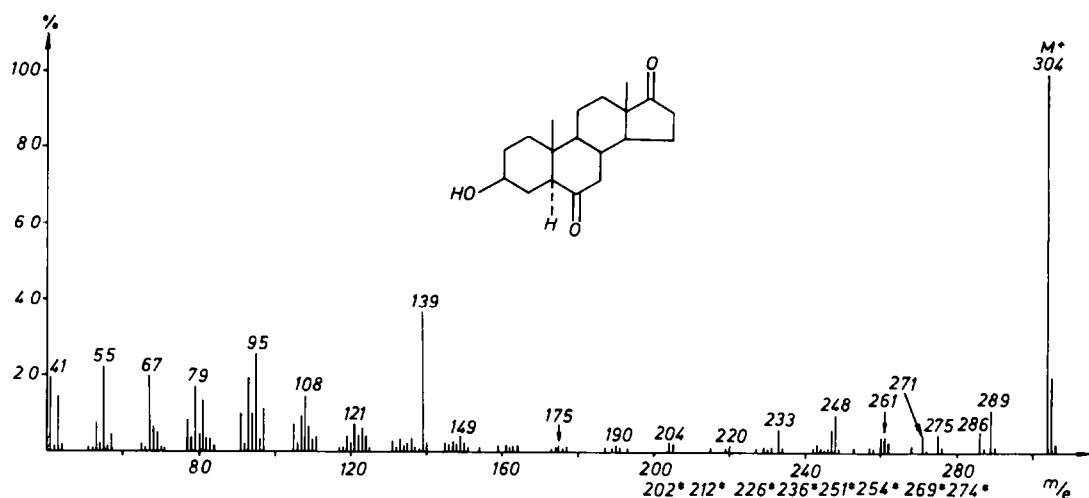


Abb 5.

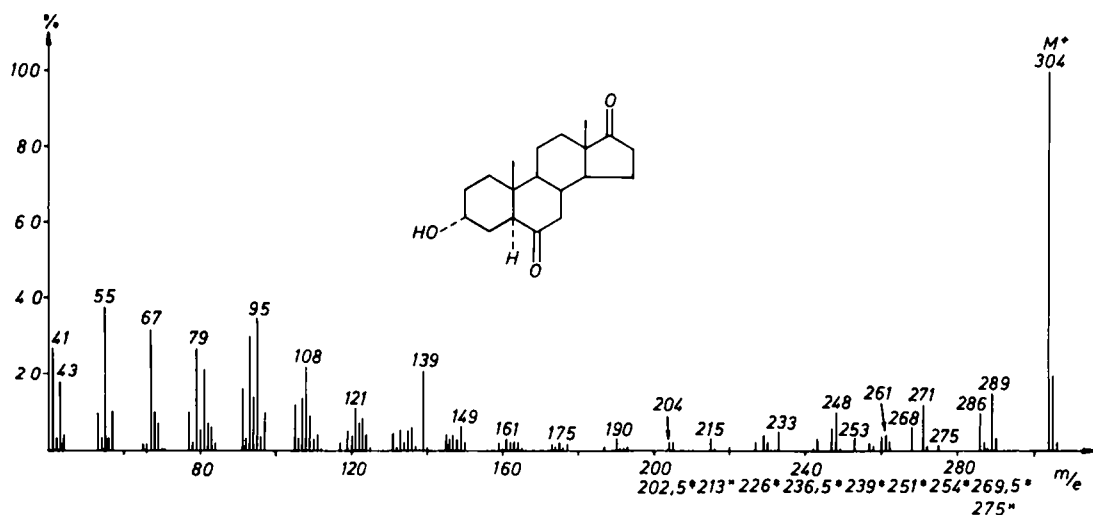


Abb 6.

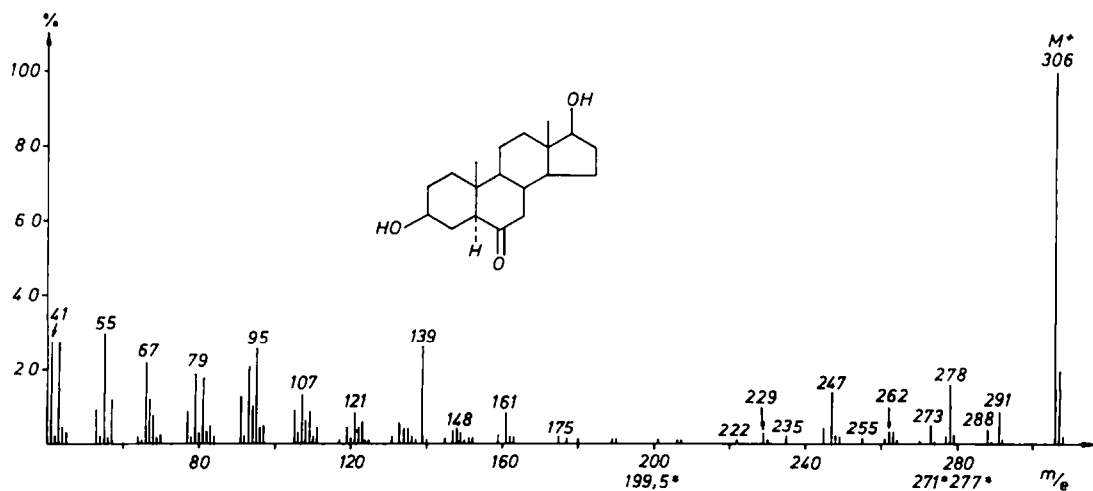


Abb 7.

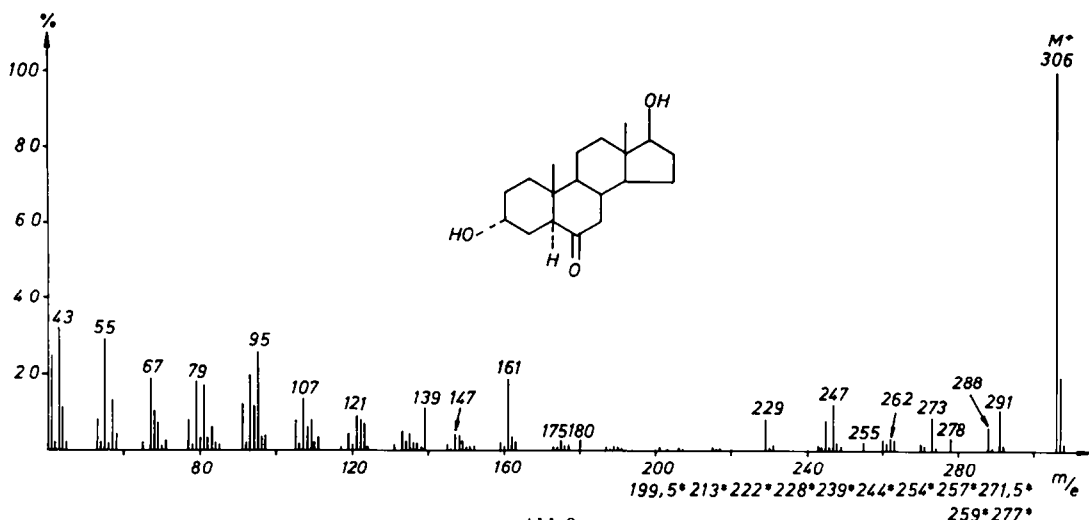


Abb. 8.

5, 6, 7 und 8 mit *trans*-Verknüpfung der Ringe A und B durch geringere Neigung zur Wasserabspaltung. Wenn die Ringe A und B *trans*-verknüpft sind und Position 17 eine Hydroxylgruppe trägt, wird C-6 als CO eliminiert, wie aus den Spektren von 2, 7 und 8 hervorgeht. Ist in Stellung 17 eine Ketogruppe, oder sind die Ringe A und B *cis*-verknüpft, treten andere Spaltungsreaktionen in den Vordergrund und eine CO-Abspaltung wird nicht mehr beobachtet. In den Spektren der 3-Hydroxy-androsterivate 3 bis 8 tritt das Ion der Masse 95 (C_7H_{11}) relativ intensiv auf.^{6,3} Es wird nach Abspaltung von Wasser aus den C-Atomen des A-Ringes und aus C-19 gebildet.

Spaltungsreaktionen, die den D-Ring betreffen

(a) *Verbindungen mit einer Carbonylfunktion in Position 17.* Bei 5 (Abb 5) und 6 (Abb 6) beeinflussen die Fragmentierungen des D-Ringes das Aussehen der Spektren nur wenig. Ein Ion der Masse 260, das aus dem Molekül durch Abspaltung von C-16 und C-17 als Acetaldehydenol entsteht, ist nicht sehr intensiv. Die Eliminierung der C-Atome 15–17 als $C_3H_5O^+$ (Ion bei M-57) und bevorzugt als C_3H_4O (Ion bei M-56) geben ebenfalls Hinweise auf das Vorhandensein einer Ketogruppe in Stellung 17. Das M-71-Ion in den Spektren von 5 und 6 entsteht wahrscheinlich durch Abspaltung eines Methylradikals aus dem M-56-Fragment und nicht durch Verlust von C-1 bis C-4 aus dem Ring A.

Da im Spektrum von 4 (Abb 4) die Fragmentierung des A-Ringes dominiert, kann die Substitution an C-17 nur schlecht erkannt werden. Die Abspaltung von C-15 bis C-17 als C_3H_4O -Partikel tritt zwar ein, das entsprechende Ion der Masse 248 zeigt aber nur sehr geringe Intensität. Die analoge Fragmentierung des Ions der Masse 233 führt zur Bildung

des Ions der Masse 177 ($C_{12}H_{17}O$). Die Verbindungen 4, 5 und 6 zeichnen sich durch Gegenwart eines Ions der Masse 108 (C_8H_{12}) aus, das auch in den Spektren der Androstan-3,6,17-trione auftritt.² Es sollte die C-Atome des C-Ringes und C-7 und C-18 enthalten.

(b) *Verbindungen mit einer 17 β -ständigen Hydroxylgruppe.* Aus den Androsterderivaten 1, 2, 7 und 8 wird ein $C_3H_5O^+$ -Radikal eliminiert, so dass M-59-Ionen auftreten, die auf die Gegenwart der Hydroxylgruppe in Position 17 hinweisen. Diese Abspaltung ist bei 3 wegen der intensiven Fragmentierung des A-Ringes stark unterdrückt. Bei den 3,17 β -Dihydroxy-5 α -androstan-6-onen 7 und 8 wird aus dem so entstandenen Bruchstück der Masse 247 noch ein Wassermolekül eliminiert. Bei 1 wird aus dem Fragment der Masse 208 der D-Ring im Zuge des üblichen Spaltprozesses abgebaut, so dass, wie bereits erwähnt, Ionen der Masse 164 entstehen.

In dem Massenspektrum von 8 fällt ein Ion der Masse 180 ($C_{11}H_{16}O_2$) auf, das bei 7 zwar auch, aber nur sehr schwach, vorkommt. Es tritt ebenfalls im Spektrum von 3 β -Hydroxy-5 α -cholestan-6-on auf.^{6,4} Das weist darauf hin, dass das Fragment die C-Atome der Ringe A und B umfasst. Bei allen 3 Verbindungen beobachtet man auch ein Ion der Masse 161 ($C_{11}H_{23}O$), das ebenfalls aus den C-Atomen des A- und B-Ringes besteht.

Unterscheidung der Isomeren

Die Isomeren, die sich nur durch die unterschiedliche Konfiguration der Hydroxylgruppe in Position 3 unterscheiden, das 3 β -Hydroxy-5 α -androstan-6,17-dion (5) (Abb 5) und sein 3 α -OH-Isomeres (6), das 3 β ,17 β -Dihydroxy-5 α -androstan-6-on (7) (Abb 7) und sein 3 α -OH-Isomeres (8), lassen sich nur durch die unterschiedliche Intensität einiger

Schlüsselionen unterscheiden: 5 und 6 unterscheiden sich in der Intensität der Ionen der Massen 139, 271 und 275.

Bei 7 und 8 kann die Lage der funktionellen Gruppen aus der unterschiedlichen Intensität der Ionen der Massen 139, 161 und 278 bestimmt werden.

EXPERIMENTELLER TEIL

1. Aufnahme der Massenspektren

Die Massenspektren wurden mit einem Varian-MAT CH 4-Massenspektrometer, versehen mit einer E-4 B-Ionenquelle, durch direkte Einführung der Probe in die Ionenquelle aufgenommen. Die Elektronenenergie betrug 70 eV, die Ionenquellentemperatur wurde zwischen 100 und 110° gehalten. Die Verdampfungstemperatur der Proben betrug 80 bis 95°. Die exakten Bruttoformeln wurden durch peak-matching bestimmt. Für die Ausführung dieser Messungen sind wir Dr. G. Remberg zu grossem Dank verpflichtet.

2. Ausgangsmaterialien

Alle hier beschriebenen Verbindungen wurden von 6 α - und 6 β -Hydroxytestosteron ausgehend synthetisiert. Der Schering AG, Berlin danken wir für die Überlassung dieser Steroide und für eine Vergleichsprobe von 17 β -Hydroxy-5 α -androstan-3,6-dion 2. Prof. Kirk vom Medical Research Council, London, hat uns eine Vergleichsprobe von 3 β -Hydroxy-5 α -androstan-6,17-dion (5) überlassen wofür wir auch an dieser Stelle bestens danken. Die Verbindungen 1, 3, 4, 6 und 8 wurden erstmals dargestellt.

3. Reinigung

Die Reaktionsprodukte wurden dünn-schichtchromatographisch gereinigt (Kieselgel HR der Fa. Merck). Teilweise war noch eine gaschromatographische Reinigung notwendig (Varian-Aerograph 1700, ausgestattet mit Flammenionisationsdetektor und Ganzglassystem). Die Proben wurden direkt auf die Säule gespritzt (1/4 Zoll, Chromosorb W-AW-DMCS 80–100 mesh; stationäre Phase: 3% OV 17; Säulentemperatur: bis zu 270°; Temperatur des Einspritzblocks und des Detektors: 280°. Trägergas N₂, 40 ml/Min.).

Alle Schmelzpunkte wurden auf dem Kofler-Block bestimmt und sind unkorrigiert.

17 β -Hydroxy-5 β -androstan-3,6-dion 1. 100 mg 6 β , 17 β -Dihydroxy-5 β -androstan-3-on wurden in 50 ml wasserfreiem Aceton gelöst. Der Lösung wurden 30 mg CrO₃ (fest) zugefügt, das durch Umschwenken in Lösung gebracht wurde. Dann wurde das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur im Dunkeln 6 Tage stehen gelassen. Das Fortschreiten der Reaktion wurde dünn-schichtchromatographisch überprüft, indem Proben aus dem Reaktionsgemisch direkt auf analytische DC-Platten aufgetragen wurden. Bei der Reaktion entstanden die Verbindungen 1, 5 β -Androstan 3,6,17-trion und das 6 β -Hydroxy-5 β -androstan-3,17-dion. 5 β -6-Keto-Steroide sind gegen Säuren und Basen empfindlich. Daher sind die hier entstehenden Verbindungen mit einer Ketogruppe in Position 6 durch ihre 5 α -Isomeren (Bis zu 10%) verunreinigt. 1 wurde durch zweifache Chromatographie von den Beimengungen befreit: Zuerst erfolgte eine präparative DC-Trennung auf einer Kieselgelplatte HR, Schichtdicke 1 mm, mit Hilfe der Stufentechnik. Laufmittelsystem: Benzol/Aceton 1. (85:15), 2. (75:25), 3. (65:35).

Die Anfärbung erfolgte wie auch bei allen weiteren Trennungen mit dem Sprühreagenz Anisaldehyd/Schwefelsäure.⁷ Das Ausgangsmaterial zeigte eine dunkelrote, alle anderen Verbindungen zeigten eine orange Farbe.

Produktzusammensetzung: 35% Androstan-3,6,17-trion, R_f -Wert: 0.61; 20% 17 β -Hydroxy-androstan-3,6-dion, R_f -Wert: 0.43; 7% 6 β -Hydroxy-androstan-3,17-dion, R_f -Wert: 0.38. Der Rest bestand aus nicht umgesetztem Ausgangsprodukt.

Anschliessend wurde 1 durch Säulenchromatographie an einer Mischung von Aktivkohle Darco G 60 und Celite 545 (Verhältnis 1:2) vom 5 α -Isomeren 2 getrennt.⁸ Elution mit Aceton: 18 mg 1, Smp. 178–182° (Aceton). Elution mit CH₂Cl₂: ca. 2 mg 2.

17 β -Hydroxy-5 α -androstan-3,6-dion (2). 6 α , 17 β -Dihydroxy-4-androsten-3-on wurde in Äthanol gelöst und zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 1 ml konz. HCl wurde noch 5 Min. am Rückfluss gekocht.⁹ Analytische DC zeigte, dass eine fast 100%ige Umlagerung zu 2 eingetreten war. Die Isolierung erfolgte durch präparative DC. Lösungsmittelgemisch: CHCl₃/Aceton (3:2), R_f -Wert: 0.63; Farbe: orange. Ausbeute: 88% von 2; Smp. 233–235° (Aceton).¹⁰

3 β ,17 β -Dihydroxy-5 β -androstan-6-on (3) und 3 β -Hydroxy-5 β -androstan-6,17-dion (4). 17 β -Hydroxy-5 β -androstan-3,6-dion 1 bzw. 5 β -Androstan-3,6,17-trion wurden in 10 ml MeOH gelöst und mit Raney-Nickel bei Raumtemperatur und 3,5 Atm H₂-Druck reduziert.^{11–13} Neben 95% der Verbindungen 3 bzw. 4 entstanden etwa 5% ihrer 3 α -Isomeren. Die Trennung gelang nur am Gaschromatographen.

Um einen Überschuss an 3 α ,17 β -Dihydroxy-5 β -androstan-6-on bzw. 3 α -Hydroxy-5 β -androstan-6,17-dion zu erhalten, wurde mit NaBH₄ bei 0°C reduziert.^{14,15} Zur Reinigung musste zweimal am Gaschromatographen getrennt werden. Dabei wurden die Substanzen z.T. wieder oxidiert, z.T. fand auch eine Umlagerung in die 5 α -Isomeren statt. Daher konnten die Verbindungen 3 α ,17 β -Dihydroxy-5 β -androstan-6-on und 3 α -Hydroxy-5 β -androstan-6,17-dion nicht rein erhalten werden.

3 α -Hydroxy-5 α -androstan-6,17-dion (6) und 3 β -Hydroxy-5 α -androstan-6,17-dion 5-6 β ,17 β -Dihydroxy-5 α -androstan-3-on wurde mit Jones-Reagenz (eingestelltes CrO₃/H₂SO₄-Reagenz) eine Stunde bei Raumtemperatur zu 5 α -Androstan-3,6,17-trion oxidiert.^{16,17} Die Reinigung erfolgte durch präparative DC. Lösungsmittelsystem: CHCl₃/Äther/Methanol (70:25:5)

R_f -Wert Farbe Substanz

0.55 orange 5 α -Androstan-3,6,17-trion

0.37 orange 17 β -Hydroxy-5 α -androstan-3,6-dion 2

0.23 orange 6 β ,17 β -Dihydroxy-5 α -androstan-3-on.

5 α -Androstan-3,6,17-trion wurde mit Raney-Nickel wie bei 3 reduziert; man erhielt in 95%iger Ausbeute 5. Die DC-Trennung erfolgte wie unten bei 6 beschrieben. Smp. von 5 185–187°C (CHCl₃).¹⁸

100 mg 5 α -Androstan-3,6,17-trion wurden in 3.5 ml wässrigem 90%igen Isopropanol gelöst. Nach Zugabe von 5 mg H₂IrCl₆ und 200 mg Trimethylphosphit (Henbest-Reagenz) wurde 3 Tage am Rückfluss erhitzt.^{19,20} Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt, in Wasser gegossen und mehrmals mit Äther-Benzol extrahiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde mit Hilfe der DC-Stufentechnik in Benzol/Aceton 1. (80:20), 2. (70:30); und 3. (60:40) getrennt. R_f -Werte: 6 0.47; 5 0.43; Farbe: beide hellrot. Ausbeute: 3 α -Isomeres 6 zu 70%, 5 zu 11%.

der Rest sind Eliminierungs- und Verätherungsprodukte Smp. von 6 200–204° (CHCl₃).

3 β ,17 β -Dihydroxy-5 α -androstan-6-on **7** und 3 α ,17 β -Dihydroxy-5 α -androstan-6-on **8**. **2** wurde mit Raney-Ni (s.o.) zu **7** reduziert. Ausbeute: 95% Smp. 207–209° (Essigester).²¹ **2** wurde mit Henbest-Reagenz 3 Tage reduziert. Aufarbeitung wie bei **6**. Ausbeute 3 α -Isomeres **8** 70%, **7** 11%. Smp. 224–227° (Aceton).

Die Rohprodukte von **7** und **8** wurden durch präparative DC nach der Stufentechnik gereinigt. Lösungsmittelgemisch: Benzol/Aceton 1. (80:20), 2. (70:30), 3. (65:35), 4. (60:40). R_F-Werte: 7 0.47; 8 0.55; Farbe: beide hellrot.

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

LITERATUR

- ¹I. Mitt.: F. J. Hammerschmidt und G. Spiteller, *Tetrahedron*, **29**, 2465 (1973)
- ²H. Obermann, M. Spiteller-Friedmann und G. Spiteller, *Chem. Ber.* **103**, 1497 (1970)
- ³F. Cleve, G. A. Hoyer, K. Kieslich und H. Wiegand, *Ibid.* **105**, 658 (1972)
- ⁴H. Obermann, M. Spiteller-Friedmann und G. Spiteller, *Tetrahedron* **27**, 1737 (1971)
- ⁵M. Spiteller-Friedmann und G. Spiteller, *Fortschr. chem. Forsch.* **12**, 440 (1969)
- ⁶Göttinger Spektrenkartei (a) G 6523, (b) G 4532.
- ⁷K. Randerath: *Dünnschichtchromatographie*, S. 109. Verlag Chemie, Weinheim 1962
- ⁸Upjohn Co. C.A. **50**, 4244i; Brit. Pat. 722,364
- ⁹L. F. Fieser, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 4377 (1953)
- ¹⁰G. Rosenkranz, M. Velasco und F. Sondheimer, *Ibid.* **76**, 5024 (1954)
- ¹¹G. Rosenkranz, J. Pataki und C. Djerassi, *C. A.* **52**, 2107 b (1958); D. B. P. 927,030
- ¹²C. Djerassi, O. Mancera, J. Romo und G. Rosenkranz, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 3505 (1953)
- ¹³Upjohn Co. C. A. **50**, 4244 g (1956); Brit. 723,189
- ¹⁴E. Elisberg, H. Vanderhaeghe und T. F. Gallagher, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 2814 (1952)
- ¹⁵A. H. Soloway, A. S. Deutsch und T. F. Gallagher *Ibid.* **75**, 2356 (1953)
- ¹⁶K. Bowden, J. M. Heilbron, E. R. H. Jones und B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **39**, (1946)
- ¹⁷J. E. Bush: *The Chromatography of Steroids*, S. 363, Pergamon Press, Oxford 1961
- ¹⁸H. Carpio, A. Cruz Bazan, M. G. Teran Medina und J. A. Edwards, *J. Org. Chem.* **30**, 4154 (1965)
- ¹⁹P. A. Browne und D. N. Kirk, *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 1653
- ²⁰Y. M. Y. Haddad, H. B. Henbest, J. Husbands und T. R. B. Mitchell, *Proc. Chem. Soc.* 361 (1964)
- ²¹G. A. Boswell jr. *J. Org. Chem.* **33**, 3699 (1968)